

François Gueyffier
 Florence Noël-Baron
 Service
 de pharmacologie
 clinique,
 Faculté de Médecine
 Laennec, CIC 201,
 Inserm-CHU de Lyon

Mots clés :
 insuffisance
 cardiaque, système
 rénine-angiotensine,
 IEC, sartan

Quelques années après leur mise sur le marché

La première partie de cette méta-analyse (*Médecine*, septembre 2007) concernait les indications des IEC et sartans en l'absence d'insuffisance cardiaque, objet de cette seconde partie. L'insuffisance cardiaque, pathologie fréquente et grave, constitue l'évolution terminale de la plupart des pathologies cardiaques, première cause d'hospitalisation du sujet âgé. La maladie coronaire et l'hypertension artérielle en sont responsables au premier rang. Une récente étude menée en France par un réseau de médecins sentinelles en estime la prévalence à 11,5 % chez les plus de 60 ans consultant les médecins généralistes [1]. Une extrapolation à la population générale l'estime à 2,2 % [2]. Cette pathologie se décline selon deux modalités : elle entraîne d'une part une altération majeure de la qualité de vie, en relation avec une gêne fonctionnelle importante, des traitements lourds, des hospitalisations fréquentes (voir au *tableau 1*, la classification internationale NYHA chiffrant le handicap) ; d'autre part, elle demeure marquée par une mortalité importante, de l'ordre de 50 % à 5 ans après sa découverte, malgré l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse.

IEC et sartans : méta-analyse 2007

Deuxième partie : traitement de l'insuffisance cardiaque

Historiquement, le premier objectif thérapeutique a été de réduire les symptômes, dyspnée et œdèmes, avec des traitements utilisés de manière empirique et consensuelle. Les premières armes médicamenteuses étaient les digitaliques, puis les diurétiques, enfin les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Les bêtabloquants étaient alors contre-indiqués, puisque associés à des cas de décompensation de l'insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la survie n'a pas pu être appréhendée en dehors des essais cliniques, les IEC ayant été les premiers à subir le test de validation (réfutation selon Popper) de leur aptitude à prolonger la survie des insuffisants cardiaques sévères, en 1987 [3-5]. Il a fallu attendre 1996 pour la première démonstration qu'un traitement bêtabloquant, jusque-là contre-indiqué, diminue la mortalité [6].

Depuis, d'autres molécules agissant sur le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) ont été

évaluées : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (famille des sartans) et les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone et éplérénone). Leur place respective dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) est discutée dans cet article, à la lumière des résultats des essais cliniques disponibles.

IEC : la classe thérapeutique de référence

Le traitement de première ligne, quel que soit le stade de l'IC

L'essai CONSENSUS [7] est l'étude pionnière qui a montré la supériorité des IEC sur le placebo, avec une réduction du risque relatif de mortalité de 40 % à 6 mois ($p = 0,02$). Cet essai était cependant

Tableau 1. Classification NYHA du handicap causé par l'insuffisance cardiaque.

Classe I	Aucune limitation des activités physiques Ni dyspnée ni fatigue lors des activités de la vie courante
Classe II	Limitation modérée des activités physiques Gêne lors des activités physiques importantes Pas de gêne au repos
Classe III	Limitation franche des activités physiques Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante Pas de gêne au repos
Classe IV	Incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans une gêne importante Gêne au repos

condamnable sur le plan éthique puisque l'inclusion d'un patient, au dernier stade de l'insuffisance cardiaque (donc essoufflé au repos !), imposait à l'investigateur de lui refuser même en cas d'aggravation la prescription d'un IEC, pourtant couramment utilisés pour la maîtrise de tels symptômes. Depuis, de multiples essais multicentriques, en double insu contre placebo, ont démontré que les IEC réduisaient significativement la mortalité totale chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive et une atteinte de la fraction d'éjection, quelles que soient la classe NYHA, la présence d'une symptomatologie ou les antécédents d'infarctus du myocarde [8] (essai SOLVD pour les stades II et III, essai SAVE pour le post-infarctus).

L'ensemble de ces données fournit l'argument le plus fort pour l'utilisation systématique des IEC chez des patients présentant une ICC avec atteinte de la fraction d'éjection (*tableau 5*). Leur synthèse a fait émerger une hypothèse nouvelle alors, de réduction du risque d'infarctus du myocarde (RR = 0,80) [0,64-0,99] ; $p = 0,04$ [5], à l'origine du lancement de l'étude HOPE [9], confortée depuis par l'observation d'une diminution du risque de récurrence d'infarctus (RR = 0,80) [0,69-0,94] ; $p = 0,0057$ [8].

