

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

Mise à jour 2008 sur la protection vasculaire : l'étude ONTARGET

Par BETH L. ABRAMSON, M.D., FRCPC, FACC

Le système rénine-angiotensine-aldéostérone (SRAA) est un système hormonal qui régule la tension artérielle (TA) et la balance hydrique ; il constitue un domaine d'intérêt important pour la recherche sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV). Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences Scientifiques*, nous examinons le concept de la protection vasculaire par le biais du blocage du système rénine-angiotensine (SRA), ainsi que les données issues des études cliniques réalisées jusqu'à présent à l'appui de ce concept. En outre, nous examinons les résultats et les implications cliniques de l'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) menée auprès de patients présentant un risque CV, en orientant notre examen sur le blocage du SRA.

Mécanistiquement, l'angiotensine II, le principal médiateur du SRAA, joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'hypertension. Le SRAA déclenche une cascade de réactions enzymatiques, par lesquelles la rénine agit sur l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I. L'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui contribue à la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs. Les inhibiteurs de l'ECA (IECA) étaient la première classe de médicaments à avoir une action sur ce système neurohormonal en empêchant la formation de l'angiotensine II. Cependant, d'autres voies faisant intervenir d'autres enzymes, telles que la chymase ou l'endopeptidase, participent également à la synthèse de l'angiotensine II. Ainsi, le rôle clinique réel de ces enzymes dans la formation de l'angiotensine II doit être clarifié. L'inhibition de l'ECA entraîne une augmentation du taux de bradykinine, qui serait à l'origine de certains effets bénéfiques et effets secondaires (tels que l'angio-œdème et la toux) des IECA (figure 1). Les IECA réduisent les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde (IM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'insuffisance cardiaque (IC) parmi les patients ayant des antécédents de maladie vasculaire seulement^{1,2}, de diabète à haut risque³, d'insuffisance cardiaque congestive (ICC)⁴⁻⁶ ou de dysfonction du ventricule gauche (VG)⁷. En outre, il a été démontré que les IECA ont eu des effets protecteurs vasculaires chez des patients atteints de maladie coronarienne dont la fonction du VG était préservée⁸.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) constituent une autre classe d'antihypertenseurs. Les ARA sont un outil thérapeutique spécifique qui antagonise le SRAA par le blocage sélectif des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, inhibant ainsi les effets de l'angiotensine II. Étant donné que les ARA se lient directement aux récepteurs AT₁, plutôt que d'inhiber la formation de l'angiotensine II, ils interfèrent sélectivement avec les effets de ce vasoconstricteur puissant, quelles que soient les voies multiples intervenant dans sa production.

Chez les patients atteints d'IC, le taux d'angiotensine II peut augmenter et les symptômes peuvent s'aggraver, malgré l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation d'un ARA chez des patients ayant une fraction d'éjection basse et souffrant d'IC, qui ne pouvaient pas tolérer un IECA ou en recevaient déjà un, a réduit le taux de mortalité ou d'hospitalisation pour IC^{9,10}. Les ARA ont été étudiés dans d'autres populations également. Chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie du VG, les ARA ont réduit les événements vasculaires comparativement aux bêta-bloquants. Théoriquement, les ARA devraient entraîner moins d'effets secondaires, mais ils devraient montrer une efficacité similaire dans la protection CV comparativement aux IECA. Cependant, les raisons pour lesquelles ces médicaments ont des effets bénéfiques chez les êtres humains dont la fonction du VG est intacte sont complexes et doivent être démontrées dans des études cliniques. En outre, il existe de plus en plus de données dans la littérature sur les patients atteints de maladie rénale démontrant qu'un blocage plus complet du SRAA pourrait être bénéfique, soit en utilisant des IECA et des ARA en association, soit à de très fortes doses. Cependant, la plupart des études réalisées jusqu'à présent n'ont pas examiné le paramètre dur qu'est la mortalité et la plupart n'ont pas tenu compte des patients cardiaques. Elles étaient plutôt axées sur la population importante, mais spécifique, présentant une dysfonction rénale sévère.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Kamran Ahmad, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
Neil Fam, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

