



Sujets d'examens de médecine

DCEM 4 2014-2015

Annales de l'Université Lyon 1

Faculté de médecine Lyon Est

**Année universitaire
2014-2015**

**Université Lyon 1
Faculté de médecine
Lyon est**

DCEM 4

1ère session

Dossier clinique n° 1
(Pr Pierre-Yves MURE)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2014-2015
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Baptiste, 14 mois, est adressé aux urgences pour son médecin traitant pour douleurs abdominales évoluant par crises depuis environ 6 heures. A l'interrogatoire, vous apprenez que ces crises douloureuses s'accompagnent d'accès de pâleur et leur fréquence devient de plus en plus rapprochée (toutes les vingt minutes actuellement). Entre les crises, le comportement de l'enfant semble normal en dehors de son refus de toute prise alimentaire. Les parents sont très inquiets parce qu'ils viennent de remarquer la présence de traces de sang dans les selles. A l'examen clinique, vous constatez que l'abdomen est souple mais vous percevez une tuméfaction sensible localisée dans l'hypochondre droit. Sur la radiographie simple de l'abdomen, vous constatez l'absence d'aération digestive en fosse iliaque droite.

QUESTION N°1

Quel diagnostic évoquez-vous en première intention et sur quels arguments ?

QUESTION N°2

Quel examen complémentaire demandez-vous en urgence et qu'en attendez-vous ?

QUESTION N°3

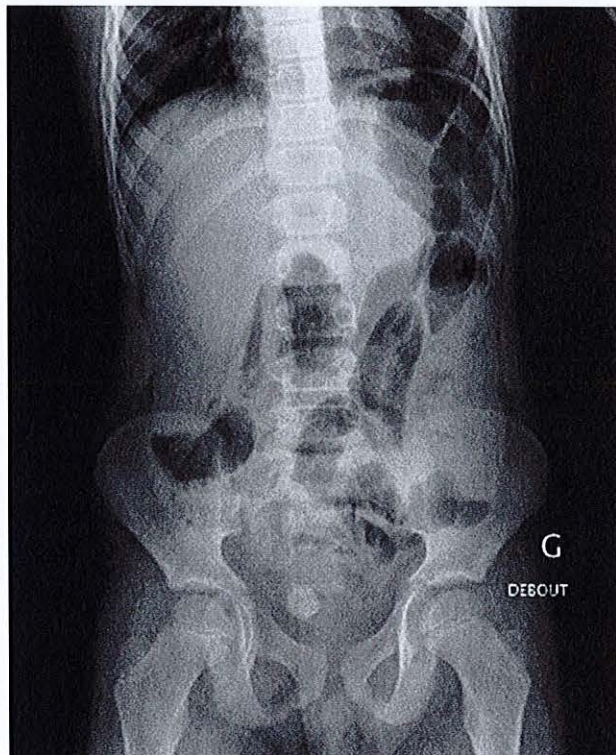
Quel est le premier traitement à mettre en œuvre si le diagnostic a été confirmé par l'examen précédent ? Quelles seraient les contre-indications de ce traitement ?

QUESTION N°4

Le traitement que vous avez proposé en première intention a été un succès. Baptiste se prépare à quitter l'hôpital. De quel risque faut-il prévenir les parents ?

QUESTION N°5

Vous revoyez Baptiste à l'âge de 8 ans. Il vous est adressé par son médecin traitant pour des douleurs abdominales latéralisées en fosse iliaque droite. Ces douleurs évoluent depuis 24 heures. Elles sont accompagnées de vomissements et d'une hyperthermie à 38°C. La palpation de l'abdomen, vous permet de retrouver une douleur élective et une défense en fosse iliaque droite. La radiographie simple de l'abdomen (cliché ci-dessous) ne montre pas de rétention stercorale importante. La numération et formule sanguine montre une hyperleucocytose à 16,8 G/L dont 80% de polynucléaires neutrophiles. Vous suspectez une appendicite aiguë chez cet enfant.



Sur quels arguments avez-vous fondé votre hypothèse diagnostique ?

QUESTION N°6

Quels autres signes cliniques (habituellement retrouvés dans l'appendicite aiguë et non décrits dans cette observation) doivent être recherchés par l'examen clinique ?

QUESTION N°7

Dans le cadre d'une appendicite, à quoi correspond (le plus probablement) la calcification pelvienne visualisée sur la radiographie de l'abdomen ?

QUESTION N°8

Quelle est la forme topographique la plus fréquente de l'appendicite aigue chez l'enfant ?
Vous citerez (sans les décrire) les autres formes topographiques habituellement rencontrées à cet âge.

QUESTION N°9

Vous avez fait réaliser une échographie abdominale qui a permis de retrouver un épanchement localisé autour de la paroi du caecum et de la dernière anse grêle. L'appendice n'a pas pu être visualisé et aucune autre anomalie intra-abdominale n'a été détectée en dehors d'un cône d'ombre correspondant à la calcification visualisée sur la radiographie simple de l'abdomen.

Pensez-vous que les informations apportées par l'échographie vous permettent de remettre en question votre hypothèse diagnostique de départ ? Justifiez votre réponse.

QUESTION N°10

Une intervention chirurgicale est décidée.

Quelle intervention et quel délai ?

Donnez (sans les détailler) les principales précautions à prendre avant cette intervention.

Dossier clinique n° 2
(Pr Jean-Pierre FAUVEL)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2014-2015
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Un homme de 65 ans, ancien agent de sécurité, est admis aux urgences pour une douleur lombaire gauche de survenue brutale, cotée à 8/10, à irradiation descendante vers la face interne de la cuisse gauche.

