

Valsartan, captopril ou les deux dans l'infarctus du myocarde compliqué d'une insuffisance cardiaque, d'une dysfonction ventriculaire gauche ou des deux

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Eric J. Velázquez, M.D., Jean-Lucien Rouleau, M.D., Lars Køber, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Harvey White, D.Sc., Jeffrey D. Leimberger, Ph.D., Marc Henis, M.D., Susan Edwards, M.S., Steven Zelenkofske, D.O., Mary Ann Sellers, M.S.N., et Robert M. Califf, M.D., pour les investigateurs de l'étude Valsartan in Acute Myocardial Infarction*

ABSTRACT

GÉNÉRALITÉS

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) tels que le captopril réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'infarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche systolique, d'insuffisance cardiaque ou des deux. Dans une étude en double aveugle, nous avons comparé l'effet d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le valsartan, à celui d'un IEC, le captopril, ainsi qu'à la combinaison des deux médicaments sur la mortalité de cette population de patients.

MÉTHODES

Des patients recevant un traitement conventionnel ont été randomisés de 0,5 à 10 jours après un infarctus du myocarde, pour recevoir un traitement supplémentaire par valsartan (4909 patients), valsartan plus captopril (4885 patients) ou captopril (4909 patients). Le critère primaire de jugement était la mortalité toutes causes.

RÉSULTATS

Pendant une période de suivi d'une durée moyenne de 24,7 mois, 979 patients sont décédés dans le groupe valsartan, 941 dans le groupe valsartan plus captopril et 958 dans le groupe captopril (rapport de risque dans le groupe valsartan comparé au groupe captopril, 1,00; intervalle de confiance à 97,5%, 0,90 à 1,11; $p=0,98$; rapport de risque dans le groupe valsartan plus captopril comparé au groupe captopril, 0,98; intervalle de confiance à 97,5%, 0,89 à 1,09; $p=0,73$). La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% pour la comparaison du groupe valsartan au groupe captopril était dans la limite prédéfinie de non-infériorité pour la mortalité ($p=0,004$) et pour le critère de jugement composite associant les événements cardiovasculaires fatals et non fatals ($p<0,001$). Le plus grand nombre d'événements indésirables liés aux médicaments a été enregistré dans le groupe valsartan plus captopril. Les cas d'hypotension et d'insuffisance rénale étaient plus fréquents sous monothérapie par le valsartan, tandis que la toux, les éruptions cutanées et la dysgueusie ont été relevés plus souvent dans le groupe captopril.

CONCLUSIONS

Le valsartan est aussi efficace que le captopril chez les patients à haut risque d'événement cardiovasculaire après un infarctus du myocarde. L'association du valsartan au captopril a augmenté le taux d'événements indésirables sans améliorer la survie.

Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston (M.A.P., S.D.S.); Département de Cardiologie, Western Infirmary, Glasgow, Ecosse (J.J.V.M.); the Duke University Medical Center, Durham, N.C. (E.J.V., J.D.L., M.A.S., R.M.C.); the Montreal Heart Institute, Montréal (J.-L.R.); Département de Cardiologie, Rigshospitalet, Copenhagen, Danemark (L.K.); the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri Research Center, Florence, Italie (A.P.M.); Département de Médecine, Sahlgrenska University Hospital-Östra, Göteborg, Suède (K.S.); the Leuven Coordinating Center, Leuven, Belgique (F.V.W.); Département de Cardiologie, Green Lane Hospital, Auckland, Nouvelle-Zélande (H.W.); Medical Pharmaceutical Consultants, Randolph, N.J. (M.H.); et Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, N.J. (S.E., S.Z.). Les demandes de tirés-à-part doivent être adressées au Dr Pfeffer, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, ou à mpfeffer@rics.bwh.harvard.edu.

*Les investigateurs de l'étude Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) sont repris à l'annexe.

N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

DE MULTIPLES ÉTUDES RANDOMISÉES contre placebo portant au total sur plus de 100.000 patients ont démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) réduisent le risque de décès ainsi que le risque d'événements cardiovasculaires non fatals majeurs après un infarctus du myocarde.¹⁻⁸ Les plus grands bénéfices relatifs et absolus ont été obtenus avec un traitement prolongé par IEC chez des patients à haut risque, plus particulièrement chez ceux présentant une dysfonction ventriculaire gauche, des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, ou les deux.^{9,10} Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine constituent une alternative à l'inhibition du système rénine-angiotensine.¹¹ L'identification chez l'être humain d'une chymase fonctionnelle capable de produire de l'angiotensine II indépendamment de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) incite à inhiber les effets délétères de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT₁ de manière plus complète avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.¹² La découverte d'autres récepteurs de l'angiotensine dotés d'effets supposés favorables sur la fonction et la structure cardiovasculaires étaye l'hypothèse qu'en favorisant leur stimulation sans les bloquer,¹³ les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peuvent offrir des bénéfices cliniques qui vont au-delà de ceux obtenus avec les IEC. Par ailleurs, puisque l'augmentation des taux de bradykinine peut également contribuer aux bénéfices thérapeutiques nets des inhibiteurs de l'ECA (kininase II), un traitement concomitant par IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourrait constituer la stratégie la plus efficace.

Nous avons mené l'étude Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) afin de tester l'hypothèse qu'un traitement par valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, seul ou combiné au captopril, un IEC, se traduirait par une meilleure survie qu'un traitement par un schéma d'efficacité démontrée par IEC. Notre protocole d'étude a également prévu une analyse permettant d'évaluer la non-infériorité du valsartan si celui-ci n'était ni nettement supérieur ni nettement inférieur au captopril.¹⁴

MÉTHODES

STRUCTURE DE L'ÉTUDE

Nous avons réalisé une étude randomisée en double aveugle dans 931 centres de 24 pays. Des hom-

mes et des femmes âgés de 18 ans et plus qui avaient subi un infarctus du myocarde aigu (entre 0,5 et 10 jours auparavant), compliqué de signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque, de signes de dysfonction ventriculaire gauche systolique (fraction d'éjection $\leq 0,35$ à l'échocardiographie ou à l'angiographie de contraste et $\leq 0,40$ à la ventriculoradiographie radioisotopique), ou les deux, tels qu'ils étaient définis dans les trois études que nous avons utilisées comme études de référence, étaient éligibles.^{1,7,8} Au moment de la randomisation, les patients devaient avoir une pression systolique supérieure à 100 mm Hg et une créatininémie inférieure à 2,5 mg par décilitre (221 μ mol par litre). Les patients pouvaient avoir reçu un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine jusqu'à 12 heures avant la randomisation. Les principaux critères d'exclusion étaient une intolérance préalable ou une contre-indication à l'utilisation d'un IEC ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, une maladie valvulaire cliniquement significative, une autre maladie connue comme limitant à terme l'espérance de vie, et l'absence de consentement éclairé écrit.¹⁴

Les patients éligibles et consentants ont été répartis par randomisation dans un rapport 1:1:1 à recevoir une monothérapie par valsartan, la combinaison valsartan plus captopril ou une monothérapie par captopril; un système de réponse vocale interactive automatique a été utilisé pour la randomisation. Le traitement a débuté avec 20 mg de valsartan, 20 mg de valsartan plus 6,25 mg de captopril ou 6,25 mg de captopril. Les doses ont été progressivement augmentées en quatre paliers, avec pour objectif d'atteindre le palier 3 (80 mg de valsartan deux fois par jour, 40 mg de valsartan deux fois par jour et 25 mg de captopril trois fois par jour, ou 25 mg de captopril trois fois par jour) pendant l'hospitalisation initiale et le palier 4 (160 mg de valsartan deux fois par jour, 80 mg de valsartan deux fois par jour et 50 mg de captopril trois fois par jour, ou 50 mg de captopril trois fois par jour), si c'était cliniquement possible, lors de la visite réalisée après trois mois. Les investigateurs ont augmenté ou diminué les doses des médicaments de l'étude à leur choix en fonction de l'état clinique des patients. Les visites de l'étude ont eu lieu six fois pendant la première année et à intervalles de quatre mois par la suite; lors de chaque visite, on a évalué l'état clinique du patient, les paramètres de l'étude, la tolérance des médicaments, la qualité de vie et les variables pharmaco-écono-

miques. Tous les critères d'évaluation prédéfinis ont été jugés par un comité des critères d'évaluation clinique qui ignorait la répartition dans les groupes de traitement. Les définitions des critères de jugement sont présentées à l'annexe supplémentaire numéro 1 (disponible avec le texte intégral de cet article sur www.nejm.org). Un comité indépendant unique de monitoring des données d'efficacité et de tolérance ainsi que la commission de révision institutionnelle ou le comité d'éthique de chaque centre participant ont approuvé le protocole.

Le Duke Clinical Research Institute et le Leuven Coordinating Center ont réalisé le traitement des données et la gestion des sites indépendamment du promoteur. Jusqu'à ce que la base de données soit verrouillée, seuls le comité de monitoring des données et de la sécurité et un groupe indépendant de distribution des médicaments ont conservé le code utilisé pour les affectations aux groupes de traitement. Toutes les analyses ont été réalisées au Duke Clinical Research Institute et ont été vérifiées par le promoteur. L'article a été préparé par les auteurs universitaires qui ont rédigé la publication, et a été revu par le promoteur.

ANALYSE STATISTIQUE

Il y avait deux comparaisons thérapeutiques principales: valsartan contre captopril et valsartan plus captopril contre captopril. Un niveau de signification bilatérale de 0,0253 (avec ajustement de Sidak pour comparaisons multiples)¹⁵ a été utilisé pour les deux comparaisons. L'étude avait été conçue pour enrôler environ 14.500 patients, le suivi se poursuivant jusqu'à ce qu'il se soit produit au moins 2700 décès, ce qui assurait une puissance de 86 à 95% pour détecter une réduction de 15,0 à 17,5% du risque de décès de toutes causes. Pour le critère d'évaluation principal (mortalité de toutes causes) et les critères cardiovasculaires secondaires, les groupes de traitement ont été comparés sur une base en intention de traiter en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox avec ajustement pour l'âge et la présence ou l'absence d'infarctus du myocarde préalable, comme le préspecifiait le protocole. Des courbes de taux d'événements ont été générées conformément à la méthode de Kaplan-Meier.

