



Ramipril et claudication intermittente

Monica Tan R1 UMF CSSS Sud de Lanaudière

Supervision par Dr Cousineau et Dr De Lachevrotière

29 mai 2015



Épidémiologie

- Prévalence mondiale de la maladie artérielle périphérique des membres inférieurs entre 3 et 12%
- 27 millions d'individus atteints en Amérique du Nord et en Europe
- 1/3 présentent une claudication intermittente
 - Prévalence 3% chez les 40 ans et 6% chez les 60 ans
- Qualité de vie affectée par la diminution de capacité de marche



Traitements actuels de la claudication intermittente

- Contrôle des facteurs de risque (tabac, glycémie, TA)
- Antiplaquettaire
- Statine
- Programme d'exercices
- Chirurgie vasculaire

- Seulement 2 Rx actuellement approuvés par la FDA pour le traitement symptomatique
 - Pentoxifylline (efficacité controversée)
 - Cilostazole (non disponible au Canada)



Question clinique

- Évaluer l'efficacité du ramipril dans le traitement symptomatique des patients souffrant de claudication intermittente.



PICO

- P : adultes avec un diagnostic de claudication intermittente
- I : ramipril
- C : placebo
- O : distance maximale de marche et/ou distance de marche sans douleur

- Issue secondaire : effet sur la qualité de vie



Recherche
bibliographique



Critères d'inclusion

- Anglais ou français
- Population adulte
- Maladie vasculaire périphérique documentée
 - Index tibio-brachial $< 0,9$
- Traitement étudié : ramipril
- Présence d'un groupe témoin

Recherche PubMed

MeSH «ramipril» et
«intermittent
claudication»

Mots libres «ramipril
intermittent claudication»

Exclus
- Langue étrangère (1)
- Commentaires (4)
- Éditorial (1)
- Non pertinents (6)

15 articles

21 articles

Exclus
- Doublons (15)
- Non pertinents (4)

Lecture 3
articles

Lecture 2
articles

Recherche
- Embase
- TripDataBase
- Cochrane

Aucun
nouvel
article

5 articles sélectionnés
- 3 ECR
- 1 méta-analyse
- 1 revue systématique



Essais cliniques randomisés

- *Brief Communication : Ramipril Markedly Improves Walking Ability in Patients with Peripheral Arterial Disease, A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine (2006)*
- *Effect of Ramipril on Walking Times and Quality of Life Among Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication, A Randomized Controlled Trial. JAMA (2013)*
- *Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. British Journal of Surgery (2013)*

Résultats

	Ahimastos, Annals of Internal Medicine (2006)	Ahimastos, JAMA (2013)	Shahin, British Journal of Surgery (2013)
Intervention	Ramipril 10 mg po die vs placebo		Ramipril 10 mg po die vs placebo
Durée	24 semaines		24 semaines
Issues primaires	Temps de marche sans douleur Temps maximal de marche		Distance maximale sans douleur Distance maximale de marche
Échelle de mesure	Test au tapis roulant (vitesse constante 3,2 km/h et inclinaison 12%)		Test au tapis roulant (vitesse constante 2,5 km/h et inclinaison 10%)

	Ahimastos, Annals of Internal Medicine (2006)	Ahimastos, JAMA (2013)	Shahin, British Journal of Surgery (2013)
Nombre de patients	R20 P20	R106 P106	R14 P19
Pertes au suivi	∅	R7 (6,6%) P2 (1,9%)	R2 (14,3%) P2 (10,5%)
Gestion des pertes au suivi	N/A	ITT avec imputation multiple (modèle de régression)	Pertes au suivi exclus de l'analyse
Résultats	<p>+ 227 s de marche sans douleur (p < 0,001) 164%</p> <p>+ 451 s de marche (p < 0,001) 243%</p> <p>Amélioration des scores WIQ (p < 0,001)</p>	<p>+ 75 s de marche sans douleur (p < 0,001) 77%</p> <p>+ 255 s de marche (p < 0,001) 123%</p> <p>Amélioration des scores WIQ (p < 0,001)</p> <p>Amélioration de la qualité de vie composante physique (p = 0,02)</p>	<p>+ 122 m de marche sans douleur (p = 0,001) 106%</p> <p>+ 131 m de marche (p = 0,001) 152%</p> <p>∅ différence significative dans la qualité de vie</p>

