

Orlando

# Congrès de l'American Heart Association – I

par Emmanuèle Garnier

Plus de 3500 communications orales et par affiches portant sur la recherche fondamentale, des travaux cliniques et des études de populations ont été présentées au congrès de l'American Heart Association. Les résultats de grands essais cliniques, comme VALIANT, y ont également été dévoilés.

## Étude VALIANT

83

### Un ARA aussi efficace qu'un IECA chez des patients à risque

Très attendus, les résultats de l'étude VALIANT ont révélé, pour la première fois, qu'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) protège autant qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) les sujets ayant subi une crise cardiaque aggravée de complications.

« Chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde compliqué de l'insuffisance cardiaque, d'un dysfonctionnement du ventricule gauche ou des deux, le valsartan est aussi efficace qu'une dose éprouvée de captopril pour réduire le risque de décès », a précisé au congrès de l'American Heart Association (AHA) le **D<sup>r</sup> Marc Pfeffer**, qui a dirigé l'essai clinique VALIANT. Les résultats

D<sup>r</sup> Marc Pfeffer

de l'étude, financée par Novartis Pharmaceuticals, apparaissent presque au même moment dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>.

VALIANT apporte aussi un second éclaircissement : deux antihypertenseurs ne valent pas forcément mieux qu'un. Ainsi, l'association d'un ARA et d'un IECA multiplie les effets secondaires, sans améliorer pour autant le taux de survie chez les victimes d'un infarctus du myocarde avec complications.

1. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1893-906.

## Des résultats identiques

L'étude VALIANT, qui comptait 14 703 sujets, comparait les effets d'un ARA – le valsartan (Diovan®) –, d'un IECA – le captopril (Capoten™) – et de l'association des deux médicaments chez des victimes d'un infarctus du myocarde compliqué d'une insuffisance cardiaque ou d'un dysfonctionnement du ventricule gauche. Le traitement, à des doses majorées graduellement, commençait de une demi-journée à 10 jours après la crise cardiaque. Les posologies visées pour les monothérapies : 160 mg, deux fois par jour, pour le valsartan et 50 mg, trois fois par jour, pour le captopril. Les participants traités par l'association des deux médicaments devaient arriver, idéalement, à prendre le valsartan à 80 mg, deux fois par jour, et le captopril à 50 mg, trois fois par jour.

Au cours du suivi médian de 24,7 mois, le nombre de décès a été semblable dans les trois groupes : 19,9 % chez les patients sous valsartan, 19,5 % chez ceux sous captopril et 19,3 % chez ceux qui recevaient le traitement d'association. De plus, les taux de décès de cause cardiovasculaire, de nouveaux infarctus du myocarde et d'hospitalisations pour une défaillance cardiaque ont été similaires dans les trois groupes.

## L'importance de la dose

Petite déception, l'association valsartan-captopril n'a pas été à la hauteur des attentes. Certes, pris ensemble, les deux antihypertenseurs ont davantage réduit la pression sanguine que les monothérapies, mais ils n'ont pas pu abaisser encore plus le taux de mortalité et de complications cardiaques. Pis, l'association cumule les effets secondaires des deux médicaments.

Les réactions indésirables qui ont dicté la réduction de la dose de captopril ou l'abandon de ce médicament ont

été principalement la toux, l'altération du goût et le rash. Le valsartan, quant à lui, provoquait davantage d'hypotension et de dysfonctionnement rénal. D'ailleurs, ces deux derniers effets « confirment l'importance d'une surveillance étroite des patients qui reçoivent des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone », avertissent les chercheurs dans leur article.

L'efficacité du valsartan relève-t-elle d'un effet de classe ? L'interrogation est venue à la période de questions au congrès de l'AHA. « Oui, on pourrait dire qu'il y a un effet de classe, mais il faut savoir quelle dose utiliser si l'on emploie un autre agent, a répondu le D<sup>r</sup> Pfeffer. Nous ne sommes pas les premiers à tenter de comparer un IECA avec un ARA. Mais nous sommes les premiers à avoir réussi à montrer que l'on pouvait obtenir les mêmes bienfaits avec les deux. Ainsi, les médecins savent maintenant quelle dose de valsartan employer. »

L'an dernier, l'étude OPTIMAAL, qui avait comparé une dose unique quotidienne de 50 mg de losartan (Cozaar®) à une dose de 50 mg de captopril, administrée trois fois par jour, n'avait pas donné de résultats concluants. La dose de l'ARA était trop faible. L'essai clinique VALIANT a évité cet écueil : « La dose de valsartan employée était probablement plus forte que la dose équivalente de l'IECA, si l'on se fie à l'abaissement de la pression artérielle que nous avons notée », a précisé le D<sup>r</sup> Pfeffer.