Si le valsartan ne s'avérait pas supérieur au captopril, sa non-infériorité par rapport au captopril devait être évaluée sans ajustement supplémentaire du niveau de signification pour les analyses in-

térimaires, puisque l'étude ne devait être terminée prématurément en raison d'aucun résultat intérimaire concernant la non-infériorité. En plus de l'intervalle de confiance, la valeur de *p* pour le test de l'hypothèse nulle d'infériorité est également fournie pour l'évaluation de la non-infériorité. Sur la base de la réduction de la mortalité avec l'utilisation d'IEC comparée à un placebo dans des études antérieures,^{1,7,8,10} le seuil considéré comme indiquant une non-infériorité en ce qui concerne le rapport de risque de décès dans le groupe valsartan comparé au groupe captopril était préspecifié à 1,13. Ce seuil préserve au moins 55% du bénéfice de survie que confère un IEC. Une estimation de l'efficacité du valsartan comparée à celle d'un placebo imputé a été dérivée par les méthodes de Fisher¹⁶ et de Hasselblad et Kong.¹⁷ En supposant une réduction du risque de 0 à 2,5% avec le valsartan par rapport au captopril, 2700 événements donneraient à l'étude une puissance de 74 à 88% pour démontrer que le valsartan est aussi efficace que le captopril, compte tenu d'une hypothèse unilatérale, avec un niveau de signification de 0,0253.

Pour l'évaluation de la non-infériorité, en plus de l'analyse en intention de traiter, nous avons réalisé une analyse per protocole comportant les patients qui répondaient aux critères d'inclusion en ce qui concerne l'infarctus du myocarde aigu et qui avaient reçu au moins une dose des médicaments de l'étude. Les évaluations de la sécurité et de la tolérance ont été basées sur tous les patients qui ont subi la randomisation et qui ont reçu au moins une dose des médicaments de l'étude. Le modèle de Cox a été utilisé pour évaluer l'effet de chaque traitement sur le délai jusqu'à une réduction de la dose ou l'arrêt définitif des médicaments de l'étude. Un modèle linéaire généralisé à mesures répétées a été utilisé pour évaluer les tendances de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au fil du temps. On a utilisé une statistique de chi carré de Pearson pour comparer les groupes de traitement en ce qui concerne l'utilisation des médicaments sur le mode ouvert, ainsi que pour une analyse post hoc des admissions hospitalières cumulées pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque.

Des analyses intérimaires bisannuelles préprogrammées (sept au total) ont été réalisées par un statisticien indépendant et examinées par le comité de monitoring des données et de la sécurité. Le niveau de signification pour l'évaluation principale de la supériorité a été ajusté en utilisant la fonc-

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients.*

Caractéristiques	Groupe valsartan (N=4909)	Groupe valsartan plus captopril (N=4885)	Groupe captopril (N=4909)
Age — années	65,0±11,8	64,6±11,9	64,9±11,8
Race — nbre (%)			
Blanche	4604 (93,8)	4553 (93,2)	4591 (93,5)
Noire	125 (2,5)	137 (2,8)	145 (3,0)
Asiatique	44 (0,9)	53 (1,1)	44 (0,9)
Autre	136 (2,8)	142 (2,9)	129 (2,6)
Sexe féminin — nbre (%)	1544 (31,5)	1490 (30,5)	1536 (31,3)
Pression artérielle — mm Hg			
Systolique	122,7±16,8	122,5±17,1	122,8±17,0
Diastolique	72,3±11,3	72,3±11,4	72,4±11,2
Fréquence cardiaque — battements/min.	76,2±13,0	76,2±12,7	76,2±12,8
Index de masse corporelle†			
Médiane	27,34	27,24	27,14
Intervalle interquartile	24,69–30,47	24,62–30,35	24,54–30,22
Fraction d'éjection ventriculaire gauche — %‡	35,3±10,4	35,3±10,3	35,3±10,4
Classe Killip — nbre (%)			
I	1294 (26,5)	1381 (28,4)	1424 (29,1)
II	2401 (49,2)	2329 (47,9)	2346 (48,0)
III	874 (17,9)	842 (17,3)	813 (16,6)
IV	313 (6,4)	312 (6,4)	306 (6,3)
Antécédents médicaux — nbre (%)			
Infarctus du myocarde	1395 (28,4)	1376 (28,2)	1333 (27,2)
Hypertension	2732 (55,7)	2700 (55,3)	2690 (54,8)
Diabète	1134 (23,1)	1146 (23,5)	1120 (22,8)
Insuffisance cardiaque	759 (15,5)	701 (14,4)	714 (14,5)
AVC	292 (5,9)	305 (6,2)	298 (6,1)
Tabagisme	1556 (31,7)	1546 (31,6)	1562 (31,8)
Pontage coronaire	355 (7,2)	327 (6,7)	344 (7,0)
Intervention coronaire percutanée	376 (7,7)	337 (6,9)	354 (7,2)

tion de dépense alpha de Lan-DeMets (type O'Brien-Fleming).

RÉSULTATS

PATIENTS DE L'ÉTUDE

De décembre 1998 à juin 2001, 14.808 patients ont été inclus.¹⁸ Les informations émanant de 105 patients d'un centre ont été supprimées avant la levée de l'anonymat parce que l'obtention du consentement éclairé ne pouvait être assurée. Les caractéristiques des 14.703 patients restants

(4909 dans le groupe valsartan, 4885 dans le groupe valsartan plus captopril et 4909 dans le groupe captopril) sont résumées au Tableau 1.

Les traitements médicamenteux de l'étude ont été administrés à tous les patients à l'exception de 77 (0,5%; 24 patients dans le groupe valsartan, 23 dans le groupe valsartan plus captopril et 30 dans le groupe captopril). La durée moyenne du suivi a été de 24,7 mois, pour un total de 29.226 années-patients cumulées. A la fin de l'étude, le statut vital n'était pas connu pour 139 patients (0,9%; 53 patients dans le groupe valsartan, 48 dans le groupe

Tableau 1. (suite)			
Caractéristiques	Groupe valsartan (N=4909)	Groupe valsartan plus captopril (N=4885)	Groupe captopril (N=4909)
Nbre moyen de jours entre l'infarctus du myocarde et la randomisation	4,8	4,9	4,9
Localisation de l'infarctus du myocarde nbre (%)			
Antérieur	2765 (58,7)	2831 (60,3)	2796 (59,3)
Inférieur	1586 (34,1)	1601 (34,4)	1618 (34,7)
Type d'infarctus du myocarde — nbre (%)			
Avec onde Q	3116 (65,8)	3132 (66,4)	3195 (67,5)
Sans onde Q	1512 (32,5)	1494 (32,2)	1452 (31,1)
Traitement thrombolytique — nbre (%)	1741 (35,5)	1711 (35,0)	1718 (35,0)
Intervention coronaire percutanée primaire — nbre (%)	731 (14,9)	730 (14,9)	717 (14,6)
Autre intervention coronaire percutanée après l'infarctus du myocarde mais avant la randomisation — nbre (%)	1012 (20,6)	949 (19,4)	955 (19,5)
Médicaments — nbre (%)‡			
IEC	1936 (39,4)	1993 (40,8)	1888 (38,5)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	54 (1,1)	53 (1,1)	67 (1,4)
Bêta-bloquants	3468 (70,6)	3439 (70,4)	3443 (70,1)
Aspirine	4481 (91,3)	4452 (91,1)	4485 (91,4)
Autres agents antiplaquettaires	1232 (25,1)	1205 (24,7)	1210 (24,6)
Diurétiques épargneurs de potassiques	447 (9,1)	438 (9,0)	445 (9,1)
Autres diurétiques	2517 (51,3)	2459 (50,3)	2424 (49,4)
Inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase	1658 (33,8)	1665 (34,1)	1691 (34,4)
Créatinine sérique — mg/dl§	1,1±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4

* Les valeurs "plus ou moins" sont des moyennes ± ET. Des données concernant la fraction d'éjection ventriculaire gauche étaient disponibles pour 3788 patients dans le groupe valsartan, 3772 dans le groupe valsartan plus captopril et 3778 dans le groupe captopril. Les données concernant la classe de Killip manquaient pour 27 patients dans le groupe valsartan, 21 patients dans le groupe valsartan plus captopril et 20 patients dans le groupe captopril. Les données relatives à l'existence d'un infarctus du myocarde antérieur étaient manquantes pour 202 patients dans le groupe valsartan, 192 dans le groupe valsartan plus captopril et 197 dans le groupe captopril; les données relatives à un infarctus du myocarde inférieur étaient manquantes pour 253 patients dans le groupe valsartan, 231 dans le groupe valsartan plus captopril et 248 dans le groupe captopril; les données relatives à un infarctus du myocarde à onde Q étaient manquantes pour 173 patients dans le groupe valsartan, 170 dans le groupe valsartan plus captopril et 179 dans le groupe captopril; les données relatives à un infarctus du myocarde sans onde Q étaient manquantes pour 252 patients dans le groupe valsartan, 244 dans le groupe valsartan plus captopril et 245 dans le groupe captopril.

‡ L'indice de masse corporelle est le poids exprimé en kilos divisé par le carré de la taille exprimée en mètres.

§ Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été arrêté avant la randomisation.

¶ Pour convertir les valeurs de la créatinine en micromoles par litre, il faut multiplier par 88,4.