R : ramipril

P : placebo

WIQ : Walking Impairment Questionnaire



ECR en bref

- Pas de biais en lien avec la source de financement
- Bonne validité interne
 - Double ou triple insu préservé
 - Randomisation adéquate avec formation de groupes homogènes
- Résultats statistiquement significatifs dans les 3 ECR
- Points faibles concernant la validité externe
 - Ahimastos 2006 : exclusion des participants ayant une maladie aorto-iliaque, MCAS, IR, HTA ou diabète
 - Ahimastos 2013 : participants provenant de 3 sites géographiques proches en Australie
 - Shahin 2013 : petite taille, perdus de vue exclus de l'analyse, puissance insuffisante pour démontrer un bénéfice au niveau la qualité de vie



Précautions

- ▶ Principaux effets secondaires rapportés dans les ECR
 - ▶ Toux, céphalée, étourdissement
- ▶ Pas de changement statistiquement significatif au niveau de la créatinine et des électrolytes
 - ▶ ↑ de la créatinine entre 4 et 10 mmol/L dans les groupes ramipril au bout de 24 semaines (↑ 5-12% de la base)
 - ▶ IRC > 250 mmol/L exclus d'emblée
 - ▶ Attention aux patients sous diurétiques épargnant le K⁺ ou sous suppléments K⁺
- ▶ Pas de NNT ou NNH
 - ▶ Pertinence d'établir un seuil au-delà duquel on considère que le bénéfice est significatif?



Méta-analyse

- *Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. Atherosclerosis 231 (2013)*



Méta-analyse

- But : étudier l'effet des IECA sur la distance maximale de marche et la distance de marche sans douleur
- Recherche bibliographie systématique dans les bases de données et manuelle bien expliquée
- Regroupe 6 ECR
 - Captopril
 - Cilazapril
 - Perindopril
 - Ramipril (3)

Résultats

	Δ moyenne de distance maximale de marche (m)	IC 95%	Δ moyenne de distance de marche sans douleur (m)	IC 95%
Captopril	+2,00	-89,53 à 93,53	+4,00	-46,18 à 54,18
Cilazapril	-106,00	-302,00 à 90,00	N/A	N/A
Perindopril	-31,00	-204,46 à 142,46	+8,00	0,55 à 15,45
Ramipril	+246,58	128,25 à 364,91	+126,20	39,01 à 213,39



Méta-analyse en bref

- Résultats négatifs pour 3/6 ECR
 - Études de petite taille (dont 2 chassé-croisées) et courte durée de traitement
 - Captopril, cilazapril, perindopril
- Globalement, en faveur des IECA vs placebo pour une amélioration de la capacité de marche
- 3 ECR les plus récents ont tous utilisé ramipril 10 mg pour une durée de 6 mois



Ramipril versus autres IECA

Ramipril

- ▶ Est le seul associé à une surexpression de VEGF dans les tissus cardiaques
- ▶ Effet sur les muscles squelettiques non étudié
- ▶ ↑ matrice extracellulaire ratio élastine/collagène = ↓ rigidité des artères

IECA

- ▶ Études animales démontrent une ↑ densité capillaire avec quinapril et perindopril (via bradykinine)



Revue systématique

- ▶ *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Intermittent Claudication Associated With Peripheral Arterial Disease. Annals of Pharmacotherapy (2013)*



Revue systématique

- But : évaluer l'efficacité des IECA sur la capacité fonctionnelle des patients avec claudication intermittente
- Inclut 9 ECR et une méta-analyse
- Différents IECA comparés à des β -bloqueurs, BCC ou placebo
- Pas de bénéfices démontrés sauf avec le ramipril



Conclusion





Alors le ramipril, bon pour les symptômes de claudication?

- Concrètement, ↑ de 131 à 401 mètres la distance maximale parcourue ou 184 mètres en montée selon les études
- ↑ de 123 à 243% du temps total de marche
- ↑ qualité de vie parallèlement à l'↑ de la capacité fonctionnelle
- Indépendamment de l'ITB de base
- Début et durée des bénéfices?
- Impact au niveau de la santé publique (\$)



Vais-je prescrire le ramipril à mes patients?

