

VITATOPS - UNE ÉTUDE DE VITAMINES POUR LA PRÉVENTION D'ATTAQUES

OBJECTIF

L'objectif fondamental de l'étude VITATOPS est de déterminer si, en plus des meilleures pratiques de gestion médicale et opératoire, la consommation de compléments vitaminés (2 mg de folates, 25 mg de vitamines B6, 500 µg de vitamines B12) réduit les risques combinés d'attaques répétées, d'infarctus du myocarde et de décès vasculaire chez les patients qui ont été victimes d'une attaque récente ou d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les événements secondaires sont l'AIT, la sénilité et la dépression.

CONTEXTE

L'accident vasculaire cérébral est un problème majeur de santé publique.

L'attaque est un fardeau substantiel pour les malades, pour ceux qui s'occupent d'eux et pour la société. C'est le troisième facteur de mortalité et la cause la plus importante d'invalidité physique à long terme dans les pays développés. Les stratégies les plus efficaces pour la prévention d'attaques sont celles qui modifient avec succès les plus importants facteurs de risque. Ces stratégies consistent à contrôler la pression artérielle et le taux de cholestérol dans le sang, l'abandon du tabac ainsi que la thérapie antithrombotique et, pour certains malades, l'opération de la carotide. Toutefois, les malades ayant survécu à une attaque courent toujours un risque accru significatif d'une attaque récurrente ou d'un événement vasculaire malgré les meilleurs traitements médicaux ou chirurgicaux (1).

Les stratégies courantes pour la prévention d'attaques secondaires ne sont pas complètement efficaces car elles ne traitent pas toutes les causes. A présent, seulement deux tiers environ des attaques dans les pays développés peuvent être attribuées à des facteurs de risque génétiques ou environnementaux connus (2). De nombreuses preuves indiquent qu'un des facteurs de risque d'attaque méconnu, et couramment non traité, est l'homocystéine plasmatique (ou sérique) totale (tHcy).

Les preuves épidémiologiques

Les accidents vasculaires athérombotiques ont été liés à des niveaux élevés de tHcy chez des malades affectés de différents types d'homocystinurie depuis 1969. Toutefois, ce n'est qu'à partir de 1976 qu'une étude contrôlée démontra un lien clair entre un taux de tHcy modérément élevé et la maladie athérosclérotique (3).

L'accident vasculaire cérébral

Une revue publiée en 1995 (4) identifia dix études d'observations épidémiologiques concernant 850 patients ayant souffert d'une attaque (ischémique ou hémorragique) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) du cerveau. Une analyse combinée de ces études a démontré que le risque relatif conféré par une augmentation de 5 µmoles/ L du taux d'homocystéine plasmatique totale était de 1,5 (intervalle de confiance à 95%: 1,3 à 1,9).

Depuis la publication de ces méta-analyses, il y a eu plusieurs autres études qui ont examiné le rôle de l'homocystéine plasmatique totale dans les maladies vasculaires et l'accident vasculaire cérébral. Les études de cohortes prospectives, telle que la Recherche Britannique Régionale pour le Cœur [British Regional Heart Study], ont démontré une forte connexion significative graduée entre l'homocystéine plasmatique totale et l'accident vasculaire cérébral en tenant compte de l'âge, de la classe sociale et des facteurs de risques conventionnels provoquant des attaques (5). Des études de contrôle, comme le Projet Européen d'Action Concertée [the European Concerted Action Project] (6), comprenant 750 malades affectés de maladies artérielles vasculaires et un groupe de référence de 800 sujets, ont observé un lien entre la tHcy et les maladies cérébrovasculaires, ce lien étant indépendant des autres facteurs connus de risque d'accident vasculaire cérébral.

La cardiopathie coronarienne

L'étude systématique la plus récente de tHcy et de risque de cardiopathie coronarienne, visant un total de 1000 cas, démontra un odds ratio de 1,3 (1,1-1,5) pour une augmentation de 5 µmoles/ L dans l'homocystéine plasmatique (7).

