

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

## L'inhibition des récepteurs de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : nouvelles données issues de l'étude Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)

GORDON MOE, M.D.

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone demeure la stratégie la plus importante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les inhibiteurs de l'aldostérone sont les agents les plus fréquemment utilisés dans cette stratégie thérapeutique. Cependant, les résultats d'études expérimentales et cliniques ont démontré le rôle important des voies autres que celle de l'ECA dans la production de l'angiotensine II (Ang II), qui entraînent la persistance de la production d'Ang II malgré l'inhibition de l'ECA. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) produisent potentiellement une inhibition plus complète de la production d'Ang II, et on a envisagé ces médicaments comme des alternatives aux inhibiteurs de l'ECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Une stratégie thérapeutique théoriquement intéressante consiste à associer un inhibiteur de l'ECA à un ARA. Cette stratégie thérapeutique a été examinée dans l'étude récemment publiée intitulée Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Dans ce numéro de *Cardiologie - Conférences scientifiques* nous examinons les résultats de l'étude Val-HeFT, les implications cliniques et incluons de nouvelles données présentées aux récentes réunions scientifiques de l'American Heart Association.

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est un problème de santé publique important dans les pays industrialisés<sup>1</sup>. Au Canada, plus de 350 000 personnes souffrent de cette affection et la mortalité à un an après le diagnostic varie entre 25 % et 40 %<sup>2</sup>. L'ICC se caractérise par une évolution clinique progressive chez les patients souffrant de cette affection, qui se manifeste souvent par des hospitalisations répétées imposant un lourd fardeau au système de soins de santé<sup>3</sup>. Par conséquent, l'objectif principal de tout traitement de l'ICC chez ces patients doit être non seulement l'amélioration des symptômes, mais également l'amélioration de la survie et la réduction des hospitalisations.

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est la stratégie thérapeutique la mieux établie chez les patients atteints d'ICC. Dans le cadre de cette stratégie, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone ont prolongé la survie et réduit les hospitalisations chez les patients présentant un large éventail de symptômes d'ICC accompagnés de dysfonction systolique du ventricule gauche (VG)<sup>4-6</sup>. Les inhibiteurs de l'ECA sont devenus le traitement standard chez ces patients et les traitements pharmacologiques subséquents, qui se sont révélés améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints d'ICC, comprenant les  $\beta$ -bloquants et la spironolactone, ont tous été évalués chez les patients qui recevaient un traitement de fond par des inhibiteurs de l'ECA<sup>4,7,10</sup>.

On pensait initialement que les inhibiteurs de l'ECA agissaient principalement en bloquant la formation de l'angiotensine II (Ang II). Cependant, il existe actuellement un grand nombre de données démontrant que d'autres voies que l'ECA jouent un rôle fonctionnel dans la production de l'Ang II<sup>11</sup>. Les patients atteints d'ICC dont l'état se détériore lorsqu'ils sont sous inhibiteurs de l'ECA présentent des taux d'Ang II plasmatique plus élevés que les patients dont l'état est stable<sup>12</sup>, ce qui indique que la production d'Ang II peut persister chez de nombreux patients malgré l'inhibition de l'ECA. Par conséquent, les ARA qui inhibent sélectivement les récepteurs de l'angiotensine de type 1 (AT<sub>1</sub>) devraient bloquer tous les effets délétères connus de l'Ang II induits par les récepteurs de l'AT<sub>1</sub>.

Deux stratégies thérapeutiques ont été envisagées pour les ARA<sup>13-15</sup>, la première étant leur emploi comme alternative aux inhibiteurs de l'ECA et la deuxième étant leur emploi en association avec les inhibiteurs de l'ECA. La justification de ces deux approches est très différente. Les défenseurs de la première stratégie prétendent que la bradykinine est un médiateur de certains effets indésirables des inhibiteurs de l'ECA, tels que la toux et l'œdème de Quincke<sup>13</sup>. En revanche, les données provenant de modèles expérimentaux