Il pèse 94 kg pour 180 cm. Il prend en automédication de l'ibuprofène pour une poussée douloureuse de gonarthrose droite depuis 5 jours.

A l'auscultation, les bruits du cœur sont irréguliers, sans souffle cardiaque. Les pouls périphériques sont perçus et symétriques. L'auscultation pulmonaire est normale. La température est à 37°. Sa pression artérielle est à 174/108 mmHg pour une fréquence cardiaque à 90 bpm. La fréquence respiratoire est à 20 par min, et la saturation en oxygène à 96 % en air ambiant. La palpation du flanc gauche est très douloureuse sans défense.

Ses antécédents sont marqués par :

- Un tabagisme actif à 40 paquets année.
- Une hypertension artérielle connue depuis 15 ans traitée par hydrochlorothiazide 25 mg/jour, péridopril ((IEC) 4 mg/jour et furosémide 40 mg le matin.
- Une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) paroxystique (1 épisode de 1 heure par an depuis 2 ans) non traité actuellement.
- Un diabète de type II, évoluant depuis 15 ans, traité par metformine
- Une dyslipidémie traitée par une statine.
- Une néphrectomie droite en 2000 dans les suites d'un traumatisme rénal par balle. Sa dernière créatininémie datant de 4 semaines était à 160 $\mu\text{mol/l}$, correspondant à un eDFG (débit de filtration glomérulaire) évalué par la formule du MDRD à 39 ml/min/1.73m²
- Une appendicectomie en 1968.
- Son père est décédé d'une rupture d'un anévrysme de l'aorte abdominale à l'âge de 55 ans.

Sur les urines émises par le patient vous effectuez une bandelette urinaire qui retrouve : Sang +, Leucocytes négatifs, Nitrites négatifs, Corps cétoniques négatifs, Glucose ++, Protéines ++.

Question 1 : Citez par ordre de fréquence les 3 hypothèses diagnostiques qu'il faut envisager en priorité ? Argumentez succinctement.

Question 2: Quel est l'examen complémentaire morphologique que vous demandez-en priorité et en urgence pour préciser votre diagnostic ? Argumentez brièvement.

Vous faites réaliser les examens paracliniques suivants:

Numération formule sanguine. GB 10 G/L, Hb 13 g/dl, plaquettes 200 G/L,

Ionogramme plasmatique : Na 136 mmol/L, K 6,5 mmol/L, Cl 90 mmol/L, Ca²⁺ 2,5 mmol/L, Protides 69 g/L, urée 18 mmol/L, Créatinine 360 mmol/l, Glycémie 20 mmol/L.

Gazométrie artérielle en air ambiant: pH 7,28, Bicarbonates 12 mmol/L, PaCO₂ 30 mmHg, PaO₂ 97 mmHg.

Question 3: Dans l'hypothèse du diagnostic le plus probable, précisez la nature de l'insuffisance rénale et les causes potentielles.

Question 4: Définir le trouble acido-basique du patient et précisez les causes potentielles.

Question 5: Quelles sont les causes potentielles de l'hyperkaliémie ?

Question 6: Donner votre conduite thérapeutique (sans les posologies, ni la surveillance) que vous utiliserez pour traiter cette hyperkaliémie ?

Question 7: Quelles critiques formulez-vous à propos du traitement ambulatoire de ce patient ?

**Epreuve de LCA
(Pr Jean-Pierre FAUVEL)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2014-2015
DCEM 4 – UFR Lyon-Est**

Effets du candésartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une fonction systolique ventriculaire gauche altérées traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : étude CHARM-Added

Rédigez le résumé en 250 mots.

Question 1. Qualifiez le type de critère principal de jugement utilisé dans cette étude. Quels sont les avantages et inconvénients de ce type de critère principal de jugement?

Question 2. Quelles sont les raisons pour lesquelles il faut pré-spécifier les critères de jugement secondaire ? A-t-on le droit d'analyser séparément les 2 composants du critère principal ?

Question 3. Sur quelles hypothèses sont basés le calcul du nombre de sujets nécessaires?

Question 4. Dans le tableau 1 pensez-vous qu'il aurait été nécessaire de réaliser une analyse univariée pour comparer les caractéristiques des sujets? Pourquoi?

Question 5. L'analyse a été effectuée "en intention de traiter". Que signifie ce terme. En expliquer succinctement l'intérêt dans cette étude.

Question 6. Est-ce gênant pour l'analyse des résultats que seulement 71% (groupe candésartan) et 73% (groupe placebo) des patients aient atteint la dose cible de 32 mg ?

Question 7. Que signifie le fait que le risque relatif ajusté était statistiquement significatif ? Commentez brièvement.

Question 8. Comment les auteurs ont-ils calculé le nombre de sujets à traiter pour prévenir un événement ?

Question 9. Interprétez la figure 3.