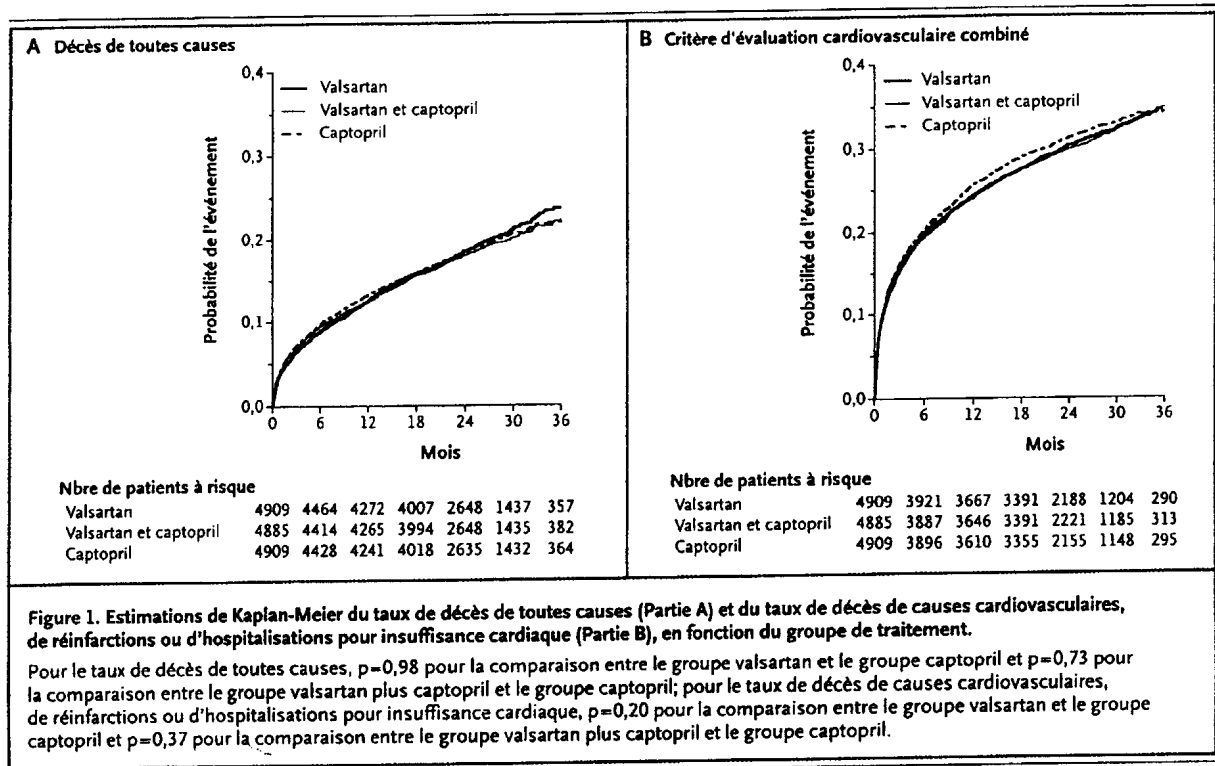
valsartan plus captopril et 38 dans le groupe captopril), dont 55 avaient retiré leur consentement.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Mortalité

La mortalité de toutes causes et la mortalité de cause particulière étaient similaires dans les trois grou-

pes de traitement. Au total, 979 patients sont décédés dans le groupe valsartan (19,9%), 941 dans le groupe valsartan plus captopril (19,3%) et 958 dans le groupe captopril (19,5%). Le rapport de risque pour les décès dans le groupe valsartan comparé au groupe captopril était de 1,00 (intervalle de confiance à 97,5%, 0,90 à 1,11; $p=0,98$) et le



rapport de risque pour les décès dans le groupe valsartan plus captopril comparé au groupe captopril était de 0,98 (intervalle de confiance à 97,5%, 0,89 à 1,09; $p=0,73$) (Fig. 1). Les estimations de Kaplan-Meier pour la mortalité à un an étaient de 12,5% dans le groupe valsartan, 12,3% dans le groupe valsartan plus captopril et 13,3% dans le groupe captopril.

Morbidité et mortalité cardiovasculaires

Le taux du critère d'évaluation secondaire constitué par les décès de causes cardiovasculaires, les récurrences d'infarctus du myocarde ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque était similaire dans les trois groupes (Fig. 1). Les rapports de risque pour les décès de causes cardiovasculaires et pour un certains nombres de paramètres cardiovasculaires composites obtenus en ajoutant d'importants événements cardiovasculaires non fatals (infarctus du myocarde récurrents, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, réanimation après arrêt cardiaque, AVC) aux décès de causes cardiovasculaires étaient tous similaires pour le groupe valsartan comparé au groupe captopril et pour le groupe valsartan plus captopril comparé au groupe captopril (Tableau 2).

Analyses en sous-groupes

L'examen des sous-groupes prédéfinis n'a pas révélé d'hétérogénéité au niveau des effets du traitement sur le risque de décès ou sur le critère d'évaluation cardiovasculaire composite secondaire (Fig. 2). En particulier, il n'y a pas eu d'excès de risque ni de décès ni des paramètres cardiovasculaires composites parmi les patients qui ont reçu la combinaison valsartan plus captopril en plus d'un traitement bêtabloquant de fond (Fig. 2).

Hospitalisations pour infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque

Une analyse post hoc du taux d'hospitalisations rapportées par les investigateurs pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque a montré que 919 patients du groupe valsartan (18,7%) totalisaient 1447 hospitalisations, 834 patients du groupe valsartan plus captopril (17,1%) en totalisaient 1297 et 945 patients du groupe captopril (19,3%) en totalisaient 1437 ($p=0,50$ pour la comparaison de la proportion de patients et $p=0,51$ pour la comparaison du nombre d'admissions entre le groupe valsartan et le groupe captopril; $p=0,005$ pour la comparaison de la proportion de patients et $p=0,007$ pour la comparaison du nombre d'admis-

Tableau 2. Mortalité et morbidité cardiovasculaires.*

Critères d'évaluation	Groupe valsartan (N=4909)	Groupe valsartan plus captopril (N=4885)	Groupe captopril (N=4909)	valsartan vs captopril		valsartan et captopril vs captopril	
				Rapport de risque (IC à 97,5%)	p	Rapport de risque (IC à 97,5%)	p
	nombre (%)						
Décès de causes cardiovasculaires	827 (16,8)	827 (16,9)	830 (16,9)	0,98 (0,87–1,09)	0,62	1,00 (0,89–1,11)	0,95
Décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde	1102 (22,4)	1096 (22,4)	1132 (23,1)	0,95 (0,87–1,05)	0,25	0,96 (0,88–1,06)	0,40
Décès de causes cardiovasculaires, insuffisance cardiaque	1326 (27,0)	1331 (27,2)	1335 (27,2)	0,97 (0,90–1,05)	0,51	1,00 (0,92–1,09)	0,94
Décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde ou insuf- fisance cardiaque	1529 (31,1)	1518 (31,1)	1567 (31,9)	0,95 (0,88–1,03)	0,20	0,97 (0,89–1,05)	0,37
Décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde, insuf- fisance cardiaque, réanimation après arrêt cardiaque ou AVC	1612 (32,8)	1580 (32,3)	1641 (33,4)	0,96 (0,89–1,04)	0,25	0,96 (0,89–1,04)	0,26

* Insuffisance cardiaque désigne les hospitalisations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et IC, l'intervalle de confiance.

sions entre le groupe valsartan plus captopril et le groupe captopril).

NON-INFÉRIORITÉ

Comme le valsartan, seul ou combiné au captopril, ne pouvait être considéré comme supérieur ou inférieur au captopril seul, nous avons réalisé nos tests prédéfinis d'analyses afin de tester la non-infériorité, en comparant uniquement les groupes recevant une monothérapie par valsartan ou par captopril. En ce qui concerne la mortalité, il s'est avéré que le valsartan n'était pas inférieur au captopril à la fois dans la population en intention de traiter et la population per protocole. Dans les deux analyses, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% bilatéral pour la comparaison entre le groupe valsartan et le groupe captopril était dans la limite prédéfinie de non-infériorité ($p=0,004$ dans l'analyse en intention de traiter et $p=0,002$ dans l'analyse per protocole). Ces résultats démontrent que le valsartan n'est pas moins efficace qu'un IEC en ce qui concerne la réduction du risque de décès dans cette population, comme le montre l'analyse comportant le placebo imputé, qui est résumée à la Figure 3. Nous avons estimé que le valsartan avait un effet équivalent à 99,6% de celui du captopril (intervalle de confiance à 95%, 60 à

139%). Les intervalles de confiance étroits étaient la conclusion que le valsartan est au moins aussi efficace que le captopril en ce qui concerne la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (Tableau 2).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Les pourcentages de patients qui ne prenaient plus les médicaments de l'étude après un an étaient de 15,3% dans le groupe valsartan, 19,0% dans le groupe valsartan plus captopril et 16,8% dans le groupe captopril ($p=0,07$ pour la comparaison entre le groupe valsartan et le groupe captopril; $p=0,007$ pour la comparaison entre le groupe valsartan plus captopril et le groupe captopril). Parmi les patients qui prenaient toujours les traitements de l'étude après un an, les doses moyennes (\pm ET) étaient de 247 ± 105 mg de valsartan dans le groupe valsartan, de 116 ± 53 mg de valsartan plus 107 ± 53 mg de captopril dans le groupe valsartan plus captopril et de 117 ± 49 mg de captopril dans le groupe captopril. Les proportions de patients prenant les doses cibles étaient respectivement de 56%, 47% et 56% ($p=0,97$ et $p<0,001$ pour les deux comparaisons au groupe captopril).

Après un an, un traitement ouvert par IEC était utilisé par 7,0% des patients du groupe valsartan,

7,9% de ceux du groupe valsartan plus captopril et 7,7% de ceux du groupe captopril ($p=0,25$ et $p=0,72$ pour les deux comparaisons avec le groupe captopril). Un traitement ouvert par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine était utilisé par 1,5% des patients du groupe valsartan, 3,0% de ceux du groupe valsartan plus captopril et 2,9% de ceux du groupe captopril ($p<0,001$ et $p=0,82$ pour les deux comparaisons avec le groupe captopril).

La pression artérielle moyenne à un an était de 127/75 mm Hg dans le groupe valsartan, 125/75 mm Hg dans le groupe valsartan plus captopril et 127/76 mm Hg dans le groupe captopril ($p=0,17$ pour la comparaison de la pression systolique et $p=0,32$ pour la comparaison de la pression diastolique entre le groupe valsartan et le groupe captopril; $p<0,001$ pour les comparaisons des pressions systolique et diastolique entre le groupe valsartan plus captopril et le groupe captopril). Bien que tous les patients recevaient des agents hypotenseurs, le groupe valsartan plus captopril avait une pression systolique moyenne 2,2 mm Hg plus faible que celle enregistrée dans le groupe captopril après la randomisation ($p<0,001$) et la pression systolique moyenne dans le groupe valsartan était 0,9 mm Hg plus faible que dans le groupe captopril ($p<0,0001$). La fréquence cardiaque moyenne ne variait pas significativement entre les groupes de traitement.

