



Primeurs en cardiologie – II Chicago

Emmanuèle Garnier

Le congrès de l'American College of Cardiology a permis le dévoilement des résultats d'importantes études susceptibles de changer la pratique. Certains de ces essais cliniques répondaient à des questions telles que : faut-il traiter l'hypertension chez le patient très âgé ? Un ARA peut-il être aussi efficace qu'un IECA chez des patients exposés à des complications cardiovasculaires ? L'ajout de l'ézétimibe à une statine est-il vraiment utile ?

HYVET et les personnes de 80 ans et plus ***Les bienfaits d'un traitement antihypertenseur***



Photos : Emmanuèle Garnier

Dr Nigel Beckett

L'étude Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) change certaines concep-

EST-IL BÉNÉFIQUE de traiter l'hypertension après 80 ans ? HYVET, elle, peut vous donner la réponse. Elle vient de prouver qu'un traitement antihypertenseur diminue de 21 % le risque de décès chez les patients très âgés, en plus de réduire le taux d'insuffisance cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) mortels.

L'étude Hypertension in the

tions. On craignait jusqu'à présent de traiter l'hypertension chez les personnes très âgées. En 1999, une méta-analyse avait montré que les antihypertenseurs diminuait de 36 % le risque d'AVC, mais accroissait le risque global de décès de 14 % de manière presque significative chez les patients de 80 ans et plus². Ces données n'étaient cependant pas très solides.

« Nous avons apporté des preuves cliniques que les risques du traitement ne contrebalancent pas ses bienfaits. L'étude HYVET n'en a révélé que des avantages », a expliqué au congrès de l'ACC l'un des auteurs de l'étude, le **Dr Nigel Beckett**, de l'Imperial College London. Ses résultats étaient publiés au même moment dans la version en ligne du *New*

England Journal of Medicine (NEJM)¹.

Le D^r Beckett et ses collaborateurs de différents pays ont recruté en Europe, en Chine, en Australie, en Nouvelle Zélande et en Afrique du Nord des sujets de 80 à 105 ans dont la pression systolique était de 160 mm Hg ou plus. Les 3845 participants ont été répartis au hasard en deux groupes : l'un a reçu 1,5 mg par jour du diurétique indapamide (Lozide) à libération retardée et l'autre un placebo. Pour parvenir à atteindre la pression visée de 150 mm Hg/80 mm Hg, les investigateurs pouvaient prescrire dans le groupe expérimental 2 mg ou 4 mg de périndopril (Coversyl), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, tandis qu'un placebo additionnel pouvait être donné dans le groupe témoin. Le critère de jugement principal était l'apparition d'un accident vasculaire cérébral.

Moins de décès, d'AVC et d'insuffisance cardiaque

Au bout de deux ans, la pression sanguine moyenne du groupe sous indapamide était de 15 mm Hg/6,1 mm Hg plus faible que celle du groupe témoin, ce qui s'est traduit par une réduction presque significative de 30 % du taux d'AVC ($P = 0,055$).

D'autres résultats sont cependant statistiquement significatifs :

- le taux de morts dues à un AVC a diminué de 39 % ($P = 0,05$) ;
- le taux total de décès a baissé de 21 % ($P = 0,02$) ;
- le taux d'insuffisance cardiaque a été réduit de 64 % ($P < 0,001$).

Parmi ces données, l'une est tout à fait nouvelle : la baisse de 21 % du taux total de décès toutes causes confondues. « On ne s'y attendait vraiment pas », a confié le D^r Beckett. Financée par la British Heart Foundation et l'Institut de recherches internationales Servier, HYVET est l'une des quelques études montrant les bienfaits d'une réduction de la pression sanguine sur la mortalité.

