

Nouvelle-Orléans Congrès de l'American College of Cardiology

par Emmanuèle Garnier

C'est sous le thème « Traverser les frontières en médecine cardiovasculaire » que s'est déroulé le 53^e congrès de l'American College of Cardiology. Plusieurs études importantes qui y ont été présentées influenceront la pratique médicale québécoise, mais plusieurs essais cliniques québécois ou canadiens déteindront à leur tour sur celle d'autres pays.

Étude CAPITAL AMI

99

une angioplastie immédiatement après la thrombolyse



D^r Michel Le May

« CHEZ LES PATIENTS traités par la ténecteplase (TNKase™) à la suite d'un infarctus du myocarde avec un susdécalage du segment ST et qui présentent un risque élevé, on devrait envisager une intervention coronarienne percutanée (ICP) immédiate », a affirmé le D^r Michel Le May, de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa et auteur de l'étude CAPITAL AMI.

L'essai clinique qu'a dirigé le chercheur montre qu'une intervention coronarienne percutanée

réalisée rapidement après la thrombolyse peut faire passer de 21,4 % à 9,3 % les taux combinés de décès, de réinfarctissement, d'ischémie instable récurrente et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) au bout de 30 jours.

Cette étude, faite avec répartition aléatoire, portait sur 170 patients victimes d'un infarctus du myocarde avec un

susdécalage du segment ST, qui ont été recrutés au cours des six heures qui ont suivi l'apparition de leurs symptômes. Parmi ces sujets, 84 ont reçu de la ténecteplase et 86 ont été transférés, après avoir eu le traitement thrombolytique, à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa pour y subir une ICP. Les patients du premier groupe bénéficiaient eux aussi d'une angioplastie s'ils ne répondaient pas à l'agent fibrinolytique après 90 minutes, ce qui a été le cas de 47 % d'entre eux.

Trente jours plus tard, l'incidence de réinfarctissement et le taux d'ischémies instables récurrentes étaient significativement moins importants dans le groupe qui avait subi une ICP que dans celui qui n'avait reçu qu'une thrombolyse. Aucune différence significative n'est cependant apparue sur le plan de la mortalité et du taux d'AVC.

Une association de traitements logique

« Un des points qu'il était important d'examiner était l'incidence des saignements, parce que cela avait posé un problème dans les études précédentes », a expliqué le D^r Le May. Son essai clinique montre, au contraire, que

Résultats de l'étude CAPITAL AMI

Événement	Groupe ayant eu une thrombolyse	Groupe ayant eu une thrombolyse + ICP
Premier critère d'évaluation : décès, réinfarctissement, AVC, ischémie récurrente instable	21,4 %	9,3 %
Décès	3,6 %	2,3 %
Réinfarctissement	11,9 %	4,7 %
AVC	1,2 %	1,2 %
Ischémie récurrente instable	17,9 %	7,0 %
Saignement important	8,3 %	9,3 %

le taux d'hémorragies sérieuses n'a pas été significativement différent entre les deux branches de l'étude : 8,3 % chez les patients qui ont uniquement reçu de la ténecteplase et 9,3 % chez ceux qui ont eu les deux traitements.

Les résultats de l'étude CAPITAL AMI rompent avec ceux des essais cliniques précédents, comme l'essai TIMI II qui ne révélait aucun avantage à effectuer une angioplastie coronarienne transluminale percutanée en plus

d'un traitement médical. « Étant donné qu'il y a eu des changements substantiels dans la pratique médicale depuis les premiers essais, comme le recours répandu aux endoprothèses vasculaires, l'optimisation de l'anticoagulation et l'emploi des thiénopyridines, on ne s'attend pas à ce que d'autres études donnent des résultats différents des nôtres. »

Aux yeux du D^r Le May, il était naturel d'essayer de réunir la thrombolyse et l'ICP. Le premier ne fonctionne pas chez tous les patients en 90 minutes. Le second permet de rétablir immédiatement le débit sanguin, mais a aussi un talon d'Achille. « Le problème vient du fait que pendant que l'on rassemble l'équipe et transfère le patient au laboratoire de cathétérisme, le temps s'écoule et il y a une nécrose cellulaire. Il était donc logique d'associer les deux traitements. »