La réduction du taux d'homocystéine plasmatique grâce aux multi-vitamines

Le traitement utilisé pour réduire l'homocystéine agit de deux façons: en favorisant la clairance de l'homocystéine par trans-sulfuration ou en facilitant la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Sur la base d'une méta-analyse de 12 essais, la Collaboration des Chercheurs pour la Réduction d'Homocystéine [Homocystéine Lowering Trialists' Collaboration, HLTC] a déduit que la consommation quotidienne de 0,5 à 5,0 mg de folate et de 0,5 mg de vitamine B12 entraînerait la réduction du taux d'homocystéine dans le sang d'environ un quart à un tiers, indépendamment du niveau de base (8). En considérant que la concentration médiane de tHcy avant traitement était de 11,8 µmoles/ L, les compléments vitaminés réduiraient la concentration de tHcy dans le sang de 3,0 à 3,5 µmoles/ L. Sur la base de la méta-analyse d'études d'observation des risques de tHcy et de maladie vasculaire par Boushey et autres (4), ceci réduirait les risques de maladies vasculaires de 30 à 40%.

La HLTC n'a pas découvert d'autres réductions dans le niveau de tHcy en utilisant des vitamines B6 (dose moyenne de 16,5 mg/ jour) (8). Cependant, le traitement exclusif aux vitamines B6 a aidé 50% d'un groupe de patients avec des maladies vasculaires à réagir positivement à la consommation de méthionine. Le reste des patients a réagi lorsque la folate a été ajoutée (9). Des études diverses ont utilisé des doses de vitamine B6 allant de 10 à 250 mg/ jour sans obtenir de preuve irréfutable de meilleure efficacité avec des doses plus élevées dans cette fourchette (9-12).

En considérant tous les résultats, le régime de réduction d'homocystéine optimal semble être une combinaison de folate et de vitamine B6 et B12. Pour maximiser le potentiel de réduction d'homocystéine dans notre étude, nous avons choisi de traiter des malades avec une combinaison de 2 mg de folate, 25 mg de vitamine B6 et 500 µg de vitamine B12 quotidiennement. Des doses plus élevées de vitamine B6 seront évitées car il y a eu des incidents isolés de neuropathie avec des doses aussi réduites

que 200 mg/ jour. Comme 1 à 3% des vitamines orales B12 sont absorbées par simple diffusion (13), l'addition de 500 µg/ jour de vitamine B12 rectifiera la majorité des cas de déficience subclinique de vitamines B12. Par conséquent, la possibilité de folate masquant l'apparition d'une déficience clinique en vitamine B12 sera réduite.

Résumé

De nombreux résultats épidémiologiques démontrent de façon claire et consistante un lien entre un taux croissant de tHcy et un risque croissant de maladie vasculaire. Bien qu'il n'y ait pas de consistance complète sur l'ensemble des études, la tendance générale est claire, en dépit de différences dans la conception des études, la puissance des statistiques et les effets du hasard. Il est possible que la prépondérance des études publiées et démontrant un lien positif soit une indication d'un biais dans la publication des résultats. Une explication plus plausible serait que les inconsistances soient une indication d'études faussement négatives dues aux insuffisances dans leur conception, au manque de puissance statistique ou aux effets du hasard. En bref, nous avons des preuves épidémiologiques valides confirmant l'existence d'une relation indépendante, consistante et liée à la dose, entre les niveaux de tHcy plasmatique et la morbidité et mortalité causées par les maladies vasculaires (attaque, infarctus du myocarde et maladies périphériques vasculaires). Toutefois, une expérience réelle (un essai clinique randomisé du type que nous proposons d'entreprendre) fournirait la meilleure preuve d'un lien et d'une cause à effet entre les taux de tHcy plasmatique et le développement de maladies vasculaires (8, 14). Une politique de traitement de patients à risque de maladie vasculaire avec une thérapie de multi-vitamines ne peut être considérée tant que les preuves d'un test randomisé en double-aveugle ne sont pas disponibles.

