



numéro 38
septembre 2002

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont-ils un rôle à jouer dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

Sommaire

- ✓ **C'est par l'inhibition directe des récepteurs de sous-type 1 de l'angiotensine II que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) contrecarrent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).**
- ✓ **À l'heure actuelle, six ARA ou sartans sont commercialisés au Canada dans l'indication du traitement de l'hypertension; aucun d'eux n'est encore autorisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC).**
- ✓ **Les données probantes découlant de la comparaison entre des ARA et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) dans l'IC sont encore limitées. Une récente méta-analyse de 17 essais cliniques n'a pu confirmer la supériorité des ARA par rapport aux IECA dans la réduction de la mortalité ou de l'hospitalisation par suite de leur utilisation dans l'IC. Dans le traitement de cette affection, les ARA représentent une solution de rechange aux IECA en cas d'intolérance à ces derniers.**
- ✓ **Une méta-analyse indique que la combinaison d'un ARA à un IECA est plus avantageuse du point de vue de la réduction des hospitalisations, mais pas de la mortalité, que l'utilisation d'un IECA seul. Malgré cela, la FDA a jugé que les données probantes actuelles ne parviennent pas à démontrer l'existence de cet effet bénéfique supplémentaire lorsque le valsartan est combiné à un IECA dans le traitement de l'IC.**

La technologie

À l'heure actuelle, les IECA sont considérés comme étant la pièce maîtresse du traitement de l'IC, car ils réduisent à l'évidence la morbidité et la mortalité¹. Cet effet sur la morbidité et la mortalité proviendrait de leur capacité à supprimer l'activation neurohormonale du SRAA¹.

D'autre part, en inhibant directement les récepteurs de sous-type 1 de l'angiotensine II, les ARA interfèrent avec le SRAA par un mécanisme différent de celui des IECA, d'où la possibilité d'effets bénéfiques supplémentaires dans le traitement de l'IC¹. En outre, les ARA, contrairement aux IECA, n'entravent pas la transformation de la bradykinine, et sont ainsi moins susceptibles de causer la toux rebelle qu'éprouvent 10 % des patients souffrant d'IC¹.

Stade de la réglementation

Présentement, six ARA sont commercialisés au Canada dans l'indication du traitement de l'hypertension : le cilxétél de candésartan (Atacand[®]) d'AstraZeneca, le mésylate d'eprosartan (Teveten[®]) de Solvay Pharma, l'irbésartan (Avapro[®]) de Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Synthelabo, le losartan (Cozaar[®]) de Merck Frosst, le telmisartan (Micardis[®]) de Boehringer Ingelheim et le valsartan (Diovan[®]) de Novartis. Aucun d'eux n'est approuvé dans l'indication du traitement de l'IC au Canada. Aux États-Unis par contre, le valsartan a été récemment approuvé dans cette indication, soit le traitement de l'IC, en cas d'intolérance aux IECA².

Groupe cible

Plus de 400 000 Canadiens souffrent d'IC, et on dénombre plus de 50 000 nouveaux cas chaque année³. Le taux de mortalité sur un an varie de 25 % à 40 %⁴. Le vieillissement de la population couplé à l'accroissement de la survie par suite d'incident cardiovasculaire contribuent à la hausse de la prévalence et de l'incidence de l'IC⁵.

Pratique courante

Les IECA et les bêta-bloquants sont les médicaments préconisés d'emblée dans l'IC, puisqu'ils réduisent la morbidité et la mortalité^{1,4,6}. La spironolactone produit des effets bénéfiques semblables, mais exclusivement dans le traitement de l'IC grave⁴. Par ailleurs, les

diurétiques sont utilisés pour atténuer les symptômes dans certains cas, alors que la digoxine peut améliorer l'état symptomatique et réduire les hospitalisations^{4,7}.