Étude SCD-HeFT

Des défibrillateurs implantables pour plus de patients



D^r Gust Bardy

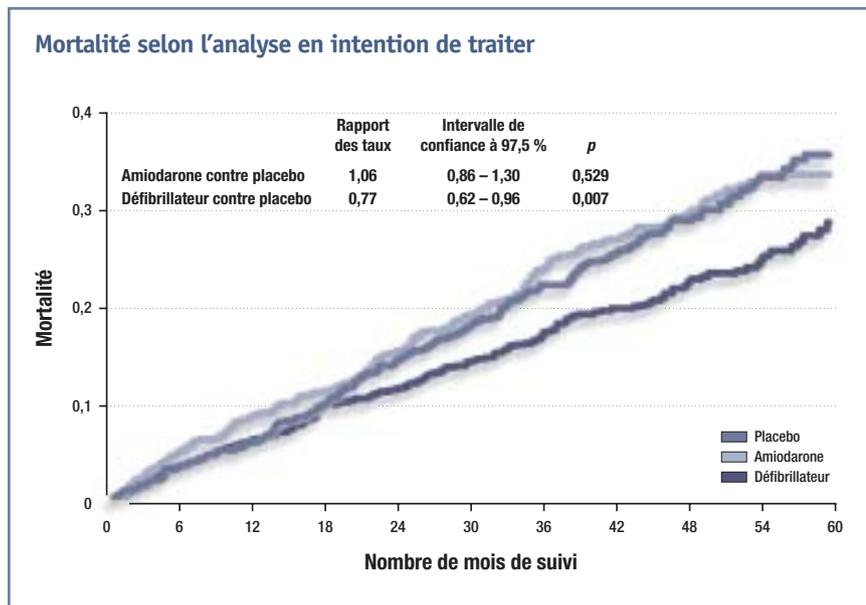
Heart Failure Trial et chercheur au Seattle Institute for Cardiac Research.

LES PORTEURS d'un défibrillateur implantable vont devenir plus nombreux. L'essai clinique SCD-HeFT a montré que l'appareil réduit de 23 % le risque de décès chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque modérée. « J'estime que ces résultats sont définitifs. Je ne pense pas que l'on puisse remettre en question le fait que les défibrillateurs implantables sauvent des vies », soutient le D^r **Gust Bardy**, principal investigateur du *Sudden Cardiac Death in*

Un traitement pharmacologique ne pourrait-il pas donner les mêmes résultats ? La prise préventive d'un antiarythmique, l'amiodarone (Cordarone®), a été comparée à la pose d'un défibrillateur. Le médicament n'a même pas eu d'effet protecteur.

L'étude SCD-HeFT comptait 2521 patients qui ont été répartis au hasard en trois groupes : le premier testait le défibrillateur implantable, le deuxième la prise d'amiodarone, et le troisième prenait un placebo. Les participants, âgés en moyenne de 60 ans, souffraient d'une insuffisance cardiaque modérée (catégorie II et III selon la classification de la New York Heart Association) et avaient une fraction d'éjection de 35 % ou moins. Ils recevaient tous le traitement médical approprié à leur état.

Dans le groupe témoin, le taux annuel de mortalité s'est élevé en moyenne à 7,2 %. Le chiffre a ainsi atteint 36,1 % en cinq ans. La présence du défibrillateur, a tou-



tefois permis de réduire de 23 % ce taux dans le groupe qui en était muni ($p = 0,007$) (figure).

« La valeur du défibrillateur implantable dans cette étude a été visible chez des patients qui recevaient déjà un traitement médical optimal », signale le D^r Bardy. Ainsi, au moment du dernier examen, 78 % des patients prenaient un bêtabloquant, 87 %, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, 55 %, de l'aspirine et presque la moitié, une statine.