Effets du candésartan chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une fonction systolique ventriculaire gauche altérée, traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : étude CHARM-Added

John J.V. McMurray, Jan Östergren, Karl Swedberg, Christopher B. Granger, Peter Held, Eric L. Michelson, Bertil Olofsson, Salim Yusuf, Marc A. Pfeffer, pour les investigateurs et les comités du programme CHARM*

Introduction

La mortalité et la morbidité restent élevées chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements conventionnels, comportant notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêtabloquants et la spironolactone. L'ajout d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à un IEC constitue théoriquement une stratégie thérapeutique intéressante dans l'ICC. L'angiotensine II peut être produite par des voies enzymatiques ne passant pas par l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le tissu cardiaque et les vaisseaux sanguins humains, et sa synthèse semble se poursuivre même au cours d'un traitement chronique par un IEC à doses élevées dans l'ICC.¹⁻⁵ Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devraient par conséquent apporter une inhibition plus complète des différentes actions de l'angiotensine II. À l'inverse, les IEC bloquent également la dégradation de la bradykinine, effectuée par la médiation de la kininase II, qui est identique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La bradykinine exerce des effets vasodilatateurs, antimitotiques et antithrombotiques directs et indirects qui peuvent être bénéfiques dans l'ICC.^{6,7} Par conséquent, un traitement associant les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pourrait présenter des avantages par rapport à une monothérapie par les IEC.

Dans différentes études, y compris l'étude pilote RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction),⁸ l'utilisation simultanée des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II^{8,9} a eu des effets favorables sur les indices hémodynamiques, le remodelage du ventricule gauche et l'activité neuro-humorale dans l'ICC. Cette association thérapeutique augmente également la capacité à l'effort et améliore la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA).¹⁰

Dans l'étude prospective intitulée « Le candésartan dans l'insuffisance cardiaque : évaluation de la réduction de la mortalité et de la morbidité » (Candesartan in Heart failure : Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, CHARM-Added), l'une des études du programme CHARM,¹¹⁻¹³ les auteurs ont étudié si l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le candésartan, avec des IEC améliorait également le pronostic clinique. Les effets du candésartan ont été comparés avec ceux d'un placebo chez des patients présentant une ICC et une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée.

Méthodes

Le schéma du programme CHARM a été décrit en détail dans la littérature, notamment en ce qui concerne la randomisation, la surveillance et le suivi.¹¹⁻¹³

Patients

Les patients éligibles présentaient les caractéristiques suivantes : âgés de 18 ans et plus, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 %, mesurée au cours des six derniers mois, une insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle II-IV selon la New York Heart Association (dans le cas de la classe II, les patients devaient avoir été hospitalisés pour une cause cardiaque dans les six derniers mois) et un traitement par un IEC à une dose constante depuis au moins 30 jours. Les patients ont été inclus entre mars et novembre 1999 dans 618 centres de 26 pays. Les investigateurs ont été informés des posologies recommandées des IEC dont l'action est connue pour réduire la morbidité et la mortalité dans l'ICC. Il leur a également été demandé d'indiquer si chacun des patients était, à leurs avis, traité à une posologie optimale d'un IEC, chaque patient étant jugé individuellement. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de tous les centres participants et tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Méthodes

Les patients ont été randomisés selon une procédure en double aveugle afin de recevoir le candésartan ou un placebo correspondant à la posologie initiale de 4 ou de 8 mg une fois par jour (Fig. 1). Le code de randomisation a été conservé par un centre indépendant et par le comité de surveillance de la tolérance. La dose a été doublée toutes les deux semaines, en fonction de la tolérance, conformément à un protocole obligatoire d'augmentation progres-

sive de la posologie, cette procédure étant accompagnée d'une surveillance recommandée de la pression artérielle, de la créatinine sérique et du potassium. La dose cible était de 32 mg une fois par jour à six semaines. Après la randomisation, les patients ont été revus après 2, 4 et 6 semaines, à six mois et, par la suite, tous les quatre mois jusqu'à la fin de l'essai. Dans un sous-groupe de patients inclus en Amérique du Nord, des évaluations biologiques de routine ont été effectuées lors de la visite initiale, à six semaines, puis une fois par an par la suite pour des raisons de tolérance.

Le critère principal d'évaluation était la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation imprévue pour une aggravation de l'ICC. Les critères secondaires présélectionnés étaient les suivants : mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC ou infarctus du myocarde non mortel ; mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel ; mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel ou revascularisation coronaire ; mortalité toutes causes ou hospitalisation pour ICC ; survenue d'un diabète.

Tous les décès ont été classés comme d'origine cardiovasculaire sauf si une cause non cardiovasculaire avérée a pu être établie. L'hospitalisation pour ICC a été définie comme une hospitalisation nécessitée par une insuffisance cardiaque et principalement pour son traitement. Un patient hospitalisé pour cette raison devait présenter des signes et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et nécessiter un traitement par des diurétiques intraveineux. Les preuves de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque devaient inclure au moins l'un des signes et symptômes suivants : aggravation de la dyspnée à l'effort, orthopnée, dyspnée nocturne, œdème pulmonaire, augmentation de l'œdème périphérique, augmentation de la fatigue ou diminution de la tolérance à l'effort, hypoperfusion rénale (c'est-à-dire aggravation de l'insuffisance rénale), augmentation de la pression veineuse jugulaire et signes radiologiques d'ICC.

Un diagnostic d'infarctus du myocarde a été posé si les conditions suivantes étaient satisfaites : créatine-kinase ou créatine-kinase-MB supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, ou troponine I ou T supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale si ni la créatine-kinase ni la créatine-kinase-MB n'étaient disponibles ; valeurs supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale pour les mêmes marqueurs dans les 24 heures suivant une angioplastie coronaire transluminale percutanée ; ou valeurs supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale pour les mêmes marqueurs dans les 24 heures suivant une chirurgie de pontage aorto-coronaire. Outre les critères correspondant à ces marqueurs, un patient devait avoir présenté des modifications électrocardiographiques dans au moins deux dérivations contiguës montrant de nouvelles ondes Q (ou des ondes R en V1 ou V2), un bloc de branche gauche ou des modifications ischémiques de l'onde ST-T, ou une manifestation clinique typique compatible avec un infarctus du myocarde définie comme l'un des symptômes suivants : douleur cardiaque de type ischémique durant plus de 20 minutes, œdème pulmonaire ou choc cardiogénique non expliqué par ailleurs.