Les groupes étaient similaires en ce qui concerne le nombre de patients qui avaient arrêté de manière définitive le traitement de l'étude de leur propre chef, la raison la plus fréquemment invoquée pour expliquer l'arrêt (380 patients dans le groupe valsartan, 373 dans le groupe valsartan plus captopril et 355 dans le groupe captopril; $p=0,40$ et $p=0,44$ pour les deux comparaisons avec le groupe captopril). Le taux d'événements indésirables liés aux traitements de l'étude, qui était la deuxième raison d'arrêt de traitement par ordre de fréquence, était par contre différent entre les groupes, le taux le plus élevé s'observant dans le groupe valsartan plus captopril et le taux le plus faible, dans le groupe valsartan (Tableau 3). Les définitions des types d'événements indésirables qui ont donné lieu à des réductions de la dose ou à l'arrêt du traitement de l'étude sont reprises à l'annexe supplémentaire 2 (disponible avec le texte intégral de cet article sur www.nejm.org). Il y avait un profil similaire en ce qui concerne les taux d'événements indésirables donnant lieu à une réduction de la dose d'un médicament de l'étude (Tableau 3).

Figure 2 (page en regard). Rapports de risque et intervalles de confiance à 95% pour les décès de toutes causes (Parties A et C) et pour les décès de causes cardiovasculaires, les réinfarctions ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Parties B et D).

Le groupe valsartan est comparé au groupe captopril dans les Parties A et B; le groupe valsartan plus captopril est comparé au groupe captopril dans les Parties C et D.

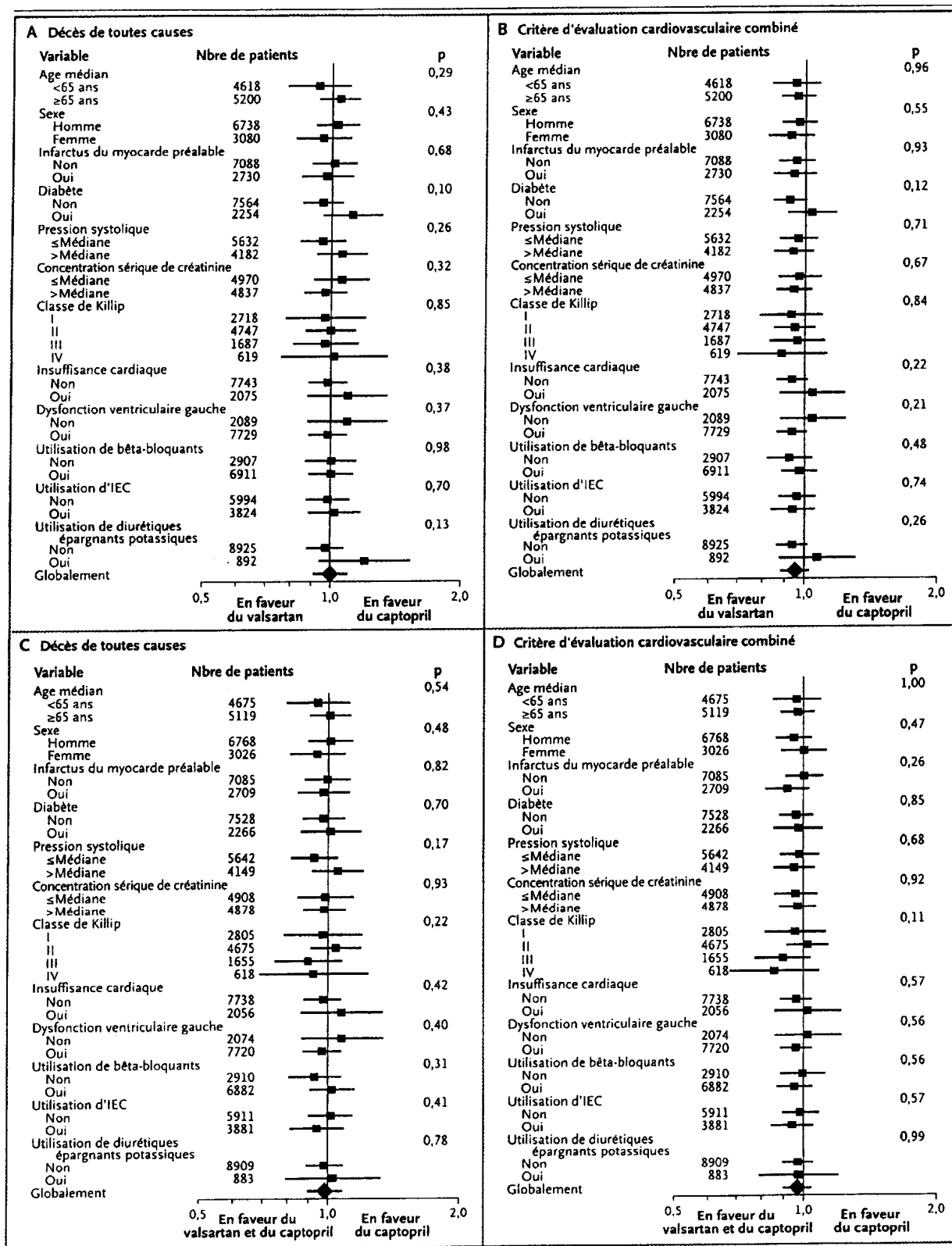
Les observations d'hypotension étaient conformes au niveau de pression artérielle en ce sens que la fréquence de cet effet indésirable donnant lieu à une réduction de la dose du médicament de l'étude ou à l'arrêt permanent du traitement de l'étude était la plus élevée dans le groupe valsartan plus captopril et la plus faible dans le groupe captopril (Tableau 3).

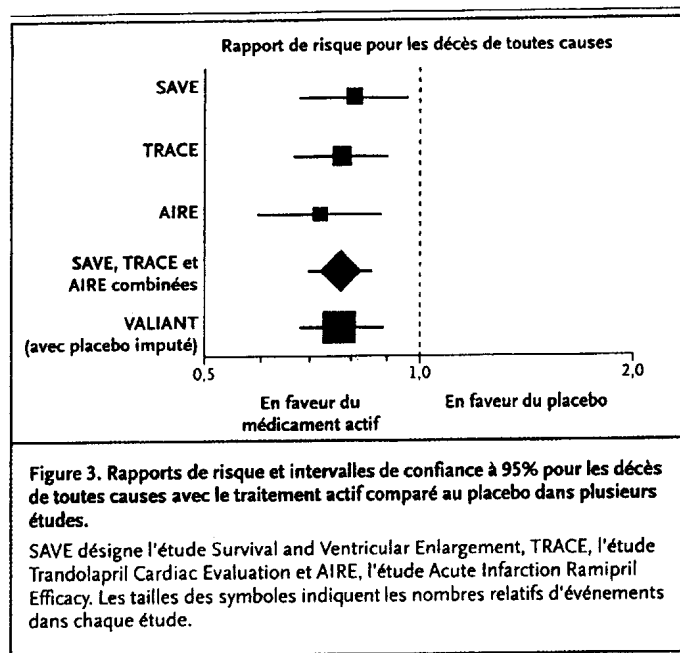
Les réductions de dose et les arrêts permanents des médicaments de l'étude pour causes rénales ont été plus fréquents dans les groupes valsartan et valsartan plus captopril (Tableau 3). Il n'y a pas eu de différences significatives en ce qui concerne le nombre de patients avec hospitalisation attribuée à une dysfonction rénale (32 dans le groupe valsartan, 30 dans le groupe valsartan plus captopril et 21 dans le groupe captopril; $p=0,14$ et $p=0,21$ pour les deux comparaisons avec le groupe captopril).

La toux, les troubles du goût et les éruptions cutanées entraînant une réduction de la dose ou l'arrêt permanent du traitement de l'étude ont été plus fréquents dans les deux groupes recevant du captopril (Tableau 3). Un œdème angioneurotique entraînant un arrêt du traitement a été peu fréquent, se produisant chez 34 patients (0,23%), et le taux ne différait pas significativement entre les groupes. Aucun cas nécessitant une intubation n'a été rapporté.

DISCUSSION

L'utilisation d'IEC chez les patients atteints d'infarctus du myocarde a amélioré la survie et réduit les taux d'événements cardiovasculaires non fatals majeurs, en particulier lorsque ces agents sont utilisés pour le traitement à long terme chez des patients à haut risque tels que ceux présentant des signes d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche systolique, ou les deux.^{9,10} Par conséquent, les recommandations internationales recommandent les IEC comme traitement de première ligne pour ces patients.^{19,20} Les essais





cliniques testant l'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans cette population de patients doivent dès lors comporter un IEC qui a fait ses preuves comme traitement de comparaison actif ou comme traitement de fond si on utilise un placebo.²¹ Avec cette stratégie, nous avons démontré que le valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, administré à une dose cible de 160 mg deux fois par jour, est aussi efficace qu'un schéma de captopril d'efficacité démontrée en ce qui concerne l'amélioration de la survie et la réduction de la morbidité cardiovasculaire.

Pour démontrer de cette manière une non-infériorité, il faut une structure d'essai rigoureuse comportant des analyses statistiques spécifiques prédéfinies. Les études destinées à démontrer une non-infériorité requièrent une population de référence appropriée, un agent de comparaison et une dose d'efficacité démontrée, un niveau élevé d'adhésion au traitement et une puissance statistique adéquate.^{22,23} Les critères d'inclusion dans notre étude étaient presque identiques à ceux utilisés par les trois études qui font école et qui montrent les bénéfices d'un traitement prolongé par IEC après un infarctus du myocarde.^{1,7,8} En outre, les taux d'événements cardiovasculaires enregistrés chez les patients qui ont reçu l'IEC dans notre étude étaient similaires à ceux de la population de référence.

En ce qui concerne le choix de l'agent de comparaison et de la dose, on a montré que le captopril, le ramipril et le trandolapril étaient tous supérieurs au placebo dans des études à long terme portant sur des patients à haut risque atteints d'infarctus du myocarde; ces agents ont induit une réduction globale de la mortalité de 26%, sans hétérogénéité significative entre les produits (Fig. 3).¹⁰ Le captopril offrait l'avantage supplémentaire d'être l'IEC dont on avait le plus étudié l'utilisation au cours du premier jour suivant l'infarctus du myocarde; dans l'étude Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4), le médicament a été associé à un avantage en termes de survie au cours des 35 premiers jours.³ Cela constituait un important facteur distinctif, étant donné que notre protocole permettait une instauration précoce du traitement de l'étude (dès 12 heures après l'infarctus du myocarde).