L'amiodarone, de son côté, a fait piètre figure. Le taux de mortalité des patients qui y ont eu recours était semblable à celui des sujets qui ont reçu le placebo. « Ces résultats devraient sonner le glas de l'utilisation de l'amiodarone en prévention primaire de la mort subite. Ce médicament demeure cependant très utile pour traiter les arythmies cardiaques. Les sujets de l'étude n'avaient toutefois jamais souffert de cette affection », précise le D^r **Mario Talajic**. Chef de médecine à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), le spécialiste faisait partie du comité organisateur de l'essai clinique. L'Institut, qui a recruté 60 des pa-



D^r Mario Talajic

tients, a été un des centres les plus actifs de l'essai clinique.

Doubler le nombre de porteurs de défibrillateur

Qu'apporte de nouveau l'étude SCD-HeFT ? « L'utilité du défibrillateur avait déjà été prouvée en prévention secondaire chez des sujets qui avaient déjà fait de l'arythmie ventriculaire ou subi un arrêt cardiaque. Le rôle de l'appareil était cependant beaucoup plus controversé chez les patients qui n'avaient jamais fait d'arythmie de leur vie, même s'ils étaient susceptibles d'être victimes de mort subite », explique le D^r Talajic.

Les conclusions de l'étude SCD-HeFT touchent beaucoup de patients. C'était d'ailleurs le but de l'opération. « Nous avons conçu cet essai clinique de façon à obtenir un large effet sur la santé publique. Nous ne voulions pas nous concentrer sur un petit segment de la population américaine », indique le D^r Bardy.

Les enjeux financiers sont, par ailleurs, importants. Au Québec, un défibrillateur coûterait entre 15 000 \$ et 25 000 \$. Le bassin de patients susceptibles d'en recevoir un est large. Aux États-Unis seulement, il pourrait être d'un ou deux millions. « Malgré les avantages prouvés des défibrillateurs implantables, approximativement 20 % des patients américains chez qui ils sont indiqués actuellement en ont un. Il en a résulté une épidémie de morts non nécessaires dues à des arrêts cardiaques », ne manque pas de souligner Medtronic, le fabricant du défibrillateur testé.

Au Québec, environ 700 personnes portent déjà un défibrillateur. Leur nombre devrait doubler à la suite de l'étude. Des responsables de l'ICM ont déjà effectué une demande pour pouvoir installer davantage d'appareils. « Je pense qu'on pourrait doubler le nombre de porteurs au cours d'une période de quelques années. À mon avis, cette année une augmentation de 20 % à 30 % pourrait se justifier », estime le D^r Talajic. Le Québec, dont le taux d'implantation de défibrillateurs est de 100 pour un million de personnes, rattraperait ainsi certains pays européens et les États-Unis, où la proportion est deux fois plus importantes. ❧

Études sur le rimonabant

Nouvelle arme contre le syndrome métabolique et le tabagisme



Photos : Emmanuèle Garnier

P^r Jean-Pierre Després

UNE PILULE pour perdre du poids, réduire les risques cardiovasculaires et même cesser de fumer ? Oui, elle existe vraiment. Et elle s'appelle rimonabant.

Les résultats de l'étude de phase III RIO-Lipids (*Rimona-bant In Obesity Lipids*) sur le rimonabant sont presque trop beaux pour être vrais. En un an, la prise de 20 mg du médicament a permis à des patients obèses souffrant de dyslipidémie de perdre 8,6 kg, de réduire de 9,1 cm leur tour de taille, d'accroître de

23 % leur taux de cholestérol HDL et de diminuer de 15 % leur taux de triglycérides. En plus, le produit améliore la tolérance au glucose et réduit l'insulinémie. À la fin de l'étude, le rimonabant a d'ailleurs diminué de moitié le nombre de patients souffrant du syndrome métabolique.

Le rimonabant est une molécule fascinante. Elle bloquerait certains circuits du cerveau à l'origine de la sensation de manque. Sa cible : le système endocannabinoïde, clef importante de la régulation de la prise de nourriture et des dépenses énergétiques. Chez les personnes obèses, ce mécanisme est perturbé. En neutralisant les récepteurs CB₁ de ce système, le rimonabant rétablit l'équilibre et freine la prise excessive de nourriture. Le médicament pourrait peut-être également agir dans certains tissus périphériques du corps. Les cellules adipeuses, qui sont associées au métabolisme des lipides et du glucose, possèdent elles aussi des récepteurs CB₁.