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Wayne Batchelor, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David Fitchett, MD  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart J. Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Anatoly Langer, MD (rédacteur)  
Gordon W. Moe, MD  
Juan Carlos Monge, MD  
David Newman, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 9-004, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



d'ICC ont attribué la prévention du remodelage cardiaque grâce à l'inhibition de l'ECA en grande partie au taux accru de bradykinine résultant de la réduction de sa dégradation<sup>16</sup>. Ainsi, selon la deuxième stratégie, les inhibiteurs de l'ECA offrent l'avantage d'entraîner un taux accru de bradykinine, avec ses effets vasodilatateurs, antithrombotiques et inhibiteurs de la croissance cellulaire<sup>16-19</sup>. Sur la base de ces considérations, l'association des inhibiteurs de l'ECA et des ARA est théoriquement plus avantageuse. Dans une étude pilote, l'ARA valsartan a exercé des effets hémodynamiques et neurohormonaux bénéfiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant déjà des inhibiteurs de l'ECA<sup>20</sup>. L'étude RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) a démontré que l'association d'un ARA, le candésartan, avec un inhibiteur de l'ECA, l'énalapril, a un effet plus prononcé sur la réduction de la tension artérielle et la prévention du remodelage ventriculaire que la monothérapie avec l'un ou l'autre de ces médicaments<sup>14</sup>. Il est important de noter que l'association est bien tolérée. Cependant, ces études n'ont pas examiné les résultats cliniques.

### L'étude Val-HeFT

L'étude Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) visait à vérifier l'hypothèse selon laquelle l'ARA valsartan, en exerçant une inhibition plus complète du système rénine-angiotensine, entraîne une plus grande amélioration des résultats cliniques chez les patients atteints d'ICC qui sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. Nous avons examiné le plan et les principaux résultats de l'étude Val-HeFT dans un numéro antérieur de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, et cette étude a été récemment publiée<sup>21</sup>.

En résumé, les principaux objectifs de l'étude Val-HeFT étaient d'examiner les effets du valsartan comparativement à ceux d'un placebo sur la mortalité et les symptômes de morbidité ainsi que sur la qualité de vie des patients atteints d'ICC traités par des inhibiteurs de l'ECA. Les patients âgés de 18 ans ou plus souffrant d'ICC depuis au moins trois mois et présentant une fraction d'éjection du VG (FEVG) < 40 %, ainsi qu'un agrandissement du ventricule défini par un diamètre interne en fin de systole > 2,9 cm/m<sup>2</sup> mesuré par échocardiographie étaient admissibles à participer à l'étude. En outre, les patients devaient présenter des symptômes de la classe II à IV de la New York Heart Association (NYHA) et leur état devait avoir été stabilisé par un traitement pharmacologique administré pendant deux semaines. Une période initiale à simple insu sous placebo de deux à quatre semaines a précédé la randomisation. Tous les patients devaient recevoir des inhibiteurs de l'ECA aux doses optimales recommandées, à moins qu'ils présentent une intolérance à ces agents. Les bêta-bloquants étaient autorisés et une randomisation stratifiée a été utilisée pour assurer une bonne répartition. Les patients ont été assignés au valsartan ou à un placebo équivalent, à une dose initiale de 40 mg deux fois par jour, doublée toutes les deux semaines jusqu'à une dose cible de 160 mg deux fois par jour.

Les deux paramètres primaires établis à l'avance étaient : le temps écoulé jusqu'au décès et le temps écoulé jusqu'à la première manifestation morbide, qui incluait le décès, les événements entraînant la mort subite avec réanimation, les hospitalisations pour ICC et le besoin de recevoir une perfusion intraveineuse d'au moins quatre heures d'agents inotropes ou vasodilatateurs en raison d'une aggravation de l'ICC. Les paramètres secondaires comprenaient les variations par rapport au départ de la classe fonctionnelle de la NYHA, des signes et des symptômes d'ICC, de la FEVG, du diamètre interne diastolique du VG, des scores de

**Tableau 1 : Analyse des paramètres primaires<sup>21</sup>**

|                                     | Valsartan<br>n=2511 | Placebo<br>n=2499 | Rapport de<br>risque<br>(IC à 95 %) | P-<br>value |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------|
| Mortalité toutes causes             | 494<br>(19,7 %)     | 484<br>(19,4 %)   | 1,02<br>(0,9, 1,15)                 | 0,8         |
| Mortalité toutes causes + morbidité | 723<br>(28,8 %)     | 801<br>(32,1 %)   | 0,87<br>(0,79, 0,96)                | 0,009       |

la qualité de vie et des paramètres neurohormonaux (norépinéphrine plasmatique, peptides natriurétiques cérébraux, endothéline-1, activité de la rénine et aldostérone). Pour obtenir un niveau global de signification de 0,05 ou plus, on a ajusté les deux paramètres primaires, chaque paramètre primaire étant testé à une signification bilatérale de 0,02532, sur la base de l'inégalité de Dunn-Sidak. Le calcul de la taille de l'échantillon était fondé uniquement sur le temps écoulé jusqu'au décès, l'un des deux paramètres primaires. On a supposé que le taux de mortalité dans le groupe placebo serait de 12 % par année. Afin de détecter une réduction de la mortalité de 20 %, c'est-à-dire un taux de mortalité de 9,6 % par année avec une puissance statistique de 90 % et une signification bilatérale au niveau de 0,02532, on estimait que 906 décès étaient nécessaires.

