

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

Le rôle nouveau des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

GORDON MOE, M.D.

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) représente l'approche thérapeutique la mieux établie dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans le cadre de cette approche, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) réduisent la mortalité et la morbidité et ont été le fondement du traitement des patients atteints de dysfonction du ventricule gauche et d'insuffisance cardiaque pendant près de deux décennies. Cependant, des données de plus en plus nombreuses appuient le rôle important d'autres voies que celle de l'IECA responsables de la production de l'angiotensine II. Par conséquent, la production d'angiotensine II persiste malgré l'inhibition de l'IECA, ce qui peut alors expliquer le taux d'événements toujours élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque malgré un traitement par des IECA. Les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (BRA) produisent théoriquement un blocage plus complet de la production d'angiotensine II et ces agents, utilisés seuls ou en association avec des IECA, en bloquant l'angiotensine II de toutes les sources, peuvent être supérieurs aux IECA. L'expérience clinique de l'usage des BRA dans l'insuffisance cardiaque est encore nouvelle. Cet article résume les données de base pertinentes et les données provenant d'études terminées ou en cours sur l'usage des BRA ainsi que sur leurs implications pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

L'insuffisance cardiaque chronique représente un problème de santé publique important dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, l'insuffisance cardiaque est responsable de 40 000 décès et de près de un million d'hospitalisations par an¹. L'une des caractéristiques de l'insuffisance cardiaque est son évolution clinique inexorablement progressive qui se manifeste par des visites aux urgences et des hospitalisations répétées, ainsi que par un taux élevé de mortalité chez les patients atteints^{2,3}. Par conséquent, la mise au point de nouveaux traitements qui modifieront favorablement l'évolution progressive de l'insuffisance cardiaque est d'une grande importance.

Le SRAA et la progression de l'insuffisance cardiaque

Il existe des données convaincantes indiquant que le SRAA joue un rôle essentiel dans la pathogenèse et la progression de l'insuffisance cardiaque. L'un des produits finals du SRAA, l'angiotensine II, est connu pour exercer plusieurs effets délétères sur le système cardio-vasculaire par la stimulation des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AT₁). Ces effets exercés par l'angiotensine II comprennent la vasoconstriction, la rétention hydro-sodée, l'hyperplasie des myocytes et des cellules musculaires lisses, la fibrose de la paroi vasculaire et myocardique, des effets cytotoxiques myocardiques directs, la modification de l'expression des gènes et l'augmentation du taux de l'inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène⁴⁻¹¹. En outre, l'angiotensine II potentialise l'activité d'autres systèmes neurohormonaux tels que le système nerveux sympathique, la vasopressine arginine, l'aldostérone et l'endothéline^{4,12,13} qui peuvent tous exercer certains des effets délétères décrits ci-dessus. Enfin, un taux accru d'angiotensine II peut stimuler la formation de radicaux de l'oxygène et donc exacerber le stress oxydatif¹⁴. Un taux accru de radicaux libres de l'oxygène accélère la consommation de monoxyde d'azote (NO)¹⁵, alors qu'en même temps, le NO peut être réduit en raison de la décomposition accrue de la bradykinine avec la perte consécutive de ses effets contre-régulateurs bénéfiques⁴. Ces effets de l'angiotensine II produisent avec le temps un remodelage cardiaque défavorable caractérisé par une dilatation et une hypertrophie du ventricule gauche (VG) ainsi que des changements dans la configuration de la chambre, tous ces effets prédisposant à la progression de la dysfonction du VG et au phénotype d'insuffisance cardiaque.

Division de cardiologie

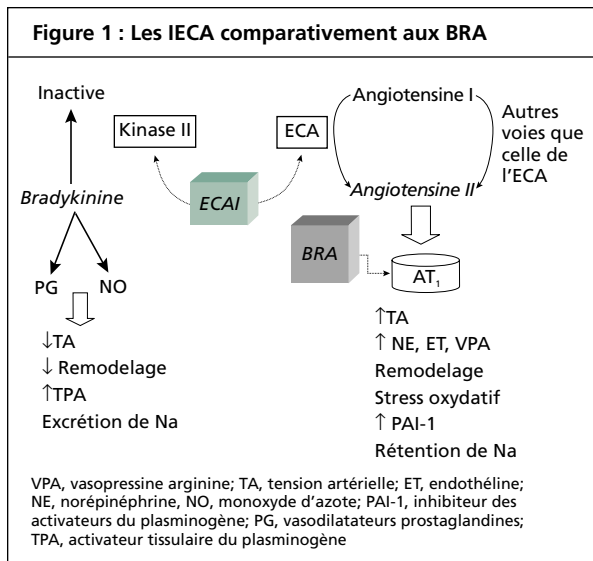
Beth L. Abramson, M.D.
Wayne Batchelor, M.D.
Warren Cantor, M.D.
Luigi Casella, M.D.
Robert J. Chisholm, M.D.
Paul Dorian, M.D.
David Fitchett, M.D.
Michael R. Freeman, M.D.
Shaun Goodman, M.D.
Anthony F. Graham, M.D.
Robert J. Howard, M.D.
Stuart J. Hutchison, M.D.
Victoria Korley, M.D.
Anatoly Langer,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

