

IECA et/ou sartans dans l'insuffisance cardiaque : y a-t-il une différence ?

ACE inhibitors and/or sartans in heart failure : is there a difference ?

J.L. Vachiéry

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Le traitement de l'insuffisance cardiaque a considérablement progressé au cours des 15 dernières années grâce à une meilleure compréhension de ses aspects physiopathologiques. L'activité neurohumorale excessive caractéristique de l'insuffisance cardiaque, et particulièrement l'action nuisible de l'angiotensine II, est une excellente cible thérapeutique. En empêchant la transformation d'angiotensine I en angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) permettent d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la survie à tous les stades de l'insuffisance cardiaque. Sur le plan théorique, les antagonistes du sous-type 1 des récepteurs de l'angiotensine II présentent de nombreux avantages (en particulier en termes de meilleure tolérance), qui pourraient mener à un effet plus favorable que les IECA. Dans l'insuffisance cardiaque, les essais cliniques comparant losartan et captopril (ELITE 1 et ELITE 2) ou valsartan en plus du traitement conventionnel (Val-HeFT) n'ont pas montré de supériorité des sartans comparés aux IECA en termes de mortalité dans l'IC par dysfonction systolique. Cependant, les sartans étaient mieux tolérés que les IECA dans cette indication. Dans un autre ordre d'idée, le traitement de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée reste incertain et pourrait être précisé dans un proche avenir par deux essais clinique consacrés aux effets du candesartan (étude CHARM) ou de l'irbesartan (étude I-Preserve) dans cette forme d'IC.

Le traitement de première ligne de l'IC par dysfonction systolique comprend l'association IECA et bêta-bloquant. Le losartan ou le valsartan peuvent être prescrits comme alternative aux IECA, uniquement en cas d'intolérance à ces derniers.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 249-52

ABSTRACT

The recent years have witnessed tremendous advances in the understanding of the pathophysiology of chronic heart failure (CHF), leading to significant improvement in therapy. Recognition of the deleterious effects of angiotensin II is an major therapeutic target. By blocking the transformation of angiotensin I to angiotensin II, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) improve symptoms, exercise tolerance and survival at all stages of CHF. Angiotensin II-receptors blockers (ARB) have several theoretical advantages over ACEI, including a better tolerance profile, that may lead to a more favourable effect. In CHF with systolic dysfunction, randomised-controlled trials comparing losartan to captopril (ELITE 1 and ELITE 2) or valsartan versus placebo on top of conventional therapy (Val-HeFT) failed to demonstrate a superiority of ARB's compared to ACEI in terms of mortality. However, ARB's appeared better tolerated in this indication. The treatment of CHF with preserved systolic function remains unclear and may be defined in a near future by two studies addressing the role of candesartan (CHARM study) or irbesartan (I-Preserve study) in this form of CHF. ACEI and beta-blockers remain on first line for treating CHF due to systolic dysfunction. Losartan or valsartan can be considered as an alternative if ACEI are not tolerated or contraindicated.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 249-52