Cependant, tout le mérite des résultats de l'étude RIO-Lipids ne revient pas uniquement à la nouvelle molécule. Il tient aussi au choix des participants : des patients corpulents présentant une obésité abdominale et une dyslipidémie qui les exposent à des complications cardiovasculaires. « Nos résultats montrent que lorsque ces sujets perdent de 5 % à 10 % de leur poids, la graisse abdominale diminue et leurs facteurs de risque s'atténuent davantage que chez les obèses qui ne présentent pas de

risque », explique le P^r Jean-Pierre Després, chercheur principal de l'étude et directeur de la recherche à l'Institut universitaire de cardiologie de l'Hôpital Laval, à Québec.

Une perte de plus de 10 % du poids chez 44 % des sujets

L'étude RIO-Lipids, financée par Sanofi-Synthélabo, comptait 1036 patients ayant un indice de masse corporelle entre 27 et 40 kg/m², une triglycéridémie élevée et un faible taux de cholestérol HDL. Les participants ont été répartis au hasard en trois groupes : le premier a pris quotidiennement une dose de 5 mg de rimonabant, le deuxième, une dose de 20 mg et le troisième, un placebo. Les sujets devaient parallèlement suivre un régime hypocalorique.

Après un an, 72,9 % des patients prenant 20 mg de rimonabant par jour ont perdu plus de 5 % de leur poids, et 44,3 % ont perdu plus de 10 %. Ils ont maigri en moyenne de presque 9 kg alors que les sujets du groupe témoin n'ont perdu que quelque 2 kg.

Le rimonabant a également agi sur les différents facteurs du syndrome métabolique. La taille des sujets recevant la plus forte dose s'est amincie en moyenne de 9 cm alors que celle des patients prenant le placebo a à peine diminué de quelques centimètres. À la fin de l'étude, le taux de cholestérol HDL des premiers était significativement plus élevé que celui du groupe témoin et leur taux de triglycérides significativement plus bas.

Sur le plan glycémique, le rimonabant a amélioré la réponse à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, même chez les patients non diabétiques. Les participants qui prenaient 20 mg par jour du médicament pouvaient ainsi produire 22 % moins d'insuline qu'au début.

Et le taux de cholestérol LDL ? Aucune variation entre les groupes. Toutefois, les petites particules denses de LDL, associées à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires, sont devenues moins nombreuses chez les patients recevant la dose de 20 mg. « C'est la première étude qui montre une augmentation de la taille des particules LDL, mais aucun changement du taux de cholestérol LDL chez des patients obèses à risque qui perdent une grande quantité de graisse abdominale », souligne le P^r Després.

Viser la diminution des risques et non la minceur

Changements pondéral, lipidique et glycémique. Par de multiples actions, le rimonabant peut réduire de moitié le nombre de patients atteints du syndrome métabolique. Ainsi, dans le groupe prenant la dose de 20 mg, la proportion de sujets qui souffraient de ce problème atteignait 52,9 % au début de l'étude, mais n'était plus que de 25,8 % après un an.

Le rimonabant est d'autant plus intéressant qu'il semble entraîner peu d'effets secondaires. Les réactions indésirables les plus fréquentes qu'a causées la dose de 20 mg de rimonabant étaient des nausées (12,7 % contre 3,2 % dans le groupe témoin) et des étourdissements (10,4 % contre 6,7 % avec le placebo). En tout, 15 % des sujets prenant la forte dose ont abandonné l'étude à cause des effets secondaires par rapport à 7 % dans le groupe témoin.

Quel rôle sera réservé au rimonabant lorsqu'il sera homologué ? Celui de traitement de l'obésité à risque et non celui de thérapie miracle pour un amincissement esthétique. « Il est temps que la pharmacothérapie de l'obésité ait pour objectif premier de diminuer les risques de problèmes cardiovasculaires, estime le Pr Després. Il faut cibler les patients dont le surpoids constitue une menace sur le plan cardiovasculaire. Chez ces personnes, l'excès pondéral est une bombe à retardement qui peut entraîner l'apparition du diabète ou d'un syndrome coronarien aigu. »

L'étude STRATUS-US

Le rimonabant n'en est pas à un tour de force près. En plus de réduire le syndrome métabolique, il peut aider à arrêter de fumer. Mieux, il diminue la prise de poids qui accompagne le sevrage. Comment ? En inhibant les envies de nicotine et de nourriture.