### Résultats

Les patients ont été recrutés dans 300 centres situés dans 16 pays. Les deux groupes d'étude étaient comparables en ce qui concerne les données démographiques initiales. Cinquante sept pour cent des patients souffraient d'insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique et la majorité présentait des symptômes de la classe II (62 %) et de la classe III (36 %) de la NYHA. La FEVG était de 27 % et le diamètre du VG en fin de diastole était de 3,7 cm/m<sup>2</sup>. Quatre-vingt cinq pour cent des patients recevaient un traitement par des diurétiques, 67 % recevaient de la digitale, 35 % des bêta-bloquants et 93 % des inhibiteurs de l'ECA, aux doses recommandées actuellement. La dose moyenne du médicament à l'étude était de 254 mg par jour.

### Paramètres primaires et secondaires

Les données sur les deux paramètres primaires sont présentées au tableau 1. La mortalité toutes causes était semblable pour les deux groupes de traitement. Cependant, le groupe traité par le valsartan présentait une réduction significative de 13 % de la mortalité toutes causes et de la morbidité combinées. On a attribué la réduction de ce paramètre primaire combiné principalement à une réduction de 28 % des hospitalisations pour ICC (tableau 2). Le taux des hospitalisations pour toute cause a également été réduit, de 3106 dans le groupe placebo à 2856 dans le groupe valsartan ( $p = 0,14$ )<sup>21</sup>, alors que le taux des hospitalisations pour cause cardio-vasculaire était semblable entre le groupe placebo (1976 événements) et le groupe valsartan (1672 événements)<sup>22</sup>. Le valsartan a donné lieu à une amélioration

**Tableau 2 : Analyse du paramètre secondaire : hospitalisations pour ICC<sup>22</sup>**

|                          | Valsartan<br>n=2511 | Placebo<br>n=2499 | Rapport de<br>risque<br>(IC à 95 %) | P-<br>value |
|--------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------|
| Hospitalisation pour ICC | 349<br>(13,9%)      | 463<br>(18,5%)    | 0,73<br>(0,63, 0,83)                | 0.00001     |

ration significative des signes et des symptômes d'ICC, paramètres spécifiés à l'avance. Le valsartan a également significativement amélioré la qualité de vie mesurée par le *Minnesota Living With Heart Failure Score*, ainsi que la FEVG comparative au placebo. Le valsartan a été bien toléré par les patients recevant un inhibiteur de l'ECA. La fréquence de l'arrêt du médicament à l'étude en raison de réactions indésirables était similaire pour le groupe valsartan et le groupe placebo (9,9 % vs 7,2 %). La fréquence de l'insuffisance rénale était similaire (1,0 % vs 0,2 %) et les variations des taux d'azote uréique du sang, de créatinine et de potassium étaient semblables également (+2,1 vs +1,2 mg/dL, +0,18 vs +0,1 mg/dL et +0,1 vs -0,07 mEq/L, respectivement).

### Analyse par sous-groupes

L'analyse du paramètre combiné (mortalité et morbidité) fondée sur des sous-groupes spécifiés à l'avance a révélé que les estimations ponctuelles de ce paramètre combiné donnaient l'avantage au valsartan dans la plupart des sous-groupes, comprenant l'âge, le sexe, le diabète, la FEVG médiane ou les étiologies de l'ICC. Les analyses par sous-groupes de l'usage des inhibiteurs de l'ECA et des bêta-bloquants ont donné lieu à un grand nombre de débats depuis qu'elles ont été présentées pour la première fois à la réunion de l'American Heart Association en novembre 2000. En général, les 7 % de patients qui ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'ECA au moment de la randomisation ont obtenu des bienfaits significativement plus importants avec le valsartan que les 93 % de patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Dans le groupe de patients ne recevant pas des inhibiteurs de l'ECA, les groupes traités par le valsartan (n = 185) et le placebo (n = 181) présentaient des caractéristiques initiales semblables, comprenant un traitement concomitant avec des diurétiques, de la digoxine et des β-bloquants. En revanche, on a observé une tendance opposée avec l'emploi des β-bloquants. On a observé un bienfait thérapeutique chez les 65 % de patients ne recevant pas de β-bloquants, alors que l'estimation ponctuelle donnait l'avantage au placebo parmi les 35 % de patients traités par des β-bloquants. Cependant, cette tendance défavorable pour le valsartan chez les patients recevant des β-bloquants n'était pas significative, étant donné que les intervalles de confiance à 95 % avaient dépassé le seuil de l'unité et au moment où l'analyse a été présentée pour la première fois, elle était limitée aux patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA.

