

LES IECA DANS LA PREVENTION DES ACCIDENTS CEREBRO-VASCULAIRES: L'ETUDE PROGRESS ET L'ETUDE HOPE

Des informations ont été publiées récemment au sujet de l'influence des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sur le risque d'accident cérébro-vasculaire: l'étude PROGRESS (avec le périndopril) et l'étude HOPE (avec le ramipril). Ces études montrent une diminution du risque d'accident cérébro-vasculaire avec les IECA par rapport au placebo. Les effets favorables observés s'expliquent probablement par la diminution de la tension artérielle: l'hypertension reste le principal facteur de risque des accidents cardio-vasculaires, y compris des accidents cérébro-vasculaires. Pour tous les antihypertenseurs, l'effet protecteur vis-à-vis des accidents cardio-vasculaires s'explique probablement par une diminution de la tension artérielle.

Etude PROGRESS (avec le périndopril)

L'étude PROGRESS (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*), une étude randomisée, contrôlée par placebo en double aveugle, d'une durée moyenne de 3,9 ans a analysé l'effet d'un traitement antihypertenseur sur le risque d'accident cérébro-vasculaire ischémique ou hémorragique chez 6.105 patients avec des antécédents d'accident cérébro-vasculaire ischémique ou hémorragique, ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Environ la moitié des patients souffrait d'hypertension, définie comme une pression systolique >160 mmHg ou une pression diastolique >90 mmHg. Environ 60% des patients étaient déjà traités par des antihypertenseurs (autres qu'un IECA), et un pourcentage important de patients était également traité par un antiagrégant (surtout l'acide acétylsalicylique). Avant la randomisation, il appartenait au médecin traitant de juger si pour son patient, une diminution intensive (par le périndopril en association avec le diurétique indapamide) ou plus prudente (par le périndopril seul) de la tension artérielle était indiquée. Lors de la randomisation, les patients ont été répartis en deux groupes.

- Le groupe sous «traitement actif»: les patients sous périndopril (4 mg p.j.), en association ou non à l'indapamide (2,5 mg p.j.), en fonction de l'avis du médecin traitant.
- Le groupe placebo.

La tension artérielle avant l'instauration du traitement (placebo ou traitement actif) dans le cadre de l'étude était en moyenne de 147/86 mmHg. Par rapport au groupe placebo, la tension systolique/diastolique a diminué de 9/4 mmHg dans le groupe sous « traitement actif ». Ce traitement actif a entraîné une diminution statistiquement significative du risque d'accident cérébro-vasculaire (critère d'évaluation primaire) et du risque d'accident vasculaire majeur

(combinaison d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident cérébro-vasculaire non fatal, et de décès d'origine vasculaire; un critère d'évaluation secondaire). Aucun effet sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire n'a été observé. Il n'y a pas eu de différence quant à la diminution du risque entre les patients initialement normotendus et hypertendus.

Le sous-groupe sous péridopril en association avec l'indapamide et le sous-groupe sous péridopril seul ont été analysés séparément. La diminution de la tension artérielle par rapport au placebo était de 12/5 mmHg dans le groupe traité par péridopril + indapamide, et de 5/3 mmHg dans le groupe traité par le péridopril seul. Le traitement par péridopril + indapamide a amené une diminution statistiquement significative du risque d'accident cérébro-vasculaire et d'accident cardio-vasculaire majeur. Le traitement par le péridopril seul n'a pas eu d'effet statistiquement significatif par rapport au placebo.

Comme mentionné plus haut, le choix entre un traitement par péridopril + indapamide, ou par le péridopril seul, ne s'est pas fait de manière randomisée, ce qui constitue un problème dans la comparaison de ces deux groupes. Dans le groupe sous péridopril + indapamide, le nombre d'hommes était relativement plus grand, l'âge moyen était moindre, la tension artérielle était plus élevée et les patients étaient inclus plus rapidement dans l'étude après leur accident cérébro-vasculaire que dans le groupe traité par le péridopril seul, d'où un risque accru de biais dans l'analyse des sous-groupes.