Le principal effet secondaire, survenant chez 5 à 20 % des patients, et qui représente environ 30 à 65 % des causes d'arrêt de traitement [10], est la toux. Il s'agit d'une toux sèche, irritative, indépendante de la dose, et qui disparaît quelques jours après l'arrêt du traitement. Elle est directement liée à l'inhibition de l'enzyme de conversion, responsable de l'accumulation de bradykinine (*figure 1*).

Quelle molécule choisir et quelle posologie ?

Parmi l'ensemble de ces molécules, l'énalapril bénéficie du meilleur niveau de preuve, avec une démonstration de son effet sur la mortalité totale dans au moins une étude isolée, avec un bénéfice en méta-analyse estimé à 0,78 en risque relatif (IC 95 %, [0,67-0,91] ; $p < 0,01$). Cela en fait la molécule de choix en première intention. La *figure 2* montre les résultats des évaluations des autres molécules. Les doses à utiliser sont celles étudiées dans les essais cliniques

randomisés décrits. La dose optimale doit être atteinte progressivement. À titre indicatif, la dose à prescrire pour l'énalapril est de 20 mg/j en 1 ou 2 prises. Il n'est pas démontré d'efficacité supérieure sur la mortalité si des doses supérieures à celles testées sont utilisées [11]. Les autres molécules, leur dosage et les posologies recommandées sont répertoriés dans le *tableau 2*.

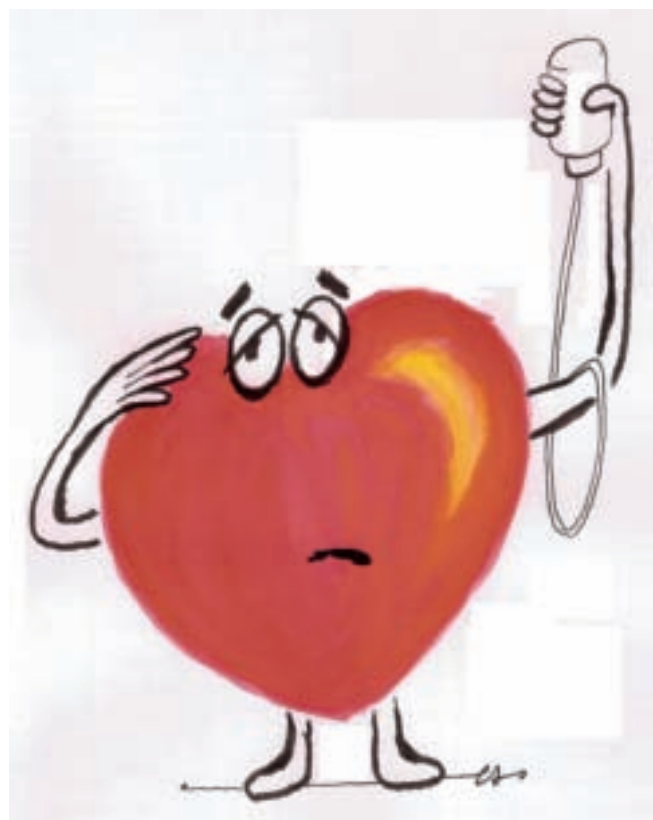
Quelle est la place des autres antagonistes du système rénine-angiotensine ?

D'autres molécules intervenant sur ce système, avec divers points d'action, ont été développées. Il s'agit des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou sartans) et des antagonistes de l'aldostérone.

Une place limitée pour les sartans malgré leur bonne tolérance

Une bonne tolérance qui s'explique

Leur découverte suit l'identification d'un phénomène d'échappement aux IEC, par la production parallèle d'angiotensine II. Une action spécifique sur les récepteurs de l'angiotensine II permet d'en bloquer les effets physiologiques (vasoconstriction, stimulation de la production d'aldostérone, régulation de l'homéostasie hydrosodée) [12] sans que cet effet soit réduit à l'augmentation de la production d'angiotensine II. Puisqu'ils n'altèrent pas le fonctionnement de l'enzyme de conversion, ils s'affranchissent du principal effet indésirable des IEC, la toux. Notons que la majoration des taux