Statistiquement, la façon la plus efficace de mener une telle expérience est de sélectionner une population à haut risque absolu. Il est bien connu que les personnes ayant survécu à une attaque courent un risque très élevé d'incidents coronaires aussi bien que d'autres incidents cérébrovasculaires par rapport à la population générale (1). Ainsi, ces personnes représentent une population idéale pour tester l'hypothèse liant le tHcy aux maladies vasculaires. Comme le niveau de tHcy est un facteur de **risque gradué** pour les maladies vasculaires, nous avons choisi de faire une distribution randomisée, soit de vitamines soit de placebos, à tous les malades ayant survécu à une attaque, quel que soit leur niveau de base de tHcy plasmatique. Une telle approche généralisée permettra d'utiliser les résultats de cette étude sur une grande échelle. Nous proposons de mener des tests de maximum de vraisemblance et des mesures détaillées des niveaux de vitamines et de tHcy mesurés au point de base et à intervalles donnés dans le sous-groupe de malades recrutés de l'Hôpital Royal Perth [Royal Perth Hospital] en Australie. Ces tests nous permettront d'identifier des sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier de la thérapie de multi-vitamines.

PLAN DE RECHERCHE

La recherche VITATOPS, effectuée dans des centres multiples, est une étude randomisée en double aveugle contre placebo et ayant trait à la prévention secondaire d'accidents vasculaires chez les patients ayant souffert récemment d'une attaque ou d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les malades éligibles sont randomisés en double aveugle pour recevoir, soit un comprimé de multi-vitamines (2 mg de folate, 25 mg de B6, 500 µg de B12) soit un comprimé de placebo chaque jour.

L'étude sera menée sur une période de cinq années, les patients y participeront individuellement pour une période d'une à cinq années. Au total, 8000 malades seront sélectionnés, 1250 d'entre eux seront randomisés au hasard en l'an 2000, 3000 en l'an 2001, 5000 d'ici la fin de l'an 2002 et 8000 en 2003. Un comité de suivi indépendant évaluant les données fera des analyses intérimaires après un suivi de 12 mois post-randomisation pour 1500 et 3000 malades. Le comité avisera les chercheurs si le recrutement peut se poursuivre ou si au contraire l'étude doit être annulée en fonction de critères statistiques sur les déviations acceptables de l'hypothèse zéro.

Recrutement et randomisation

Tous les patients consultant l'un des neurologues ou l'un des généralistes, participant à l'étude, dans un délai de sept mois d'une attaque ischémique ou d'une AIT (oeil ou cerveau) sont éligibles pour ce projet de recherche. Les critères d'exclusion sont: consommation d'acide folique ou de vitamine B6 sur prescription médicale, usage de compléments vitaminés contenant de l'acide folique ou des vitamines B6 ou B12, traitement à base de methotrexate pour toute raison, grossesse ou risque potentiel de grossesse en fonction de l'âge, espérance de vie limitée.

Médicaments pour l'étude:

Les comprimés actifs contiennent une dose quotidienne combinée de 2 mg de folate, 25 mg de B6 et 500 µg de B12. Les comprimés de placebo ont la même apparence, goût et consistance que les comprimés réels.

Randomisation et provision de médicaments pour l'étude

Nous avons préparé des codes de randomisation stratifiés en blocs permutés aléatoires par hôpital. La randomisation se fait au moyen d'un service téléphonique central opérant 24 heures par jour ou par l'intermédiaire d'un site Web interactif ([http:// vitatops.highway1.com.au](http://vitatops.highway1.com.au)), ce qui permettra un contrôle d'éligibilité final avant la randomisation. Après que le chercheur ait fourni les données de base, le service de randomisation attribue au malade un numéro de référence correspondant à un paquet de médicaments provenant du stock issu de l'hôpital qui est inscrit sur la fiche d'inscription. D'autres stocks de médicaments seront fournis par la suite, au moment des rendez-vous de suivi après six mois. Les médicaments de recherche seront abandonnés à la demande du patient ou si le traitement n'est pas suivi en conformité avec les critères d'étude. De plus, les médicaments seront également abandonnés en cas d'incident sérieux.

Suivi

Le suivi s'effectuera à intervalles de 3 et 6 mois à compter du début de la recherche, ensuite des visites semestrielles seront menées. A chaque suivi, des données sont rassemblées en fonction des variables suivantes: événements majeurs, incidents indésirables, usage de vitamines et observance thérapeutique des médicaments, mesures de prévention de deuxième attaque, opération cardiovasculaire ou angioplastie.