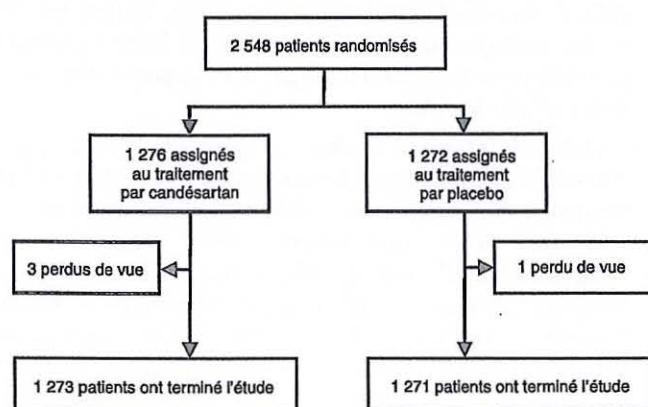


Figure 1 : Profil de l'essai

Méthodes statistiques

La taille programmée de l'échantillon de 2 300 patients était destinée à obtenir une puissance de 80 % pour détecter une réduction relative de 16 % en supposant un taux d'événements annuel pour le placebo de 18 %. L'analyse a été effectuée en intention de traiter et a inclus tous les patients randomisés. Tous les événements majeurs ont été analysés en fonction du délai d'apparition du premier événement. Pour l'analyse primaire, un test du log-rank a été utilisé pour comparer les distributions en fonction du délai de survenue des événements. Les risques relatifs ont été estimés avec l'IC à 95 %. De plus, un modèle de régression de Cox a été utilisé avec le traitement et les autres covariables définies de manière prospective (Tableau 1) pour ajuster le rapport des risques instantanés à ces facteurs initiaux présélectionnés, susceptibles d'altérer les taux des événements. Des valeurs *p* bilatérales et une valeur *p* < 0,05 pour la signification statistique ont été utilisées.

Rôle de la source de financement

Le promoteur de l'étude a traité les données et ses représentants ont participé à l'analyse et à l'interprétation des données. Toutes les analyses finales des données ont été effectuées par le promoteur et vérifiées de manière indépendante par le centre statistique de l'École d'Hygiène et de Médecine Tropicale de Londres, Londres, Royaume-Uni.

Résultats

Sur les 2 548 patients inclus, 1 276 ont été randomisés dans le groupe candésartan et 1 272 dans le groupe placebo (Fig. 1). Le suivi a été terminé le 31 mars 2003. La durée médiane du suivi a été de 41 mois.

Les caractéristiques initiales, y compris les détails sur le traitement médical de fond, figurent dans le tableau 1. L'énalapril, le lisinopril, le captopril et le ramipril ont été les IEC les plus fréquemment utilisés, représentant ensemble 74 % de tous les IEC utilisés. Les posologies quotidiennes moyennes de ces médicaments dans le groupe candésartan ont été respectivement de 16,8, 17,7, 82,2 et 6,8 mg, et dans le groupe placebo elles ont été respectivement de 17,2, 17,7, 82,7 et 7,3 mg. Les investigateurs ont déclaré qu'ils considéraient que 96 % des patients de chaque groupe recevaient les posologies optimales d'IEC à la randomisation. Une proportion de 55 % des patients était traitée par les bêtabloquants au début de l'étude et 17 % par la spironolactone.¹² À la fin de l'étude, 64 % des patients du groupe candésartan et 68 % des patients du groupe placebo prenaient des bêtabloquants. La proportion de patients traités par la spironolactone a augmenté jusqu'à 20 % dans le groupe candésartan et jusqu'à 25 % dans le groupe placebo. Un traitement par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II administré de manière ouverte était utilisé par 2,3 % des patients du groupe candésartan et 5,0 % des patients du groupe placebo à la fin de l'étude.

Quatre cent quatre-vingt-trois (38 %) patients du groupe candésartan et 538 (42 %) patients du groupe placebo ont présenté le critère principal (décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour ICC) (risque relatif non ajusté 0,85 [IC à 95 % 0,75–0,96], *p* = 0,011 ; RR ajusté pour les covariables *p* = 0,010 ; figure 2). Les taux d'événements