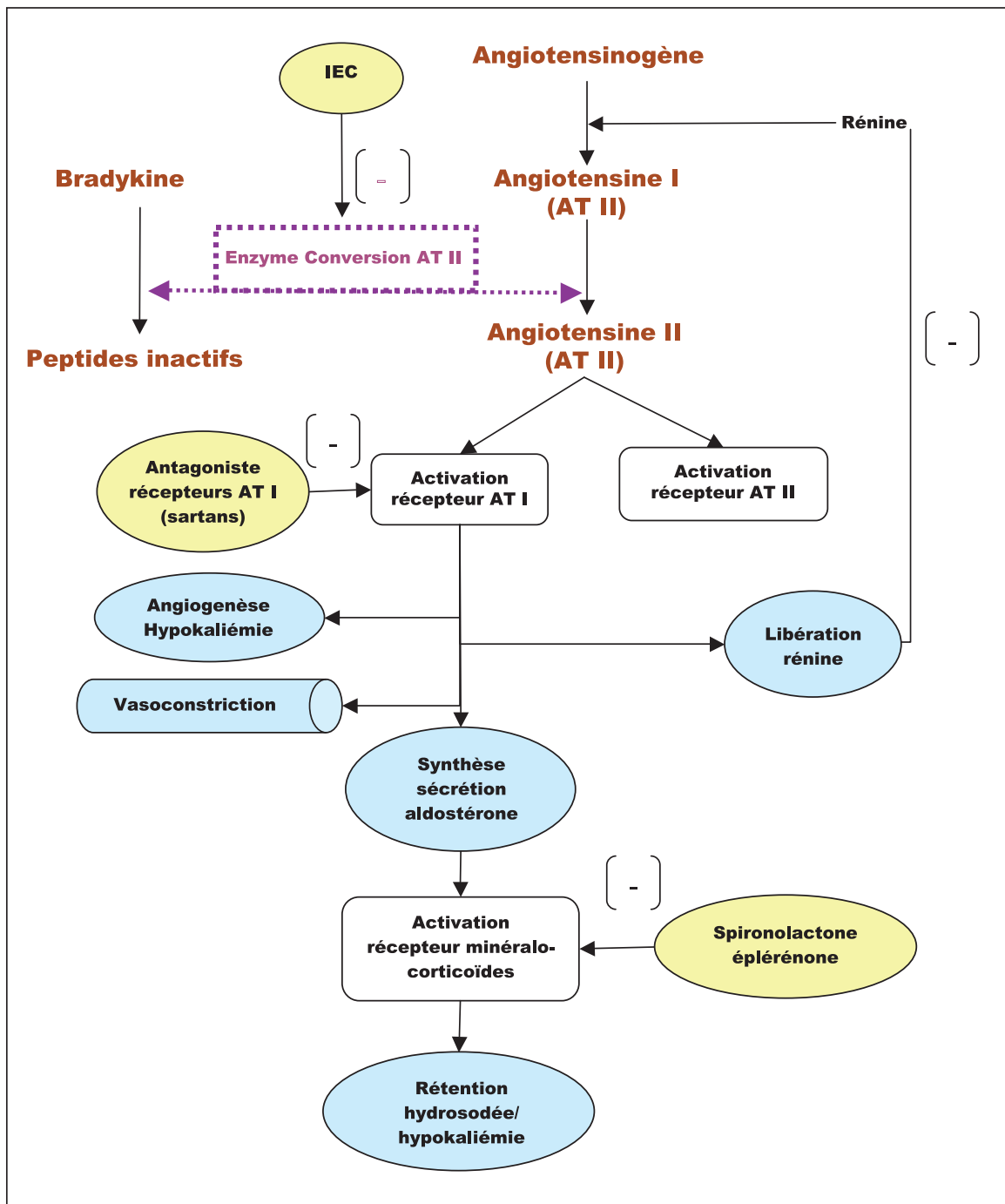


Figure 1. Molécules agissant sur le système Rénine Angiotensine Aldostérone.

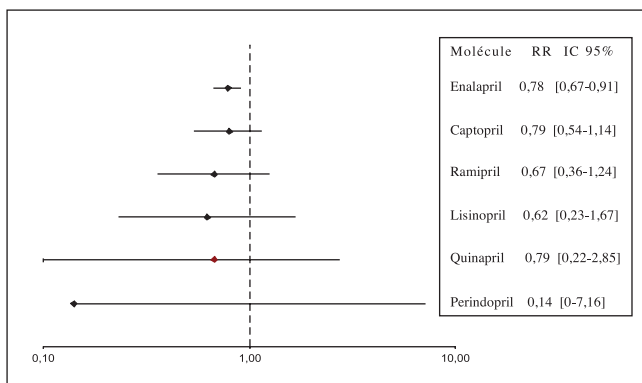


Figure 2. Effet des IEC sur la mortalité totale.

circulants d'angiotensine II entraîne la stimulation d'autres récepteurs, qui expliqueraient des effets différents des IEC, notamment en termes de protection cérébrale [13].