La baisse du nombre de cas de défaillance cardiaque constitue également un avantage important. « Tout médecin qui traite des personnes âgées sait que ce qu'elles craignent le plus est l'insuffisance cardiaque,

être essoufflées. Elles ont également peur de perdre leur autonomie à cause d'un AVC », dit le D^r Beckett. Le traitement antihypertenseur semble, en outre, en valoir la peine. « Le nombre de patients à traiter pendant deux ans est de 94 pour prévenir un AVC et de 40 pour empêcher un décès », a précisé le chercheur.

Les résultats de l'essai clinique ne peuvent toutefois être extrapolés. Ainsi, on ignore s'il serait bénéfique de traiter les patients dont la pression systolique est inférieure à 160 mm Hg. On ne sait pas non plus s'il y aurait des avantages à viser une pression sanguine de moins de 150 mm Hg/80 mm Hg.

« En appliquant les résultats de cet essai clinique, nous devons garder à l'esprit que les patients de l'étude HYVET étaient en meilleure santé que la normale pour leur âge », mentionne le D^r John Kostis, de l'Université de médecine et de dentisterie du New Jersey, dans l'éditorial qu'il signe dans le *NEJM*². Le taux d'AVC et de décès de ces sujets était d'ailleurs faible, tout comme leur prévalence initiale de maladies cardiovasculaires.

L'étude HYVET pourrait changer la pratique clinique. « Nous avons montré que les traitements antihypertenseurs sont bénéfiques chez les patients de 80 ans et plus et nous espérons que les prochaines lignes directrices en tiendront compte », a affirmé le D^r Beckett. ☞

2. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et coll. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999 ; 353 : 793-6.

3. Kostis JB. Treating hypertension in the very old. *N Engl J Med* 2008 ; 358. Publication en ligne le 31 mars 2008.



Photos : Emmanuelle Garnier

Étude ONTARGET

Un ARA ou un IECA pour les patients à risque ?



Dr Salim Yusuf

Quel est le traitement le plus efficace chez les patients fortement exposés à des complications vasculaires : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou les deux ? Réponse : un ARA, comme le telmisartan (Micardis), et un

IECA, tel que le ramipril (Altace), donnent des résultats semblables et entraînent moins d'effets secondaires pris séparément qu'ensemble.

« Nous avons découvert que les ARA et les IECA préviennent de manière similaire les complications cardiovasculaires. Les gens peuvent donc employer l'un ou l'autre. C'est probablement important pour les 20 % à 30 % des patients qui ne peuvent tolérer les IECA », a expliqué le Dr Salim Yusuf, de l'Université McMaster, en Ontario, et chercheur principal de l'étude ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone*

and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), subventionnée entre autres par Boehringer Ingelheim, fabricant du Micardis.

L'étude du Dr Yusuf comprenait plus de 25 000 patients, provenant de 40 pays, atteints de maladies coronarienne, périphérique ou vasculaire cérébrale ou encore de diabète avec atteinte d'organes cibles. La pression moyenne des sujets s'élevait à 142 mm Hg/82 mm Hg. Après une période de trois semaines pendant laquelle ils ont reçu des doses graduelles à la fois de ramipril et de telmisartan, les sujets ont été divisés au hasard et à double insu en trois groupes (*figure*) :

- 8576 ont pris 10 mg de ramipril par jour ;
- 8542 ont reçu 80 mg de telmisartan quotidiennement ;
- 8502 ont pris journalièrement les deux médicaments ensemble (*figure*).