Administration et coût

Tandis que, dans l'hypertension, la dose des ARA est établie, la dose optimale de ces médicaments dans l'IC n'est pas encore bien délimitée. Des essais cliniques de longue durée ont étudié le losartan à une dose augmentée progressivement jusqu'à 50 mg une fois par jour⁸ et le valsartan à raison de 160 mg deux fois par jour par suite également d'une augmentation progressive⁹. À ces doses, le coût quotidien du régime thérapeutique va de 1,16 \$ à 2,22 \$. En comparaison, le coût du traitement médicamenteux par un IECA comme le captopril en version générique à la dose de 50 mg trois fois par jour est de 1,68 \$¹⁰.

Taux d'utilisation

En ce moment, les lignes directrices consensuelles sur le traitement de l'IC proposent l'utilisation d'un ARA en remplacement d'un IECA en cas de toux intolérable causée par ce dernier⁴. Il faudra attendre la venue de données probantes économiques et cliniques pour déterminer si les ARA remplaceront éventuellement les IECA, ou s'ils seront proposés en association aux traitements médicamenteux actuels.

Activités dans le domaine

Dernièrement, la FDA aux États-Unis a approuvé l'utilisation d'un nouvel ARA, le médoxomil d'olmésartan, dans le traitement de l'hypertension exclusivement¹¹. Divers circuits neurohormonaux ainsi que des peptides comme l'endopeptidase neutre, l'endothéline-1, l'aldostérone et les cytokines (p. ex., le facteur de nécrose tumorale) sont présentement à l'étude dans l'optique de la mise au point de médicaments pour le traitement de l'IC¹².

Données probantes

Une récente méta-analyse regroupe les données sur la mortalité toutes causes confondues et l'hospitalisation pour motif d'IC de 17 essais cliniques¹³. La plupart des essais cliniques inclus dans la méta-analyse évaluent des paramètres d'efficacité à court terme comme la fraction d'éjection et la tolérance à l'effort. Dans l'ensemble, la méta-analyse porte sur

12 469 patients et cinq ARA (le candésartan, l'éprosartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan), en supposant un effet de classe applicable à tous les ARA. Les résultats révèlent que, dans le traitement de l'IC, les ARA ne sont pas supérieurs aux IECA quant à la réduction de la mortalité toutes causes confondues ou de l'hospitalisation. Par contre, l'association d'un ARA et d'un IECA produirait des effets bénéfiques supplémentaires du point de vue de la réduction de l'hospitalisation, mais pas de la mortalité¹³.

L'essai clinique Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) est le premier d'une si longue durée, à savoir 48 semaines¹⁴. À l'origine, l'étude a été conçue pour comparer la toxicité rénale du losartan et du captopril chez 722 personnes âgées souffrant d'IC. Toutefois, les résultats ont mis en évidence une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues dans le groupe traité par le losartan. C'est pour examiner de façon plus approfondie cet effet bénéfique possible qu'une autre étude, (ELITE II), a été menée.

L'essai clinique Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II) est de conception similaire à l'étude ELITE, mais de portée suffisante pour déterminer avec certitude l'avantage du losartan par rapport au captopril, du point de vue de la survie⁸. Des patients novices en matière d'IECA, au nombre de 3 152, ont été répartis de façon aléatoire dans deux groupes, l'un traité par le losartan, l'autre par le captopril, pendant une période moyenne de suivi de 1,5 an. Le principal critère comparatif était la mortalité toutes causes confondues, alors que le critère secondaire était le paramètre composé de la mort cardiaque soudaine et de la réanimation par suite d'arrêt cardiaque. Contrairement à l'étude ELITE, l'étude ELITE II ne constate pas d'écart significatif sous l'angle du critère principal entre le groupe du losartan (280 décès, 17,7 %) et le groupe du captopril (250 décès, 15,9 %) [ratio du risque (RR)=1,13 (intervalle de confiance (IC) de 95,7 % : 0,95, 1,35)], ni en ce qui concerne le critère agrégatif secondaire [losartan 9,0 % contre captopril 7,3 %; RR=1,25 (IC de 95 % : 0,98, 1,60)]⁸. Même si le losartan est en règle générale mieux toléré que le captopril, les résultats ne parviennent pas à démontrer sa supériorité sur le captopril en matière de mortalité. Cette apparente égalité du losartan et du captopril ne devrait pas être interprétée comme le signe de l'équivalence entre les deux médicaments, car l'étude n'était pas conçue pour mettre à l'épreuve l'aspect de l'équivalence ou de la non-infériorité.

