

Effet du candésartan sur les infarctus non mortels du myocarde et les décès cardio-vasculaires chez des patients en insuffisance cardiaque

Catherine Demers, MD, MSc

John J. V. McMurray, MD

Karl Swedberg, MD, PhD

Marc A. Pfeffer, MD, PhD

Christopher B. Granger, MD

Bertil Olofsson, PhD

Robert S. McKelvie, MD, PhD

Jan Östergren, MD, PhD

Eric L. Michelson, MD

Peter A. Johansson, MSc

Duolao Wang, PhD

Salim Yusuf, MBBS, DPhil

pour les investigateurs CHARM

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) diminuent les décès d'origine cardio-vasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les infarctus du myocarde (IDM) chez les patients en insuffisants cardiaques ou ayant une dysfonction ventriculaire gauche et chez les patients avec risque élevé de maladie coronarienne ou de diabète.¹⁻⁹ Cet effet est supposé être dû à l'action de ces traitements sur la réduction de la production de l'angiotensine II, bien que les IEC préviennent également la dégradation de la bradykinine, ce qui peut avoir des effets bénéfiques supplémentaires.¹⁰ Ceci pose la question de savoir si les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont un effet protecteur aussi efficace que les IEC contre les IDM. Inversement, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par les IEC peut être incomplet, en particulier lors des traitements au long cours chez les patients ayant un système activé; chez ces patients, il existe des preuves d'une production continue d'angiotensine II par des voies ne dépendant pas de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ceci soulève la possibilité qu'un ARA en association à un IEC pourrait être encore plus efficace pour réduire les IDM.

Contexte Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine diminuent le risque d'infarctus du myocarde (IDM), mais on ne sait pas si les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA II) ont le même effet.

Objectif Évaluer l'effet du candésartan, un ARA II, sur l'IDM et les autres événements coronariens chez des patients insuffisants cardiaques.

Schéma, environnement et participants Le programme CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*, étude randomisée, menée contre placebo, incluait des patients (âge moyen, 66 [DS, 11] ans) présentant des symptômes de classe II à IV de la New York Heart Association, randomisés pour recevoir soit du candésartan (dose cible, 32 mg une fois par jour) soit un placebo, administrés en plus d'un traitement optimal pour insuffisance cardiaque. Les patients ont été inclus de mars 1999 à mars 2001. Parmi les 7 599 patients inclus, 4 004 (53 %) avaient eu des antécédents d'IDM, et 1 808 (24 %) présentaient un angor. À l'inclusion, 3 125 (41 %) recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion; 4 203 (55 %), un bêtabloquant; 3 153 (42 %) un hypolipémiant; 4 246 (56 %), de l'aspirine et 6 286 (83 %), un diurétique.

Principal critère de jugement Le critère principal de jugement de cette analyse était constitué par un critère composite comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire ou les IDM non mortels chez des patients insuffisants cardiaques recevant soit du candésartan soit du placebo.

Résultats Lors du suivi médian de 37,7 mois, le principal critère de jugement comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire ou les IDM non mortels a significativement diminué sous candésartan (775 patients [20,4 %]) vs le groupe placebo (868 [22,9 %]) (risque relatif [RR], 0,87; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,79-0,96; $p = 0,004$; nombre nécessaire à traiter [NNT], 40). Les IDM non mortels seuls ont également diminué significativement sous candésartan (116 [3,1 %]) vs placebo (148 [3,9 %]) (RR, 0,77; IC 95 %, 0,60-0,98; $p = 0,03$; NNT, 118). Le critère secondaire comprenant les IDM mortels, les morts subites, ou les IDM non mortels a significativement diminué sous candésartan (459 [12,1 %]) vs placebo (522 [13,8 %]) (RR, 0,86; IC 95 %, 0,75-0,97; $p = 0,02$; NNT, 59). Les réductions des risques de décès cardio-vasculaires ou d'IDM non mortels ont été similaires dans les groupes prédéfinis et les essais du programme CHARM. Il n'y a pas eu d'impact sur les hospitalisations pour angor instable ou procédure de revascularisation coronaire sous candésartan.

Conclusion Chez des patients en insuffisance cardiaque, le candésartan diminue significativement le risque de survenue du critère composite comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire et les IDM non mortels.