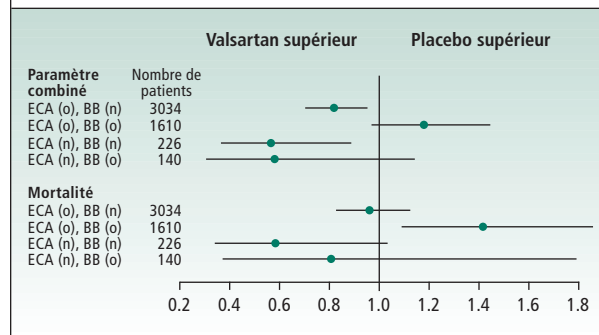
### Nouvelles données provenant de l'analyse des paramètres neurohormonaux par sous-groupes

#### Analyse des paramètres par sous-groupes

De nouvelles données sur l'impact de l'interaction des inhibiteurs de l'ECA et des β-bloquants sur l'effet du valsartan sur la mortalité et la morbidité ont été publiées et ont été présentées aux récentes réunions scientifiques de l'American Heart Association<sup>27</sup>. Dans l'analyse par sous-groupes, les patients ont été groupés selon l'emploi des inhibiteurs de l'ECA et des β-bloquants en 4 sous-groupes :

- Les patients qui ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'ECA ou de β-bloquants [ECA (n) BB (n), n = 115 pour le placebo, n = 112 pour le valsartan
- Les patients qui ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'ECA, mais qui recevaient des β-bloquants [ECA (n) BB (o)], n = 66 pour le placebo, n = 73 pour le valsartan

**Figure 1 : Risque relatif de morbidité et de mortalité par sous-groupes de traitement par un inhibiteur de l'ECA/β-bloquant<sup>21</sup>**

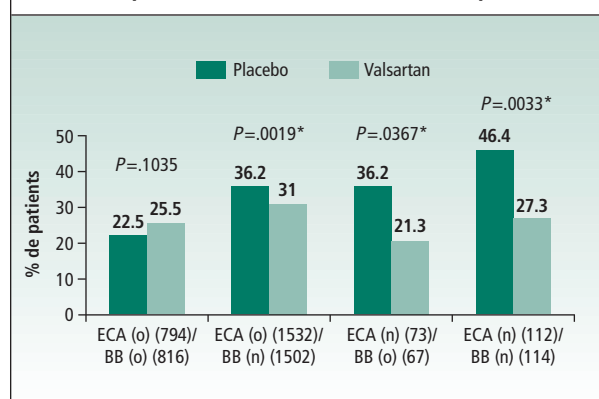


- Les patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA, mais qui ne recevaient pas de β-bloquants [ECA (o) BB (n)], n = 1503 pour le placebo, n = 1535 pour le valsartan

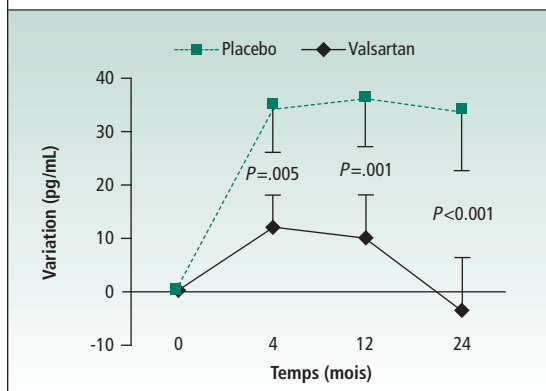
- Les patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA et des β-bloquants [ECA (o) BB (o)], n = 815 pour le placebo, n = 791 pour le valsartan.

