

Patients à haut risque cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque : IEC ou sartan ?

Question clinique

Contexte

Les études HOPE¹, PROGRESS² et EUROPA³ ont montré l'intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECs) chez le patient à haut risque cardiovasculaire (CV) sans insuffisance cardiaque (IC) pour des critères de jugement tels que : réduction du nombre d'évènements cardiovasculaires forts (mortalité CV, infarctus du myocarde (IM)) et accident vasculaire cérébral (AVC). L'efficacité des sartans dans cette même population est moins bien établie. Une confirmation de l'efficacité et de la sécurité des IECs chez les patients à haut risque CV sans IC ainsi que la détermination de l'intérêt potentiel des sartans dans cette même indication étaient la bienvenue.

Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients à haut risque cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque?

Résumé

Analyse

Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence

Savarese G, Costanzo P, Cleveland J. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patient without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données MEDLINE, Cochrane Database, ISI Web of Sciences et SCOPUS, jusqu'en juin 2012
- consultation des listes de références des articles trouvés et de collègues à la recherche d'autres études.

Etudes sélectionnées

- RCTs comparant l'efficacité soit des IECs, soit des sartans, versus placebo
- chez des patients à haut risque CV sans IC
- mentionnant les évènements cliniques (y compris mortalité globale et cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, nouvel épisode d'insuffisance cardiaque, diabète)
- critères d'exclusion : patients présentant une IC systolique ou diastolique
- pas de restriction de langue
- inclusion de 26 RCTs dont 13 comparant un IEC à un placebo et 13 comparant un sartan à un placebo.

Population étudiée

- 108212 sujets au total, 53791 dans les études avec les IECs ; 54421 dans les études avec les sartans
- IECs : âge moyen de 58,3 (ET 8,3) ans ; 26 % de femmes
- sartans : âge moyen de 57,7 (ET 13,1) ans ; 44 % de femmes
- durée d'étude : 2 à 6,5 ans, moyenne de 3,68 (ET 1,11) ans et similaire dans les 2 groupes.

Mesure des résultats

- critère de jugement composite : mortalité CV, infarctus du myocarde (IM) et AVC
- critères composants le critère composite pris isolément, mortalité de toute cause, survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque et de diabète
- **analyse en ITT** et en modèle d'effets aléatoires.

Résultats

- voir tableau ci-dessous
- une diminution statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire n'est pas observée.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les IECs et les sartans réduisent le risque de survenue d'un critère de jugement composite (mortalité CV, IM et AVC) chez des patients à haut risque CV sans IC. Les IECs réduisent également le risque de mortalité globale, l'apparition de nouveaux épisodes d'IC et de diabète. Les sartans représentent donc une option thérapeutique valable pour réduire le risque de mortalité et de morbidité CV chez les patients pour lesquels un IEC ne peut être utilisé.

Financement de l'étude non mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs 1 auteur déclare avoir reçu des honoraires de recherche et comme orateur de la part de 3 firmes et avoir fait partie de comités directeurs d'études pour Amgen ; les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt pour cette publication.

Tableau. Résultats pour les différents critères des IECs et des sartans versus placebo, donnés en OR (avec IC à 95 %) avec valeur p et RRR.

	IECs			Sartans		
	OR (IC à 95 %)	valeur p	RRR	OR (IC à 95 %)	valeur p	RRR
Critère de jugement composite	0,830 (0,744 à 0,927)	0,001	14,9 %	0,920 (0,869 à 0,945)	0,005	7 %
IM	0,811 (0,748 à 0,879)	< 0,001	17,7 %	NS	NS	NS
AVC	0,796 (0,682 à 0,928)	0,004	19,6 %	0,900 (0,830 à 0,977)	0,011	9,1 %
Mortalité globale	0,908 (0,845 à 0,975)	0,008	8,3 %	NS	NS	NS
Nouveaux épisodes d'IC	0,789 (0,686 à 0,908)	0,001	20,5 %	NS	NS	NS
Survenue d'un diabète	0,851 (0,749 à 0,965)	0,012	13,7 %	0,855 (0,798 à 0,915)	0,001	10,6 %

NS = non significatif

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont suivi les directives **PRISMA**⁴ pour les rapports de synthèses méthodiques et de méta-analyses. Deux chercheurs ont indépendamment l'un de l'autre sélectionné les études, avec discussion et consensus en cas de désaccord, et extrait les données. Le diagramme de flux de la méta-analyse est correctement décrit. La qualité méthodologique des études a été évaluée par la méthode Detsky⁵ qui n'est pas disponible gratuitement et est peu utilisée (citée 451 fois de 1993 à 2013 dans Google Scholar)⁶. Des tests statistiques destinés à évaluer l'hétérogénéité des études ont été réalisés : Q-test ou test **I² de Higgins** mais les résultats sont peu lisibles. Les caractéristiques des populations incluses ont été comparées. Une analyse en méta-régression a été faite pour de nombreuses variables dont les caractéristiques des populations (IMC, pathologie coronarienne, diabète, HTA), la pression artérielle et les différences de pression artérielle entre le début et la fin des études, les traitements en cours, la durée de suivi et la qualité des études. Un biais de publication a été recherché et n'est pas montré. Une recherche de risque des biais classiques n'est pas mentionnée et aucun niveau de preuve n'est donné. Les effets indésirables ne sont pas étudiés : seuls les nouveaux épisodes de diabète et d'IC sont recherchés.