JAMA. 2005; 294: 1794-1798.

www.jama.com

Dans le programme CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) contre placebo, l'effet du candésartan sur la mortalité totale, les décès d'origine cardio-vasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été évalué chez des

patients en insuffisance cardiaque recevant un traitement de référence.^{12,13} Cet article décrit les effets du candésartan sur les IDM, sur les hospitalisations pour angor instable et les procédures de revascularisation coronaires dans le programme CHARM global.

Affiliations des auteurs : McMaster University, Hamilton, Ontario (Drs Demers, McKelvie et Yusuf); University of Glasgow, Glasgow, Scotland (Dr McMurray); Sahlgrenska University Hospital/Östra, Göteborg, Sweden (Dr Swedberg); Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass (Dr Pfeffer); Duke University Medical Center, Durham, NC (Dr Granger); AstraZeneca Research and Development, Mölndal, Sweden (Dr Olofsson et Mr Johansson); Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

(Dr Östergren); AstraZeneca LP, Wilmington, Del (Dr Michelson); London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, England (Dr Wang).

La liste des investigateurs CHARM a déjà été publiée.¹³

Correspondance : Salim Yusuf, DPhil, Population Health Research Institute, McMaster University, Room 252, McMaster Clinic, Hamilton General Hospital, 237 Barton St E, Hamilton, Ontario, Canada L8L 2X2 (yusuf@ccc.mcmaster.ca).

MÉTHODES

Le schéma et les résultats principaux de CHARM ont été publiés et sont résumés ici.^{12,13} Brièvement, le programme CHARM comprenait 3 études indépendantes qui comparaient les effets de l'addition du candésartan ou d'un placebo à un traitement optimal de fond chez des patients ayant donné leur accord, insuffisants cardiaques et ayant : une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (FEVG) (CHARM-Preserved) ou une FEVG altérée (CHARM-Added, incluant des patients traités avec un IEC et CHARM Alternative, incluant des patients ne recevant pas d'IEC en raison d'une intolérance documentée). Les patients ont été inclus entre mars 1999 et mars 2001.

Population de l'étude

Les patients en classe fonctionnelle II à IV de la New York Heart Association éligibles et randomisés selon leur FEVG ($\leq 40\%$, $> 40\%$) et leur traitement avec un IEC. Tous les patients recevaient du candésartan ou un placebo identique, en commençant à une posologie de 4 ou 8 mg une fois par jour, augmentée selon la tolérance à la dose cible de 32 mg par jour. Tous les centres ont reçu l'approbation des comités locaux d'éthique pour mener cet essai et tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Suivi et évaluations de l'évolution

Après une période de titration de la dose, les visites de suivi étaient programmées tous les 4 mois avec une durée totale programmée de deux ans. À chaque consultation, la survenue d'un critère de l'étude était vérifiée selon le principe de l'analyse en intention de traiter. Les causes de décès et les raisons d'hospitalisation étaient enregistrées sur des formulaires standards par l'investigateur, sans connaissance du traitement, et confirmées ou non par un comité central d'adjudication travaillant en aveugle. Le décès était classé comme étant d'origine cardio-vasculaire, sauf si une cause non cardio-vasculaire sans équivoque était confirmée par ce comité. Le décès cardio-vasculaire incluait la mort subite, le décès par IDM, l'insuffisance cardiaque ou les accidents vasculaires cérébraux ; les décès liés à une procédure (exploration/procédure/opération cardio-vasculaire) ; le décès dû à d'autres causes présumées cardio-vasculaires et les décès d'origine cardio-vasculaire présumés (c'est-à-dire ceux dont la cause non cardio-vasculaire n'avait pas été clairement établie).