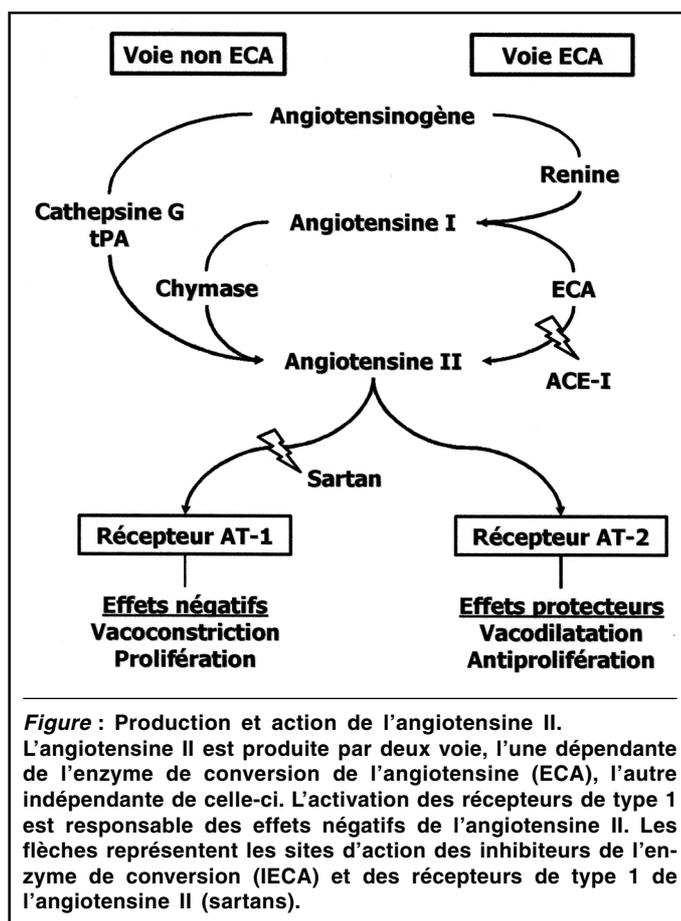
Key words : heart failure, ACE inhibitors, angiotensin

INTRODUCTION

Le syndrome clinique de l'insuffisance cardiaque (IC) est l'ultime étape d'évolution d'une multitude d'affections touchant le myocarde¹. L'IC est une maladie fréquente, touchant plus de 10 sujets sur 10.000 au-delà de 65 ans et responsable dans la même tranche d'âge de plus de 20 % de toutes les hospitalisations. Elle est à ce titre une affection dont les coûts directs ont été multipliés par 7 en moins de 10 ans aux USA. L'amélioration de la compréhension physiopathologique de l'IC a permis de mettre au point une stratégie thérapeutique efficace, permettant d'en améliorer les symptômes, la qualité de vie et la mortalité. L'IC doit être vue comme une constellation de signes et symptômes provoqués par une cascade d'événements à la fois structurels, fonctionnels et biologiques. Initialement protectrice, l'activation neurohumorale excessive est une des modifications principales contribuant au développement et à l'aggravation de l'IC. A cet égard, la reconnaissance du rôle délétère de l'angiotensine II (AngII) fait des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) un des piliers du traitement de l'IC¹. Malgré cela, la mortalité annuelle de l'IC reste élevée à 25-30 % chez des sujets dont les symptômes persistent mais peut même atteindre 10 à 15 % chez des patients devenus asymptomatiques. De plus, l'efficacité du traitement à l'échelle d'une population reste incertaine et probablement moins nette que celle observée dans les essais cliniques contrôlés². Cette discordance en défaveur de la réalité du terrain pourrait en partie s'expliquer par l'inconsistance de la prescription d'IECA et la variabilité de l'adhésion du patient au traitement par IECA (observance). S'il reste indispensable de rechercher de nouveaux médicaments pour l'IC, ceux-ci devraient idéalement avoir un profil combinant une plus grande efficacité et une meilleure tolérance que les IECA ; les inhibiteurs des récepteurs de type 1 de l'AngII (sartans) pourraient correspondre à cette définition.

POURQUOI LES SARTANS SERAIENT-ILS SUPÉRIEURS AUX IECA ?

L'augmentation des taux plasmatiques d'AngII produite par l'activation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone est une des principales caractéristiques physiopathologiques de l'IC³. L'effet de l'AngII répond à un modèle de type "yin-yang", délétère via les récepteurs de type 1 et protecteur par le biais des récepteurs de type 2. Si une partie de la production d'AngII dépend de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'autres voies indépendantes contribuent à en augmenter la production (Figure)³. Théoriquement, le blocage sélectif des récepteurs de type 1 par un sartan présente plusieurs avantages sur les IECA, comprenant un antagonisme plus complet, le maintien des effets protecteurs induits par la liaison de l'AngII avec les récepteurs de type 2 et l'absence d'effet d'échappement décrit avec les IECA^{3,4}. Enfin, au contraire de ces derniers, les sartans n'induisent pas d'accumulation de bradykinine⁴, probable responsable de certains effets secondaires des IECA, tels la toux ou l'angioœdème.