Les données relatives aux deux paramètres primaires (mortalité et morbidité et mortalité combinées) ont été groupées selon l'emploi des inhibiteurs de l'ECA et des β-bloquants et sont présentées à la figure 1<sup>22</sup>. Le test global déterminant l'interaction entre le traitement et les quatre sous-groupes était significatif pour la mortalité (p = 0,009) et pour le paramètre combiné représenté par la mortalité et la morbidité (p = 0,001). Le valsartan a réduit significativement le risque de mortalité toutes causes et de morbidité (paramètre combiné) dans les sous-groupes ECA (o) BB (n) (p = 0,002), ECA (n) BB (n) (p = 0,003) et ECA (n) BB (o) (p = 0,037) et a également réduit la mortalité totale chez les 226 patients qui ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'ECA ou de β-bloquants (p = 0,012). Parmi tous les patients qui ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'ECA (n = 366), avec ou sans β-bloquants, la mortalité toutes causes et la morbidité combinées étaient notablement réduites (risque relatif, 0,56, IC à 95 %, 0,39 à 0,81, p = 0,0002). Une tendance à la réduction de la mortalité toutes causes a également été observée (risque relatif, 0,67, IC à 95 %, 0,42 à 1,06). En revanche, l'estimation ponctuelle de la mortalité toutes causes donnait la préférence au placebo chez les 1610 patients recevant des inhibiteurs de l'ECA et des β-bloquants.

**Figure 2 : Morbidité par sous-groupes de traitement par un inhibiteur de l'ECA/β-bloquant**



**Figure 3 : Données sur la norépinéphrine plasmatique**



Les nouvelles données sur l'analyse du paramètre secondaire représenté par la morbidité (décès, événements entraînant la mort subite avec réanimation, hospitalisations pour ICC et besoin d'agents inotropes ou vasodilatateurs en perfusion intraveineuse d'au moins quatre heures en raison d'une aggravation de l'ICC) par sous-groupes sont présentées à la figure 2. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'effet sur la morbidité provenait principalement de la modification du taux d'hospitalisations pour ICC. Comme le montre la figure 2, le valsartan a réduit significativement la morbidité dans tous les sous-groupes, à l'exception des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA et des  $\beta$ -bloquants.

### Données sur les neurohormones

Les données sur les neurohormones issues de l'étude Val-HeFT, qui constitue l'étude de ce type la plus importante jamais menée chez des patients atteints d'ICC, ont été présentées pour la première fois aux réunions scientifiques de l'American Heart Association<sup>23,24</sup>. Les taux plasmatiques de peptides natriurétiques cérébraux (PNC), un indicateur pronostique puissant chez les patients atteints d'ICC<sup>25,26</sup>, ont été surveillés initialement et 4, 12 et 24 mois après la randomisation. Les taux plasmatiques initiaux de PNC étaient similaires dans les groupes placebo ( $178 \pm 5$  pg/mL, n = 2160) et valsartan ( $183 \pm 5$  pg/mL, n = 2145). Le taux initial de PNC permettait de prédire les résultats cliniques. Les courbes de survie tracées à partir du paramètre composé démontraient un écart important entre les patients se situant dans les quatre quartiles des taux de PNC (41, 41-97, 98-238, > 238 pg/mL). Les patients dans le quartile le plus élevé présentaient le taux d'événements le plus élevé. L'effet du valsartan sur les taux plasmatiques de PNC est indiqué au tableau 3 et groupé en fonction du traitement par les inhibiteurs de l'ECA et par les  $\beta$ -bloquants. Dans le groupe placebo, les taux plasmatiques de PNC n'ont pas changé avec le temps. Par opposition, dans le groupe valsartan, les taux plasmatiques de PNC ont baissé avec le temps, quel que soit le traitement, mais l'effet du valsartan était plus prononcé chez les patients ne recevant pas d'inhibiteurs de l'ECA. Ces données indiquent que le traitement par le valsartan réduit le taux plasmatique de PNC, un effet qui concorde avec son effet favorable sur les résultats cliniques.

Les taux plasmatiques de norépinéphrine ont également été mesurés et 3921 patients ont fait l'objet d'une