« La consommation chronique de tabac dérègle le système endocannabinoïde qui joue un rôle important dans l'équilibre entre la prise de nourriture et les dépenses d'énergie. Le mécanisme d'action du rimonabant pourrait être de rétablir l'équilibre », explique le **Dr Robert Anthenelli**, professeur adjoint à la University of Cincinnati et l'un des principaux investigateurs d'une étude sur ce sujet.

L'essai clinique STRATUS-US (*Studies with rimonabant and tobacco use*) portait sur 787 fumeurs qui avaient déjà tenté de cesser de fumer et souhaitaient de nouveau arrêter. Les sujets, âgés en moyenne de 42 ans,

fumaient depuis de 11 à 24 ans et consommaient environ 23 cigarettes par jour. À l'issue de la randomisation, ils ont pris quotidiennement soit 20 mg de rimonabant, soit 5 mg du médicament, soit un placebo. Les sujets ont commencé à prendre le médicament deux semaines avant de cesser de fumer et ont continué après pendant huit semaines. L'efficacité du traitement a été évaluée pendant les quatre dernières semaines de l'étude par la détection du monoxyde de carbone dans l'air expiré, la mesure du taux de métabolite de la nicotine dans le sang et la consultation des journaux tenus par les sujets.

Au bout des 10 semaines de traitement, les participants qui avaient pris 20 mg de rimonabant ont presque été deux fois plus nombreux à cesser de fumer que ceux du groupe témoin. Ainsi, 27,6 % des premiers y sont parvenus, par rapport à 15,6 % de ceux qui ont reçu la dose de 5 mg et à 16,1 % des sujets qui ont eu un placebo.

Et en ce qui concerne la prise de poids ? Les participants recevant le placebo ont gagné 1,1 kg, alors que ceux qui prenaient 20 mg de rimonabant ont perdu en moyenne 0,3 kg. Chez ces derniers, cependant, seuls ceux qui avaient un excédent de poids ont maigri.

Quand le rimonabant sera-t-il disponible ? Les études de phase III devraient être terminées au début de 2005. Le produit pourrait donc être commercialisé au mieux dans un an et demi. ❧



Dr Robert Anthenelli



La néphropathie due à un produit de contraste

Quels patients y sont les plus exposés ?

LA NÉPHROPATHIE due à un produit de contraste (NDPC) constitue l'une des plus fréquentes causes d'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés. Quelles personnes y sont le plus exposées ? Quels patients peuvent passer en toute sécurité un examen nécessitant la prise d'un produit de contraste ?

Le risque de néphropathie provoquée par les produits de contraste de faible osmolarité serait de moins de 2 % dans la population générale. Cependant, chez les patients vulnérables, comme ceux qui souffrent de problèmes rénaux ou de diabète, l'incidence de la NDPC est de l'ordre de 12 % à 50 %.

« Les facteurs de risque qui peuvent produire une NDPC ont une action synergique », a expliqué la **D^{re} Roxana Mehran**, directrice de la recherche clinique de la Cardiovascular Research Foundation, à New York, à un symposium de formation médicale continue sur la NDPC, financé par Amersham Health.

Le facteur de risque le plus important ? La présence d'une maladie rénale accompagnée d'un taux élevé de créatinine. Chez les patients atteints de troubles rénaux sous-jacents, l'incidence de la NDPC varie entre 14,8 % et 55 % après la prise d'un produit de contraste. On peut toutefois prévoir quelles personnes seront les moins touchées.

« Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sont clairement exposés à un risque. Par contre ceux dont le débit de filtration glomérulaire estimé est supérieur à 60 ml/min ont une faible probabilité d'avoir une NDPC », a précisé pour sa part le **D^r James Tumlin**, professeur agrégé de médecine à l'Emory University, d'Atlanta.