St. Michael's Hospital
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.

S M H
ST. MICHAEL'S HOSPITAL





L'inhibition du SRAA : Justification du blocage des récepteurs de l'angiotensine dans l'insuffisance cardiaque

Les IECA ont été le fondement du traitement des patients atteints de dysfonction du VG et d'insuffisance cardiaque pendant près de deux décennies. On a démontré les avantages des IECA chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde (IM)^{16,17} et chez les patients atteints de dysfonction du VG, aussi bien ceux qui sont asymptomatiques que ceux présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque¹⁸⁻²⁰. Dans ces populations de patients, les avantages du traitement comprennent l'amélioration de la fonction du VG, le soulagement des symptômes, la réduction des hospitalisations et l'amélioration de la survie. Une grande majorité de ces avantages peuvent être liés à la capacité des IECA à retarder le remodelage du VG²¹.

En outre du blocage de la formation de l'angiotensine II par la voie de l'ECA, les IECA préviennent également la dégradation de la bradykinine, qui en elle-même ou par la libération de NO, exerce des effets vasodilatateurs et antitrophiques (figure 1). De fait, les données provenant de modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque ont attribué les effets bénéfiques hémodynamiques et contre le remodelage des IECA à un taux accru de bradykinine^{22,23}. En revanche, on a également avancé que l'augmentation du taux de bradykinine était responsable des effets indésirables fréquents des IECA, tels que la toux et l'œdème angioneurotique²⁴.

Malgré leur rôle établi dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les IECA n'ont pas complètement résolu le problème : les patients souffrent d'épisodes symptomatiques graves persistants ou récurrents et le taux de mortalité demeure élevé. Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque, les taux plasmatiques d'angiotensine II retournent au niveau d'avant le traitement ou demeurent toujours élevés malgré l'inhibition de l'ECA et ce phénomène est associé à la détérioration clinique ou à l'absence de réponse au traitement²⁵. De fait, une étude actuelle a démontré chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque que même les doses maximales recommandées d'IECA (p. ex. 150 mg de captopril) n'empêchent pas complètement la formation d'angiotensine II par la voie de l'ECA, comme le montrent les mesures de la réponse vasopressive aux doses croissantes d'angiotensine I²⁶. On peut expliquer ces phénomènes par la présence de voies enzymatiques fon-

ctionnelles autres que celle de l'ECA capables de catalyser la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II²⁷. Comme le montre la figure 1, ces enzymes comprennent la chymase du cœur humain, la cathepsine G et la trypsine. Étant donné que les IECA ne semblent pas offrir une protection complète contre les effets délétères de l'angiotensine II, les BRA, en bloquant les récepteurs de l'AT₁, qui sont à l'origine de presque tous les effets nuisibles connus de l'angiotensine II, peuvent offrir des avantages par rapport aux IECA. En revanche, étant donné que les BRA ne préviennent pas la décomposition de la bradykinine, ils peuvent être moins efficaces que les IECA, du moins en ce qui concerne leurs effets contre le remodelage du VG, même si les BRA peuvent ne pas produire les effets indésirables des IECA provoqués par la bradykinine.