**Tableau 3 : Données sur les peptides natriurétiques cérébraux plasmatiques<sup>24</sup>**

| Valsartan : Moyenne des variations absolues par rapport aux valeurs initiales |                  |                 |                  |                 |
|---|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|   | ECA(o)<br>BB (o) | ECA(o)<br>BB(n) | ECA(n)<br>BB (o) | ECA(n)<br>BB(n) |
| 4 mois  | -34**            | -34**           | -57**            | -76**           |
| 12 mois   | -22*             | -26*            | -55*             | -57**           |
| 24 mois   | -23*             | -17*            | -56*             | -26*            |
| Placebo   |                  |                 |                  |                 |
|   | ECA(o)<br>BB(o)  | ECA(o)<br>BB(n) | ECA(n)<br>BB (o) | ECA(n)<br>BB(n) |
| 4 mois  | -3               | 1               | 71               | -13             |
| 12 mois   | -8               | 16              | 224              | 2               |
| 24 mois   | 19               | 18              | 131              | 7               |

o = oui, n = non  
\* p < 0,01, \*\* p < 0,01, valsartan vs placebo

évaluation initiale et d'au moins une évaluation subséquente. Comme avec les taux de PNC, les taux initiaux de norépinéphrine étaient comparables entre le groupe placebo ( $472 \pm 368$  pg/mL, moyenne  $\pm$  ÉT) et le groupe valsartan ( $456 \pm 270$  pg/mL). Les taux initiaux permettaient également de prédire la mortalité toutes causes, bien que la séparation des courbes de survie pour les quatre quartiles (< 274, 274-394, 395-572, > 572 pg/mL n'ait pas été aussi frappante que pour les taux de PNC. Les variations des taux plasmatiques de norépinéphrine avec le temps sont illustrées à la figure 3. Dans le groupe placebo, les taux plasmatiques de norépinéphrine ont augmenté régulièrement avec le temps. Dans le groupe valsartan, l'augmentation notée dans le groupe placebo était notablement atténuée. Cet effet était indépendant du traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA ou des  $\beta$ -bloquants. Les données sur la norépinéphrine confirment donc l'effet neurohormonal favorable du traitement avec le valsartan.

### Discussion

Nous vous présentons ci-dessous les principales observations faites dans l'étude Val-HeFT. Chez les patients atteints d'ICC modérément grave, le valsartan a significativement réduit de 13,3 % la mortalité toutes causes et la morbidité combinées. Cet avantage était dû presque exclusivement à une réduction de 27,5 % des hospitalisations pour ICC. Cependant, le valsartan n'a eu aucun effet sur la mortalité toutes causes. Il a également significativement amélioré les signes et symptômes d'ICC, la qualité de vie, la FEVG, et il est bien toléré malgré les doses élevées auxquelles il est administré. Une nouvelle analyse par sous-groupes fait valoir que les avantages du valsartan sur la mortalité et la morbidité combinées étaient plus prononcés chez les patients ne recevant pas d'inhibiteurs de l'ECA ou de  $\beta$ -bloquants, et cet effet bénéfique était plus faible chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, mais pas de  $\beta$ -bloquants. En revanche, il existe une possibilité que le valsartan exerce un effet indésirable sur la mortalité et la morbidité chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de

l'ECA et des  $\beta$ -bloquants. Enfin, le valsartan exerce des effets neurohormonaux favorables en réduisant les taux plasmatiques de PNC et en atténuant l'augmentation des taux plasmatiques de norépinéphrine.

Sur la base des données chez l'animal et des données cliniques antérieures, on a examiné les effets de l'association des inhibiteurs de l'ECA et des ARA sur les résultats cliniques chez des patients atteints d'ICC. Dans un modèle de cochon d'ICC induite par cardiostimulation, le valsartan en association avec un inhibiteur de l'ECA a produit une amélioration plus prononcée de la performance cardiaque, du débit sanguin myocardique et une diminution de l'activation neurohormonale<sup>27,28</sup>. Les patients atteints d'ICC dont l'état s'est détérioré lorsqu'ils étaient sous inhibiteurs de l'ECA présentaient des taux plasmatiques d'Ang II plus élevés que les patients dont l'état était stable<sup>17</sup>. Une étude récente a démontré également que même les doses maximales recommandées d'inhibiteurs de l'ECA (p. ex. 150 mg de captopril) ne préviennent pas complètement la formation d'Ang II induite par l'ECA, mesurée par la réponse vasopressive aux doses croissantes d'angiotensine I<sup>29</sup>. Ces observations indiquent fortement que la production d'Ang II peut persister malgré l'inhibition de l'ECA chez de nombreux patients atteints d'ICC et justifient l'utilisation d'un traitement d'association par un inhibiteur de l'ECA et un ARA. De fait, l'étude pilote RESOLVD a démontré que l'association de candésartan et d'énalapril produit un effet plus prononcé sur la tension artérielle, le remodelage du VG et l'activation neurohormonale que la monothérapie avec l'un ou l'autre de ces médicaments<sup>18</sup>. Par conséquent, les données expérimentales et cliniques sur l'association des inhibiteurs de l'ECA et des ARA concordent avec les résultats actuels de l'étude Val-HeFT.