L'étude HOPE

L'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) a comparé de manière randomisée le ramipril (10 mg p.j. pendant 4,5 ans en moyenne) et un placebo chez 9.297 patients âgés de 55 ans ou plus, atteints d'une affection vasculaire (coronarienne, cérébro-vasculaire ou périphérique) ou d'un diabète, avec en outre au moins un autre facteur de risque cardio-vasculaire, et qui étaient déjà traités par l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant, des β -bloquants, des hypolipidémiants, des diurétiques et/ou des antagonistes du calcium; il s'agissait en principe de patients chez qui la tension artérielle était déjà sous contrôle (tension artérielle moyenne 139/79 mmHg) [voir aussi Folia d'avril 2000].

Les données détaillées de cette étude ont fait récemment l'objet d'une publication séparée sur l'effet du ramipril sur le risque d'accidents cérébro-vasculaires. Les résultats montrent dans le groupe sous ramipril une diminution statistiquement significative du risque d'accident ischémique cérébro-vasculaire (fatal ou non fatal). Chez les patients qui ont fait un accident cérébro-vasculaire non fatal, le ramipril a eu par rapport au placebo un effet favorable sur l'invalidité. La diminution de la tension artérielle systolique et diastolique était respectivement de 3,8 mmHg et 2,8 mmHg dans le groupe sous ramipril, et de 0,66 mmHg et 1,1 mmHg dans le groupe placebo.

Quelques commentaires au sujet de ces études

Il apparaît dans l'étude PROGRESS que le risque d'accident cérébro-vasculaire est diminué non pas tant par le périndopril, mais bien par l'indapamide, et que l'importance de la diminution de la tension artérielle est le facteur le plus important.

Dans l'étude HOPE, la tension artérielle initiale était plus faible que dans l'étude PROGRESS, et il s'agissait de patients chez qui la tension artérielle était sous contrôle. Les investigateurs et les auteurs d'un éditorial s'y rapportant considèrent dès lors que l'effet favorable du ramipril dans l'étude HOPE ne s'explique pas uniquement par la diminution de la tension artérielle. Selon certains, ceci est cependant loin d'être prouvé [voir e.a. des lettres de lecteurs publiées au sujet de cette étude dans le *British Medical Journal*].

Une méta-analyse publiée en 2001 dans le *Lancet* a étudié la relation entre l'effet protecteur des antihypertenseurs sur les accidents cardio-vasculaires et leur effet sur la tension artérielle. Dans cette méta-analyse ont été incluses aussi bien des études randomisées contrôlées par placebo (par ex. l'étude HOPE et l'étude PROGRESS) que des études randomisées dans lesquelles différents antihypertenseurs ont été comparés entre eux. Les conclusions de cette méta-analyse suggèrent que les résultats divergents observés entre les groupes randomisés dans ces études s'expliquent par des différences de tension artérielle, même si ces différences sont parfois faibles (par ex. dans l'étude HOPE).

L'hypertension reste le principal facteur de risque des accidents cardio-vasculaires, y compris des accidents cérébro-vasculaires. Pour tous les antihypertenseurs, l'effet protecteur vis-à-vis des accidents cardio-vasculaires s'explique probablement par une diminution de la tension artérielle.

- D'après J. Bosch et al.: Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomised trial. *Brit. Med. J.* **324**, 1-5 (2002)
- Een klein beetje PROGRESSie. *Geneesmiddelenbulletin* **36**, 47-48 (2002)
- Preventing stroke with ramipril (letters). *Brit. Med. J.* **325**, 439-441 (2002)
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* **358**, 1033-1041 (2001)
- J. Schrader en S. Lüders: Preventing stroke. High risk patients should receive ramipril irrespective of their blood pressure (Editorial). *Brit. Med. J.* **324**, 687-688 (2002)
- J. A. Staessen en J. Wang: Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke (Commentary). *Lancet* **358**, 1026-1027 (2001)
- J.A. Staessen et al.: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* **358**: 1305-1315 (2001)