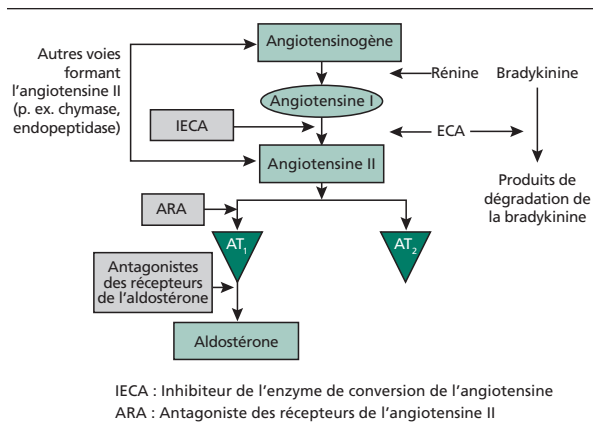


Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



Figure 1 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone



Étant donné que les IECA entraînent des effets secondaires, il est important de reconnaître qu'un ARA pourrait être utilisé comme alternative pour la « protection vasculaire », c'est-à-dire chez les patients qui ne présentent pas de dysfonction du VG ni d'hypertension, chez qui les IECA ont démontré des bénéfices. Malgré les pratiques variables observées jusqu'à présent, le rôle des ARA comme alternative aux IECA ou en association avec ces médicaments pour prévenir les événements CV négatifs, n'a pas été clarifié.

ONTARGET

L'étude ONTARGET¹¹ examinait la question importante du rôle des ARA, à savoir ont-ils des effets protecteurs vasculaires chez les patients dont la fonction systolique est préservée ? En outre, cette étude visait à déterminer si un blocage plus complet du SRAA, avec un IECA et un ARA chez des patients dont la fonction systolique était normale, est supérieur à l'utilisation d'un IECA seul. Plus précisément, les chercheurs de l'étude ONTARGET ont évalué si l'ARA telmisartan n'était pas inférieur à l'IECA ramipril et si l'association des deux médicaments était supérieure au ramipril seul dans la prévention des événements vasculaires chez des patients à haut risque, qui souffraient d'une MCV ou de diabète sucré, mais qui n'étaient pas atteints d'insuffisance cardiaque.

Les principaux objectifs de l'étude ONTARGET étaient de déterminer l'efficacité de 80 mg de telmisartan par jour, comparativement à 10 mg de ramipril par jour. Dans cette étude de « non-infériorité », on a cherché à répondre à la question clinique de savoir si le telmisartan était « similaire » au ramipril et à déterminer l'efficacité de l'association comparativement au ramipril seul. Le paramètre primaire était un paramètre composé dur comprenant la mort de causes CV, l'IM, l'AVC ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le principal paramètre secondaire était un paramètre composé comprenant la mort de causes CV, l'IM ou l'AVC, i.e. le paramètre primaire dans l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)¹. D'autres paramètres secondaires étaient l'IC d'apparition nouvelle, le diabète sucré, la fibrillation auriculaire, la démence ou le déclin cognitif, la néphropathie et les interventions de revascularisation. D'autres paramètres étaient la mort de toutes causes ou de causes non CV, l'angine, l'ischémie cérébrale transitoire, le développement d'une hypertrophie de VG, les complications microvasculaires du

diabète, les variations de la tension artérielle (TA) ou de l'indice cheville/bras, et les cancers d'apparition nouvelle.

Population de patients

La population de patients était similaire à celle de l'étude HOPE, sauf que les patients diabétiques étaient « plus malades », i.e. la présence de lésions des organes cibles était un critère pour être admis dans l'étude (une population enrichie). Par opposition, dans l'étude HOPE, les patients atteints de diabète sucré devaient présenter des facteurs de risque, mais pas nécessairement des lésions des organes cibles. Les critères d'inclusion étaient essentiellement la sélection de patients âgés de ≥ 55 ans présentant une maladie des artères coronaires, une maladie des artères périphériques, une maladie cérébro-vasculaire ou un diabète sucré associé à un risque élevé avec des signes de lésions des organes cibles. Les patients étaient exclus s'ils ne pouvaient pas arrêter de prendre leur médicament, s'ils présentaient une hypersensibilité ou une intolérance aux IECA ou aux ARA, s'ils souffraient d'une IC symptomatique, une obstruction importante des valves ou de la voie de chasse, une péricardite constrictive, une syncope d'étiologie inconnue, une revascularisation (pontage ou angioplastie) effectuée dans les 3 mois précédents, ou une hypertension non contrôlée, une sténose importante des artères rénales ou une dysfonction hépatique ou d'autres affections médicales ou raisons sociales.