Les BRA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Le fondement théorique de l'usage des BRA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est appuyé par les nouvelles données relatives à des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Des études initiales à court terme comparant les BRA (principalement le losartan) à un placebo ont démontré que les BRA sont bien tolérés et exercent des effets hémodynamiques bénéfiques mais semblent avoir un faible avantage sur les paramètres de substitution tels que la tolérance à l'effort et l'activation neurohormonale lorsqu'on les compare aux IECA²⁸⁻³¹. Seule une étude a signalé qu'un BRA avait des effets bénéfiques sur la tolérance à l'effort comparativement au placebo³². Dans l'étude STRETCH menée auprès de 844 patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant des symptômes des classes fonctionnelles II et III de la New York Heart Association (NYHA), le BRA, le candésartan cilexétel, a produit une amélioration dépendante de la dose de la durée de l'effort et du score du Dyspnea Fatigue Index comparativement au placebo. Nous ne savons pas exactement si cet effet hémodynamique d'une plus longue durée se traduira par une réduction des événements cliniques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et cela doit être confirmé dans des études de grande envergure. Cependant, à l'exception de l'analyse de populations de patients ou de sous-groupes spécifiques provenant d'études importantes, il est fort peu probable que d'autres données comparant les BRA à un placebo en l'absence de traitement de fond à l'aide d'IECA seront publiées.

Les BRA sont-ils plus efficaces que les IECA pour améliorer les résultats cliniques dans l'insuffisance cardiaque?

Jusqu'à présent, il n'existe qu'une seule étude qui a comparé directement l'effet d'un BRA et d'un IECA sur des paramètres cliniques rigoureux tels que la mortalité totale. L'étude ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study) était une étude multicentrique, multinationale, randomisée, à double insu comparant le losartan (50 mg par jour) avec le captopril (150 mg par jour) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique du ventricule gauche³³. Plus de 3000 patients ont été recrutés dans 289 centres dans 46 pays. L'objectif principal de l'étude ELITE II était de vérifier l'hypothèse selon laquelle le losartan est supérieur au captopril pour réduire la mortalité totale.

Les résultats de l'étude ELITE-II ont été publiés dans un numéro précédent de *Cardiologie – Actualités scientifiques*. On n'a noté aucune différence significative dans la mortalité toutes causes entre les groupes captopril (15,9 %) et losartan (17,7 %, p = 0,16). On n'a observé aucune différence dans la

mort subite, la mort due à l'insuffisance cardiaque, l'IM, l'accident cérébro-vasculaire ou la mort non cardio-vasculaire entre les deux groupes. L'analyse des sous-groupes spécifiés à l'avance, comprenant l'âge, le sexe, la classe fonctionnelle de la NYHA et la fraction d'éjection, n'indique pas qu'un sous-groupe en particulier a bénéficié dans une plus ou moins grande mesure de l'un ou l'autre des médicaments. En ce qui concerne les paramètres secondaires et combinés, on n'a pas noté de différence significative dans l'incidence de la mort subite ou de l'arrêt cardiaque ayant fait l'objet d'une réanimation entre les groupes captopril et losartan, bien qu'il semble qu'il y ait une tendance en faveur du captopril. On n'a pas noté de différence significative dans les hospitalisations toutes causes et dans les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, IM, accident cérébro-vasculaire ou ischémie cérébrale transitoire. En outre, on n'a pas observé de différence significative dans le paramètre combiné représenté par la mortalité toutes causes et les hospitalisations toutes causes. Enfin, les événements liés à l'insuffisance cardiaque, comprenant l'hospitalisation, la mort ou l'arrêt des médicaments, étaient similaires dans les deux groupes. La tolérabilité était significativement supérieure avec le losartan. Un plus grand nombre de patients recevant le captopril a arrêté le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable. L'incidence de la toux était également significativement inférieure dans le groupe losartan.

L'unique conclusion rigoureuse que l'on peut tirer de l'étude ELITE-II est que le losartan à la dose utilisée dans l'étude n'est pas supérieur au captopril. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour vérifier l'équivalence des deux médicaments et ne prouve donc pas que le losartan et le captopril offrent la même efficacité. Une crainte émise fréquemment au sujet de l'étude est que la dose de losartan était peut-être trop faible, sous-estimant ainsi les avantages réels du losartan. Cependant, les études hémodynamiques examinées plus haut ne semblent pas appuyer cette notion²⁹. Par conséquent, l'étude ELITE-II n'a que partiellement clarifié le rôle des BRA pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'association des BRA et des IECA améliore-t-elle les résultats cliniques dans l'insuffisance cardiaque?

