

Prévention des complications cardiovasculaires et microvasculaires par le ramipril chez les diabétiques : résultats de l'étude HOPE et de la sous-étude MICRO-HOPE

Sylvie Girardeau, pharmacienne, CHSLD Résidence Angélica

Christian Léger, pharmacien, Hôpital Anna Laberge

Louise Mallet, Pharm.D., professeure adjointe de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne clinicienne en gériatrie, Centre Universitaire de Santé McGill

Pavillon Royal Victoria

Titre - Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355 : 253-9.

Auteurs - Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE et collaborateurs.

Commanditaire - Conseil de recherche médicale du Canada, Hoechst-Marion-Roussel, AstraZeneca, King Pharmaceuticals, Association source naturelle de vitamine E, NEGMA et Fondation du cœur et accident vasculaire cérébral de l'Ontario.

Cadre de l'étude - L'étude s'est déroulée dans 267 hôpitaux de 19 pays de l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud et l'Europe. Chacune des institutions a fait approuver le protocole par son comité d'éthique. La durée de l'étude a été de 4,5 ans.

Devis - Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée avec un placebo, avec un schéma factoriel deux-par-deux et avec intention de traiter.

Patients - Les patients admissibles à l'étude HOPE devaient être âgés de 55 ans et plus, avoir des antécédents de maladie cardiovasculaire (coronaropathie, accident vasculaire cérébral ou maladie vasculaire périphérique) et être atteints ou non de diabète. Les patients diabétiques avaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : cholestérol total de plus de 5,2 mmol/L, HDL-cholestérol égal ou inférieur à 0,9 mmol/L, hypertension, microalbuminurie connue ou tabagisme.

Les patients étaient exclus dans les cas suivants : une protéinurie (testée positive par bâtonnets), une néphropathie diabétique établie, une insuffisance rénale sévère, une hyperkaliémie, une insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection basse inférieure à 0,4, une hypertension non contrôlée, un infarctus récent du myocarde ou un accident vasculaire cérébral récent (moins de quatre semaines), une utilisation préalable ou hypersensibilité à la vitamine E ou à un des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Pour être admissible à l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai durant laquelle ils recevaient du ramipril à raison de 2,5 mg par jour pendant 7 à 10 jours, suivi d'un placebo pendant 10 à 14 jours. Les patients sélectionnés pour l'étude devaient être fidèles à leur traitement (au moins 80 % des doses prises), présenter aucun effet indésirable à la suite de la prise du ramipril, maintenir une créatinine sérique à 200 µmol/L ou une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/L.

Interventions

Les patients recevaient une dose de 10 mg de ramipril, un comprimé une fois par jour le soir ou un placebo (d'apparence identique). Le suivi a été effectué à un mois puis à tous les six mois jusqu'à la fin de l'étude.

Points évalués

La présence d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou la mortalité à la suite d'un problème cardiovasculaire ont été les principaux points évalués. Les événements secondaires évalués ont été la mortalité totale, l'hospitalisation à la suite d'une insuffisance cardiaque ou d'une angine instable, une revascularisation cardiovasculaire ou l'apparition d'une néphropathie.

Résultats

Après 4,5 ans de suivi, en combinant tous les événements cardiovasculaires primaires, on a observé une réduction du risque relatif de l'ordre de 25 % (intervalle de confiance de 12 à 36 %, $p < 0,0004$). Les patients qui ont reçu le placebo avaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde (12,9 % comparativement à 10,2 % pour le groupe recevant le ramipril; $p = 0,01$), d'accident vasculaire cérébral (6,1 % comparativement à 4,2 %; $p = 0,007$) et de mortalité cardiovasculaire (9,7 % comparativement à 6,2 %; $p < 0,001$). Le ramipril a aussi diminué le risque relatif de mortalité incluant toutes les causes de 24 % (IC de 8 % à 37 %; $p = 0,004$).

L'effet bénéfique du ramipril a été observé chez les sujets ayant des antécédents de problèmes cardiaques, d'hypertension, d'albuminurie ou de diabète. À long terme, le ramipril n'a pas eu d'effet sur la glycémie ou l'hémoglobine glyquée. De plus, le ramipril a diminué le risque de complications microvasculaires telles que l'apparition de néphropathie, la dialyse et la nécessité d'une thérapie au laser (rétinopathie diabétique) de 16 % (IC de 1 % à 29 %; $p = 0,036$).