- Option intéressante pour les patients
 - D'origine caucasienne
 - Maladie fémoro-poplitée > aorto-iliaque
 - Hypertendus
 - Ajout d'une recommandation dans le PECH?
 - Traitement de l'HTA accompagnée de claudication intermittente : 1^{er} choix ramipril 10 mg?
 - Ayant d'autres indications d'avoir un IECA (IM, diabète compliqué...)
 - Optimiser la dose à 10 mg PRN
- Avec contrôle des autres facteurs de risque



Références



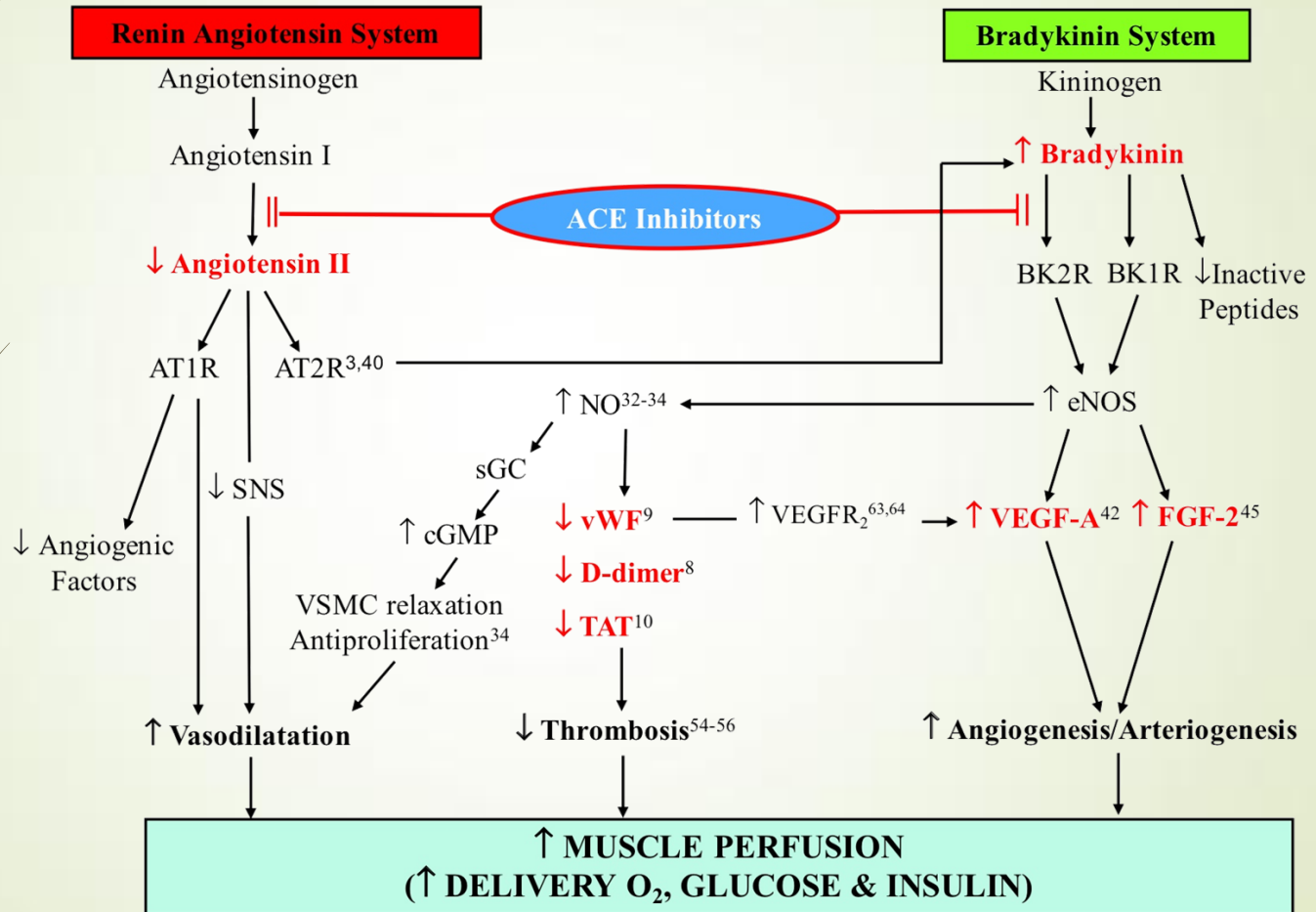
- ▶ Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK, Reddy-luthmoodoo M, Golledge J, Kingwell BA. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circulation Research*. 2014;1144-1155.
- ▶ Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, et al. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2006;144:660-664.
- ▶ Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *JAMA*. 2013;309:453-460.
- ▶ Hunter MR, Cahoon WD, Lowe DK. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for intermittent claudication associated with peripheral arterial disease. *Ann of Pharmacotherapy*. 2013;11:1552-1557.
- ▶ Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013;231:283-290.
- ▶ Shahin Y, Cockroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013;100:1154-1163.



Merci!

Questions?

Mécanisme d'action



Source : Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK, Reddy-luthmoodoo M, Golledge J, Kingwell BA. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circulation Research*. 2014;1150.