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients provenant de 733 centres dans 40 pays. L'étude était coordonnée et les données ont été réunies et analysées par le Population Health Research Institute à l'Université McMaster et à Hamilton Health Sciences, avec des sous-bureaux de coordination à l'Université d'Oxford et à l'Université d'Auckland sous la commandite de Boehringer Ingelheim.

Période préliminaire et randomisation

Après avoir donné leur consentement éclairé, les patients ont été admis à participer à une période préliminaire à simple insu durant laquelle ils ont reçu 2,5 mg de ramipril une fois par jour pendant 3 jours, suivi de 40 mg de telmisartan et de 2,5 mg de ramipril une fois par jour pendant 7 jours, puis de 5 mg de ramipril plus 40 mg de telmisartan pendant 11 à 18 jours. Parmi les 29 019 patients qui ont été admis à participer à la période préliminaire, 3399 (11,7 %) ont été exclus de l'étude : 1123 (3,9 %) ont adhéré de façon médiocre à leur traitement, 597 (2,1 %) se sont retirés de l'étude, 492 (1,7 %) ont souffert d'hypotension symptomatique, 223 (0,8 %) ont eu un taux élevé de potassium, 64 (0,2 %) ont eu un taux élevé de créatinine, 872 (3,0 %) ont été exclus pour d'autres raisons et 27 (0,1 %) sont décédés.

Pendant les deux premières semaines après que les 25 620 patients ont été répartis au hasard, 8542 ont été assignés à 80 mg de telmisartan une fois par jour, 8576 patients ont été assignés à 5 mg de ramipril une fois par jour et 8502 patients ont été assignés à une association des deux médicaments. Après deux semaines, la dose de ramipril a été augmentée à 10 mg/jour, permettant la comparaison entre le ramipril (10 mg) vs le telmisartan (80 mg) et le ramipril (10 mg) vs le ramipril (10 mg) + le telmisartan (80 mg).

Analyse statistique

Une « étude de non-infériorité » doit avoir la puissance nécessaire, et l'étude ONTARGET répondait à cette exigence. Le nombre de patients a été déterminé par le taux de mortalité

Tableau 1 : Caractéristiques de base clés

	Ramipril	Telmisartan	Association
n	8 576	8 542	8 502
Âge	66,4	66,4	66,5
% de femmes	27,2	26,3	26,5
% de coronaropathie	74,4	74,5	74,7
% d'AVC/ICT	21,0	20,6	20,9
% de diabète	36,7	38,0	37,9
TA (mm Hg)	141,8/82,1	141,7/82,1	141,9/82,1
% sous statines	61,0	62,0	61,8
% antiplaquettaires	80,5	81,1	81,1
% sous β-bloquants	56,5	56,9	57,4

ICT = ischémie cérébrale transitoire; TA = tension artérielle
Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

de causes CV, d'IM, d'AVC ou d'hospitalisation due à une IC associée au ramipril dans l'étude HOPE. La taille de l'échantillon de 7800 patients par groupe a fourni une puissance de 89 % pour l'analyse de la non-infériorité et de 93 % pour l'hypothèse de la supériorité du traitement d'association. La détermination de la non-infériorité d'un traitement nécessite un risque relatif pour le telmisartan comparativement au ramipril qui est au-dessous de la marge prédéfinie, le telmisartan conservant la plupart de l'effet du ramipril, comparativement au placebo. La marge a été déterminée par les résultats de l'étude HOPE ; le 40^e percentile (0,794) a été choisi comme une référence plus sûre pour décrire l'effet du ramipril. Le risque relatif a été traduit en risque excédentaire de 1,26 pour le placebo comparativement au ramipril. Ainsi, une marge de non-infériorité de 1,13 assurait que le telmisartan conservait au moins la moitié de l'effet du ramipril, si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 % pour le risque relatif était inférieure à cette valeur. Les deux hypothèses ont été vérifiées en utilisant une erreur de type 1 de 0,025 pour un test unilatéral. Une analyse de sensibilité a également été effectuée selon le protocole en censurant les données provenant de patients qui avaient pris les médicaments à l'étude pendant < 50 % de la durée de l'étude.