L'étude VALIANT a d'importantes répercussions cliniques selon le chercheur. « Il y a très peu de traitements dont on a la preuve qu'ils peuvent sauver des vies. En démontrant que le valsartan est aussi efficace qu'un IECA, nous donnons aux médecins et aux patients un outil de plus pour prescrire davantage les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, des médicaments qui peuvent préserver des vies. »



Médecins omnipraticiens

# Avez-vous déjà vu ce programme ?

(Ensché avec le présent numéro de la revue.)



# Réduction de l'incidence de la fibrillation auriculaire

## Un autre bienfait des IECA chez les hypertendus

Des chercheurs de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) ont découvert une autre vertu aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) : la réduction du risque de fibrillation auriculaire chez les hypertendus. Les scientifiques montréalais se sont aperçus que les IECA abaissaient de 15 % l'incidence de la fibrillation auriculaire chez ces patients et de 26 % leur taux d'hospitalisations pour ce trouble.

« Des cardiologues de l'ICM avaient déjà montré qu'un IECA pouvait réduire le risque d'apparition de la fibrillation auriculaire chez des patients souffrant de défaillance cardiaque. Nous avons voulu savoir si l'on pouvait obtenir des résultats semblables chez des sujets atteints d'hypertension, le facteur le plus fréquemment responsable de ce type d'arythmie », explique le **D<sup>r</sup> Philippe L.-L'Allier**, qui a présenté les résultats de son étude au congrès de l'AHA.

En collaboration avec son collègue le **D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif**, le cardiologue de l'ICM a comparé, dans une grande cohorte de patients hypertendus, l'effet des IECA à celui des inhibiteurs des canaux calciques (ICC), les antihypertenseurs les plus prescrits après les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les chercheurs ont recouru pour leur étude à la banque de données d'une compagnie d'assurance maladie américaine ayant plus de huit millions de clients.

Les spécialistes ont retenu les données sur les patients hypertendus qui avaient pris soit un IECA, soit un ICC, pendant plus de six mois et qui n'avaient reçu aucun autre antihypertenseur auparavant. Les chercheurs ont ainsi réussi à constituer deux groupes de 5463 utilisateurs au profil similaire : âge moyen de 65 ans, proportion de 54 % de femmes, présence

de maladie coronarienne dans environ 16 % des cas et antécédents de fibrillation auriculaire chez 2 % des sujets. La consommation d'antihypertenseurs autres que les IECA et le ICC était similaire dans les deux groupes.

### Les cas d'antécédents de fibrillation auriculaire

Les résultats de la comparaison ? Au cours d'un suivi de quatre ans et demi en moyenne, le taux d'hospitalisations pour une fibrillation auriculaire a été de 8,5 pour 1000 personnes-années dans le groupe prenant un IECA et de 11,9 pour 1000 personnes-années dans le groupe recourant à un ICC. Il y a ainsi eu une réduction de près du quart des cas d'hospitalisation chez les sujets traités avec un IECA. Les données révèlent également que, chez ces personnes, l'incidence de la fibrillation auriculaire a été réduite de 15 %.

L'effet des IECA a été encore plus marqué chez les sujets



*D<sup>r</sup> Philippe L.-L'Allier*



*D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif*



qui avaient déjà été victimes de fibrillations auriculaires : la réduction du taux d'hospitalisations atteignait 45 % dans leur cas. « Comme c'est une analyse de sous-groupe, il faut considérer ces résultats avec prudence. Néanmoins, cette donnée est particulièrement intéressante, parce que les patients qui ont déjà traversé un épisode de fibrillation auriculaire sont plus susceptibles d'en subir un autre, par la suite », précise le D<sup>r</sup> L.-L'Allier.

Dans l'étude SOLVD, toutefois, la prise d'un IECA produisait une réduction de l'incidence de fibrillation auriculaire encore plus importante. « La diminution relative atteignait 78 %, mais l'étude portait sur des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque. Ce sont des patients qui ont une activation neurohormonale très importante et dont les oreillettes sont beaucoup plus dilatées », explique le D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif, qui avait aussi participé à cette étude.

### Répercussions cliniques

Les résultats des cardiologues montréalais pourraient

apporter une explication à un phénomène observé dans les grands essais cliniques sur les IECA : la diminution du taux d'accidents vasculaires cérébraux chez les sujets qui prenaient le médicament. « Certains chercheurs ont avancé que cette réduction pourrait être due à un effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la thrombose, mais c'est peut-être plutôt causé par la diminution de l'incidence de la fibrillation auriculaire », estime le D<sup>r</sup> L.-L'Allier.