Le diagnostic d'IDM était porté si (1) les taux de créatine-kinase ou de créatine-kinase-MB (ou de troponine I ou T si celles-ci n'étaient pas

disponibles) dépassaient de plus de deux fois la limite supérieure de la normale ou si les taux de ces mêmes marqueurs dépassaient de trois fois la limite supérieure de la normale dans les 24 heures d'une intervention coronaire percutanée ou de 5 fois la limite supérieure de la normale dans les 24 heures d'un pontage aorto-coronarien et si, par ailleurs, le patient avait (2) des modifications électrocardiographiques au niveau de deux dérivations contiguës ou plus montrant de nouvelles ondes Q (ou des ondes R dans en V1 et V2), un bloc de branche gauche ou des modifications ischémiques des segments ST-T, ou (3) un tableau clinique typique de douleur ischémique cardiaque durant plus de 20 minutes, un œdème pulmonaire ou un choc cardiogénique sans autre explication. Tous les événements rapportés à type d'IMD non mortels passaient par une adjudication centrale en aveugle. Les informations sur les hospitalisations pour angor instable et les procédures de revascularisation coronaire (intervention coronaire percutanée ou pontage aorto-coronaire) se basaient sur les événements rapportés par l'investigateur et n'étaient pas attribuées de façon centrale.

Analyses statistiques

Le critère principal composite de cette analyse comprenait le décès d'origine cardio-vasculaire ou un IDM non mortel. Tous les patients randomisés ont été inclus dans les analyses à l'exception de deux patients pour lesquels aucune donnée n'était disponible. Les risques relatifs ont été calculés avec les valeurs des coefficients de régression du modèle de Cox (stratifiés pour l'étude) qui optimisaient la probabilité partielle. L'hypothèse des risques proportionnels de Cox a été confirmée en ajustant les risques par rapport aux temps du suivi. Le test statistique de Wald a été utilisé pour tester séparément chaque coefficient, et les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés. Des tests d'hétérogénéité pour les risques relatifs dans les études ont été effectués. Les courbes de survie ont été évaluées par la procédure de Kaplan-Meier. Les analyses de régression de Cox ont été utilisées pour déterminer l'uniformité des effets du traitement dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude globale CHARM. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) ; la valeur de $p < 0,05$ a été choisie pour déterminer la signification statistique.

RÉSULTATS

Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales du patient pour l'étude globale CHARM ont déjà été publiées.¹³

L'âge moyen était de 66 ans (DS, 11). Parmi les 7 599 patients randomisés, 5 199 (68 %) étaient des hommes, 4 004 (53 %) avaient déjà eu un IDM, 1 808 (24 %) présentaient un angor, 4 681 (62 %) une insuffisance cardiaque d'origine ischémique, 2 160 (28 %) un diabète, 1 228 (16 %) avaient eu une intervention coronaire percutanée, et 1 791 (24 %) un pontage aorto-coronarien. Initialement, 3 125 patients (41 %) recevaient un IEC (100 % dans CHARM-Added, 0 % dans CHARM-Alternative, 19 % dans CHARM Preserved) ; 4 203 (55 %) un bêtabloquant ; 3 153 (42 %) un hypolipémiant ; 4 246 (56 %) de l'aspirine et 6 286 (83 %) un diurétique.

IDM, événements coronaires mortels, angor instable et revascularisation coronaire

Une réduction significative a été observée pour le critère primaire composite qui comprenait les décès d'origine cardio-vasculaire ou les IDM non mortels et pour le critère secondaire des IDM non mortels uniquement chez les patients sous candésartan par rapport à ceux recevant le placebo (Tableau et Figure 1), de même qu'une tendance non significative a été observée vers un nombre moins important de patients ayant présenté une mort subite ou un IDM mortel, mais le critère composite qui comprenait les IDM mortels, les morts subites ou les IDM non mortels a été significativement réduit sous candésartan.

L'effet du candésartan sur le critère composite des décès cardio-vasculaires ou des IDM non mortels a été constant dans tous les essais CHARM (Added, Alternative et Preserved) (Figure 2). L'impact du candésartan sur le décès d'origine cardio-vasculaire ou les IDM non mortels par rapport au placebo a également été constant dans tous les sous-groupes concernés (Figure 2). Le candésartan n'a eu aucun effet sur l'hospitalisation pour angor instable ou sur les procédures de revascularisation coronaire.

COMMENTAIRES

Dans le programme CHARM, l'addition du candésartan, un ARA II, aux traitements de référence de l'insuffisance cardiaque a permis de réduire significativement dans l'insuffisance cardiaque symptomatique le critère combiné qui comprenait le décès d'origine cardio-vasculaire ou les IDM non mortels. Ces observations ont été constantes dans tous les sous-groupes évalués, incluant des patients traités avec d'autres traitements dont l'efficacité est démontrée dans la réduction du risque d'IDM ou de nouvel épisode d'infarctus. La prévention de l'IDM augmente le bénéfice potentiel du candésartan au sein de cette population de patients.