Comme nous l'avons vu précédemment, la production d'angiotensine II peut persister malgré l'inhibition de l'IECA chez de nombreux patients atteints d'insuffisance cardiaque, alors que les BRA peuvent ne pas augmenter les taux de bradykinine comme les IECA. Sur la base de ces considérations, une approche thérapeutique théoriquement attrayante serait donc de combiner un IECA à un BRA. Deux études pilotes ont exploré pour la première fois le potentiel thérapeutique de cette approche. Dans une étude hémodynamique, le BRA valsartan a eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux bénéfiques et additionnels chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui prenaient déjà des IECA, y compris une dose de lisinopril administrée le matin de l'étude hémodynamique pour assurer une inhibition soutenue de l'IECA³⁴. L'étude pilote RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) a comparé les effets d'un BRA le candésartan, d'un IECA l'énalapril et leur association dans une cohorte de 768 patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique³⁵. Le principal objectif était de comparer les effets des différents régimes sur la performance à l'effort, la fonction ventriculaire, la qualité de vie, les neurohormones et la tolérabilité. Un deuxième objectif était de déterminer la dose optimale de candésartan. Les princi-

pales observations étaient l'absence de différence significative entre les traitements en ce qui concerne la tolérance à l'effort, la classe fonctionnelle de la NYHA ou la qualité de vie. Cependant, on notera que l'association de candésartan et d'énalapril a réduit la tension artérielle dans une plus grande mesure que la monothérapie à l'aide du candésartan ou de l'énalapril et a empêché l'augmentation du volume du VG notée avec les deux monothérapies. Le traitement d'association avait également des effets favorables sur les paramètres neurohormonaux, avec des réductions observées dans les taux plasmatiques de peptides natriurétiques et d'aldostérone. Cependant, on a noté une tendance à un plus grand nombre d'événements cliniques dans les groupes recevant le candésartan ou l'association médicamenteuse comparativement au groupe recevant l'énalapril, mais l'étude n'était pas conçue pour évaluer les résultats cliniques. Cependant, les résultats des deux études pilotes ont fourni une justification solide pour la réalisation des études de grande envergure suivantes.

L'étude Val-HeFT

L'étude Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) visait à vérifier l'hypothèse selon laquelle le BRA valsartan entraîne une amélioration supplémentaire des résultats cliniques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui sont traités à l'aide d'IECA. Cinq mille dix patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique et présentant une fraction d'éjection du VG inférieure à 40 % ainsi qu'une dilatation de la cavité du VG ont été recrutés dans 300 centres dans 16 pays. Tous les patients devaient recevoir une dose optimale d'un IECA. Les patients ont été répartis au hasard dans un groupe recevant un placebo ou dans un groupe recevant du valsartan, à raison de 160 mg deux fois par jour (2 à 4 fois la dose utilisée dans l'hypertension). Deux paramètres primaires ont été spécifiés à l'avance : le délai écoulé jusqu'à la mort et le délai écoulé jusqu'au premier événement morbide qui comprenait la mort, les événements entraînant la mort subite avec réanimation, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la nécessité d'administrer des agents inotropes ou vasodilatateurs intraveineux en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les paramètres secondaires comprenaient les changements par rapport aux valeurs de départ dans la classe fonctionnelle de la NYHA, les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, la fraction d'éjection du VG, le diamètre interne diastolique du VG, les scores applicables à la qualité de vie et les paramètres neurohormonaux.

Les résultats de l'étude Val-HeFT ont été publiés dans un numéro récent de *Cardiologie – Actualités scientifiques*. Les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les données démographiques. Le rapport entre les hommes et les femmes était d'environ 4:1 et 90 % des patients étaient de race blanche. L'étiologie ischémique constituait 57 % des patients et la majorité des symptômes étaient de la classe II (62 %) et de la classe III (36 %) de la NYHA. Quarante-vingt-cinq pour cent des patients recevaient un traitement à l'aide de diurétiques, 67 % prenaient de la digitale, 35 % recevaient des bêta-bloquants et 93 % recevaient des IECA aux doses recommandées dans les lignes directrices actuelles. La dose moyenne du médicament à l'étude était de 254 mg par jour. Les données sur les paramètres primaires et les paramètres clés secondaires sont indiquées au tableau 1. La mortalité toutes causes était semblable pour les deux groupes de traitement. Cependant, le groupe traité à l'aide du valsartan présentait une réduction significative de 13 % de la mortalité toutes causes et de la morbidité combinées. La réduction de ce paramètre pri-