Le diabète est un deuxième facteur de risque important. Chez les malades qui en sont atteints, l'incidence de la néphropathie produite par les produits de contraste se situe entre 5,7 % et 29,4 %. Cependant, les NDPC importantes d'un point de vue clinique se produisent généralement dans le sous-groupe de diabétiques présentant une insuffisance rénale sous-jacente.

Calculer le risque de NDPC du patient

Une multitude de facteurs de risque liés à la NDPC existent en réalité. Et ils peuvent peser lourd. « Il est important de savoir qu'à part l'association néfaste connue du diabète et de l'insuffisance rénale, la présence d'au moins deux facteurs de risque influence le taux de NDPC », a précisé la **D^{re} Mehran**. La chercheuse a travaillé à la création d'un outil d'évaluation du risque de néphropathie provoquée par les produits de contraste. Son équipe a sélectionné huit variables indépendantes liées au pronostic :

- la défaillance rénale chronique ;
- l'âge (plus de 70 ans) ;
- le diabète ;
- le fait d'être une femme ;
- une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 % ;
- la présence d'un syndrome coronarien aigu ;
- la présence d'un ballon de contrepulsion intra-aortique ;
- l'utilisation de plus de 150 cc de produit de contraste.

Le score de risque d'un patient correspond au nombre de ses facteurs de risque. À mesure que ce score augmente, l'inci-



Photos : Emmanuelle Garnier

D^{re} Roxana MehranD^r James TumlinD^r Norman LeporD^r C.J. Davidson

de néphropathie.

« Actuellement, la possibilité de prévenir la NDPC repose sur notre capacité de repérer les patients présentant des risques, d'éviter l'emploi simultané de médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'utiliser un bon protocole d'hydratation et

dence de NDPC s'accroît significativement (*figure*). Ainsi, une personne qui présente sept ou huit facteurs de risque a une probabilité de 50 % d'avoir une néphropathie après avoir reçu un produit de contraste.

Les mesures pour réduire le risque de NDPC

On ne connaît pas la pathogenèse précise de la néphropathie provoquée par les produits de contraste. Elle serait probablement liée à l'effet toxique de ces agents sur les tubules rénaux et à des modifications du débit sanguin rénal résultant en une ischémie. Cette néphropathie est souvent caractérisée par une augmentation de la créatininémie à plus de 25 % du taux de base ou par une hausse absolue de plus de 44 $\mu\text{mol/l}$. La concentration de la créatinine sérique atteint généralement son sommet le deuxième ou le troisième jour après l'administration du produit de contraste, puis revient habituellement à la normale au cours des deux semaines suivantes.

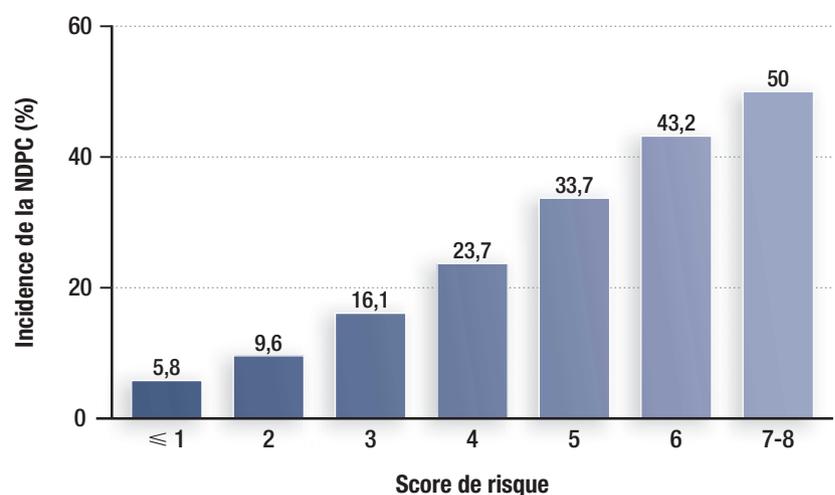
Les répercussions d'une néphropathie due à un produit de contraste peuvent cependant être dramatiques. Une étude de la clinique Mayo montre, par exemple, que le taux de mortalité à l'hôpital des patients qui avaient eu une NDPC après avoir subi une intervention coronarienne percutanée s'élevait à 22 %, alors qu'il n'était que de 1,4 % chez ceux qui n'avaient pas été victimes

de recourir à un agent de contraste iso-osmolaire, le iodoxanol », a détaillé le D^r Norman Lepor, professeur agrégé de médecine à la University of California.