Quelles répercussions cliniques pourraient avoir les données des cardiologues québécois ? Ces résultats devront être confirmés par un essai clinique à répartition aléatoire à grande échelle, prévient le D<sup>r</sup> Tardif. « Néanmoins, si j'ai le choix entre deux médicaments chez un patient hypertendu qui risque une fibrillation auriculaire ou qui en a déjà subi une, ces données vont me fournir une raison de plus de choisir un IECA. Nos résultats vont d'ailleurs inciter les médecins à porter beaucoup plus d'attention à la fibrillation auriculaire chez les hypertendus. » ☞

## Équation de Framingham

### Sous-estimation du risque chez les personnes âgées

L'équation de Framingham, qui permet d'évaluer le risque de problèmes cardiovasculaires, pourrait ne pas

s'appliquer aux patients de plus de 70 ans, prévient le D<sup>r</sup> Allan Gaw, de la Glasgow Royal Infirmary. Les sujets

Points d'aboutissement	Nombre prédit	Nombre observé	Signification
<b>Décès d'origine coronarienne</b>			
Total	33,2	43	NS
Femmes	10,8	20	$p = 0,005$
Hommes	22,4	23	NS
<b>Infarctus du myocarde</b>			
Total	74,6	122	$p < 0,001$
Femmes	19,9	59	$p < 0,001$
Hommes	54,6	63	NS
<b>Accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires</b>			
Total	40,2	94	$p < 0,001$
Femmes	19,8	52	$p < 0,001$
Hommes	20,3	42	$p < 0,001$

Gaw A. Framingham Risk Equations Underestimate Risk in Older Subjects. *Circulation* 2003, suppl 28 octobre ; 108 : IV-721, résumé n° 3267.

de l'étude de Framingham qui ont servi de base pour établir cette équation étaient d'ailleurs âgés de 30 ans à 74 ans. Le chercheur fait sa mise en garde après avoir testé la formule sur une grande cohorte de patients du troisième âge.

Pour vérifier la validité de l'équation de Framingham chez les personnes âgées, le D<sup>r</sup> Gaw et ses collaborateurs ont eu recours aux sujets du groupe témoin de la Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) qui n'avaient pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire. Cette cohorte comptait 962 femmes et 692 hommes âgés en moyenne de 75 ans. Les chercheurs ont calculé le nombre de décès d'origine coronarienne, d'infarctus du myocarde mortels et non mortels, d'acci-

dents vasculaires cérébraux ou d'accidents ischémiques transitoires qui devaient théoriquement se produire au cours d'un suivi de 3,2 années. Ils ont ensuite comparé ces résultats avec le nombre de problèmes réellement observés.

Conclusion ? Les résultats de l'équation de Framingham sous-estiment de façon significative le risque de troubles cardiovasculaires chez les sujets âgés. Le problème est particulièrement apparent en ce qui a trait aux complications coronariennes chez les femmes. L'équation prédisait ainsi 20 infarctus du myocarde dans ce groupe, mais 59 se sont produits (*Tableau*). Les troubles vasculaires cérébraux, eux, étaient sous-évalués chez les deux sexes. On aurait dû en compter 40, mais 94 sont survenus. ❧

## Protéine C réactive

### Le dépistage généralisé ne serait pas justifié

Le dosage de la protéine C réactive ne permettrait pas de mieux prévoir les nouveaux cas de complications cardiovasculaires que l'estimation des facteurs de risque habituels, affirme le **D<sup>r</sup> Peter Wilson**, de la Boston University School of Medicine. Le dépistage chez la population adulte à l'aide de ce test ne serait donc pas justifié.

On savait que l'augmentation du taux de protéine C réactive était associée à une hausse du risque de maladies cardiovasculaires. Mais jusqu'à quel point cette information additionnelle pouvait-elle être utile ? Le D<sup>r</sup> Wilson et ses collaborateurs ont étudié la question en recourant aux participants de l'étude de Framingham et à leurs enfants. Les chercheurs disposaient ainsi d'une cohorte de 1957 hommes et de 2506 femmes chez qui ils ont surveillé l'apparition de nouveaux troubles cardiovasculaires pendant cinq ans.

Au cours du suivi, 185 complications sont survenues



D<sup>r</sup> Peter Wilson

rapport cholestérol total/ HDL, indice de masse corporelle, diabète, tabagisme et traitement de l'hypertension. ❧

chez les hommes et 125 chez les femmes. Le plus haut quartile du taux de protéine C réactive était effectivement associé à un plus grand risque de complications cardiovasculaires dans un modèle qui tenait compte de l'âge. Le risque relatif était de 2,25 chez les hommes et de 2,35 chez les femmes.

Les chercheurs ont cependant été plus loin. Ils ont découvert que la statistique-c, une mesure du modèle de régression de Cox multivarié, était similaire dans un modèle qui comprenait l'âge et le quartile du taux de protéine C réactive et dans un autre qui incluait l'âge et les facteurs de risque traditionnels. Ainsi, le taux de protéine C réactive ne permettrait pas de prédire davantage de nouveaux cas de complications cardiovasculaires que l'estimation du risque faite en recourant aux facteurs classiques : pression sanguine systolique,