Contrairement aux tests de supériorité, les analyses de non-infériorité peuvent être biaisées dans un sens favorable en raison d'une compliance médiocre. Dans notre étude, le taux de compliance au traitement par captopril a été similaire à celui enregistré dans l'étude Survival and Ventricular Enlargement (SAVE), qui a démontré la supériorité du captopril par rapport au placebo.¹ En outre, l'analyse per protocole prédéfinie a uniquement inclus des patients qui répondaient à des critères d'inclusion stricts concernant l'infarctus du myocarde et qui avaient reçu au moins une dose des médicaments de l'étude; l'utilisation de ces critères améliore la comparaison entre l'analyse per protocole et les études précédentes consacrées à l'infarctus du myocarde, et limite l'influence que peut avoir une mauvaise observance. Les analyses de non-infériorité impliquant les populations en intention de traiter et per protocole ont donné des résultats cohérents et statistiquement significatifs, ce qui nous permet de conclure que le valsartan procure les mêmes bénéfices à la fois en termes de survie et de risque d'événements cardiovasculaires que ceux précédemment obtenus avec des IEC dans des populations de patients similaires.

La combinaison de valsartan et de captopril a été évaluée pour déterminer si des bénéfices cliniques croissants pourraient être obtenus avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Ce schéma combiné n'a pas réduit la mortalité ni les taux de critères d'évaluation secondaires clés dans notre population, malgré une réduction supplémentaire de la pression artérielle et une nette aug-

Tableau 3. Événements indésirables entraînant une réduction de la dose ou un arrêt du traitement de l'étude.

Causes	Entraînant une réduction de la dose			Entraînant un arrêt définitif du traitement de l'étude		
	Groupe valsartan (N=4885)	Groupe valsartan plus captopril (N=4862)	Groupe captopril (N=4879)	Groupe valsartan (N=4885)	Groupe valsartan plus captopril (N=4862)	Groupe captopril (N=4879)
	nombre (%)					
Hypotension	739 (15,1)*	884 (18,2)*	582 (11,9)	70 (1,4)*	90 (1,9)*	41 (0,8)
Causes rénales	239 (4,9)*	232 (4,8)*	148 (3,0)	53 (1,1)	61 (1,3)*	40 (0,8)
Hyperkaliémie	62 (1,3)	57 (1,2)	43 (0,9)	7 (0,1)	12 (0,2)	4 (0,1)
Toux	85 (1,7)*	225 (4,6)	245 (5,0)	30 (0,6)*	101 (2,1)	122 (2,5)
Eruption cutanée	32 (0,7)*	53 (1,1)	61 (1,3)	17 (0,3)*	34 (0,7)	39 (0,8)
Trouble du goût	13 (0,3)*	38 (0,8)	31 (0,6)	9 (0,2)*	16 (0,3)	21 (0,4)
Œdème angioneurotique	12 (0,2)	22 (0,5)	22 (0,5)	9 (0,2)	12 (0,2)	13 (0,3)
N'importe lequel des événements ci-dessus†	1112 (22,8)	1404 (28,9)*	1063 (21,8)	197 (4,0)*	332 (6,8)*	280 (5,7)
N'importe quel événement indésirable	1437 (29,4)	1690 (34,8)*	1388 (28,4)	282 (5,8)*	438 (9,0)*	375 (7,7)
N'importe quelle raison	2103 (43,1)	2342 (48,2)*	2098 (43,0)	1001 (20,5)	1139 (23,4)*	1055 (21,6)

* La différence par rapport au groupe captopril est significative au niveau de $p < 0,05$.

† Les totaux des nombres de patients présentant chaque type d'événement sont supérieurs aux nombres donnés pour "n'importe lequel des événements ci-dessus" parce que, chez certains patients, plusieurs types d'événements ont contribué à la décision de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.

mentation du taux d'intolérance au traitement. Ce résultat est apparemment discordant par rapport à ceux de deux études majeures récentes portant sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque, qui ont démontré des améliorations des critères d'évaluation cardiovasculaires lorsqu'on ajoute un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine au traitement conventionnel comportant un IEC.²⁴⁻²⁶ Cependant, notre étude différait de ces essais sur le plan de la population des patients et des schémas étudiés. Des différences au niveau des profils de risque cardiovasculaire entre les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable et ceux atteints d'infarctus du myocarde aigu — ces derniers présentant des risques plus élevés que les premiers de décès prématuré et d'infarctus du myocarde — peuvent expliquer certaines des différences observées. En outre, dans les études consacrées à l'insuffisance cardiaque, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été ajouté à un traitement préexistant par IEC, et les deux traitements n'ont pas été instaurés simultanément, pas plus que les doses n'ont été titrées concomitamment. De plus, dans notre étude, nous avons augmenté la dose de l'IEC jusqu'à un niveau dont l'efficacité

est prouvée, alors dans les études sur l'insuffisance cardiaque, l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine a été ajouté à une dose d'un IEC qui était choisie par l'investigateur individuel. Néanmoins, le fait qu'une analyse post hoc ait montré dans notre étude que le traitement combiné se traduisait par une réduction apparente du taux cumulé d'admissions pour récurrence d'infarctus du myocarde ou pour insuffisance cardiaque suggère du moins que cette thérapie a une activité biologique qui pourrait se traduire par les observations qui ont été faites chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le rôle d'un traitement combiné associant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et un IEC est actuellement étudié dans une étude majeure portant sur des patients atteints de maladie vasculaire.²⁷

L'inclusion dans notre étude d'un groupe recevant un traitement combiné procure également des informations complémentaires concernant les risques possibles associés à l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine conjointement avec des bêtabloquants et des IEC, ce que l'on appelle une trithérapie.²⁴ Les résultats récemment publiés de l'étude Candesartan in Heart Failure —

Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) ont quelque peu apaisé l'inquiétude concernant les risques potentiels chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.^{25,26} Notre étude, dans laquelle près de 70% des patients prenaient un bêtabloquant, n'a pas révélé d'interaction indésirable avec le valsartan ni d'augmentation du risque associée à la trithérapie chez les patients atteints d'infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou des deux.

L'étude Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) a comparé les effets du losartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, à ceux du captopril sur la survie et d'autres critères d'évaluation cardiovasculaires majeurs chez des patients similaires atteints d'infarctus du myocarde à haut risque.²⁸ L'observation d'une tendance en faveur du captopril n'a pas rempli les critères de non-infériorité de l'étude. On a suggéré que la dose de losartan utilisée dans cette étude et le schéma de titration suivi étaient insuffisants par rapport au schéma de captopril d'efficacité démontrée.²⁹ Notre observation du fait qu'il y avait une réduction tensionnelle plus importante (et davantage d'événements indésirables liés à l'hypotension) associée au valsartan, qui était administré à dose au moins aussi efficace que la dose de captopril utilisée, étaye cette vision de l'étude OPTIMAAL. Lorsque les patients recevaient une dose de valsartan

qui conférait le même bénéfice clinique que le captopril, ils étaient moins susceptibles que ceux qui recevaient du captopril d'arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable lié au médicament. La fréquence accrue de l'hypotension et des problèmes rénaux associés au valsartan souligne bien l'importance d'un monitoring soigneux lorsqu'on utilise des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Etant donné que le valsartan a été aussi efficace que le captopril en ce qui concerne la réduction des taux de décès et d'autres critères d'évaluation cardiovasculaires parmi les patients qui avaient été victimes d'un infarctus du myocarde, il devrait être considéré comme une alternative cliniquement efficace. Le choix entre ces alternatives thérapeutiques dépendra de l'expérience clinique cumulée, de la tolérance, de la sécurité, de l'aspect pratique du traitement et de son coût.

Soutenu par un subside de Novartis Pharmaceuticals.

Les Drs Pfeffer, McMurray et Swedberg signalent avoir servi de consultants ou avoir reçu des honoraires de Novartis, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb et Merck. Le Dr Maggioni signale avoir servi de consultant ou avoir reçu des honoraires de Novartis et AstraZeneca. Les Drs Califf, Solomon, Velazquez et Rouleau signalent avoir servi de consultants ou avoir reçu des honoraires de Novartis. Les Drs Henis et Zelenkofske ainsi que Mme Edwards sont ou étaient des employés de Novartis et possèdent des actions de la compagnie. Le Dr Pfeffer est cité comme co-inventeur d'un brevet accordé au Brigham and Women's Hospital concernant l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine chez des survivants sélectionnés d'infarctus du myocarde; il existe un accord de licence entre Novartis Pharmaceuticals et le Brigham and Women's Hospital, qui n'est pas lié aux ventes.