QUELS SONT LES RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES ?

Cet avantage théorique des sartans sur les IECA se traduit-il sur le plan clinique dans le traitement de l'IC ? Pour répondre à cette question, il n'est sans doute pas inutile de rappeler les objectifs du traitement de l'IC : diminution de la mortalité ; amélioration des symptômes et de la qualité de la vie ; réduction de la morbidité et des hospitalisations ; ralentissement de la progression de la maladie. Ces objectifs sont réalisés par l'utilisation de la plupart des IECA, certains bêta-bloquants (métoprolol, bisoprolol et carvedilol) et la spironolactone dans les formes les plus avancées de l'IC. La combinaison de ces différents agents est à la base des recommandations thérapeutiques actuelles¹.

Les sartans permettent-ils de réaliser ces objectifs ? Un premier élément de réponse était livré par les résultats de l'étude ELITE (*Evaluation of Losartan In the Elderly Study*), qui comparait les effets du losartan à ceux du captopril sur la fonction rénale de patients âgés souffrant d'IC⁵. Si la meilleure tolérance du sartan apparaissait de manière évidente, un bénéfice de survie était observé de manière inattendue dans le groupe traité par losartan, essentiellement par réduction du taux de mort subite. Cependant, la mortalité n'était pas un des objectifs principaux de l'étude et le petit nombre d'événements observés dans une population limitée ne permettait pas d'extrapoler les résultats de cette étude à plus grande échelle. Ces difficultés méthodologiques ont servi de base à la réalisation de l'étude ELITE 2, dont l'objectif était de démontrer une supériorité du

losartan (50 mg en une prise par jour) sur le captopril (150 mg en 3 prises) chez des sujets âgés souffrant d'IC associée à une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 40 %⁶. De manière attendue, le sartan était effectivement mieux toléré que l'IECA, avec un taux d'événements indésirables liés au traitement respectivement de 2 et 7,5 % ($p < 0,001$). En particulier, la toux était responsable de l'interruption de l'essai dans 0,5 des cas dans le groupe sartan contre 2,5 % dans le groupe IECA. En revanche, les effets du losartan sur la survie étaient en tout point superposables à ceux du captopril, infirmant ainsi les résultats surprenants d'ELITE 1.

Plus récemment, l'étude Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) avait pour objectif de démontrer que l'addition de valsartan (80 à 160 mg en deux prises par jour) au traitement conventionnel (comprenant un IECA) était supérieure à ce dernier sur la mortalité toutes causes confondues et sur un objectif combiné comprenant mortalité toutes causes, hospitalisation pour aggravation d'IC, mort subite réanimée et utilisation d'agents inotropes pendant plus de 4 heures⁷. Si un effet positif sur l'objectif combiné de morbidité/mortalité était observé dans le groupe traité par valsartan, celui-ci était essentiellement dû à une réduction du taux d'hospitalisation et à une amélioration de la survie dans le petit groupe de patient ne recevant pas d'IECA (8 % de la population totale). A l'échelle de la population étudiée, le valsartan n'était pas supérieur au traitement classique en termes de survie. De plus, l'analyse des sous-groupes montrait un excès de mortalité dans le groupe recevant une trithérapie combinant valsartan, IECA et bêta-bloquants. Cette dernière observation soulève, à juste titre, de nombreuses questions sur la prescription de ce type d'association qui, selon les dernières recommandations internationales, est vivement déconseillée.