Le premier critère d'évaluation était la survenue d'une hospitalisation due à une insuffisance cardiaque ou la mort à la suite d'un problème cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC. Après un suivi médian de 56 mois, une proportion similaire de quelque 16,5 % de patients a été victime de l'un de ces

Figure. Déroulement de l'étude

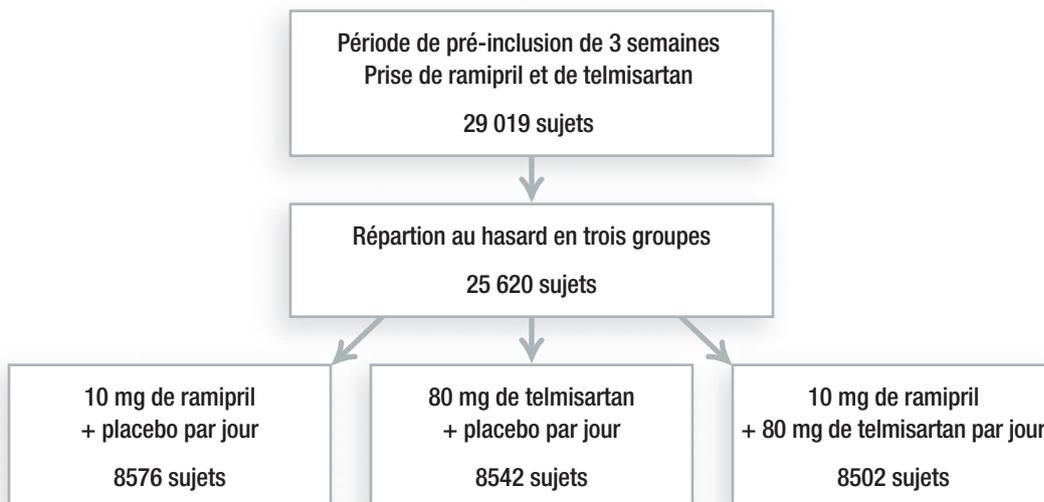


Tableau. Résultats de l'étude ONTARGET

	Ramipril	Telmisartan	Telmisartan + Ramipril
Critère de jugement principal*	16,5 %	16,7 %	16,3 %
Toux	4,2 %	1,1 %	4,6 %
Œdème de Quincke	0,3 %	0,1 %	0,2 %
Symptômes d'hypotension	1,7 %	2,6 %	4,8 %
Syncope	0,2 %	0,2 %	0,3 %
Dysfonctionnement rénal	10,2 %	10,6 %	13,5 %
Réduction de la pression sanguine	6,0 mm Hg/ 4,6 mm Hg	6,9 mm Hg/ 5,2 mm Hg	8,4 mm Hg/ 6,0 mm Hg

* Mort causée par un problème cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un AVC ou encore hospitalisation due à une insuffisance cardiaque.

problèmes dans chaque groupe (*tableau*).

L'efficacité du telmisartan n'est ainsi pas inférieure à celle du ramipril, comme voulaient le démontrer les chercheurs. En outre, dans les deux groupes prenant l'IECA ou l'ARA en monothérapie, une proportion similaire de sujets ont souffert d'insuffisance cardiaque, ont dû subir une revascularisation ou ont été atteints de dysfonctionnement rénal.

Sur le plan des effets indésirables, quelques différences se sont dessinées. « La tolérabilité du telmisartan est légèrement supérieure : moins de toux et d'œdème angioneurotique. Le telmisartan cause cependant plus de symptômes légers d'hypotension, mais il n'y a pas de différence dans les symptômes graves, comme la syncope », a indiqué le chercheur principal. Les symptômes d'hypotension pourraient s'expliquer par la réduction légèrement plus importante de la pression sanguine liée au telmisartan.

Deux ne valent pas mieux qu'un

Que donne l'ajout d'un ARA à dose maximale à un IECA à forte dose ? « Cette association n'est pas supérieure au ramipril et entraîne plus d'effets nocifs », a constaté le D^r Yusuf. Étonnamment, même si la bithérapie a réduit la pression systolique de 2 mm Hg à 3 mm Hg de plus que le ramipril, elle n'a pas apporté de bienfaits supplémentaires. Au

contraire, elle semble moins bien tolérée. Ainsi, 13,5 % des patients la prenant ont connu des troubles rénaux, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe sous ramipril seul où 10,2 % des patients en ont souffert ($P < 0,001$). Elle a également augmenté le risque d'hypotension, de syncope et d'hyperkaliémie. Ces résultats sont semblables à ceux de quatre autres essais cliniques portant sur l'association d'un ARA et d'un IECA.