Il est intéressant de comparer l'effet du candésartan à celui des IEC. Dans les études de traitement et de prévention SOLVD (*Left Ventricular Dysfunction*),¹ l'énalapril, un IEC, diminuait le risque d'IDM non mortel de 23 % (intervalle de confiance à 95 %, 11 %-34 % ; $p < 0,001$). Bien que des réductions similaires des IDM aient été décrites dans l'essai HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)⁷ et dans l'essai EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*)⁸ avec un traitement par IEC au sein de populations de patients à risque élevé et intermédiaire sans insuffisance cardiaque documentée ou de trouble de la fonction systolique ventriculaire gauche, l'étude PEACE (*Prevention of Events With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*)⁹ n'a montré aucun effet sur les IDM non mortels en ajoutant du trandolapril chez des patients à risque faible. Toutefois, une méta-analyse des essais HOPE, EUROPA et

PEACE montre une réduction de la mortalité totale.¹⁴ Avant CHARM, on ignorait si les ARA II pouvaient également diminuer les IDM chez les patients insuffisants cardiaques ou ayant d'autres troubles cardio-vasculaires. Il est donc intéressant d'observer que l'importance de la réduction du décès d'origine cardio-vasculaire et des IDM non mortels dans CHARM a été similaire à celle observée dans SOLVD et les autres essais. Par ailleurs, l'effet bénéfique du candésartan a été observé chez les patients prenant des bêtabloquants, des hypolipémiants, de l'aspirine, ce qui montre un effet supplémentaire et indépendant du traitement de référence, comme on l'a déjà observé avec les IEC. Il est important de noter toutefois que le candésartan a également réduit le risque chez les patients recevant un IEC, ce qui suggère une protection supplémentaire contre les événements cardio-vasculaires par une augmentation du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, du

moins chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Bien que l'IDM non mortel et le critère composite qui comprenait le décès cardio-vasculaire et les IDM non mortels aient été significativement diminués avec le candésartan, il n'y avait qu'une réduction non significative du critère composite des morts brutales ou des IDM mortels. Dans CHARM, le nombre d'IDM mortels a été faible, donnant de larges intervalles de confiance et une incertitude statistique sur l'effet du traitement. Par ailleurs, bien qu'une adjudication centrale des événements potentiels ait été utilisée dans CHARM, il est difficile de classer avec précision la cause du décès des patients insuffisants cardiaques. Bien que de larges catégories comme les décès cardio-vasculaires vs les décès non cardio-vasculaires soient probablement fiables, d'autres sous-catégories peuvent ne pas l'être.¹⁵ Par exemple, dans une étude autopsique, l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*), a trouvé qu'un pourcentage élevé de morts subites avait des preuves d'occlusion coronaire tout comme les nombreux patients classés comme étant décédés « par défaillance myocardique ».¹⁶ Ceci souligne combien le critère combiné des décès cardio-vasculaires ou des IDM non mortels est plus fiable et reflète mieux l'impact du candésartan sur les IDM mortels ou non mortels dans le programme CHARM. Dans ce contexte, notre approche est compatible avec celles utilisées dans les essais précédents à grande échelle.¹⁷