Les événements secondaires sont l'AIT, la dépression, la sénilité et l'amputation de la jambe en raison de maladie artérielle périphérique.

Événements d'étude

L'événement primaire est une chaîne d'incidents - attaque, infarctus du myocarde ou décès résultant d'une cause vasculaire - peu importe dans quel ordre. Chaque événement sera vérifié par un comité de contrôle clos et séparé.

Événements indésirables

S'il y a suspicion clinique de neuropathie, des tests aux vitamines B6 et B12 sont recommandés. Sinon, le malade sera supervisé à la discrétion du chercheur responsable. Si les médicaments de recherche sont soupçonnés d'avoir contribué au développement de la neuropathie, ils seront abandonnés. Tout événement indésirable sera enregistré sur un formulaire séparé et intitulé "Événements majeurs et indésirables" et envoyé au bureau de recherche. Tous les événements indésirables seront revus par un comité de sécurité ouvert qui présentera son rapport au comité de direction.

Considérations éthiques

Déclaration d'Helsinki

Cette étude sera menée conformément à la Déclaration d'Helsinki.

Consentement éclairé

Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, les patients seront invités à exprimer leur consentement par écrit, en conformité avec le règlement du Comité de suivi institutionnel local d'éthique [Local Institutional Ethics Review Committee] de chaque centre participant au projet.

Confidentialité

Les informations sur les patients ainsi que les résultats de tous les tests resteront confidentiels et les données seront gardées sous clé lorsqu'elles ne seront pas utilisées.

Abandon des médicaments de recherche

Les médicaments de recherche seront abandonnés à la demande du patient. De plus, les médicaments seront également abandonnés en cas d'événement indésirable sérieux. Toutefois, ces malades devraient être suivis en cas d'événement ou de décès pour quelque cause que ce soit.

Considérations statistiques

Notre analyse du volume d'échantillons a été basée sur un taux prévu de 8% par an d'incidence de l'événement primaire dans le groupe traité au placebo, une augmentation du nombre de patients sur une période de 4 ans, des groupes d'intervention et des groupes traités au placebo de dimensions égales, un suivi

minimum d'un an pour le dernier patient randomisé, un taux d'erreur de type I de 5% et un taux d'erreur de type II de 20%. En supposant un suivi moyen de 2 ans, un échantillon de 3982 patients serait requis dans chaque groupe. Nous avons prévu un échantillon cible de 8000 patients. Nous estimons que 1250 malades seront randomisés en 2000, 3000 patients auront été randomisés à la fin de 2001, 5000 autres d'ici la fin 2002 et 8000 d'ici fin 2003.

Analyse finale

L'analyse finale comparera l'incidence de l'événement primaire entre le groupe traité aux vitamines et le groupe recevant des placebos. Deux stratégies d'analyse seront employées: une analyse basée sur l'intention de traitement et une analyse basée sur un traitement réel. L'analyse primaire sera basée sur une intention de traitement. Les événements durant un traitement réel seront inclus uniquement s'ils se produisent dans un délai de 28 jours à compter de l'abandon des médicaments. Les courbes de Kaplan-Meier seront utilisées pour une comparaison graphique de la survie sans attaques, sans infarctus du myocarde ou sans décès vasculaire, et seront comparées en utilisant un test de Mantel-Haenszel bilatéral. Les modèles de régression à effet proportionnel de Cox seront utilisés pour tenir compte des différences dans les variables pronostiques.

Pour identifier les sous-groupes de malades courant le plus de risques d'accidents vasculaires récurrents et pour identifier ceux qui bénéficieront le plus d'une thérapie de réduction d'homocystéine, les analyses de sous-groupes suivantes sont prévues (l'événement primaire de l'étude étant le facteur dépendant variable): âge, sexe, ethnicité, syndrome clinique, pathologie (AIT, attaque ischémique, attaque hémorragique), pathogenèse (grand vaisseau, petit vaisseau, embolique, hémorragie intracérébrale primaire), sévérité de l'attaque (Score Handicap d'Oxford ≤ 2 , ≥ 3) et génotype de la méthylènetetrahydrofolate réductase (MTHFR).