A la lumière de ces résultats, il reste indispensable de répondre à certaines interrogations. En dehors d'un petit groupe de patients non traités par IECA dans l'étude Val-HeFT (moins de 500), aucune large étude n'a jusqu'à présent démontré que les sartans permettaient d'améliorer la survie dans l'IC, principalement

pour des patients intolérants aux IECA. Les problèmes liés à une trithérapie sartan, IECA et bêta-bloquants sont également observés dans une analyse *post-hoc* d'une population dans laquelle la prescription de bêta-bloquants reste inférieure à 35 %. Enfin, le traitement de l'IC à fonction systolique préservée reste mal défini, aucune recommandation claire n'existant à l'heure actuelle dans cette affection^{7,8}. L'étude I-Preserve tentera de répondre à cette dernière question, en comparant les effets de l'irbesartan au traitement "standard" (sans IECA) sur l'objectif combiné morbidité/mortalité, l'étude étant encore dans sa phase de recrutement. Plus proche dans le temps, les résultats de l'étude CHARM (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) seront connus au mois d'août 2003⁹. Ce projet ambitieux a pour objectif d'étudier les effets du candesartan comparés au placebo dans une très importante population de patients souffrant d'IC, répartis en trois groupes selon la FEVG : FEVG > 40 % ; FEVG < 40 % et intolérance aux IECA ; FEVG < 40 % en plus du traitement standard (avec IECA). Les caractéristiques de ces études sont reprises dans le Tableau.

QUELLE EST LA PLACE DES SARTANS DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

Aujourd'hui, la place des sartans dans l'IC peut être précisée de la manière suivante :

- indication dans l'IC uniquement en cas de dysfonction systolique ;
- alternative aux IECA seulement si ceux-ci sont contre-indiqués (angioœdème) ou mal tolérés, la toux représentant la première cause d'intolérance ;
- contre-indication en cas de traitement par IECA et bêta-bloquants, dont l'association doit être utilisée en première ligne ;
- en cas de persistance des symptômes et/ou de fréquentes hospitalisations, l'association IECA et sartan peut être utilisée.

Dans un proche avenir, ces recommandations seront sans doute modifiées à la lumière des résultats du projet CHARM et de l'étude I-Preserve.

Tableau : Caractéristiques des grandes études sur les sartans dans l'insuffisance cardiaque.
Les caractéristiques principales et les objectifs de trois études utilisant un sartan dans l'IC sont résumées. Les résultats du projet CHARM seront connus en août 2003, ceux des deux autres études étant déjà connus^{5,6}. IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; NYHA : classe de la New York Heart Association ; FE : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

| | ELITE 2 | VAL-HeFT | CHARM |
|-----------------------------|---|--|---|
| Nombre de patients | 3.152 | 5.010 | 7.523 (3 groupes) |
| Critères d'inclusion | NYHA II-IV Age > 60 ans FE < 40 % | NYHA II-IV Age > 18 ans FE < 40 % | NYHA II-IV FE > 40 % (n = 3.023) FE < 40 % + IECA intol (n = 2.000) FE < 40 % + IECA (n = 2.500) |
| Groupes traités | Pas d'IECA Losartan contre placebo | Traitement standard Valsartan contre placebo | Candesartan contre placebo |
| Objectifs principaux | Mortalité toutes causes | Mortalité toutes causes Combinaison morbidité/mortalité | Mortalité toutes causes (3 groupes) Combinaison morbidité/mortalité |

BIBLIOGRAPHIE

1. Jessup M, Brozena S : Heart Failure. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2007-18
2. Konstam MA : Progress in heart failure management ? Lessons from the real world. Circulation 2000 ; 102 : 1076-8
3. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A : Angiotensin II-forming pathways in normal and failing hearts. Circ Res 1990 ; 60 : 883-90
4. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997 ; 95 : 115-8
5. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al : Randomised trial of losartan *versus* captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997 ; 349 : 747-52
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal et al : Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000 ; 355 : 1582-7
7. Cohn J, Tognoni G : A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1667-75
8. Senni M, Redfield MM : Heart failure with preserved systolic function : a different natural history ? J Am Coll Cardiol 2001 ; 38 : 1277-82
9. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D : Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function : clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 146-57
10. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al : Candesartan in heart failure – Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) : rationale and design. J Card Fail 1999 ; 5 : 276-82

Correspondance et tirés à part :

J.L. VACHIERY
Hôpital Erasme
Service de Cardiologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 12 juin 2003 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2003.