Les produits de contraste iso-osmolaire pour les patients présentant des risques

Faut-il bannir les examens nécessitant des produits de contraste chez les patients vulnérables à la NDPC ? L'an dernier, l'étude NEPHRIC a montré que l'emploi d'un produit iso-osmolaire plutôt que de l'agent de faible

Score de risque pour l'évaluation de la néphropathie due à un produit de contraste (NDPC)



©MedReviews, LLC. Reproduit avec l'autorisation de MedReviews, LLC. Nikolsky E, Mehran R. "Understanding the Consequences of Contrast-Induced Nephropathy." *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003 ; 4 (suppl 5) : S10-S18. *Reviews in Cardiovascular Medicine* est une publication dont les droits d'auteurs appartiennent à MedReviews, LLC. Tous droits réservés.

osmolarité généralement utilisé permettait de réduire le taux de NDPC de 26 % à 3 % chez des patients présentant des risques.

L'essai clinique, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*, portait sur 129 patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale qui devaient passer une angiographie coronarienne ou aortofémorale. Leur taux de créatinine sérique devait se situer entre 133 $\mu\text{mol/l}$ et 308 $\mu\text{mol/l}$ ou la clairance de la créatinine devait être estimée à 60 ml/min ou moins, selon la formule de Cockcroft et Gault. Chez les 64 sujets qui ont reçu de l'iodixanol (Visipaque^{MC}), un agent iso-osmolaire, le taux de créatinine n'a augmenté que de 11,2 $\mu\text{mol/l}$ durant les

trois premiers jours, alors qu'il s'est accru de 48,2 $\mu\text{mol/l}$ chez les 65 patients qui ont pris l'agent de faible osmolarité, l'iohexol (Omnipaque[®]).

Les produits iso-osmolaires pourraient-ils aussi réduire le risque d'apparition d'une néphropathie chez les patients moins vulnérables ? Malheureusement, non. « Les analyses qualitatives d'études comparant le risque de NDPC lié aux produits de contraste de faible osmolarité à celui qui est associé à l'iodixanol chez des patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement détériorée n'ont pas réussi à montrer de manière concordante des avantages pour l'iodixanol », a précisé le **D^r Charles Joseph Davidson**, professeur de médecine à la Northwestern University, à Chicago. 

Insuffisance cardiaque

L'ajout d'un ARA à un IECA pourrait prolonger le temps d'exercice

106

LA PRISE d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) pourrait prolonger le temps d'exercice des patients souffrant d'insuffisance cardiaque traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). C'est ce que révèle une étude de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) présentée sur une affiche au congrès de l'American College of Cardiology.

On savait déjà, grâce à l'essai clinique CHARM-ADDED, que l'ajout du candésartan à un IECA diminuait de 15 % le taux de décès de nature cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque¹. Mais la double thérapie aurait d'autres bienfaits. « Nous avons uti-

lisé une épreuve d'effort pour montrer que l'ajout d'un ARA à un IECA pouvait améliorer la capacité fonctionnelle des patients, ce qui contribue à augmenter la qualité de vie », explique **M^{me} Martine Blanchet**, étudiante au doctorat, qui présentait les travaux qu'elle a menés en collaboration avec le **D^r Michel White**, directeur du programme de recherche en défaillance cardiaque de l'ICM.