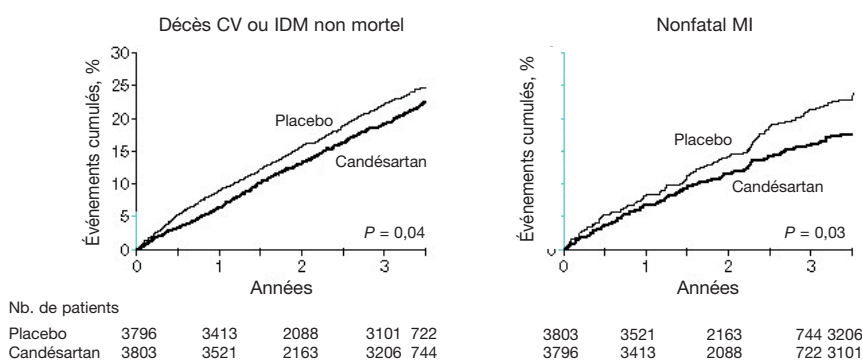
Le candésartan n'a pas réduit les hospitalisations pour angor instable et pour procédure de revascularisation coronaire. Bien que ceci soit différent de SOLVD, ces résultats sont similaires à ceux de HOPE et d'EUROPA.^{7,8} Dans les essais de traitement et de prévention SOLVD, les hospitalisations pour angor instable étaient documentés chez 499 patients (14,7 %) traités par énalapril et chez 595 patients (17,5 %) dans le groupe placebo (réduction du risque, 20 % ; intervalle de confiance à 95 %, 9 %-29 % ; $p = 0,001$).¹ Les essais SOLVD ont été effectués entre 1985 et 1990, lorsque l'utilisation des bêtabloquants et de l'aspirine était plus faible. L'utilisation d'aspirine et de bêtabloquants était respectivement de 46 % et de 18 %, dans l'essai SOLVD, par rapport à 56 % et 55 % dans les études CHARM. Cette différence d'utilisation de traitements anti-ischémiques documentés peut en partie expliquer le nombre plus faible d'événements ayant entraîné une hospitalisation pour angor instable avec de larges intervalles de confiance dans le programme CHARM. De la même façon, le nombre de procédures de revascularisation coronaire était faible, sans effet significatif du candésartan. Par ailleurs, les hospitalisations pour angor instable et les

Tableau. Effet du candésartan sur la survenue des infarctus du myocarde (IDM), la mortalité cardio-vasculaire (CV) et les hospitalisations pour angor instable ou procédures de revascularisation..

Variables	Événements, Nombre (%)		RR (IC 95%)	Valeur de p	NNT
	Candésartan (n = 3803)	Placebo (n = 3796)			
Décès CV ou IDM non mortel	775 (20,4)	868 (22,9)	0,87 (0,79-0,96)	0,004	40
IDM non mortel	116 (3,1)	148 (3,9)	0,77 (0,60-0,98)	0,03	118
Décès CV	691 (18,2)	769 (20,3)	0,88 (0,79-0,97)	0,01	48
IDM mortel, mort subite, ou IDM non mortel	459 (12,1)	522 (13,8)	0,86 (0,75-0,97)	0,02	59
Mort subite ou IDM mortel	360 (9,5)	394 (10,4)	0,89 (0,77-1,03)	0,11	NA
Hospitalisation					
Angor instable	394 (10,4)	397 (10,5)	0,97 (0,84-1,11)	0,60	NA
Procédures de revascularisation coronaire*	236 (6,2)	241 (6,4)	0,96 (0,80-1,14)	0,60	NA

Abréviations: IC, Intervalle de confiance ; RR, risque relatif ; NA, non applicable; NNT, nombre nécessaire à traiter. * Intervention coronaire percutanée ou pontage aorto-coronaire.

Figure 1. Analyse de Kaplan-Meier des effets du candésartan sur le critère composite des décès cardio-vasculaire (CV)/infarctus non mortel (IDM) ou IDM non mortel seul.



revascularisations coronaires peuvent ne pas forcément refléter la progression de la maladie, mais plutôt être dues à des différences de pratique entre les médecins.

L'étude VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) et l'étude OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan*) ont évalué les effets d'un ARA II comparés à un IEC, le captopril chez des patients atteints d'un IDM aigu.^{17,18} L'essai VALIANT a également comparé l'association d'un ARA, le valsartan au captopril versus le captopril seul. Aucune des études n'a montré de supériorité de l'ARA II sur le captopril, pour le critère primaire de jugement qui comprenait la mortalité toutes causes. Dans OPTIMAAL, le risque de récurrence de l'infarctus mortel ou non mortel était comparable chez les patients traités par losartan et captopril (risque relatif, 1,03; intervalle de confiance à 95 %, 0,89-1,18; $p=0,72$).¹⁸ Dans VALIANT, le nombre de patients ayant eu un IDM était similaire dans les groupes traités par valsartan (taux à trois ans sur les courbes de Kaplan-Meier, 14,9 %), captopril (14,2 %) et l'association de valsartan plus captopril (14,1 %).¹⁹ Les résultats de CHARM procurent des informations supplémentaires sur l'effet du candésartan seul ou en association aux IEC par rapport aux IEC seuls. La conclusion tirée des données complètes réfute celle d'une revue récente mais plus sélective, qui suggérait que les ARA II, contrairement aux IEC peuvent ne pas diminuer les IDM.²⁰