Tableau 1 : Paramètres de l'étude Val-HeFT				
Paramètres primaires	Valsartan n=2511	Placebo n=2499	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur p
Mortalité toutes causes	494 (19,7 %)	484 (19,4 %)	1,02 (0,9, 1,15)	0,8
Mortalité toutes causes + Morbidité	723 (28,8 %)	801 (32,1 %)	0,87 (0,79, 0,96)	0,009
Paramètres secondaires	Valsartan n=2511	Placebo n=2499	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur p
Hospitalisation pour Insuffisance cardiaque	349 (13,9 %)	463 (18,5 %)	0,73 (0,63, 0,83)	0,00001

naire combiné s'expliquait principalement par une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Comme cela est démontré dans le tableau 1, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites de 28 % dans le groupe valsartan et cette réduction était hautement significative. Les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, la qualité de vie et la fraction d'éjection du VG étaient tous améliorés par le valsartan sans effets indésirables excessifs. Dans l'analyse des sous-groupes spécifiés à l'avance, les estimations ponctuelles démontraient une tendance favorable pour le valsartan pour la plupart des sous-groupes, ce qui indique que le valsartan offre un avantage thérapeutique en ce qui concerne le paramètre combiné, quel que soit l'âge, le sexe, la fraction d'éjection du VG ou l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Cependant, pour les 7 % de patients qui ne prenaient pas des IECA, les avantages offerts par le valsartan étaient supérieurs à ceux offerts aux patients qui prenaient des IECA (ce n'est pas une analyse du sous-groupe spécifié à l'avance).

En revanche, on a observé la tendance opposée avec l'usage des bêta-bloquants. On a noté un avantage thérapeutique chez 65 % des patients non traités avec des bêta-bloquants, alors que l'estimation ponctuelle favorisait le placebo chez les 35 % des patients traités avec des bêta-bloquants. Cependant, cette tendance défavorable pour le valsartan chez les patients prenant des bêta-bloquants n'était pas significative étant donné que les intervalles de confiance à 95 % dépassaient l'unité et n'étaient présents que chez les patients prenant des IECA.

L'étude Val-HeFT était une étude bien conçue et après ELITE-II, la deuxième étude la plus importante sur les BRA dans l'insuffisance cardiaque. Val-HeFT a démontré qu'un BRA tel que le valsartan est un traitement bien toléré et efficace pour réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (taux de mortalité annuel avec le placebo de 9 %) recevant déjà un traitement optimal comprenant des IECA. L'effet bénéfique sur les résultats cliniques est accompagné d'améliorations concurrentes et constantes des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de la qualité de vie et de la fraction d'éjection du VG. La réponse différentielle du petit nombre de patients (35 %) qui recevaient des bêta-bloquants et ne manifestaient pas les effets bénéfiques observés dans le programme global est particulièrement intéressante et permet d'émettre des hypothèses. De fait, les constatations intéressantes de l'étude Val-HeFT soulignent l'importance de la troisième étude en cours sur les BRA, l'étude CHARM.

Les études CHARM et SPICE

Bien qu'on les rencontre fréquemment dans la pratique clinique³⁶, les patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fonction systolique est préservée n'ont pas été étudiés systématiquement. Actuellement, leur traitement est toujours en grande partie empirique³⁷. De même, les cliniciens voient souvent des patients atteints d'insuffisance cardiaque qui sont intolérants aux IECA. Ces patients ne peuvent donc pas bénéficier des avantages de ces médicaments. Actuellement, il n'existe pas encore d'études de grande envergure (y compris l'étude ELITE-II) qui ont documenté l'équivalence de l'effet des BRA et des IECA sur les résultats cliniques dans l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, la substitution d'un IECA par un BRA chez les patients qui sont intolérants aux IECA n'est pas fondée sur des données qui ont fait l'objet d'un commun accord.

SPICE

L'étude pilote SPICE (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme inhibitors) visait à évaluer les effets du BRA le candésartan cilexétel chez les patients intolérants aux IECA³⁸. Dans le registre SPICE³⁹, 9580 patients dont la fraction d'éjection du VG était < 35 % ont été recrutés dans 105 centres de 8 pays entre 1996 et 1997. Neuf pour cent des patients ont cessé de prendre des IECA en raison de leur intolérance à ces médicaments se manifestant par la toux, l'insuffisance rénale ou l'hypotension. Dans l'étude SPICE³⁸, 270 patients intolérants aux IECA ont été randomisés selon un rapport de 2:1 au candésartan (4, 8 ou 16 mg) ou à un placebo. L'âge médian était 67 ans et 71 % présentaient une insuffisance cardiaque due à une coronaropathie. Le pourcentage de patients de la classe fonctionnelle II de la NYHA était de 54 %, alors que 41 % appartenaient à la classe III. L'intolérance se manifestait par la toux, l'hypotension et la dysfonction rénale chez 67 %, 15 % et 11 % des patients, respectivement. Le paramètre primaire de l'étude pilote était la tolérabilité, alors que les paramètres secondaires comprenaient l'innocuité, les événements cliniques, l'indice fonctionnel et la qualité de vie.