Conclusion

Le ramipril est bénéfique pour contrer les événements cardiovasculaires et réduit le risque de néphropathie diabétique et d'insuffisance rénale. L'effet protecteur du ramipril serait associé à la diminution de la concentration d'angiotensine II et l'augmentation de la concentration des bradykinines. La baisse de la tension artérielle serait un des nombreux mécanismes de prévention du ramipril. Ces mécanismes font du ramipril un cardioprotecteur et un rénoprotecteur chez le diabétique.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire. Les groupes sont homogènes.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi de patients a-t-il été complété?	NON. Soixante-dix-sept patients ont été exclus de l'analyse. Les raisons et le nombre de patients ayant quitté l'étude avant le terme sont bien détaillés. Le suivi a été fait jusqu'à la fin de l'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. L'article rapporte seulement les analyses faites selon l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqués?	OUI
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI

Quels sont les résultats?

Quel est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le ramipril diminue le risque de complications cardiovasculaires majeures de 25 à 30 %.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	RRR = 25 % (événements primaires). L'intervalle de confiance est de 95 % entre 12 et 36, $p < 0,0004$.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Ces résultats peuvent être extrapolés à tout patient diabétique avec au moins un facteur de risque pour une cardiopathie ou une néphropathie. Il faut par contre tenir compte des contre-indications et des nombreuses exclusions de l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	En plus des événements ciblés, on a évalué l'effet sur la tension artérielle, la microalbuminurie, l'hémoglobine glyquée, le ratio albumine/créatinine, le recours au laser (rétinopathie) et la dialyse rénale. Seule la biopsie rénale n'a pas été utilisée pour confirmer le diagnostic de néphropathie. Une collecte exhaustive des effets secondaires a été faite.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Pour prévenir une complication cardiovasculaire majeure, il ne faut traiter que 22 patients (voir le tableau).

Tableau I : Résultats de l'étude

	Ramipril (n = 1 808)	Placebo (n = 1 769)	RRR	RAR	NPT
Événements cardiovasculaires primaires combinés	277	351	25 %	4,5 %	22
Infarctus du myocarde	185	229	22 %	2,7 %	37
Accident vasculaire cérébral	76	108	33 %	1,9 %	53
Mortalité cardiovasculaire	112	172	37 %	3,5 %	29
Mortalité totale	196	248	24 %	3,2 %	31
Néphropathie, thérapie laser, dialyse	273	312	16 %	2,5 %	40
Néphropathie seule	117	149	24 %	2,0 %	52

RRR = Réduction du risque relatif

RAR = Réduction du risque absolu

NPT = Nombre de patients à traiter

Discussion et conclusion

Le diabète joue un rôle très important dans l'apparition de complications cardiovasculaires et d'insuffisance rénale. Les études HOPE et MICRO-HOPE ont voulu vérifier si le ramipril pouvait prévenir ou retarder les événements cardiovasculaires, la microalbuminurie et la néphropathie chez le diabétique.

Les résultats ont tellement été convaincants que l'étude a été arrêtée 6 mois plus tôt que prévu par un comité indépendant. Les auteurs mentionnent que les résultats auraient été encore plus importants si la fidélité au traitement des patients s'était maintenue; seulement 65 % des participants étaient fidèles à leur traitement à la fin de l'étude.

Le ramipril doit donc être ajouté aux mesures de prévention traditionnelles telles que le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle, des dyslipidémies, l'arrêt du tabagisme et l'utilisation de l'acide acétylsalicylique pour tous diabétiques correspondant aux critères d'inclusion de l'étude.

Les résultats de cette étude indiquent que si le ramipril est ajouté aux traitements existants chez les patients âgés à risque élevé, le risque de complications cardiovasculaires et de mortalité totale est diminué. De plus, le ramipril diminue l'évolution des maladies rénales chez les patients avec une microalbuminémie. Ces résultats viennent confirmer la place des IECA chez les patients diabétiques.

Par contre, il est donc difficile d'extrapoler ces données dans un centre hospitalier de soins de longue durée (moyenne d'âge de 80 ans et plus). Les nombreuses exclusions (hyperkaliémie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale...) jettent un doute sur l'application chez les personnes du quatrième âge malgré le fait que les patients choisis étaient déjà hypothéqués.

Ce travail a été effectué à l'automne 2001 dans le cadre du cours Pharmacothérapie gériatrique — PHM 6504 de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet, professeure adjointe de clinique
Université de Montréal

courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Téléphone : (514) 343-7002

Télécopieur : (514) 343-6120