Les nouvelles données provenant d'une analyse par sous-groupes des paramètres neurohormonaux effectuée dans l'étude Val-HeFT ont contribué à fournir d'autres données mécanistes sur les résultats de l'étude. Bien que seulement un petit nombre de patients dans l'étude Val-HeFT (366 ou 7 %) n'ait pas reçu d'inhibiteurs de l'ECA, en raison probablement de leur intolérance à ces médicaments, l'avantage du valsartan sur la mortalité et la morbidité combinées et sur la mortalité toutes causes chez ces patients était néanmoins assez important, que ces patients aient reçu ou non des  $\beta$ -bloquants. Cette étude démontre donc pour la première fois qu'un ARA est supérieur au placebo pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints d'ICC.

Dans l'étude ELITE-II<sup>15</sup>, un autre ARA, le losartan, ne s'est pas révélé supérieur à l'inhibiteur de l'ECA captopril en ce qui concerne la mortalité toutes causes et la mort subite. Étant donné que cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour tester l'équivalence ou l'absence d'infériorité, on ne pouvait pas exclure que le losartan ait un effet inférieur sur les résultats cliniques à celui du captopril. Certains chercheurs ont également exprimé des craintes au sujet de la dose et de la fréquence posologique du losartan utilisées dans l'étude ELITE-II. Cependant, bien que les résultats de l'étude ELITE II ne puissent absolument pas justifier le remplacement des inhibiteurs de l'ECA par des ARA, les résultats de l'analyse des sous-groupes de traitement mentionnée précédemment dans l'étude Val-HeFT ont rassuré les médecins qui prescrivent des ARA aux

patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de l'ECA, une stratégie couramment utilisée. Cette stratégie est vérifiée formellement dans le groupe de patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de l'ECA dans l'étude CHARM en cours (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*)<sup>30</sup>.

L'interaction néfaste potentielle entre le valsartan, les inhibiteurs de l'ECA et les  $\beta$ -bloquants soulève des préoccupations sur l'innocuité de l'association de trois inhibiteurs des neurohormones. Pour résoudre cette question, plusieurs mécanismes potentiels doivent être pris en considération. Tout d'abord, on doit noter que les analyses de sous-groupes, telles que celle effectuée dans l'étude Val-HeFT, peuvent parfois être trompeuses et doivent donc être interprétées avec prudence<sup>31</sup>. Les interactions indésirables potentielles entre les ARA, les inhibiteurs de l'ECA et les  $\beta$ -bloquants peuvent donc être dues au hasard uniquement. Pour interpréter les résultats de ces analyses, il faut considérer la cohérence externe et interne des données. En ce qui concerne la cohérence interne, il est utile de noter que des interactions semblables pour les trois classes d'agents ont été observées en ce qui concerne la morbidité et la mortalité (figures 1 et 2). En revanche, on n'a noté aucune interaction significative en ce qui concerne la variation du taux plasmatique de norépinéphrine<sup>25</sup>. Il existe des données tout aussi contradictoires sur la cohérence externe. Certains chercheurs ont cité une interaction similaire entre les  $\beta$ -bloquants dans l'étude ELITE-II<sup>14</sup>. Cependant, étant donné qu'un nombre encore plus réduit de patients (22 %) recevaient des  $\beta$ -bloquants et qu'aucun patient ne recevait un traitement de fond par des inhibiteurs de l'ECA dans l'étude ELITE-II, une telle comparaison n'a guère de valeur. En outre, jusqu'à présent aucune préoccupation n'a été exprimée dans l'étude VALIANT (valsartan in acute myocardial infarction trial), dans laquelle les patients sont assignés au captopril, au valsartan et à l'association de ces deux médicaments, et plus de 70 % d'entre eux reçoivent un  $\beta$ -bloquant<sup>32</sup>. D'autres données sur la cohérence externe seront également disponibles lorsque le volet sur la dysfonction systolique de l'étude CHARM regroupant plus de 50 % de patients recevant des  $\beta$ -bloquants sera terminé<sup>30</sup>.