Les données provenant du sous-groupe de patients recrutés de l'Hôpital Royal Perth [Royal Perth Hospital] en Australie seront examinées pour déterminer la relation entre l'impact du traitement et le niveau de tHcy au point de base. Toutefois, ces études détaillées sont trop coûteuses et compliquées pour être entreprises pour tous les malades considérés éligibles pour l'étude VITATOPS. Leur inclusion dans le protocole découragerait la participation à l'étude (15). De plus, leur utilisation pour sélectionner les patients pour traitement dès le début limiterait l'application générale potentielle d'un résultat positif de l'essai.

Le bureau d'étude a été établi dans le centre AVC [Stroke Unit] à l'Hôpital Royal Perth en Australie. Un fabricant pharmaceutique australien réputé a fourni des comprimés actifs et des placebos au goût et à l'apparence identique. Un seul neurologue ou généraliste a été nommé responsable de l'organisation du projet VITATOPS dans chaque centre, et ceci dans le but de maintenir un canal de communication clair et uniforme entre les hôpitaux participant au projet et le bureau d'étude.

REFERENCES

1. Comité de suivi de Caprie. Une étude de clopidogrel randomisée et fermée comparée à l'aspirine donnée aux patients à risque d'accidents ischémiques. *Lancet* 1996;348:1329-39.
2. Whisnant J. Modélisation des facteurs d'attaque ischémique. The Willis Lecture. *Stroke* 1997;28:1839-43.
3. Wilcken D, Wilcken B. La pathogenèse de la maladie artérielle coronaire. La possibilité d'un rôle pour le métabolisme de méthionine. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS. Une étude quantitative d'homocystéine plasmatique comme facteur de risque de maladie vasculaire. *Journal de l'Association Médicale Américaine* 1995;274:1049-57.
5. Perry IJ, Refsum H, Morris RW. Etude prospective de concentration d'homocystéine sérique et risque d'attaque chez les hommes britanniques atteignant la cinquantaine. *Lancet* 1995;346:1395-8.
6. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Le Projet Européen d'Action Concertée. L'homocystéine plasmatique, un facteur de risque de maladie vasculaire. *JAMA* 1997;277:1775-81.
7. Danesh J, Lewington S. Homocystéine plasmatique et maladie cardiaque coronaire: révision systématique de publications d'études épidémiologiques. *Journal de Risque Cardiovasculaire* 1998;5:229-32.
8. Collaboration de Chercheurs pour la Réduction d'Homocystéine. Réduction d'homocystéine dans le sang grâce aux suppléments contenant de l'acide folique: meta-analyse d'étude randomisée. *BMJ* 1998;316:894-8.
9. Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ. Traitement de l'hyperhomocystéinémie modérée chez les patients atteints de maladie vasculaire. *Arteriosclerose, thrombose et biologie vasculaire* 1994;14:465-70.
10. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I. Déterminants et réaction aux vitamines de l'hyperhomocystéinémie intermédiaire (≥ 40 micromoles/litre). L'étude Hordaland sur l'homocystéine. *Journal of Clinical Investigation* 1996;98:2174-83.
11. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamine B-12, vitamine B-6 et le point sur les folates nutritionnels chez les hommes atteints d'hyperhomocystéinémie. *Journal Américain de Nutrition Clinique* 1993;57:47-53.
12. van den Berg M, Franken DG, Boers GHJ. Thérapie combinée de vitamines B6 et de folates chez de jeunes patients atteints d'artériosclérose et d'hyperhomocystéinémie. *Journal de Chirurgie Vasculaire* 1994;20:933-40.
13. Savage DG, Lindenbaum J. Interactions Folate-cobalamine. Dans: Bailey LB, ed. *Folate en santé et maladie*. New York NY: Marcel Dekker Inc, 1995:285.
14. Graham I. Attaques cardiaques et homocystéine. *Journal Médical Britannique* 1996;313:1419-20.
15. Yusuf S, Collins R, Peto R. Pourquoi avons nous besoin de grandes et simple études randomisées? *Stats Med* 1984;3(409-20).