ANNEXE

Les personnes suivantes ont participé à l'étude VALIANT. Comité de direction — M. Pfeffer (Chair), J. McMurray (Cochair), R. Califf, A. Maggioni, J.-L. Rouleau, F. Van de Werf, E. Velazquez; Comité de direction — P. Aylward, P. Armstrong, S. Barvik, Y. Belenkov, A. Dalby, R. Diaz, H. Drexler, G. Ertl, G. Francis, J. Hampton, A. Harsanyi, L. Køber, J. Kvasnicka, V. Mareev, J. Marin-Neto, J. Murin, M. Myers, R. Nordlander, G. Opolski, J. Soler-Soler, J. Spac, T. Stefanelli, D. Sugrue, K. Swedberg, W. Van Gilst, S. Varshavsky, D. Weaver, H. White, F. Zannad; Comité des Critères d'évaluation cliniques, Brigham and Women's Hospital — S. Solomon (Chair), D. Aguilar, A. Alvarez, M. Al-Taweel, N. Anavekar, P. Finn, F. Lopez-Jimenez, R. Mercier, M. Pfeffer, E. Lewis, S. Massoom, C. Manes, A. Mirza, U. Sampson, H. Skali, N. Skali, K. Szummer, M. Tokmakova, L. Zornoff; Comité des Critères d'évaluation cliniques, Duke Clinical Research Institute — K. Mahaffey (Chair), T. Bozeman, R. Doletski, R. Lail, M. Smith, L. Taylor, B. Thomas; Groupe pharmaco-économique — K. Schulman, J. Radeva, S. Reed, K. Weinfurt; Comité de Monitoring des Données et de la Sécurité — A. Leizorovicz (Chair), F. Boutitie (statisticien indépendant), R. Cody, H. Dargie, C. Hennekens, S. Pocock; Investigateurs: Afrique du Sud (58 patients) — J.M. Bennet, A.J. Dalby, D.I. Duncan, M.R. Essop, A. Kok, P. Manga, B.M.M. Posen, J.S. Roos, F.A. Snyders, L. Steingo; Allemagne (323 patients) — C.E. Angermann, G. Bauriedel, H. Bethge, M. Borst, M. Braun, H. Drexler, C. Echternach, R. Engberding, J. Epping, G. Ertl, H.-R. Figulla, P. Gaudron, R. Hambrecht, P. Hanrath, D. Hey, B. Jany, W. Karmann, H.J. Keller, B. Kohler, H.U. Kreider-Stempfle, B. Maisch, T. Matthes, T. Münzel, H.P. Nast, C. Nienaber, J. Nitsch, D. Pfeiffer, B. Pieske, U. Römmele, W. Rupp, R. Schatz, H.-P. Schultheiss, J. Senges, R. Simon, U. Solzbach, R.H. Strasser, U. Tebbe, H. Topp, T. Unger, W. Urbaszek, G.H. von Knorre, K. von Olshausen, J. Wagner, M. Wirth, M.W. Wolf; Argentine (635 patients) — R.A. Ahuad Guerrero, J.P. Albus, M. Amuchastegui, E.M. Avila, C.A. Bassani Arrieta, R. Bastianelli, C. Becker, J. Bono, G. Bortman, G. Bustamante Labarta, A. Caccavo, G.D. Caime, C.R. Castellanos, H. Castro, G. Covelli, C.A. Cuneo, A. Del Rio, A. Fernandez, G. Fernandez Cid, E. Ferro Queirel, J.J. Fuselli, M.A. Garcia, R. Garcia Duran, M. Garrido, A. Gentile, N.U. Gorini, H. Grancelli, E. Hasbani, M.A. Hominal, A.D. Hrabar, J.E. Leiva, R. Lopez, H.L. Luciani, S.M. Macin, L. Mariano, A. Marinesco, R. Martingano, G.D. Martino, E.M. Marzetti, V. Mezzina, H.L. Moreno, J. Muntaner, R. Nordaby, D. Nul, A.D. Orlandini, M.A. Parra Pavich, J.C. Pomposiello, R.A. Quijano, M. Ruscalleda, D. Ryba, E. Sampo, J.A. Sanchez, C.M. Serra, F. Sokn, C.H. Sosa, A. Sosa Liprandi, M. Trivi, F. Vallejos, M. Vico, N.A. Vita, D. Vogel, J.A. Volmaro; Australie (307 patients) — L. Arnolda, G. Aroney, P. Aylward, N. Bett, P. Carroll, D. Cross, D. Fitzpatrick, P. Garrahy, A. Hill, J. Horowitz, D. Hunt, M. Ireland, G. Lane, J. Lefkowitz, J.W. Leitch, G. Nelson, K. Rajappa, J. Rankin, D. Rees, A. Russell, B. Singh, R. Taylor, A. Thomson, J. Waites, W. Walsh; Autriche — (27 patients): B. Eber, F.W. Krempler, P. Kuhn, M. Pichler, G. Röggl, P. Siostrzonek, T. Stefanelli, K.H. Tragl; Belgique (68 patients) — B. Bergez, D. El Allaf, W. Smolders, F.