Une deuxième considération concernant les interactions indésirables potentielles des trois classes de médicaments est la plausibilité biologique. La seule explication biologiquement plausible est l'hypothèse qu'une inhibition neurohormonale importante chez les patients atteints d'ICC est néfaste. On a avancé que l'inhibition excessive du système nerveux sympathique, reflétée par la baisse marquée des taux plasmatiques de norépinéphrine, est à la base de l'effet néfaste de la moxonidine dans l'étude MOXCON<sup>33</sup>. Cependant, les données citées au préalable sur la norépinéphrine provenant de l'étude Val-HeFT ne semblent pas appuyer une telle hypothèse, du moins en ce qui concerne l'inhibition du système nerveux sympathique. Cependant, cette question sera peut-être clarifiée lorsque les données sur l'endothéline-1, la rénine et l'aldostérone plasmatiques de l'étude Val-HeFT seront publiées.

### Implications cliniques

- Les données de l'étude Val-HeFT et toutes les données actuellement disponibles appuient l'emploi d'un ARA,

tel que le valsartan, comme alternative aux inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints d'ICC qui ne tolèrent pas ces derniers. Au moment de la publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, la Food and Drug Administration des États-Unis a émis une lettre d'approbation de l'emploi du valsartan dans le traitement de l'ICC chez les patients qui ne reçoivent pas des inhibiteurs de l'ECA.

- Sur la base des résultats de l'étude Val-HeFT, on peut envisager l'association du valsartan et d'un inhibiteur de l'ECA pour réduire la morbidité liée à l'ICC chez les patients qui ne peuvent tolérer les  $\beta$ -bloquants. De même, on peut ajouter le valsartan aux  $\beta$ -bloquants chez les patients qui ne peuvent pas tolérer les inhibiteurs de l'ECA.

- Les recommandations ci-dessus sont fondées en partie sur un sous-groupe d'analyses effectuées dans l'étude Val-HeFT. Elles doivent être confirmées et peuvent faire l'objet de modifications à la lumière d'autres données provenant des études VALIANT et CHARM actuellement en cours.

- Les ARA ne sont généralement pas des alternatives aux inhibiteurs de l'ECA et aux  $\beta$ -bloquants, qui devraient être des traitements de première intention chez les patients qui peuvent les tolérer.

#### Références

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
- Cardiovascular health & services in Ontario: An ICES atlas. Toronto: ICES; 1999:111-122.
- O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:S107-S112.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
- Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol* 1997;273:H1769-H1774.
- Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-493.
- 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;349:747-752.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study—ELITE II. *J Card Fail* 1999;5:146-154.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R 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;355:1582-1587.
- McDonald KM, Mock J, D'Aloia A et al. Bradykinin antagonism inhibits the anti-growth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation* 1995;91:2043-2048.
- Cohn JN, Tognoni C, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999;5:155-160.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D 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;100:1056-1064.
- Tsuyuki RT, Yusuf S, Rouleau JL et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Can J Cardiol* 1997;13:1166-1174.
- Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999;99:2658-2664.
- Cohn JN, Tognoni C, For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
- Cohn JN, Anand IS, Carson P et al. Effect of valsartan on hospitalization rate in Valsartan-Heart Failure Trial (Val-HeFT) (résumé). *Circulation* 2001;104:II-594.
- Anand IS, Latini R, Masson S et al. Attenuation of the increase in plasma norepinephrine by valsartan in the Val-HeFT trial (résumé). *Circulation* 2001;104:II-595.
- Lantini R, Anand IS, Masson S, et al. Sustained decrease in plasma brain natriuretic peptide by valsartan in the Val-HeFT Trial: effect of concomitant ACE inhibitors and beta-blockers at entry (résumé). *Circulation* 2001;104:II-594.
- Staneke B, Frey B, Hulsmann M et al. Prognostic evaluation of neurohormonal plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-442.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-516.
- Krombach RS, Clair MJ, Hendrick JW et al. Angiotensin converting enzyme inhibition, AT1 receptor inhibition, and combination therapy with pacing induced heart failure: effects on left ventricular performance and regional blood flow patterns. *Cardiovasc Res* 1998;38:631-645.
- Spinale FG, de Gasparo M, Whitebread S et al. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997;96:2385-2396.
- Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:844-846.
- Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. ChARM-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999;5:276-282.
- Horton R. From star signs to trial guidelines. *Lancet* 2000;355:1033-1034.
- Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-750.
- Jones CG, Cleland JG. Meeting report—the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:425-431.

### Réunion scientifique à venir

17 au 20 mars 2002

#### 57<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Atlanta, Georgia

Renseignements : Tél. : 301-897-5400

Fax : 301-897-9745

Site web : ACC.org

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.