Nos observations dans CHARM-Alternative suggèrent en particulier que l'effet possible anti-IDM du candésartan (et par conséquence des IEC) est dépendant de l'angiotensine II. Par ailleurs, que le candésartan semble avoir un effet bénéfique, indépendant de l'inhibition de l'enzyme de conversion, suggère que la production d'angiotensine II par une voie alternative puisse expliquer le risque persistance de survenue d'un IDM chez les patients traités par un IEC. Des essais prospectifs à large échelle sont nécessaires pour évaluer ces hypothèses, et au moins deux sont en cours (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* [ONTARGET] et *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease* [TRANSCEND]).²¹

En conclusion, les résultats du programme CHARM suggèrent que l'utilisation du candésartan chez les patients traités de façon optimale pour une insuffisance cardiaque diminue le risque de décès cardio-vasculaire ou d'IDM non mortel. Ce bénéfice apparent vient se greffer à celui d'autres agents connus pour diminuer les IDM. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce bénéfice et élucider les mécanismes responsables des actions du candésartan sur les événements cardio-

vasculaires ischémiques au sein de cette population de patients.

Contributions des auteurs: le Dr Demers a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude: McMurray, Swedberg, Pfeffer, Granger, McKelvie, Michelson, Yusuf.

Recueil des données: McMurray, Swedberg, Pfeffer, McKelvie, Östergren, Wang.

Analyse et interprétation des données: Demers,

McMurray, Swedberg, Pfeffer, Olofsson, Östergren, Michelson, Johansson, Wang, Yusuf.

Rédaction du manuscrit: Demers, McMurray, Swedberg, Pfeffer, Yusuf.

Revue critique du manuscrit: Demers, McMurray, Swedberg, Pfeffer, Granger, Olofsson, McKelvie, Östergren, Michelson, Johansson, Wang, Yusuf.

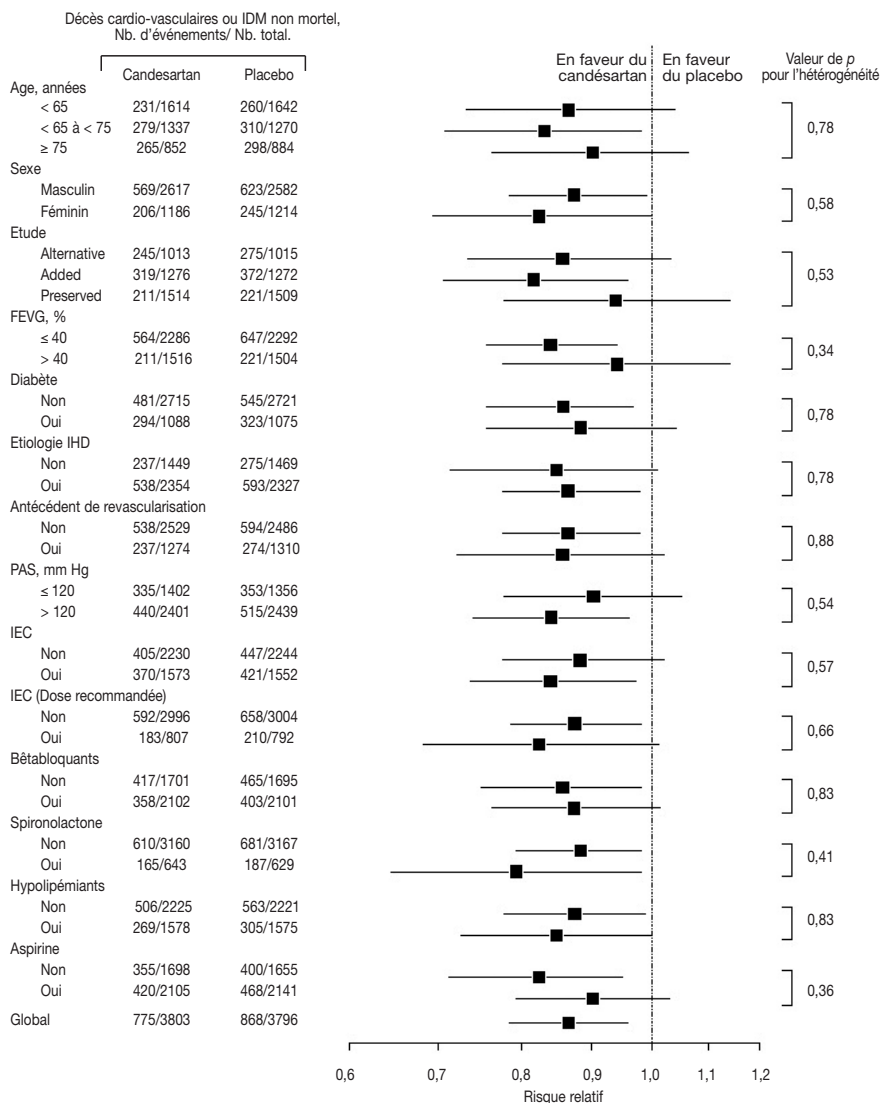
Analyse statistique: Olofsson, Johansson, Wang.