	Candésartan (n = 1 276)	Placebo (n = 1 272)
Caractéristiques des patients		
Âge, moyenne (ET) (ans)	64,0 (10,7)	64,1 (11,3)
≥ 75 ans (%)	212 (16,6 %)	245 (19,3 %)
Hommes/femmes	1 006 (78,8 %) / 270 (21,2 %)	1 000 (78,6 %) / 272 (21,4 %)
Origine ethnique		
Européenne	1 143 (89,6 %)	1 164 (91,5 %)
Noire	65 (5,1 %)	62 (4,9 %)
Autre	68 (5,3 %)	46 (3,6 %)
Facteurs de risque liés à l'affection cardiaque		
Classe NYHA (%)		
II	312 (24,5 %)	302 (23,7 %)
III	931 (73,0 %)	925 (72,7 %)
IV	33 (2,6 %)	45 (3,5 %)
FEVG (%), moyenne (ET)	28,0 (7,5)	28,0 (7,5)
Fréquence cardiaque, moyenne (ET) (battements/min)	73,4 (13,3)	73,7 (12,9)
Pression artérielle, moyenne (ET) (mmHg)		
Systolique	124,7 (18,6)	125,6 (18,6)
Diastolique	75,0 (10,8)	75,2 (10,7)
Indice de masse corporelle, moyenne (ET) (kg/m ²)	27,9 (5,5)	27,8 (5,1)
Cause de l'insuffisance cardiaque*		
Ischémique	794 (62,2 %)	796 (62,6 %)
Idiopathique	340 (26,6 %)	328 (25,8 %)
Hypertensive	87 (6,8 %)	79 (6,2 %)
Antécédents médicaux		
Hospitalisation pour ICC	975 (76,4 %)	990 (77,8 %)
Infarctus du myocarde	714 (56,0 %)	703 (55,3 %)
Angor actuel	244 (19,1 %)	272 (21,4 %)
Accident vasculaire cérébral	108 (8,5 %)	112 (8,8 %)
Diabète type II	376 (29,5 %)	382 (30,0 %)
Hypertension	609 (47,7 %)	619 (48,7 %)
Fibrillation auriculaire	346 (27,1 %)	341 (26,8 %)
Stimulateur cardiaque	112 (8,8 %)	119 (9,4 %)
Tabagisme	194 (15,2 %)	235 (18,5 %)
ICP	184 (14,4 %)	192 (15,1 %)
Pontage aorto-coronarien	326 (25,5 %)	298 (23,4 %)
Défibrillateur cardiaque implantable	47 (3,7 %)	53 (4,2 %)
Cancer	78 (6,1 %)	75 (5,9 %)
Traitement médical		
IEC	1 276 (100,0 %)	1 270 (99,8 %)
Diurétique	1 148 (90,0 %)	1 146 (90,1 %)
Bêtabloquant	702 (55,0 %)	711 (55,9 %)
Spironolactone	222 (17,4 %)	215 (16,9 %)
Digoxine / digitaliques	735 (57,6 %)	753 (59,2 %)
Inhibiteur calcique	123 (9,6 %)	144 (11,3 %)
Autres vasodilatateurs	444 (34,8 %)	492 (38,7 %)
Autres anticoagulants	484 (37,9 %)	487 (38,3 %)
Antiarythmique	166 (13,0 %)	154 (12,1 %)
Aspirine	652 (51,1 %)	659 (51,8 %)
Autres antiagrégants plaquettaires	40 (3,1 %)	45 (3,5 %)
Hypolipémiant	528 (41,4 %)	521 (41,0 %)

NYHA = New York Heart Association. FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

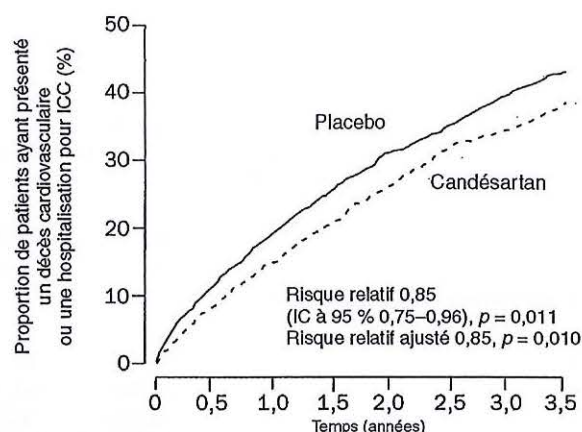
ICP = intervention coronaire percutanée. IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Toutes les variables initiales figurant sur la liste, à l'exception de l'origine ethnique, la cause de l'insuffisance cardiaque et un traitement initial par la spironolactone, ont été utilisées comme covariables. *Cause primaire assignée par l'investigateur et le total n'atteint pas 100 % dans la mesure où certaines causes ne figurent pas sur la liste.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients

ments annuels ont été respectivement de 14,1 % dans le groupe candésartan et 16,6 % dans le groupe placebo.

Les autres résultats sont présentés dans le tableau 2. Le candésartan a réduit la mortalité cardiovasculaire et le risque d'hospitalisation pour ICC de manière indépendante,



Nombre de patients à risque				
Candésartan	1 276	1 176	1 063	948 457
Placebo	1 272	1 136	1 013	906 422

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier des événements pour le critère principal

ainsi que le risque de présenter chacun des critères composites secondaires. Il a été observé 302 (24 %) décès cardiovasculaires dans le groupe candésartan par rapport à 347 (27 %) dans le groupe placebo (RR non ajusté 0,84 [0,72–0,98], $p = 0,029$; RR ajusté pour les covariables $p = 0,021$). Le candésartan a également réduit la proportion de patients ayant une première hospitalisation pour ICC après la randomisation, la proportion de patients ayant présenté des admissions multiples pour ICC et le nombre total d'hospitalisations pour ICC (tableau 3). Les nombres totaux de patients ayant subi un infarctus du myocarde ont été les suivants : candésartan 44, placebo 69 ($p = 0,012$) ; un accident vasculaire cérébral : candésartan 47, placebo 41 ($p = 0,62$) ; et des procédures de revascularisation coronaire : candésartan 69, placebo 75 ($p = 0,46$).