Résultats

Au début de l'étude, les patients étaient âgés de 66 ans en moyenne et avaient une TA moyenne de 142/82 mm Hg (tableau 1). À la 6^e semaine, la TA moyenne a été réduite de 6,4/4,3 mm Hg dans le groupe recevant le ramipril, de 7,4/5,0 mm Hg dans le groupe recevant le telmisartan et de 9,8/6,3 mm Hg dans le groupe recevant l'association de médicaments. Les patients dans le groupe recevant le telmisartan et dans le groupe recevant le traitement d'association ont continué à présenter une TA légèrement moins élevée pendant toute la période de l'étude (réductions moyennes, 0,9/0,6 mm Hg et 2,4/1,4 mm Hg, respectivement) comparativement aux patients dans le groupe recevant le ramipril.

L'observance thérapeutique a été excellente pendant toute la durée de l'étude, 80 % des patients prenant toujours leurs médicaments dans chaque groupe à la fin de l'étude. Cependant, les patients ont mieux toléré le telmisartan seul que le ramipril seul, un plus grand nombre de patients ayant arrêté le ramipril de façon permanente pendant l'étude (tableau 2).

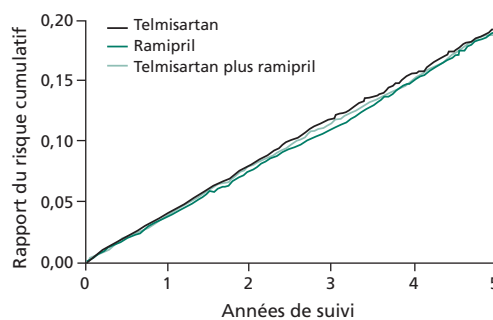
Tableau 2 : Raisons pour arrêter les médicaments à l'étude de façon permanente

	Ram n=8,576	Tel n=8,542	Ram vs Tel RR	P
Hypotension	149	229	1,54	0,0001
Syncope	15	19	1,27	0,4850
Toux	360	93	0,26	<0,0001
Diarrhée	12	19	1,59	0,20
Angio-œdème	25	10	0,40	0,0115
Atteinte rénale	60	68	1,14	0,46
Arrêt pour toute cause	2,099	1,962	0,94	0,02

Ram = ramipril; Tel = telmisartan
Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

Paramètres primaires et mortalité : Le paramètre primaire est survenu chez 1412 patients (16,5 %) dans le groupe recevant le ramipril, chez 1423 patients (16,7 %) dans le groupe recevant le telmisartan et chez 1386 patients (16,3 %) dans le groupe recevant le traitement d'association (figure 2 et tableau 3). La limite supérieure de l'IC (1,09) pour le risque relatif de survenue du paramètre primaire dans le groupe recevant le telmisartan comparativement au groupe recevant le ramipril était significativement moins élevée que la limite de non-infériorité prédéfinie de 1,13 ($p = 0,004$). Cependant, la limite inférieure de l'IC (0,94) indique que le telmisartan n'était pas supérieur au ramipril. Le paramètre secondaire – la mortalité de causes CV, l'IM ou l'AVC – est survenu chez 1210 patients (14,1 %) dans le groupe recevant le ramipril et chez 1190 patients (13,9 %) dans le groupe recevant le telmisartan (risque relatif, 0,99, IC à 95 %, 0,91 à 1,07 ; $P = 0,001$ pour la non-infériorité). Les résultats concordaient pour tous les composants du paramètre primaire. En outre, le traitement d'association n'était pas significativement plus efficace que le ramipril seul (risque relatif, 0,99 ; IC à 95 %, 0,92 à 1,07).