Dans l'ensemble, le candésartan cilexétel a été bien toléré. Le traitement assigné a été poursuivi jusqu'à 12 semaines chez 82,7 % des patients recevant le candésartan, comparativement à 86,6 % des patients recevant le placebo (différence non significative). Les résultats de l'étude SPICE indiquent que les patients qui sont intolérants aux IECA peuvent tolérer le traitement avec le candésartan cilexétel et appuient les résultats d'autres

Figure 2 : Caractéristiques des patients

	Val-HeFT	CHARM (volet de l'étude 006)
Classe de la NYHA (%)		
II	62	24
III	36	73
IV	1,7	3
FE (%)	27	28
Âge (années)	62	64
Sexe masculin (%)	80	79
Digoxine (%)	67	58
Bêta-bloquant (%)	34	55
Spironolactone (%)	2	17
Diurétiques (%)	85	90

études sur les BRA chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque qui sont intolérants aux IECA.

CHARM

L'étude CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) est une étude de grande envergure qui définira les avantages cliniques du BRA le candésartan cilexétel chez une vaste gamme de patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique. CHARM est unique car c'est la première étude de grande envergure à évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fonction systolique est préservée (en plus de ceux dont la fraction d'éjection du VG est réduite) ainsi que des patients qui sont intolérants aux IECA. Cette étude recrutera environ 7450 patients de 26 pays et consistera en trois études cliniques intégrées portant sur différents groupes de patients :

- Les patients dont la fraction d'éjection du VG est réduite ($\leq 40\%$) et intolérants aux IECA (volet de l'étude 003)
- Les patients dont la fraction d'éjection du VG est $\leq 40\%$ et traités avec des IECA (traitement d'association) (volet de l'étude 006)
- Les patients dont la fonction du VG est préservée (fraction d'éjection du VG $> 40\%$) (volet de l'étude 007)

Dans chaque volet de l'étude, les patients seront randomisés à un traitement avec le candésartan cilexétel ou avec un placebo. Le principal objectif de chacune des trois études est d'examiner les effets sur le paramètre combiné de la mortalité cardio-vasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le programme est conçu de telle façon que les trois études peuvent être combinées pour évaluer l'effet du candésartan cilexétel sur la mortalité toutes causes. L'étude CHARM permettra donc de répondre à la question de savoir si le candésartan peut répondre aux besoins d'un traitement amélioré dans différents sous-groupes de patients atteints d'insuffisance cardiaque et, nous l'espérons, peut surmonter certaines limites des traitements actuellement offerts. L'étude CHARM peut également répondre à certaines des questions auxquelles l'étude Val-HeFT n'a pas répondu ou qu'elle n'a pas soulevées. Une comparaison préliminaire des caractéristiques des patients dans les études Val-HeFT et CHARM est présentée à la figure 2. Il est probable que l'étude CHARM portera sur une population de patients atteints d'insuffisance cardiaque plus grave et sur un plus grand nombre de patients recevant des bêta-

bloquants et de la spironolactone, reflétant plus précisément la pratique actuelle.

L'étude CHARM sera la plus grande investigation menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le premier patient a été recruté en mars 1999. Le recrutement a été effectué plus rapidement que prévu et est actuellement terminé pour les volets 006 et 007 de l'étude. Le suivi moyen sera de 2,5 ans. On prévoit que la randomisation pour le programme entier sera terminée en 2001, l'étude se terminera au troisième quart de 2002 et les résultats seront publiés au deuxième quart de 2003.