Van de Werf, A. Van Dorpe, J.-P. Vandenbossche, L. Vanneste; Brésil (213 patients) — D. Albuquerque, J. Ayoub, R. Bassan, A.C. Carvalho, L.R. Castro, O. Coelho, F.A. Costa, J. Esteves, G. Feitosa, J. Filho, C. Gun, J. Kerr Saraiva, P. Leaes, L. Maia, J.A. Marin-Neto, R. Marino, E. Mesquita, L.S. Piegas, A. Rabelo, Jr., S. Rassi, Jr., C. Scherr, J. Spadaro, R. Vaz; Canada (1092 patients) — M. Arnold, J. Bedard, V. Bernstein, T. Bhesania, N. Bonafede, R. Brossoit, B. Burke, R. Castan, J. Charles, M.T. Cheung, G. Chua, P. Costi, R. Davies, B. Descoings, D. Desrochers, S. Dhingra, D. Dion, L. Duchesne, J. Dupuis, R. Dupuis, F. Ervin, R. Fowles, R. Gendreau, C. Germain, P. Giannoccaro, E. Goode, D. Gossard, G. Gosselin, G. Goulet, J. Heath, V.A. Heath, A. Hess, G. Honos, J. Howlett, T. Huynh, J. Javier, D. Kincade, W.P. Klink, S. Kouz, K. Kwok, R. Lee, J. Lenis, S. Lepage, B. Lubelsky, R. McKelvie, J. Minkovitz, G. Moe, M. Montigny, R. Nadeau, C. Nitkin, B. O'Kelly, M. Palaic, J. Parker, T. Parker, Y. Pesant, D. Phaneuf, K. Pistawaka, G. Proulx, R. Roux, D. Rupka, D. Saulnier, M. Senaratne, F. Sestier, N. Sharma, R. St. Hilaire, J. Stone, H. Strauss, B. Sussex, P. Talbot, B. Tremblay, S. Vize, J.W. Warnica, M. Weigel, G. Wisenberg; Danemark (681 patients) — E. Agner, H.K. Andersen, K. Angelo-Nielsen, M. Asklund, J. Berning, M. Brøns, J. Buhl, P. Eliassen, T. Fløgtstad, T. Jensen, K. Klarlund, L. Køber, K.S. Kristensen, L. Kroell, J. Larsen, S. Lind Rasmussen, H. Madsen, J. Markensvard, B. Mortensen, H. Nielsen, I. Nielsen, T. Nielsen, A. Nymann Davidson, O. Nyvad, M. Ottesen, O.L. Pedersen, H. Rickers, J. Rokkedal, M. Scheibel, H. Sejerssen, E.V. Sørensen, P.J. Sørensen, S.E. Stenteberg; Espagne (123 patients) — A. Bardaji Ruiz, J. Bayón Fernández, J.M. Cruz Fernández, E. Galve Basilio, M. de Miguel Díaz, E. Roig Minguell, L. Saenz Cusi, V. Valle Tudela, J.A. Velasco Rami; États-Unis (3964 patients) — R. Acheate, P. Ackell, D. Adler, K. Akosah, M. Amidi, P. Amsterdam, I. Anand, J. Anderson, J. Aranda, R. Ashar, K. Ayala, R. Badger, M. Balk, P. Bannon, M. Basnight, V. Battles, C. Bayron, J. Becker, R. Belkin, B. Bellamy, R. Bellinger, J. Bengtson, S. Bennett, N. Bhalodkar, G. Bhat, R. Birkhead, J. Bittl, M. Boland, W. Book, C. Brachfeld, G. Broderick, M. Brodsky, C. Brown III, D. Bruns, J. Butler, D. Calnon, J. Calvin, A. Camacho, P. Cambier, A. Camp, P. Campbell, J.D. Cannon, Jr., S. Cansino, R. Carlson, K. Carr, P. Casale, H. Chadow, P. Chalasani, H. Chandna, D. Chapman, G. Charlton, J. Cheirif, D. Childs, J. Chin, A. Chu, D. Churchill, L. Clark, F. Cobb, H. Colfer, C. Corder, M. Croitoru, D. Cullinane, M. Cunningham, I. Dauber, T. Davis, D. Dawley, P. Deedwania, J. Delemos, A. DeLeon, G. Dennish, D.M. Denny, S. Desai, C. D'Haem, N. Dhruva, P. Dionisopoulos, E. Dixon, E. Dodin, S. Dohad, D. Dowdy, J. Drury, C. Duvernoy, A. Edin, T. Edwards, F. Elani, M. El Shahawy, M. Ellestad, R.D. Ensley, F. Fahey, J. Farahi, J. Farnham, P. Fattal, J. Fernandez, J. Fialkow, V. Figueredo, D. Fintel, G. Fishbein, R. Fishberg, B. Fisher, P. Fitzpatrick, G. Flaker, M. Foster, W. French, M. Frey, B. Friedman, J. Furiase, J. George, J. Ghali, J. Gilbert, P. Giles, J. Glassman, M. Gleva, R. Glynn, S. Goldman, D. Goldner, P. Goodfield, D. Gordon, J. Gottdeiner, R. Goulah, T. Grady, R. Graf, B. Graham, J. Graziano, F. Gredler, D. Greenberg, M. Greenspan, B. Gros, J. Hall, Jr., H. Hanley, B. Harris, K. Harris, C. Hartman, M.W. Hashimi, A. Hassett, W.H. Haught, D. Hill, M. Hillert, J. Hochman, J. Hodsdon, R. Hoffmann, M. Honan, D. Hsi, M. Hudson, H. Ingersoll, N. Israel, D. Jackman, B. Jackson, S. Jafri, A. Jain, A. Jain, N. Jamal, L. Jenkins, S. Jennison, M. Jones, J. Joseph, R. Josephson, J. Kannam, A. Karamali, R. Karns, W. Katz, D. Kereiakes, E.K. Kerut, M. Kesselbrenner, J. Kieval, J. King, R. Kipperman, A. Kizilbash, K. Klancke, M. Klein, J. Kmonicek, P. Kosolcharoen, B. Kowalski, M. Kraemer, K. Kreisman, M. Kwan, W. Lafoe, P. Lai, M. Lakow, G. Lamas, L. Lancaster, J. Langager, G. Larsen, J. Lash, M. Lauer, N. Laufer, D. Laughrun, C. Lee, M. Leeser, L. Lefkovic, W. Leimbach, P. Leimgruber, F. Lenz, T. Lessmeier, M. Lester, M. Levitte, C. Lieberman, M. Lillestol, T. Little, F. Lopez, M. Lopez, D. Losordo, J. Lucke, G. MacDonald, H. Madyoon, R. Magorien, P. Maher, F. Maislos, R. Manda, M. Mansuri, R. McClure, D. McCord, M.J. McGreevy, F. McGrew, R.C. McKoy, P. McLaughlin, S. Mehta, F. Menapace, T. Meyer, R. Millar, G. Miller, L. Miller, A. Minisi, J. Mitchell, E.V. Mody, K.K. Mohan, S. Mohiuddin, C. Moore, R. Moore, K. Morris, M. Motta, J.B. Muhlestein, S. Murali, W.E. Musser, J. Navas, A. Niederman, E.D. Nukta, T. Nygaard, J. O'Bryan, C. O'Connor, D. O'Dea, R. Oliveros, S. Oparil, R. Orchard, E. Ostrzega, J. Owens, P. Pak, R. Palac, E. Papasifakis, C. Paraboschi, D. Pearce, D. Peizner, G. Ponce, P. Popper, C. Porter, L.M. Prisant, D. Pritza, M. Ptacin, C. Raab, W. Radtke, P. Rahko, J. Ramirez, M. Rana, B. Reeves, Jr., C. Reimers, K. Retter, G. Revtyak, S. Rezakalla, L. Rink, E. Rivera, S. Roark, S. Rohrbeck, J. Rosenthal, P. Rossi, J. Sacco, K. Saeian, F. Saltiel, F. Samaha, C. Schechter, R. Schneider, J. Schrank, S. Schulman, G. Schuyler, R. Sequeira, Y. Shalev, K. Sheikh, S. Sheikh, M. Siddique, R. Siegel, T. Silver, C. Simek, J. Sklar, D. Small, T. Smith, R. Soucier, T. Spaedy, A. Spatz, N. Srivastava, A. Stahl, K. Stark, P. Stein, M. Stern, T. Stevens, R. Stine, S. Sundram, G. Sutliff, R. Taikowski, A. Taylor, U. Thadani, C. Thompson, M. Thompson, G. Timmis, M. Tischler, J. Torelli, S. Traub, C. Treasure, C. Tsai, V. Tschida, C. Tung, D.M. Unks, P. Urban, B. Uretsky, N. Vaganos, K. Vasudemurthy, M. Vaughan, J. Vazquez-Bauza, N. Vijay, E. Von Der Lohe, D. Vorchheimer, S. Voyce, T. Wall, M. Walsh, J. Watkins, R. Weiss, N. Wenger, J. Werner, T. Whayne, T. Whitsitt, M. Wilensky, C. Wilmer, V. Wilson, D. Wolbrette, D. Wolinsky, R. Wright, A. Yaacoub, S. Yakubov, B. Zakhary, J. Zaroff, S. Zelenkofske, M. Zolnick, D. Zwicke; France (163 patients) — P. Bareiss, R. Barraine, P.D. Battistella, P. Beaufils, A. Bonneau, J.-M. Boulenc, J.-M. Bouvier, S. Cheggour, B. Citron, D. Coisne, F. Delahaye, M. Ferriere, C. Fournier, J.-C. Kahn, A. Koenig, T. Laperche, P. Loiselet, R. Luccioni, M. Martelet, D. Matina, A. Ouakli, M. Parisot, D. Pavin, J.-C. Quiret, A. Rifai, X. Tran-Thanh; Hongrie (400 patients) — M. Csanády, I. Édes, A. Erdei, B. Hanis, A. Harsanyi, A. János, E. Kaló, P. Kárpáti, S. Kömives, G. Kutor, G. Moser, G. Rumi, G. Simon, F. Szabóki, J. Tarján, S. Timár, K. Tóth; Irlande (38 patients) — J.J. Barton, P. Crean, K. Daly, D. Fitzgerald, P. Kearney, D. Sugrue; Italie (753 patients) — P. Alboni, B. Aloisi, C. Antenucci, C. Bellet, D. Bernardi, A. Bini, F. Bortolini, A. Branzi, U. Bugatti, R. Bugiardini, V. Capuano, M. Carrone, P. Celli, F. Chiesa, V. Ciconte, G. Corsini, G. De Angelis, G. Di Pasquale, R. Fanelli, G. Filorizzo, P. Fioretti, A. Grieco, G. Ignone, A. Maffrici, G. Maglia, R. Mangia, P. Maras, F. Masini, A. Mauric, A. Paci, G. Pettinati, R. Pirani, W. Rauhe, L. Sala, G. Sibilio, G. Slavich, G. Soravia, G. Tarterini, L. Tavazzi, P. Terrosu, G. Trevi, B. Trimarco, M. Turri, P. Turrini, F. Valagussa, C. Vassanelli, M. Volpe; Norvège (263 patients) — S. Barvik, K. Dickstein, V. Hoeg; Nouvelle-Zélande (136 patients) — N. Abdul-Ghaffar, J. French, D. Friedlander, I. Gerber, A. Hamer, C. Hammet, J. Hedley, H. Ikram, S. Mann, P. Matsis, R. Rankin, D. Scott, H. White, G. Wilkins, M. Williams, C.K. Wong; Pays-Bas (255 patients) — A.E.R. Arnold, M. Bijl, P.A.R. De Milliano, P.H.J.M. Dunselman, Ph.W. Fels, A. Funke Küpper, A.H. Herweijer, W. Jaarsma, O. Kamp, H.J.J. Koornstra, J.A. Kragten, P.J.P. Kuijer, C.M. Leenders, A.H. Liem, G.C.M. Linssen, R.J. Lionarons, D.J.A. Lok, W.J.S. Louridtz, H.R. Michels, W.M. Muijs van de Moer, P.R. Nierop, J.L. Posma, P.H. Van der Burgh, P.M. van Kalmthout, L.H.J. van Kempen, D.J. van Veldhuisen, J.C.L. Wesdorp, A.J.A.M. Withagen; Pologne (348 patients) — W. Banasiak, M. Demczuk, A. Dydzyszynski, J.H. Goch, J. Górny, M. Janion, K. Kawecka-Jaszcz, J. Kopaczewski, K. Lobo-Grudzien, M. Ogórek, G. Opolski, W. Piotrowski, P. Ruskowski, A. Rynkiewicz, R. Sciborski, M. Stopinski, M. Trusz-Gluz, T. Waszyrowski, D. Wojciechowski, K. Wrabec, J. Zambrycki; République Tchèque (207 patients) — J. Drazka, J. Filipovsky, K. Horky, P. Jansky, R. Kral, J. Kvasnicka, A. Martinek, J. Spinar, P. Svtil; Royaume-Uni (840 patients) — J. Adgey, M. Al-Khaffash, R. Andrews, P. Avery, S. Ball, R. Baxter, M. Been, J. Birkhead, A. Bridges, P. Broadhurst, R. Canepa Anson, J. Cleland, P. Clifford, D. Connelly, T. Crake, J. Davies, M. Davies, J. Dhawan, F. Dunn, I. Findlay, J. Hampton, S. Hanley, P. Higham, A. Jacob, C. Jones, J. Kaski, G. Lip, R. MacFadyen, R. Mattu, H. McAlpine, J. McMurray, M. Metcalfe, A. Moriarty, C. Morley, D. Murdoch, S. Mushahwar, W. Penny, D. Pitcher, S. Puri, J. Purvis, M. Ramsey, C. Reid, G. Richardson, D. Rowlands, S. Saltissi, R. Senior, J. Shahi, L. Smith, N. Spyrou, I. Squire, J. Stephens, J. Swan, C. Travill, N. Uren, R. Vincent, N. Wheelodon; Russie (3135 patients) — V. Ananchenko, G. Arutyunov, M. Baluda, O. Barbatash, D. Belenkiy, S. Belousov, Y.B. Belousov, M. Boiarkin,

I. Bokarev, R.A. Charchoglian, D.A. Chepky, G. Chumakova, V. Doschicyn, P. Dovgalevsky, L. Ermoshkina, G.S. Filonenko, I. Fomin, I. Fomina, S. Foytanov, M. Freydlina, M. Glezer, A. Golikov, B. Goloshchekin, A. Gospodarenko, N. Gratsiansky, G. Ivanov, L. Katelnitskaya, M. Khrakovskaya, O. Khrustalev, I. Klenina, V. Kostenko, M. Kozlova, O. Lapin, N. Leontieva, Y.M. Lopatin, V. Luvov, V. Markov, S. Martioushov, A. Martynov, N. Mezentseva, A. Michailov, V.R. Mkrtchyan, V. Moiseev, S. Nedogoda, A.V. Nefedov, M. Nefedov, Y. Nikitin, L. Olbinskaya, N. Perepech, A. Rebrov, K. Rogalev, M. Ruda, E. Shlyahito, V. Shmyrova, A. Shpector, S. Shustov, Y. Shwartz, B. Sidorenko, V. Simonenko, K. Sobolev, L. Sorokin, M. Stefanenko, O. Stepura, R. Striok, V. Sulimov, A. Sumin, A. Syrkin, B. Tankhilevitch, N. Tarasov, A. Tchutchalin, E. Troshina, A.V. Tuv, S. Vaniev, A. Vertkin, A. Vishnevsky, S. Yacushin, N. Yarokhno, V. Zadiontchenko, A. Zborovsky, E. Zemtsovsky, D. Zverev; *Slovaquie* (184 patients) — P. Brunclik, T. Duris, J. Hasilla, R. Kohn, F. Kovár, J. Murin, B. Renker, R. Rybar, M. Slanina, R. Uhliar; *Suède* (490 patients) — U. Ahremark, L. Aström, K. Boman, P. Brunmark, U. Dahlström, O. Fredholm, J.E. Frisell, P. Hardhammar, M. Hartford, U. Hurtig, L. Jonasson, L. Klintberg, L.-E. Larsson, P. Nicol, O. Nilsson, S.-B. Nilsson, H. Öhlin, Å. Ohlsson, J. Perk, H. Perrson, M. Peterson, G. Rasmanis, C. Ringquist, A. Stenberg, K. Swedberg, D. Ticc, I. Timberg, K. Waern Bugge, P. Wodlin; *Organisations de Monitoring et de gestion des Sites* — Canadian Virtual Coordinating Centre for Global Collaborative Cardiovascular Research: Lead Monitor, C. Boyd, M. Adam; Montreal Heart Institute: Lead Monitor, L. Whittom, J. Marquis; ECLA-Estudios Cardiológicos Latinoamerica: Project Leader, A. Pascual, Lead Monitor, A. Medina; Flinders Coordinating Centre: Lead Monitor, C. Astley, M. Schofield; Green Lane Coordinating Centre: Lead Monitor, M. Kelkar, O. Bucan, M. Scott; Scandinavian Clinical Research Institute: Research Manager, S. Lindbratt; Henry Ford Coordinating Center: Lead Coordinator, C. Sherlitz; Mayo Alliance for Clinical Trials: Lead Coordinator, K. Cornwell; Medicon Scandinavia: Medical Director, J. Carlsen; Brigham and Women's Hospital: Research Coordinator, R. Mercier; Parexel International: Project Director, T. Spencker, Lead Monitor, K. Pohlner; Quintiles: Project Director, A. Black, Interactive Voice Randomization Project Director, T. Steven; University of Toronto: Lead Coordinator, C. Leblanc; *Opérations de l'étude*: Duke Clinical Research Institute — Project Leader: M.A. Sellers, Lead Coordinator: L. Rittenhouse, Lead Monitor: L. Sunas, Lead Statistician: J. Leimberger, Lead Data Manager: A. Walden; Leuven Coordinating Centre — Safety Manager, M. Moreira, Project Manager, K. Houbrecken, K. Vandenbergh; Russian Clinical Helpline—Moscow: F. Ageev, A. Skvortsov, O. Narusov, G. Mareeva, J. Gurskaya; St. Petersburg: A. Shargorodskaya; Sponsor: Novartis Pharmaceuticals — Medical Directors: S. Zelenkofsk, M. Henis; Project Leader: S. Edwards; Statistician: J. Gong; Programmers: X. Han, J. Shinomoto; Clinical Team: P. Barbiero, T. Jezek, J. Kaczor, N.B. Keating, R. Koempf, R. McGarry, G. Rossy, C. Salemi, A. Trapani.