Les ajustements pour tenir compte des petites différences dans la TA n'ont pas modifié de façon appréciable les résultats

Figure 2 : Courbes Kaplan-Meier pour le paramètre primaire dans les 3 groupes de traitement

N ^{bre} à risque						
Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703
Telmisartan plus ramipril	8502	8133	7738	7375	7022	1718

Le paramètre primaire composé était la mort de causes cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'hospitalisation due à une insuffisance cardiaque.

Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

Tableau 3 : Incidence du paramètre primaire, de ses composants et décès de toutes causes

Paramètre	Ramipril (n=8,576)	Telmisartan (n=8,542)	Association (n=8,502)	Telmisartan vs Ramipril	Association vs Ramipril
	nombre (rapport du risque en pourcentage (IC à 95 %))				
Décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation due à une IC*	1,412 (16,5)	1,423 (16,7)	1,386 (16,3)	1,01 (0,94–1,09)	0,99 (0,92–1,07)
Décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde ou AVC†	1,210 (14,1)	1,190 (13,9)	1,200 (14,1)	0,99 (0,91–1,07)	1,00 (0,93–1,09)
Myocardial infarction‡	413 (4,8)	440 (5,2)	438 (5,2)	1,07 (0,94–1,22)	1,08 (0,94–1,23)
AVC‡	405 (4,7)	369 (4,3)	373 (4,4)	0,91 (0,79–1,05)	0,93 (0,81–1,07)
Hospitalisation due à une IC‡	354 (4,1)	394 (4,6)	332 (3,9)	1,12 (0,97–1,29)	0,95 (0,82–1,10)
Décès de causes cardiovasculaires	603 (7,0)	598 (7,0)	620 (7,3)	1,00 (0,89–1,12)	1,04 (0,93–1,17)
Décès de causes non cardiovasculaires	411 (4,8)	391 (4,6)	445 (5,2)	0,96 (0,83–1,10)	1,10 (0,96–1,26)
Décès de toutes causes	1,014 (11,8)	989 (11,6)	1,065 (12,5)	0,98 (0,90–1,07)	1,07 (0,98–1,16)

* Les patients pouvaient présenter de multiples événements dans cette catégorie. Le nombre d'événements était 2058 (24,0 %) dans le groupe recevant le ramipril, 2042 (23,9 %) dans le groupe recevant le telmisartan et 2000 (23,5 %) dans le groupe recevant le traitement d'association. Les différences n'étaient pas significatives ($P = 0,83$ pour le telmisartan vs le ramipril et $P = 0,38$ pour le traitement d'association vs le ramipril).

† Ce paramètre composé était le paramètre primaire dans l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*).

‡ Les patients pouvaient présenter de multiples événements dans cette catégorie. La catégorie inclut les événements mortels et non mortels.

Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

pour le paramètre primaire (risque relatif pour le telmisartan vs le ramipril, 1,02 ; IC à 95 %, 0,95 à 1,10 ; risque relatif pour le traitement d'association vs le ramipril, 1,00 ; IC à 95 %, 0,93 à 1,07). On n'a noté aucune différence significative dans le nombre total de décès entre le groupe recevant le ramipril et le groupe recevant le telmisartan (1014 décès et 989 décès, respectivement ; risque relatif dans le groupe recevant le telmisartan, 0,98 ; IC à 95 %, 0,90 à 1,07) ; le nombre de décès était plus élevé dans le groupe recevant le traitement d'association que dans le groupe recevant le ramipril (1065 décès vs 1014 décès ; risque relatif dans le groupe de traitement d'association, 1,07 ; IC à 95 %, 0,98 à 1,16), mais la différence n'était pas significative.