« Il faut faire très attention en ce qui concerne le double blocage du système rénine-angiotensine, a prévenu le D^r Venkata Ram, qui commentait l'étude après sa présentation à l'ACC. L'association des deux médicaments peut cependant être utile dans des circonstances spéciales, comme la pré-

sence de diabète, de maladie chronique des reins et d'insuffisance cardiaque congestive. » Les études comme CHARM¹ et Valsartan Heart Failure Trial² portant sur des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont montré que le double blocage réduisait le nombre d'hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque et même, dans le cas du premier essai, diminuait le taux de décès attribuables à cette affection.

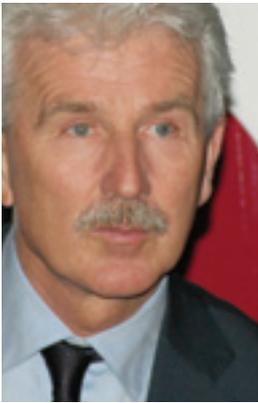
Le message à retenir de l'étude ONTARGET ? Que chez les patients qui ont une maladie vasculaire ou un diabète à haut risque, le telmisartan est une solution de rechange efficace au ramipril et est moins susceptible de causer un œdème de Quincke. « Le choix entre les deux agents dépendra de la préférence des patients et des médecins et de la vulnérabilité individuelle du patient à l'égard d'effets indésirables précis », ont conclu le D^r Yusuf et ses collaborateurs dans l'article qu'ils ont publié dans le *New England Journal of Medicine*³. 

1. 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 : 767-71.
2. 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.
3. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59.

Étude ENHANCE et controverse

L'ajout d'ézétimibe freine-t-il vraiment l'athérosclérose ?

Photos : Emmanuelle Garnier



Dr John Kastelein

L'étude ENHANCE, dont la divulgation a été retardée par les commanditaires, a fait beaucoup de bruit. Au centre du débat : l'efficacité de l'ézétimibe (Ezetrol), cet inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. On savait qu'ajouté à une statine, il réduisait de 12 % à 19 % de plus le taux de cholestérol LDL. Mais il n'est plus sûr qu'il

permette de freiner pour autant la progression de l'athérosclérose.

Le Dr **John Kastelein**, cardiologue néerlandais et son équipe, ont découvert que l'addition d'ézétimibe à la simvastatine (Zocor) n'a pas d'effet sur l'épaississement de l'intima-média des artères, même si le médicament réduit bel et bien le taux de cholestérol LDL et de protéine C réactive. « On ignore actuellement la raison de cette divergence », a reconnu l'auteur principal de l'étude *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression* (ENHANCE).

Dans le cadre de leur essai clinique, le Dr Kastelein et ses collaborateurs ont suivi 720 sujets présentant une hypercholestérolémie familiale, problème qui les exposait à une maladie coronarienne prématu-

rée. Les sujets ont été divisés au hasard en deux groupes : l'un a pris quotidiennement 80 mg de simvastatine seule et l'autre la même dose de statine avec, en plus, 10 mg d'ézétimibe. Au cours de l'étude, les changements d'épaisseur de l'intima-média des artères, marqueur de la progression de l'athérosclérose, ont été mesurés par échographie. Le critère d'évaluation principal de l'étude résidait dans la modification de l'épaisseur des tuniques interne et moyenne des artères carotides.

Après 24 mois de traitement, la différence d'épaisseur de l'intima-média des carotides ne s'est pas révélée statistiquement significative entre les deux groupes, ont révélé les données. Chez les patients sous simvastatine, la progression a été de 0,006 mm, et chez ceux qui prenaient en plus de l'ézétimibe elle a atteint 0,011 mm ($P = 0,29$).