Le nombre de décès toutes causes dans le groupe candésartan a été de 377 (30 %) contre 412 (32 %) dans le groupe placebo (RR non ajusté 0,89 [0,77–1,02], $p = 0,086$; RR ajusté pour les covariables $p = 0,105$). Cinq cent trente-neuf (42 %) patients traités par le candésartan et 587 (46 %) traités par le placebo sont décédés de toutes causes confondues ou ont été hospitalisés pour ICC (RR non ajusté 0,87 [0,78–0,98], $p = 0,021$). Dans le groupe candésartan, 852 patients ont subi 2 462 hospitalisations pour une raison quelconque et 858 patients traités par placebo ont présenté 2 798 hospitalisations ($p = 0,7$ pour les patients et $p = 0,023$ pour les hospitalisations). Soixante-douze (6 %) patients du groupe candésartan et 72 (6 %) du groupe placebo ont développé un diabète (RR non ajusté 0,98 [0,70–1,35], $p = 0,88$).

	Candésartan (n = 1 276)	Placebo (n = 1 272)
Nombre de patients (%) *		
Aucune	953 (74,7)	890 (70,0)
1	184 (14,4)	184 (14,5)
2	76 (6,0)	100 (7,9)
≥ 3	63 (4,9)	98 (7,7)
Nombre de patients hospitalisés (nombre d'hospitalisations)	323 (607)	382 (836)

*Notifiées par l'investigateur avec l'ICC comme raison principale ; $p = 0,002$ test pour la différence de la distribution des hospitalisations pour ICC.

Tableau 3 : Nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque*

Le candésartan a réduit le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour ICC dans tous les sous-groupes prédéfinis, sans une hétérogénéité démontrée des effets du traitement.¹³ En particulier, le candésartan a réduit ce risque chez les patients traités par l'association bêtabloquants et IEC à l'entrée dans l'étude (Fig. 3). Parmi ces patients, 175 (25 %) sur 702 sont décédés dans le groupe candésartan et 195 (27 %) sur 711 sont décédés dans le groupe placebo (0,88 [0,72–1,08], $p = 0,22$). Le nombre de décès chez les patients non traités par des bêtabloquants au début de l'étude a été de 202 (35 %) sur 574 dans le groupe candésartan et de 217 (39 %) sur 561 dans le groupe placebo (0,88 [0,73–1,07], $p = 0,20$). Le candésartan a été aussi efficace chez les patients traités par un IEC à la posologie recommandée que chez ceux prenant des doses inférieures (figure 3).

Quatre-vingt-six pour cent des patients ont débuté le traitement à la posologie de 4 mg et 14 % à la posologie de 8 mg de candésartan ou de placebo une fois par jour. Les posologies quotidiennes moyennes chez les patients prenant le médicament de l'étude à six mois ont été de 24 mg dans le groupe candésartan et de 27 mg dans le groupe placebo. Soixante et un pour cent des patients du groupe candésartan et 73 % du groupe placebo ont atteint la dose de cible de 32 mg dans un délai de six mois après la randomisation.

Lors de la visite finale, 220 (25 %) survivants dans le groupe candésartan et 155 (18 %) dans le groupe placebo ne prenaient plus le médicament de l'étude pour une raison quelconque. D'une manière générale, 309 patients (24 %) du groupe candésartan et 233 (18 %) du groupe placebo ont interrompu de manière permanente le médicament à l'étude à cause de la survenue d'un événement indésirable ou d'une valeur biologique anormale ($p = 0,0003$, Tableau 4).

Chez 32 (7 %) patients sur 436 dans le groupe candésartan, la créatinine avait au moins doublé par rapport aux

	Candésartan (n = 1 276)	Placebo (n = 1 272)	Risque relatif non ajusté (IC à 95 %)	p	Risque relatif ajusté (IC à 95 %)*	p
Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour ICC	483 (37,9%)	538 (42,3%)	0,85 (0,75–0,96)	0,011	0,85 (0,75–0,96)	0,010
Mortalité cardiovasculaire	302 (23,7%)	347 (27,3%)	0,84 (0,72–0,98)	0,029	0,83 (0,71–0,97)	0,021
Hospitalisation pour ICC	309 (24,2%)	356 (28,0%)	0,83 (0,71–0,96)	0,014	0,83 (0,71–0,97)	0,018
Mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC, IDM	495 (38,8%)	550 (43,2%)	0,85 (0,76–0,96)	0,010	0,85 (0,75–0,96)	0,007
Mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC, IDM, AVC	512 (40,1%)	559 (43,9%)	0,87 (0,77–0,98)	0,020	0,86 (0,76–0,97)	0,015
Mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour ICC, IDM, AVC, revascularisation coronaire	548 (42,9%)	596 (46,9%)	0,87 (0,77–0,97)	0,015	0,87 (0,77–0,98)	0,018

IDM = infarctus du myocarde. AVC = accident vasculaire cérébral. *Modèle ajusté pour les covariables en fonction des variables présentées dans le tableau 1.