Paramètres secondaires : Le taux de paramètres secondaires n'a révélé aucune différence significative (tableau 4), sauf pour la dysfonction rénale qui est survenue chez 871 patients (10,2 %) du groupe recevant le ramipril, 906 patients (10,6 %) du groupe recevant le telmisartan et 1148 patients (13,5 %) du groupe recevant le traitement d'association. Le tableau 5 présente des informations détaillées sur les événements rénaux¹². Par comparaison au groupe recevant le ramipril, dans le groupe recevant le telmisartan, le risque relatif d'atteinte rénale était similaire (1,04), alors que dans le groupe recevant le traitement d'association, on a noté une augmentation significative du risque relatif (1,33, $P < 0,001$). Le taux de dialyse rénale était le même dans

Tableau 4 : Paramètres secondaires et autres paramètres

Paramètre	Ramipril (n=8,576)	Telmisartan (n=8,542)	Association (n=8,502)	Telmisartan vs Ramipril	Association vs Ramipril
	nombre (rapport du risque en pourcentage (IC à 95 %))				
Revascularisation	1,269 (14,8)	1,290 (15,1)	1,303 (15,3)	1,03 (0,95–1,11)	1,04 (0,97–1,13)
Hospitalisation pour angine	925 (10,8)	954 (11,2)	952 (11,2)	1,04 (0,95–1,14)	1,04 (0,95–1,14)
Aggravation de l'angine ou angine d'apparition nouvelle	567 (6,6)	536 (6,3)	538 (6,3)	0,95 (0,84–1,07)	0,96 (0,85–1,08)
Diabète nouvellement diagnostiqué*	366 (6,7)	399 (7,5)	323 (6,1)	1,12 (0,97–1,29)	0,91 (0,78–1,06)
Toute insuffisance cardiaque	514 (6,0)	537 (6,3)	478 (5,6)	1,05 (0,93–1,19)	0,94 (0,83–1,07)
Fibrillation auriculaire†	570 (6,9)	550 (6,7)	537 (6,5)	0,97 (0,86–1,09)	0,96 (0,85–1,07)
Atteinte rénale‡	871 (10,2)	906 (10,6)	1,148 (13,5)	1,04 (0,96–1,14)	1,33 (1,22–1,44)§
Atteinte rénale nécessitant une dialyse	48 (0,6)	52 (0,6)	65 (0,8)	1,09 (0,74–1,61)	1,37 (0,94–1,98)

* Le nombre de patients inclus dans cette analyse était 5 427 dans le groupe recevant le ramipril, 5294 dans le groupe recevant le telmisartan et 5280 dans le groupe recevant le traitement d'association.

† Cette catégorie n'inclut que les patients qui n'ont pas souffert de fibrillation auriculaire initialement : 8296 dans le groupe recevant le ramipril, 8259 dans le groupe recevant le telmisartan et 8218 dans le groupe recevant le traitement d'association.

‡ Aucune définition spécifique n'a été utilisée. La détermination d'une atteinte rénale était fondée sur le rapport clinique du chercheur d'un événement ayant mené à l'arrêt du médicament à l'étude.

§ $P < 0,001$.

Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

Tableau 5 : Événements rénaux¹²

	Ramipril n=8,576 %	Ramipril + Telmisartan n=8,502 %	Ram. + Tel. vs Ram. RR (IC à 95 %)	Valeur P
Toute dysfonction rénale*	10,04	13,35	1,33 (1,22-1,45)	<0,0001
Taux de créatinine x2	1,84	2,12	1,15 (0,93-1,42)	0,197
Potassium > 5,5 mmol/L	3,32	5,67	1,71 (1,48-1,98)	<0,0001
Insuffisance rénale	0,28	0,64	2,27 (1,40-3,67)	0,0006
Besoin d'une dialyse	0,55	0,78	1,42 (0,98-2,06)	0,066
Décès due à une dysfonction rénale	1,84	2,21	1,20 (0,97-1,48)	0,087

Reproduit de *The Lancet*. 2008;372(9638):547-553. Copyright © 2008, avec permission d'Elsevier.

les groupes recevant le ramipril et le telmisartan, 48 patients (0,6 %) et 52 patients (0,6 %), respectivement, subissant une dialyse, alors que le taux avait augmenté dans le groupe recevant le traitement d'association, 65 patients (0,8 %) subissant une dialyse ($P=0,10$) comparativement au groupe recevant le ramipril.