À l'opposé, la différence du taux de cholestérol LDL des deux groupes était significative. Initialement de quelque 8,2 mmol/l, il a été réduit à 4,98 mmol/l dans le groupe sous simvastatine et à 3,65 mmol/l dans le groupe traité aussi par l'ézétimibe. L'inhibiteur de l'absorption du cholestérol a ainsi permis une diminution supplémentaire de 16,5 % ($P < 0,01$). Il a également abaissé de 6,6 % de plus que la simvastatine seule le taux de triglycérides et de 25,7 % de plus le taux de protéine C réactive ultrasensible ($P < 0,01$ dans les deux cas). Les résultats de cette étude, financée par Merck et Schering-Plough, ont été publiés



dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM)¹.

Que faire ?

Le Dr Kastelein avance trois hypothèses pour expliquer les résultats paradoxaux de ses travaux. Sur le plan technique, le procédé utilisé aurait pu ne pas capter les changements de l'épaisseur des parois artérielles. Peu probable. Ensuite, sur le plan de la molécule, il serait possible que l'ézétimibe n'ait pas de bienfaits vasculaires, malgré la réduction du taux de cholestérol LDL et de protéine C réactive qu'il entraîne. Enfin, les sujets choisis pourraient être en cause. Le fait que la plupart ont été traités pendant longtemps par statine a peut-être réduit la possibilité de détecter une différence dans l'épaisseur de l'intima-média des deux groupes.

Que faire devant de tels résultats ? Les Drs **Greg Brown** et **Allen Taylor**, de l'Université de Washington, conseillent aux médecins, dans leur éditorial du *NEJM* de maintenant emprunter des chemins sûrs pour traiter la dyslipidémie². « Premièrement, il faut atteindre les cibles pour les taux de cholestérol LDL et HDL (ou le rapport cholestérol total sur cholestérol HDL) en employant des statines avec des médicaments dont on a prouvé l'efficacité en association avec ces dernières (par exemple, l'acide nicotinique, les fibrates et les chélateurs des acides biliaires) dans la mesure où les patients les tolèrent. Deuxièmement, chez les patients qui, malgré ce dernier traitement,

n'atteignent pas leurs valeurs cibles, on peut recourir à l'ézétimibe. Et troisièmement, on doit attendre les résultats des études qui clarifieront la situation. » Ces recommandations sont semblables à celles de l'American College of Cardiology.

Une association moins prescrite au Canada

Aux États-Unis, où est vendu le Vytorin, comprimé d'ézétimibe et de simvastatine qui n'est pas offert au Canada, les résultats de l'étude ENHANCE ont provoqué une importante onde de choc. Chez nous, où l'association des deux médicaments n'est pas aussi utilisée, les répercussions ont été moins importantes.

Dans une étude publiée dans le *NEJM*, des chercheurs américains et canadiens ont analysé le recours à l'ézétimibe dans les deux pays à partir des données d'IMS Health³. Ils se sont aperçus qu'aux États-Unis, la proportion d'ordonnances d'ézétimibe, qui représentait 0,1 % des prescriptions d'hypolipémiants en 2002, a bondi à 15,2 % en 2006, alors qu'au Canada le pourcentage est passé de 0,2 % à 3,4 %.

Globalement, le taux d'utilisation d'agents hypolipémiants a été semblable aux États-Unis et au Canada de 2002 à 2006. Dans notre pays, cependant, les médecins ont continué à prescrire surtout des statines, tandis qu'aux États-Unis, l'ézétimibe a pris une plus grande part du marché, accrue par l'arrivée du Vytorin en 2004. « Le modèle américain a augmenté les coûts globaux, mais les effets sur les résultats cliniques sont incertains », concluent les auteurs. 📖

1. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et coll. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1431-43.

2. Brown BG, Taylor AJ, Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimib? *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1504-7.

3. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS et coll. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1819-28.