RÉFÉRENCES

- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
- Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686-7.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
- Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- Pfeffer MA. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:118-20.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Longterm ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
- Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
- 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;37:1056-61.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-21.
- Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-50.
- Sidak Z. Rectangular confidence regions for the means of multivariate normal distributions. *J Am Stat Assoc* 1967;62:626-33.
- Fisher LD. Active control trials: what about a placebo? A method illustrated with clopidogrel, aspirin and placebo. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:Suppl A:49A. abstract.
- Hasselblad V, Kong DF. Statistical methods for comparison to placebo in active-control trials. *Drug Inf J* 2001;35:435-49.
- Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Valsartan in Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail* 2003;5:537-44.
- 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 (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60. [Erratum, *Eur Heart J* 2001;22:2217-8.]
- Skali H, Pfeffer MA. Prospects for ARB in the next five years. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:215-8.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:223-8.
- D'Agostino RB Sr, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues — the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003;22:169-86.
- 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.
- McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with

VALSARTAN, CAPTOPRIL OU LES DEUX DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.

26. 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.

27. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-25A.

28. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myo-

cardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.

29. Dickstein K. What did we learn from the OPTIMAAL trial? What can we expect from VALLANT? *Am Heart J* 2003;145:754-7.

Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

Annexe supplémentaire 1. Définition des critères d'évaluation.

Critères d'évaluation

Définition

Réinfarction

Une augmentation des enzymes cardiaques se présentant comme suit:

Taux total de créatine kinase et taux de créatine kinase-MB supérieurs à la limite supérieure de la normale, avec le taux d'au moins une enzyme à au moins deux fois la limite supérieure de la normale

Taux de créatine kinase-MB augmenté à au moins deux fois la limite supérieure de la normale lorsque le taux total de créatine kinase n'était pas disponible, ou au-delà de la limite supérieure de la normale si confirmé par un taux de troponine T ou I à au moins trois fois la limite supérieure de la normale

Taux total de créatine kinase augmenté à au moins deux fois la limite supérieure de la normale lorsque le taux de créatine kinase-MB n'était pas disponible, ou au-delà de la limite supérieure de la normale si confirmé par un taux de troponine T ou I à au moins trois fois la limite supérieure de la normale

Taux de troponine T ou I à au moins cinq fois la limite supérieure de la normale si ni le taux total de créatine kinase ni le taux de créatine kinase-MB n'étaient disponibles

Les patients devaient également présenter l'un des critères électrocardiographiques suivants de réinfarction: présentation clinique typique correspondant à un infarctus; modifications électrocardiographiques typiques au niveau de deux dérivations contiguës ou plus – nouvelles ondes Q ou QS ou nouvelles ondes R en V₁ ou V₂; nouveau bloc de branche gauche, ou modifications ischémiques évolutives du segment ST ou de l'onde T

Infarctus périprocédural

Infarctus pendant ou après une angioplastie ou l'implantation d'un stent, comportant un taux de créatine kinase ou de créatine kinase-MB à au moins trois fois la limite supérieure de la normale; en outre, soit la présentation clinique typique correspondant à un infarctus, soit les modifications électrocardiographiques décrites ci-dessus

Infarctus du myocarde postchirurgical

Infarctus se produisant après un pontage coronaire si de nouvelles ondes Q étaient présentes et si le taux de créatine kinase était augmenté à au moins cinq fois la limite supérieure de la normale et si le taux de créatine kinase-MB représentait au moins 5% du taux total de créatine kinase

Insuffisance cardiaque congestive

Une présentation non prévue d'une nouvelle insuffisance cardiaque ou d'une insuffisance cardiaque en cours d'aggravation, nécessitant un séjour ou une admission jusqu'au lendemain dans n'importe quel service de soins de santé dans lequel le patient a reçu un traitement intraveineux par produit inotrope, diurétique ou vasodilatateur

Arrêt cardiaque soudain avec réanimation

Arrêt cardiaque soudain, avec ou sans insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde prémonitoire, suivi d'une réanimation par cardioversion, défibrillation ou réanimation cardiopulmonaire, avec récupération des fonctions cognitives; exclut les patients avec perte de conscience transitoire connue, tels que les patients ayant présenté un épisode de convulsion ou un épisode vasovagal, qui ne reflétait pas cliniquement une dysfonction cardiaque significative

AVC

Déficit neurologique focal durant plus de 24 heures ou entraînant un décès présumé lié à l'AVC

Réhospitalisation

Toute admission à l'hôpital; la principale raison d'hospitalisation a été classée dans l'une de 32 catégories

Décès de causes cardiovasculaires

Mort subite

Décès qui s'est produit subitement et inopinément, pour lequel l'heure du décès était connue; en outre classé comme suit: décès devant témoin dus à une arythmie identifiée (identifiée sur un enregistrement électrocardiographique ou un moniteur, ou en présence d'un membre du personnel médical ou paramédical), arrêt cardiaque, collapsus cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque ou infarctus prémonitoire, ou autre type de décès; décès survenant pendant ou après la réanimation couronnée de succès d'un arrêt cardiaque soudain; décès sans témoin, comprenant les décès pour lesquels l'heure du décès était inconnue mais pour lesquels le patient avait été vu au cours des 24 heures précédentes

Annexe supplémentaire 1. (suite)	
Critères d'évaluation	Définition
Décès cardiovasculaire présumé	Décès survenant dans les 24 heures après la dernière visite du patient et présumé être soudain
Insuffisance fatale de la pompe	Décès survenant après des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque nouvellement apparus ou en cours d'aggravation; les patients traités pour insuffisance cardiaque qui ont été victimes d'une mort subite comme événement terminal, ont été classés comme décès liés à une insuffisance de la pompe: insuffisance cardiaque avec décès secondaire par arythmie ou insuffisance cardiaque sans décès secondaire par arythmie
Réinfarction fatale	Décès se produisant après un infarctus enregistré sans preuve concluante d'une autre cause de décès; ou décès avec preuve nécropsique d'infarctus récent sans autre preuve concluante d'une autre cause de décès; ou décès subit avec critères suggérant un infarctus mais qui ne répond à la définition stricte d'un infarctus – les critères suggestifs comportent une douleur thoracique plus un des éléments suivants: modifications électrocardiographiques indicatives d'un infarctus, marqueurs anormaux sans modifications évolutives (cela signifie que le patient est décédé avant que les derniers échantillons aient pu être obtenus) ou autre signes de nouvelle anomalie de la mobilité pariétale
Décès lié à une procédure	Décès se produisant pendant une procédure cardiovasculaire (pontage coronaire, angioplastie ou autre) ou à la suite d'événements liés à la procédure
Décès lié à un AVC	Décès se produisant après un AVC enregistré
Décès d'autres causes cardiovasculaires	Décès de cause cardiovasculaire enregistrée non comprise ci-dessus
Décès de causes non cardiovasculaires	Décès de cause non cardiovasculaire non équivoque et enregistrée
Décès de causes inconnues	Tout décès n'entrant pas dans les catégories ci-dessus

Annexe supplémentaire 2. Définition des événements indésirables.*	
Types d'événements	Événements inclus
Hypotension	Hypotension, hypotension orthostatique, diminution de la pression artérielle, diminution de la pression systolique, hypotension aggravée
Cause rénale	Augmentation du taux sanguin de créatinine, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, altération rénale, azotémie, insuffisance rénale évolutive, insuffisance rénale aggravée, insuffisance rénale aggravée chronique, insuffisance rénale chronique, insuffisance pré-rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale, anurie
Hyperkaliémie	Hyperkaliémie, augmentation du taux sanguin de potassium
Toux	
Eruption cutanée	Eruption cutanée, dermatite allergique, éruption maculaire, éruption maculopapulaire, éruption prurigineuse, réaction cutanée, urticaire, prurit, éruption généralisée
Troubles du goût	Dysgueusie, agueusie, hypogueusie
Œdème angioneurotique	Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, œdème laryngé, œdème angioneurotique, langue gonflée, sensation de constriction du pharynx

* Ces types d'événements indésirables sont fréquents avec les médicaments qui influencent le système rénine-angiotensine; chez certains patients, ils ont entraîné une réduction de la dose du médicament étudié ou l'arrêt du traitement de l'étude. Des taux sanguins élevés de créatinine et une hyperkaliémie ont été des événements rapportés par les investigateurs et n'ont pas été définis en termes de valeurs biochimiques spécifiques.