Tableau 2 : Critères primaires et secondaires

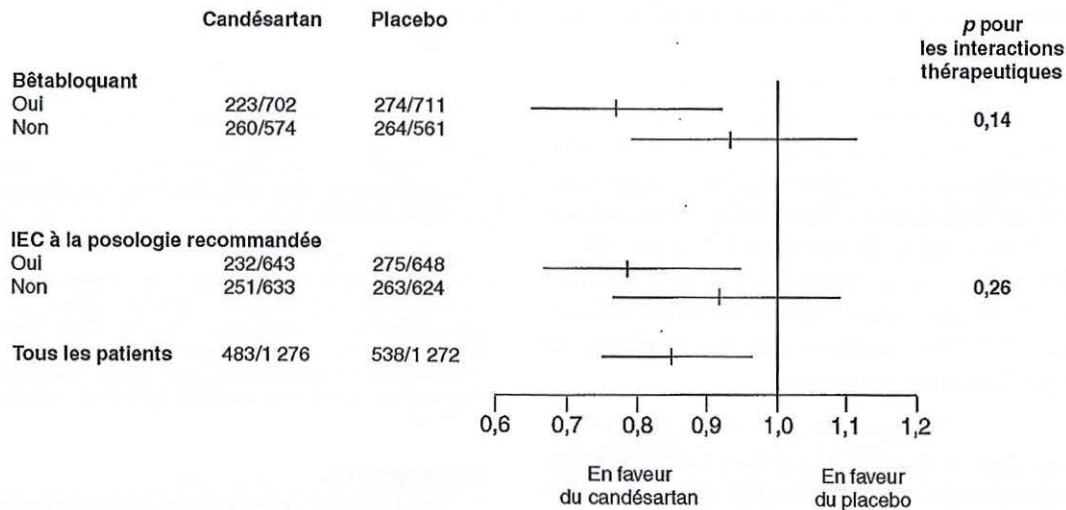


Figure 3 : Effets du candésartan par rapport au placebo sur le critère principal chez tous les patients, chez les patients prenant ou non des bêtabloquants et chez les patients prenant ou non un IEC à la dose recommandée au début de l'étude

Doses quotidiennes recommandées : bénazépril 20 mg, captopril 150 mg, énalapril 20 mg, fosinopril 20 mg, lisinopril 20 mg, péridopril 4 mg, quinapril 20 mg, ramipril 10 mg et trandolapril 2 mg.

valeurs initiales, comparativement à 27 (6 %) patients sur 447 dans le groupe placebo ($p = 0,5$). Chez les patients traités par la spironolactone au début de l'étude, la créatinine sérique avait au moins doublé par rapport aux valeurs initiales chez 8 patients (11 %) sur 73 du groupe candésartan et chez 3 patients (4 %) sur 71 du groupe placebo ($p = 0,21$).

Dans le groupe candésartan, 12 patients (3 %) sur 447 ont présenté des concentrations de potassium supérieures ou égales à 6 mmol/l comparé à 5 patients (1 %) sur 459 dans le groupe placebo ($p = 0,089$). Chez les patients traités par la spironolactone au début de l'étude, 3 patients (4 %) sur 74 dans le groupe candésartan ont présenté des concentrations de potassium supérieures ou égales à 6 mmol/l par rapport à 1 patient (1 %) sur 71 dans le groupe placebo.

À six mois, la pression artérielle avait baissé par rapport aux valeurs initiales de 4,6 mmHg de plus pour la pression systolique ($p = 0,007$) et de 3 mmHg de plus pour la pression diastolique ($p = 0,004$) dans le groupe candésartan par rapport au groupe placebo. La réduction de la pression artérielle avec le candésartan n'a pas été supérieure chez les patients traités par les bêtabloquants au début de l'étude comparé à ceux non traités par les bêtabloquants.

Il a été constaté deux cas d'œdème de Quincke dans le groupe candésartan et trois dans le groupe placebo. Tous les patients affectés prenaient un IEC à cette date et deux ont nécessité une hospitalisation (un sous placebo et un sous candésartan). Un patient prenant du candésartan a interrompu le traitement.

	Candésartan (n = 1 276)	Placebo (n = 1 272)	<i>p</i>
Motif de sortie d'étude			
Hypotension	58 (4,5)	40 (3,1)	0,079
Augmentation de la créatinine	100 (7,8)	52 (4,1)	0,0001
Hyperkaliémie	44 (3,4)	9 (0,7)	< 0,0001
Tout événement indésirable ou anomalie biologique	309 (24,2)	233 (18,3)	0,0003

Tableau 4 : Sortie d'étude suite à un événement indésirable.

Discussion

Chez les patients présentant une ICC et une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, l'addition du candésartan à un IEC a diminué le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour ICC. Cet effet bénéfique du candésartan a été observé dans tous les sous-groupes présélectionnés de patients, y compris ceux traités par les bêtabloquants et d'autres traitements, sans élément montrant l'existence d'une hétérogénéité des traitements.

Les résultats de la présente étude concordent avec le fait que l'angiotensine II continue à être synthétisée malgré un traitement chronique par un IEC¹⁻⁵ et avec des études mécanistiques montrant les effets favorables sur les paramètres neuro-humoraux et hémodynamiques, ainsi que sur le remodelage du ventricule gauche, de l'ajout d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients déjà traités par un IEC.^{8,9} Ces effets potentiellement bénéfiques sont également constatés chez des patients traités par bêtabloquants et IEC. Par exemple, dans l'étude pilote RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction),¹⁴ la régression du ventricule gauche la plus importante a été observée avec l'association de l'énalapril, du métoprolol et du candésartan. Les résultats de cette étude étendent ces observations à des améliorations des paramètres cliniques majeurs.