Obtention du financement: McMurray, Swedberg, Michelson.

Aide administrative, technique, ou matérielle: McKelvie, Östergren, Michelson, Yusuf.

Supervision de l'étude: Demers, McMurray,

Figure 2. Effet du candésartan sur le décès cardio-vasculaire ou les infarctus du myocarde non mortels dans les sous-groupes prédéfinis.



Les valeurs de la colonne candésartan peuvent ne pas représenter la somme des valeurs totales en raison de données manquantes pour certains patients. Les barres d'erreur correspondent à l'intervalle de confiance à 95%. IEC correspond à inhibiteur de l'enzyme de conversion; IHD, cardiopathie ischémique; LVEF, fraction d'éjection ventriculaire gauche; IDM, infarctus du myocarde; PAS, pression artérielle systolique.

Swedberg, Pfeffer, Östergren, Yusuf.

Liens financiers : les Drs Demers, McMurray, Swedberg, Pfeffer, Granger, McKelvie, Östergren et Yusuf ont reçu des bourses de recherche, des honoraires pour conférences et/ou de consultant d'un certain nombre de compagnies pharmaceutiques produisant et commercialisant des IEC, dont AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis, Merck, Novartis, Pfizer et Takeda. Le Dr Wang n'a rapporté aucun lien financier.

Financement/soutien : AstraZeneca a financé le programme CHARM.

Rôle du sponsor : des représentants d'AstraZeneca ont été impliqués dans le schéma du protocole, dans le recueil, le contrôle, l'analyse et l'interprétation des données et dans la préparation du manuscrit.

Revue statistique indépendante : la revue statistique indépendante des données de cette analyse a été effectuée par Stuart Pocock, PhD (qui a aussi siégé au comité de la tolérance et le contrôle des données de CHARM) et Duolao Wang, tous deux de la London School of Hygiene and Tropical Medicine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yusuf S, Pepine C, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*. 1992;340: 1173-1178.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival of left ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-677.
3. Torp-Pedersen C, Kober L; TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;354: 9-12.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 326:1429-1435.
5. 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.
6. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al; ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355: 1575-1581.
7. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa M, et al; HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Circulation*. 2001;104: 522-526.
8. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.
9. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351: 2058-2068.
10. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. 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;37:1056-1061.
11. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al; 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;100:1056-1064.
12. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al; CHARM Programme Investigators. Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail*. 1999;5:276-282.
13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766.
14. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:937-938.
15. Yusuf S, Negassa A. Choice of clinical outcomes in randomized trials of heart failure therapies: disease-specific or overall outcomes? *Am Heart J*. 2002;143: 22-28.
16. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS). *Circulation*. 2000;102:611-616.
17. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349: 1893-1906.
18. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-760.
19. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The effect of valsartan, captopril or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol*. In press.
20. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ*. 2004;329:1248-1249.
21. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148:52-61.