Mise en perspective des résultats

La définition du risque cardiovasculaire majoré n'est pas précisée. Il faut donc se référer au tableau des caractéristiques des études incluses pour tenter de le définir : HTA, HTA + diabète de type 2 + microalbuminurie, antécédent d'AVC ou d'AIT, néphropathie diabétique, coronaropathie, diabète de type 1 non compliqué, rétinopathie diabétique, intolérance au glucose associée à une maladie CV ou un risque CV majoré, insuffisance rénale, pathologie artérielle occlusive autre que coronaire. Huit études sur 13 portant sur les sartans incluent 100 % de diabé-

tiques contre une seule étude concernant les IECs. Sept études sur 13 portant sur les sartans incluent ≥ 74 % de patients avec HTA contre seulement 2 pour les IECs. Ces dernières incluent préférentiellement des patients souffrant de coronaropathie (7 études sur 13 en incluent 100 %). Les caractéristiques des patients sont donc fort différentes entre les IECs et les sartans. Pour les IECs, une hétérogénéité significative n'a été calculée que pour le critère de jugement composite ($p = 0,002$). Pour les sartans, une hétérogénéité significative n'a été calculée que pour la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,012$).

Les auteurs n'ont pas travaillé avec les données individuelles des patients mais avec les données agrégées. L'interprétation des résultats observés est donc particulièrement délicate.

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses n'est pas une comparaison directe entre les IECs et les sartans et demande également de la prudence pour la généralisation des résultats observés à toutes les populations concernées.

Il n'existe pas d'autre méta-analyse évaluant l'efficacité des IECs et sartans en fonction d'un risque cardiovasculaire globalement élevé. Toutes les autres méta-analyses portent sur des populations aux risques cardiovasculaires plus ciblés, tels que ceux répertoriés ci-dessus et n'apportent de réponse que dans ces conditions. Chez des patients atteints de néphropathie au stade de microalbuminurie ou de protéinurie, les résultats de la méta-analyse de Kunz⁷ montraient que les sartans ont un effet antiprotéinurique similaire à celui des IECs⁸. L'association d'un IEC à un sartan est déconseillée en 2013⁹. Chez le diabétique, hypertendu ou non, tant en prévention d'une microalbuminurie que pour réduire la mortalité globale, la méta-analyse de Lv¹⁰, commentée dans la revue *Minerva*¹¹, conforte l'utilisation des IECs. Chez des patients présentant une ischémie coronarienne et une pression artérielle normale, l'étude EUROPA³ montrait que l'IEC perindopril à raison de 8 mg par jour diminue le nombre de revascularisations coronariennes et le nombre d'hospitalisations pour angor¹². Chez le patient hypertendu et coronarien, un bêta-bloquant est le traitement initial de premier choix auquel un antagoniste calcique peut être ajouté en cas d'angor selon la RBP belge¹³. En prévention de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une hypertension artérielle compliquée ou non, la méta-analyse en réseau de Scarietta¹⁴ publiée en 2011 montrait l'intérêt des diurétiques thiazidiques en premier choix, même à faible dose, ainsi que des IECs et des sartans versus placebo¹⁵. Cette étude confortait ainsi la méta-analyse de Bangalore¹⁶ concluant à la prudence lors de l'utilisation de bêta-bloquants en premier choix pour le traitement de l'hypertension primaire chez des personnes (fort) âgées en prévention de l'insuffisance cardiaque au vu d'une augmentation du risque d'AVC¹⁷.

Références voir site web

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses présentant des limites méthodologiques montre que pour des patients à haut risque cardiovasculaire (CV) sans insuffisance cardiaque (IC), les IECs réduisent le risque de mortalité globale, la survenue de nouveaux épisodes d'IC et de diabète. Les IECs et les sartans réduisent le risque de survenue d'un critère de jugement composite (mortalité CV, infarctus du myocarde et AVC).

Pour la pratique

La RBP belge concernant l'hypertension¹³ mentionne qu'une association de 2 (ou davantage) antihypertenseurs est souvent nécessaire, un effet cumulatif sur la baisse des chiffres tensionnels étant obtenu en associant des médicaments à mécanismes d'action différents (GRADE 1B). Le choix pour une association précise dépend des comorbidités présentes. Chez des sujets hypertendus et coronariens un bêta-bloquant est le traitement initial de premier choix auquel un antagoniste calcique peut être ajouté en cas d'angor (GRADE 1B). La RBP belge concernant le diabète de type 2¹⁸ souligne l'intérêt de contrôler la pression artérielle en cas de diabète, sans privilégier une classe d'antihypertenseurs particulière et spécifie l'intérêt des IECs pour instaurer un contrôle strict de la pression artérielle en cas de microalbuminurie, les IECs étant les seuls antihypertenseurs à avoir pu montrer un effet de réduction sur la mortalité. Cette méta-analyse ne remet pas en question les recommandations actuelles présentant des attitudes thérapeutiques en fonction de populations bien définies.