Analyses de sous-groupes : Des comparaisons avec des sous-groupes clés ont démontré des résultats similaires entre le groupe recevant le ramipril et le groupe recevant le telmisartan (figure 3A) et entre le groupe recevant le ramipril et le groupe recevant le traitement d'association (figure 3B). Ces comparaisons concordaient également dans des analyses dont les résultats étaient ajustés pour tenir compte de l'utilisation de divers médicaments en concomitance (p. ex. les statines, les antiplaquettaires, les bêta-bloquants, les diurétiques et les bloqueurs des canaux calciques) par les patients.

Discussion

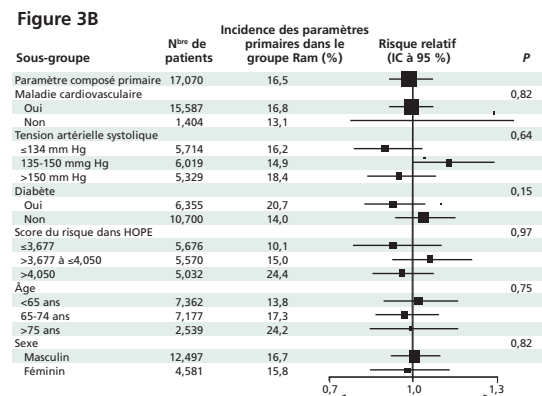
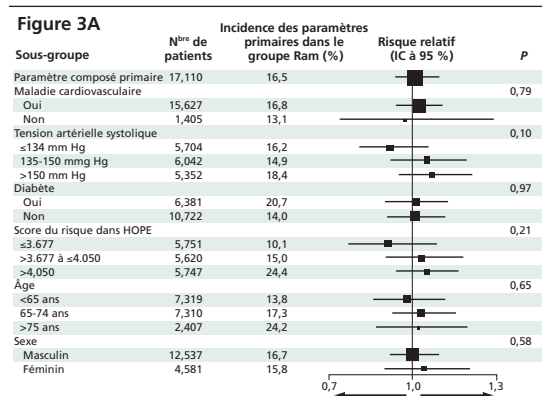
Cette étude indique que le telmisartan n'est manifestement pas inférieur au ramipril pour le paramètre primaire (mort de causes CV, IM, AVC, ou hospitalisation pour IC) ou pour le paramètre de l'étude HOPE secondaire préspecifié (mort de causes CV, IM ou AVC). En outre, les résultats concordaient pour toute une gamme de paramètres secondaires et de sous-groupes. Le telmisartan a montré une tolérabilité légèrement supérieure et a entraîné un taux moins élevé de toux et d'angio-œdème, mais le taux des symptômes légers d'hypotension était plus élevé (mais aucune différence pour les symptômes sévères d'hypotension, tels que la syncope). Le taux plus élevé de symptômes liés à l'hypotension concorde avec les taux légèrement plus élevés de TA associés au telmisartan, bien que des taux moins élevés n'aient pas produit d'autres bénéfices.

Le traitement d'association n'a pas réduit le paramètre primaire dans une plus grande mesure comparativement au ramipril seul, et l'on a observé des taux plus élevés d'événements indésirables. Par conséquent, le traitement d'association ne joue aucun rôle dans la protection vasculaire chez les patients ayant une fonction du VG normale. On ne devrait pas généraliser ces résultats à d'autres populations chez qui le SRA est davantage activé, telles que les patients atteints d'IC chez qui un blocage plus complet du SRA s'est montré efficace. Cependant, ces résultats soulèvent des questions pour les

patients atteints de diabète à haut risque et de maladie CV et dont la fonction systolique est normale, étant donné que la toxicité observée était souvent rénale. Si le traitement d'association avec un IECA et un ARA est utilisé pour d'autres raisons, il est nécessaire de faire preuve de prudence et d'assurer un suivi attentif du taux d'électrolytes et de la fonction rénale.