Examinés superficiellement, les résultats de cette étude peuvent sembler en contradiction avec ceux de l'essai Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial),¹⁵ bien que des comparaisons directes entre les essais soient difficiles à effectuer. Dans l'étude Val-HeFT, l'addition de valsartan aux traitements conventionnels, comprenant des IEC chez 93 % des patients, des bêtabloquants chez 35 % et de la spironolactone chez 5 % d'entre eux, a réduit le risque du critère coprimaire combiné regroupant la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire (hospitalisation pour ICC, traitement intraveineux ≥ 4 heures pour ICC sans hospitalisation, arrêt cardiaque avec réanimation) chez 13,2 % des cas. Cet effet sur le critère combiné a été expliqué principalement par une réduction de 27,5 % du nombre d'hospitali-

sations pour ICC, dans la mesure où le valsartan n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire ou sur la mortalité totale. De manière inattendue, chez les 1 610 patients (35 %) traités à la fois par les IEC et les bêtabloquants au début de l'étude, le valsartan a été associé à des résultats plus défavorables. Cette dernière observation a soulevé un certain nombre de questions sur la possibilité d'une inhibition neuroendocrinienne excessive et a induit les directives à ne plus recommander de triple blocage neuro-humoral.¹⁶⁻¹⁹ Nous pensons que les résultats de notre étude peuvent lever ces doutes.

La comparaison de la population générale de l'étude Val-HeFT, dont la plupart des patients étaient traités par des IEC, avec celle de cette étude est la plus appropriée. Les résultats des deux essais montrent de manière concordante que l'addition d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à un traitement conventionnel apporte un bénéfice clinique supplémentaire. Les différences apparentes entre le présent essai et l'étude Val-HeFT pourraient s'expliquer par le type particulier et la posologie de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II utilisé. Une autre explication de cette différence pourrait être recherchée dans des analyses de sous-groupes de faibles effectifs dans l'étude Val-HeFT ne présentant pas une puissance suffisante.

L'étude CHARM-Added a démontré les bénéfices manifestes du candésartan chez les patients traités par IEC aux posologies recommandées. Par exemple, la posologie quotidienne moyenne d'énalapril administrée au début de l'étude était de 17,0 mg, posologie qui peut être comparée favorablement à la dose de 16,6 mg utilisée chez les patients traités dans le groupe du traitement actif dans les études SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)²⁰ et à la dose de 17,0 mg de l'étude Val-HeFT.¹⁵ De même, CHARM-Added a clairement montré que ce bénéfice était cliniquement important. Pendant la durée moyenne de 3,0 ans de cette étude, 37,9 % des patients du groupe candésartan ont présenté un décès cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour ICC, comparativement à 42,3 % dans le groupe placebo. Cette réduction absolue de 4,4 patients présentant des événements pour 100 patients traités correspond à un nombre de sujets à traiter de 23 pour prévenir un premier événement (décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour ICC). Les premiers événements n'ont pas été les seuls paramètres à être réduits. Les hospitalisations multiples pour ICC, qui sont fréquentes, douloureuses et coûteuses ont également été réduites.^{21,22} Ces bénéfices sont obtenus au prix de la survenue d'effets indésirables peu fréquents, spécifiques des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone. Les taux de sortie d'étude pour insuffisance rénale et hyperkaliémie plus élevés dans le groupe candésartan soulignent la nécessité d'une surveillance étroite de la fonction rénale et du potassium sérique. En conclusion, l'addition de candésartan à un IEC et à d'autres traitements, y compris un bêtabloquant, a été généralement bien tolérée chez des patients souffrant d'ICC et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée et a conduit à une réduction cliniquement importante de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires.

Déclaration de conflit d'intérêt

M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.B. Granger, J.J.V. McMurray et S. Yusuf ont été consultants ou ont reçu des subventions de recherche d'AstraZeneca ou d'autres laboratoires pharmaceutiques cardiovasculaires importants.

J. Östergren a été consultant et a reçu des subventions de recherche d'AstraZeneca. P. Held, E.L. Michelson et B. Olofsson sont des employés d'AstraZeneca.

Remerciements

Cette étude a été parrainée par le département de recherche et développement d'AstraZeneca, Mölndal, Suède. Nous remercions nos participants pour leur participation, Ann-Britt Johansson et Angela Moscaritolo pour leur assistance au secrétariat, Peter Johansson pour ses compétences statistiques dans l'analyse et Gunilla Ohlin pour son importante contribution au cours de la mise en œuvre du programme CHARM.

Références

- Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; **66**: 883-90.
- Wolny A, Clozel JP, Rein J, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res* 1997; **80**: 219-27.
- Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1056-61.
- McDonald JE, Padmanabhan N, Petrie MC, et al. Vasoconstrictor effect of the angiotensin-converting enzyme-resistant, chymase-specific substrate [Pro(11)(D)-Ala(12)] angiotensin I in human dorsal hand veins: in vivo demonstration of non-ace production of angiotensin II in humans. *Circulation* 2001; **104**: 1805-08.
- Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; **101**: 844-46.
- Witherow FN, Helmy A, Webb DJ, et al. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation* 2001; **104**: 2177-81.
- Witherow FN, Dawson P, Ludlam CA, et al. Marked bradykinin-induced tissue plasminogen activator release in patients with heart failure maintained on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 961-66.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al, for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; **100**: 1056-64.
- Baruch L, Anand I, Cohen IS, et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999; **99**: 2658-64.
- Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; **99**: 990-92.
- Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al, for the CHARM-Programme Investigators. Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)—rationale and design. *J Card Fail* 1999; **5**: 276-82.
- McMurray J, Östergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Programme. *Eur J Heart Fail* 2003; **5**: 261-70.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003; **362**: 759-66.
- McKelvie R, Rouleau JL, White M, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* (in press).
- 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.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1527-60.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; **104**: 2996-3007.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; **3**: 495-502.
- Mehra MR, Uber PA, Francis GA. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohumoral model? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1606-10.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293-302.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996: an epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001; **22**: 209-17.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 361-71.