D^r Michel White

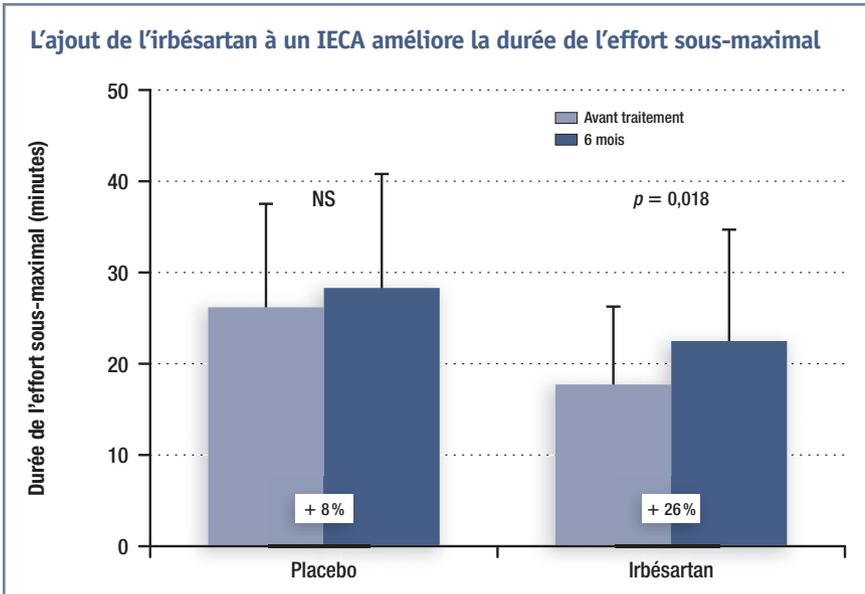
Dans une étude randomisée à double insu, les chercheurs montréalais ont observé une augmentation de la durée d'exercice de 26 %, soit de 4,7 minutes, chez 22 patients qui avaient pris pendant six mois de l'irbésartan en plus d'un IECA. Par contre, les 11 sujets qui recevaient un placebo en plus de leur IECA n'avaient prolongé leur période d'effort que de 8 %, soit de 2,1 minutes (*figure*).

Les participants, âgés en moyenne de 57 ans, avaient



M^{me} Martine Blanchet

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.



une fraction d'éjection du ventricule gauche de 26 % et appartenait à la catégorie II de la classification de la New York Heart Association. Tous prenaient initialement une dose optimale d'IECA, et plus de 82 % d'entre-eux un bêtabloquant.

Une nouveauté : l'épreuve d'effort sous-maximale

Au début de l'étude, les patients ont été soumis à une épreuve d'effort sous-maximale, un exercice qui peut correspondre à une marche prolongée, par opposition à un test d'effort maximal, qui serait l'équivalent d'une course courte et intensive. Les sujets ont ensuite pris quotidiennement soit 150 mg d'irbésartan, soit un placebo, puis ont repasser le test six mois plus tard.

La prise d'un ARA a permis aux participants déjà traités par un IECA d'augmenter du quart leur temps d'exercice, mais cela ne s'est traduit que par une prolongation de cinq minutes. « La double suppression de l'angiotensine n'a pas un effet majeur sur la durée de l'exercice, reconnaît le D^r White. Cependant, elle peut être particulièrement bénéfique chez certains patients. Dans le groupe qui prenait de l'irbésartan, certains sujets ont doublé leur temps d'effort alors que

d'autres ne l'ont pas augmenté. On ignore pour l'instant quels patients profiteraient le plus du double traitement. »

Mais comment expliquer l'effet combiné des deux agents sur la durée de l'effort ? « Nous avons plusieurs hypothèses. Le double blocage de l'angiotensine pourrait diminuer l'hypertension pulmonaire, mais aussi jouer sur le remodelage vasculaire coronarien et périphérique et ainsi améliorer la réponse à l'effort », explique M^{me} Blanchet.

L'originalité de l'étude tient toutefois au fait que les chercheurs ont recouru à une épreuve d'effort sous-maximale plutôt que maximale. « On pense que nous avons une nouvelle façon de tester le patient qui souffre de défaillance cardiaque. Cette épreuve pourrait être plus sensible pour évaluer l'effet d'une intervention pharmacologique. Elle permet également de reproduire les activités de la vie quotidienne du patient », précise le D^r White. Il reste aux chercheurs à vérifier dans quelle mesure les résultats de l'épreuve d'effort sous-maximale correspondent à des changements sur le plan clinique. ☞

La couverture du congrès a été possible grâce à la contribution financière d'Amersham Health Inc., qui fait maintenant partie du groupe GE Healthcare.



Photo : Emmanuelle Garnier