Pour résumer, dans l'étude ONTARGET, pour les patients atteints de MCV mais dont la fonction du VG est préservée, ou pour les diabétiques à haut risque, le telmisartan a été aussi efficace comme alternative au ramipril et est moins susceptible de causer un angio-œdème. Cette étude ne devrait pas être mal interprétée comme dissuadant le clinicien d'utiliser des IECA, car ces médicaments se sont révélés bénéfiques. Cependant, les

Figure 3 : Analyse de sous-groupes



Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

cliniciens ont désormais une autre option thérapeutique. Le choix entre les deux médicaments dépendra des préférences du patient et du médecin, ainsi que de la sensibilité individuelle d'un patient à des événements indésirables spécifiques. L'utilisation du traitement d'association avec le telmisartan et le ramipril à dose complète dans cette population n'offre pas d'avantage supplémentaire, comparativement au ramipril seul. Les effets nocifs du traitement d'association avec un IECA et un ARA devraient soulever des questions sur leur administration jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles. Cette étude modifie les perspectives, car elle est la seule dans le domaine de la cardiologie préventive à offrir au clinicien une autre option thérapeutique pour la « protection vasculaire ». Elle soulève également de nombreuses questions sur l'inhibition plus complète du SRA avec le traitement d'association, qui seront résolues, nous l'espérons, grâce à une analyse plus approfondie des données et à l'exploration actuelle du blocage du SRA dans diverses populations de patients.

Références

- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782-788.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et coll. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-677.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet.* 2003;361(9372):1843-1848.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, et coll; ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-1581.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581-588.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-771.
- Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414-1421.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et coll; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et coll; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):547-553.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Élévation de la créatinine sérique associée au blocage du SRAA : Pourquoi n'est-ce pas un signe d'atteinte rénale?

RYAN MJ, TUTTLE KR.

OBJECTIF DE LA REVUE : L'objectif de cet article est d'examiner la physiologie et la pathophysiologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), de résumer les effets cardiovasculaires et rénaux bénéfiques démontrés du blocage du SRAA, d'examiner les situations cliniques dans lesquelles le blocage du SRAA peut entraîner une réduction du taux de filtration glomérulaire et d'explorer pourquoi l'augmentation de la créatinine sérique dans le contexte du traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) n'indique pas nécessairement la présence d'une insuffisance rénale cliniquement significative.

CONSTATATIONS RÉCENTES : L'inhibition du SRAA réduit la probabilité d'une fibrillation auriculaire. Elle entraîne une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du contrôle glycémique, mais ne prévient pas le diabète. Les effets bénéfiques du traitement par des IECA/ARA s'étendent à ceux atteints d'une maladie rénale significative. L'association IECA/ARA est sûre et réduit davantage la protéinurie que chaque médicament individuellement chez les patients atteints de néphropathie macroalbuminurique. Les détériorations aiguës de la fonction rénale qui résultent de l'inhibition du SRAA sont généralement réversibles.

RÉSUMÉ : Le blocage du SRAA a des effets hémodynamiques, anti-hypertenseurs et anti-inflammatoires puissants et ralentit la progression de la maladie rénale au-delà des résultats obtenus par la baisse de la tension artérielle. Les effets bénéfiques s'étendent aux patients au stade avancé. Malgré leurs avantages établis, les IECA et les ARA sont sous-utilisés en partie en raison des craintes d'une détérioration aiguë de la fonction rénale résultant de l'inhibition du SRAA.

Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17(5):443-449.

Réunion scientifique à venir

25 – 29 octobre 2008

Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire (CCSC)
Toronto, ON

Renseignements :

Site web : www.cardiocongress.org/French/index.html

Tél : (613) 238-2304 ou (866) 317-8461

Courriel : cardiocongress@intertaskconferences.com

La D^{re} Abramson est conférencière pour Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dupont, Eli Lilly, Lifespeak, Novartis, Fournier, Merck Frosst, Pfizer, Servier, Schering et sanofi-aventis. Elle poursuit des recherches grâce à des subventions d'AstraZeneca, de Boehringer Ingelheim et de Merck Frosst. Elle est membre du Conseil consultatif national d'AstraZeneca, de Boehringer Ingelheim, de Novartis, de Pfizer et de sanofi-aventis, et elle est consultante pour Lifespeak.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Merck Frosst Canada Ltée

© 2008 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.