Certains essais cliniques sur les résultats à court terme étudient l'hypothèse voulant que les ARA produisent des effets bénéfiques supplémentaires dans le traitement de l'IC lorsqu'ils sont associés à des IECA ou à d'autres traitements médicamenteux classiques¹³. Parmi ceux-ci, l'étude pilote Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) s'inscrit dans la plus longue perspective analytique (43 semaines) et examine l'effet du candésartan sur les paramètres physiologiques (p. ex., la tolérance à l'effort)¹⁵. Cette étude à double insu et à répartition aléatoire comprend trois groupes d'intervention, le candésartan seul, le candésartan combiné à l'énalapril (IECA) ou l'énalapril seul. L'association du candésartan et de l'énalapril semble être la plus efficace en matière de prévention de la dilatation ventriculaire gauche et de suppression de l'activation neurohormonale¹⁵.

L'essai clinique Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) est la première étude conçue pour évaluer la morbidité et la mortalité par suite du traitement de l'IC combinant un ARA et un traitement médicamenteux classique⁹. L'étude, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, évalue l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du valsartan à un traitement médicamenteux classique chez 5 010 personnes souffrant d'IC. Les deux critères d'évaluation principaux sont la mortalité toutes causes confondues et le paramètre agrégatif de la mortalité toutes causes confondues et de la morbidité. Au moment de référence, 93 % des participants sont traités par un IECA, alors que 35 % reçoivent un bêta-bloquant. Après une période de suivi moyenne de 23 mois, les chercheurs ne constatent aucun écart significatif du point de vue de la mortalité toutes causes confondues entre le groupe du valsartan (495 décès, 19,7 %) et le groupe témoin (484 décès, 19,4 %) [risque relatif (RR)=1,02; (IC de 98 % : 0,88, 1,18)]. Quant à la mortalité associée à la morbidité pour former le critère composé d'évaluation, elles sont réduites de façon significative chez les patients du groupe du valsartan (723 incidents, 28,8 %) par rapport au groupe témoin (801 incidents, 32,1 %) [RR=0,87 (IC de 97,5 % : 0,77, 0,97)]⁹. Toutefois, la FDA a déterminé que cet effet est principalement attribuable aux 7 % de patients exempts du traitement par un IECA [RR : 0,51 (IC de 95 % : 0,35, 0,73)], plutôt qu'aux patients soumis à ce traitement [RR : 0,92 (IC de 95 % : 0,82, 1,02)]⁹. Qui plus est, le modeste avantage décelé dans le groupe sous traitement par un IECA est imputable surtout aux patients chez qui la dose de l'IECA est inférieure à la dose recommandée².

Une analyse ultérieure de sous-groupes de l'essai clinique Val-HeFT constate que, dans la population des 1 610 patients traités à la fois par un IECA et un bêta-bloquant au moment de référence, l'ajout du valsartan se traduit par une hausse de la mortalité ($p=0,009$) et une augmentation presque significative du paramètre composé de la mortalité et de la morbidité ($p=0,10$)⁹. Reste à savoir s'il s'agit là d'un effet reproductible ou d'un événement fortuit².

Effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment par suite de l'utilisation d'un ARA sont les étourdissements et l'hypotension, de même fréquence qu'avec les IECA¹⁶. Des essais cliniques révèlent que le losartan est mieux toléré que le captopril, l'interruption du traitement pour cause d'effets indésirables étant moins fréquente avec le premier^{8,14}. De nombreuses études rapportent que l'incidence de la toux et de l'œdème de Quincke attribuable aux ARA est du même ordre que l'incidence observée dans les groupes du placebo¹⁶.

Questions d'implantation

D'autres études devront être menées pour confirmer, le cas échéant, l'équivalence entre les ARA et les IECA, et les bienfaits ou les effets néfastes qui découlent de la combinaison d'un ARA et d'un IECA, par rapport à l'un ou l'autre des médicaments utilisés seuls dans le traitement de l'IC. Ces études permettront également de mieux délimiter les populations cibles.

Deux essais cliniques de longue durée sont en cours, mais leurs résultats ne seront pas connus avant 2003. L'essai clinique Candésartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) évalue le rôle du candésartan dans une population diverse de patients souffrant d'IC (p. ex., des personnes intolérantes aux IECA, la présence ou l'absence de dysfonction systolique)¹⁷, alors que l'étude Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) compare l'irbesartan et le placebo dans le traitement de l'IC en présence d'une fonction ventriculaire gauche préservée¹⁸.

Références

1. Jamali AH, Tang WH, Khot UN, Fowler MB. The role of angiotensin receptor blockers in the management of chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161(5):667-72.
2. **Diovan® valsartan tablets: Rx only: prescribing information [product monograph]**. Rev. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2002 Jul. Available: http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Diovan_tabs_T2001-47.pdf (accessed 2002 Aug 19).
3. Kostuk WJ. Congestive heart failure: what can we offer our patients? *CMAJ* 2001;165(8):1053-5.
4. **The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure**. Ottawa: Canadian Cardiovascular Society; 2002. Available: <http://www.ccs.ca/society/conferences/archives/2001update/2002coneng-01.cfm> (accessed 2002 Jul 3).
5. Johnson JA, Parker RB, Patterson HJ. Heart failure. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML, editors. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.185-218.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, 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). *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
7. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(1):11-22.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect 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(9215):1582-7.
9. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
10. Pharmaceutical Ontario August 2002. In: **Pharmaceuticals**. Concord (ON): Kohl & Frisch; 2002.
11. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. **Approval package for application number 21-286: approval letter**. Rockville (MD): The Center; 2002. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2002/21286.pdf> (accessed 2002 Jul 9).
12. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation* 2002;105(17):2099-106.
13. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):463-70.
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, 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(9054):747-52.
15. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64.
16. Martineau P, Goulet J. New competition in the realm of renin-angiotensin axis inhibition; the angiotensin II receptor antagonists in congestive heart failure. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):71-84.
17. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure—assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999;5(3):276-82.
18. Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau JL. Angiotensin receptor blockers: powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;18 Suppl A:7A-14A.

Ce résumé a été préparé par
Michel Boucher, B. Pharm., M. Sc.; OCCETS et
Johnny Ma, B. Sc., Pharm., résident en
pharmacie d'hôpital

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de
ce bulletin et nous apprécions les
commentaires des examinateurs suivants :

Ross T. Tsuyuki, Pharm. D., M. Sc., F.C.S.H.P.
Professeur agrégé de médecine
Département de cardiologie,
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

John H. Burgess, C.M., M.D., M.A.C.P., F.R.C.P.C.
Professeur de médecine, Université McGill
Cardiologue principal,
MUHC-Hôpital général de Montréal
Montréal (Québec)

Nadia Biannetti, M.D., F.R.C.P.C.
Professeure adjointe de médecine,
Université McGill
Cardiologue, Centre de santé de l'Université
McGill
Montréal (Québec)

Ruth Collins-Nakai, M.D., M.B.A.,
F.R.C.P.C., F.A.C.C.
Présidente, Conseil consultatif scientifique
Cardiologue, Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimé)
Numéro de la convention de poste-publications : 40026386