Conclusion

Le rôle des BRA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est de plus en plus reconnu à mesure qu'un nombre croissant de données sont publiées. Jusqu'à présent, les études indiquent que ces agents sont au moins aussi efficaces que les IECA pour améliorer l'hémodynamique et les symptômes de l'insuffisance cardiaque et qu'ils sont beaucoup mieux tolérés que les IECA. Cependant, des études de grande envergure ont indiqué que certains BRA, tels que le losartan, ne sont pas plus efficaces que les IECA pour améliorer la mortalité. L'utilisation combinée des BRA et des IECA est théoriquement attrayante et semble produire d'autres effets bénéfiques sur l'hémodynamique et le remodelage cardiaque, ainsi que sur le soulagement des symptômes, tout en réduisant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sans toutefois offrir d'avantages sur la mortalité totale. Nous espérons que l'étude actuelle CHARM répondra à la question de la mortalité totale et cardio-vasculaire, démontrera l'existence d'interactions avec d'autres formes de blocage neurohormonal et contribuera à optimiser le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fonction systolique est préservée ainsi que de ceux qui sont intolérants aux IECA.

Références

1. Branuwal E. Heart Failure. In: Fauci AS et al, réd. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 4^e éd. New York, 1998:1287-1298.
2. Cowie MR, Mostend A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
3. 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:S107-12.
4. Cody RJ. The integrated effects of angiotensin II. *Am J Cardiol* 1997;79:9-11.
5. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S3-10.
6. Baker KM, Aceto JF. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 259:H610-8.
7. Schorb W, Booz GW, Dostal DE, Conrad KM, Chang KC, Baker KM. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993;72:1245-1254.
8. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT₁ receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-423.
9. Fernandez-alfonso MS, Ganten D, Paul M. Mechanisms of cardiac growth. The role of the renin-angiotensin system. *Basic Res Cardiol* 1992;87:173-81.
10. Crawford DC, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II induces fibronectin expression associated with cardiac fibrosis in the rat. *Circ Res* 1994;74:727-739.
11. Vaughn DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.

12. Dietz R, Waas W, Susselbeck T, Willenbrock R, Osterziel KJ. Improvement in cardiac function by angiotensin converting enzyme inhibition. Sites of action. *Circulation* 1993;87:108-116.
13. Jilma B, Krejcy K, Dirnberger E et al. Effects of angiotensin II infusion at pressor and suppressor doses of endothelin-1 plasma levels in healthy men. *Life Sci* 1997;60:1859-66.
14. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
15. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993;79:9-11.
16. 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 (the SAVE investigators). *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
17. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity in survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:82108.
18. Les chercheurs de l'étude SOLVD. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
19. Les chercheurs de l'étude SOLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
20. 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.
21. Greenberg B, Quinones MA, Koililai C et al au nom des chercheurs de l'étude SOLVD. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-81.
22. Barbe F, Su JB, Guyene TT, Crozatier B, Menard J, Hittinger L. Bradykinin pathway is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1996;270:H1985-92.
23. McDonald KM, Mock J, D'Aloia A et al. Bradykinin antagonism inhibits the antigrowth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation* 1993;88:1602-9.
24. Fox AJ, Laloo UG, Belvisi MG, Bernareggi M, Chung KF, Barnes PJ. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med* 1996;2:814-817.
25. 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.
26. 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.
27. Balcells E, Meng QC, Johnson WH, 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:H1769-74.
28. Gottlieb S, Dickstein K, Fleck E et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602-9.
29. Crozier I, Ikram H, Awan N et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995;91:691-7.
30. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-435.
31. Lang RM, Elkayam U, Yellin LG et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-991.
32. Riegger GA, Bouzo H, Petr R et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with Candesartan cilexetil. Symptom, tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH). *Circulation* 1999;100:2224-2230.
33. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
34. 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 inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999;99:2658-2664.
35. 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.
36. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subject with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
37. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiological perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-1574.
38. Granger CB, Ertl G, Kuch J et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 2000;139:609-17.
39. Bart BA, Ertl G, Kuch J et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic function. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. *Eur Heart J* 1999;20:1182-1190.

Réunions scientifiques à venir

4-8 mars 2001

17^e conférence annuelle sur les maladies cardio-vasculaires

Lake Louise, AB

Personne ressource : Resource Center
Tél. : 301-897-2694
Fax : 301-897-9745
Courriel : resource@acc.org

18-21 mars, 2001

50^e réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Orlando, FL

Personne ressource : American College of Cardiology,
9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD
20814,
Tél. : 301-897-5400
Fax : 301-897-9745

31 mars - 1 avril 2001

Toronto Vascular Imaging and Interpretation

Toronto, ON

Personne ressource : Dr. Bernice Capusten
Tél. : (403)-343-6172
Fax : (403)-342-1088
Courriel : capusten@telusplanet.net

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

AstraZeneca Canada Inc.