Une prescription bien étayée en cas d'intolérance aux IEC

La synthèse des résultats des essais cliniques des sartans dans l'insuffisance cardiaque montre que, contre placebo, la réduction de la mortalité totale atteint juste la signification statistique, quel que soit le degré de l'insuffisance cardiaque, ou le niveau du risque d'infarctus du myocarde [14] : RR = 0,83 (0,69-1 ; p = 0,05). La comparaison directe au traitement IEC suggère une tendance, non significative, en faveur des IEC, avec 3 à 5 % de risque de décès supplémentaire sous sartan.

Tableau 2. IEC disponibles en France, indiquées dans le traitement de l'ICC et posologie (d'après [9] et [19]).

Dénomination commune internationale	dose	Nombre de prise par jour	Coût/jour molécule princeps
Captopril	75 à 150 mg/jour	3 prises	0,35 à 1,84 €
Cilazapril	1 à 2,5 mg/jour	1 prise	0,69 €
Enalapril	20 mg par jour	1 ou 2 prises	0,48 à 0,95 €
Fosinopril	10 à 20 mg	1 prise	0,61 à 0,76 €
Lisinopril	5 à 20 mg/jour	1 prise	0,80 €
Perindopril	4 mg/jour	1 prise	0,68 à 1,86 €
Quinapril	10 à 20 mg/jour	2 prises	0,26 à 1,40 €
Ramipril	5 à 10 mg/jour	2 prises	0,55 à 1,16 €
Trandolapril	2 à 4 mg/jour	1 prise	0,21 à 1,37 €

Tableau 3. Sartans : molécules indiquées dans l'IC et/ou en post-infarctus.

Dénomination commune internationale	Dose initiale	Dose max	Nombre de prise	Coût/jour molécule princeps
Candesartan	4 mg/j	32 mg/j	En une prise	0,87 €
Valsartan	20 mg/j	160 mg/j	En deux prises	0,86 €

Tableau 4. Synthèse des essais cliniques/méta analyse sur les IEC, sartans et ARAlI et critères de jugement.

	Mortalité totale RR ; IC95 %	Hospitalisation pour ICC	Survenue d'un IDM, mortel ou non
IEC versus placebo (Garg 1995)	0,77 ; [0,67-0,88]	0,65* ; [0,57-0,75] p < 0,001 (* Mortalité ou Hospitalisation pour ICC)	0,80 ; [0,64-0,99] p = 0,04
IEC versus placebo dans IDM (Flather, 2000)	0,74 ; [0,66-0,83] p < 0,0001	0,67 ; [0,61-0,74] p < 0,0001	0,80 ; [0,69-0,94] p = 0,0075
Sartans versus placebo (sans IEC) (Lee, 2004)	0,83 ; [0,69-1,00] p = 0,048	0,64 ; [0,53-0,78] p < 0,001	Non disponible
Sartans versus placebo en association à un IEC (Lee, 2004)	0,97 ; [0,87-1,08] p = 0,60	0,77 ; [0,69-0,87] p < 0,001	Non disponible
Sartans versus IEC (Lee, 2004)	1,06 ; [0,90-1,26], p = 0,7	0,95 ; [0,80-1,13], p = 0,58	Non disponible
Spironolactone versus placebo en association à un IEC (RALES)	0,70 ; [0,60-0,82] p < 0,001	0,70 ; [0,59-0,82] p < 0,001	Non disponible
Epleronone versus placebo en association avec un IEC (EPHESUS) Après IDM	0,85 ; [0,75-0,96]	0,85 [0,74-0,99] p = 0,03	0,99 (NS)

Leur utilisation en première intention n'est donc pas justifiée, en comparaison avec le bénéfice obtenu par l'utilisation des IEC. Les données des essais cliniques permettent de **justifier leur prescription en deuxième intention, mais seulement pour les patients intolérants aux IEC**. Il s'agit des résultats de l'essai CHARM alternative [15], qui a évalué le candesartan chez 2 028 patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (classe II

à IV et FEVG \leq 40 %) intolérants aux IEC. La mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour ICC ont été réduites de manière significative pour le groupe candesartan comparativement au groupe placebo : RR = 0,77 [0,67-0,89 ; p = 0,004]. Cependant, la diminution observée de la mortalité totale (critère secondaire), n'a pas atteint le seuil de signification statistique habituel : RR = 0,87 [0,74-1,03 ; p = 0,11].

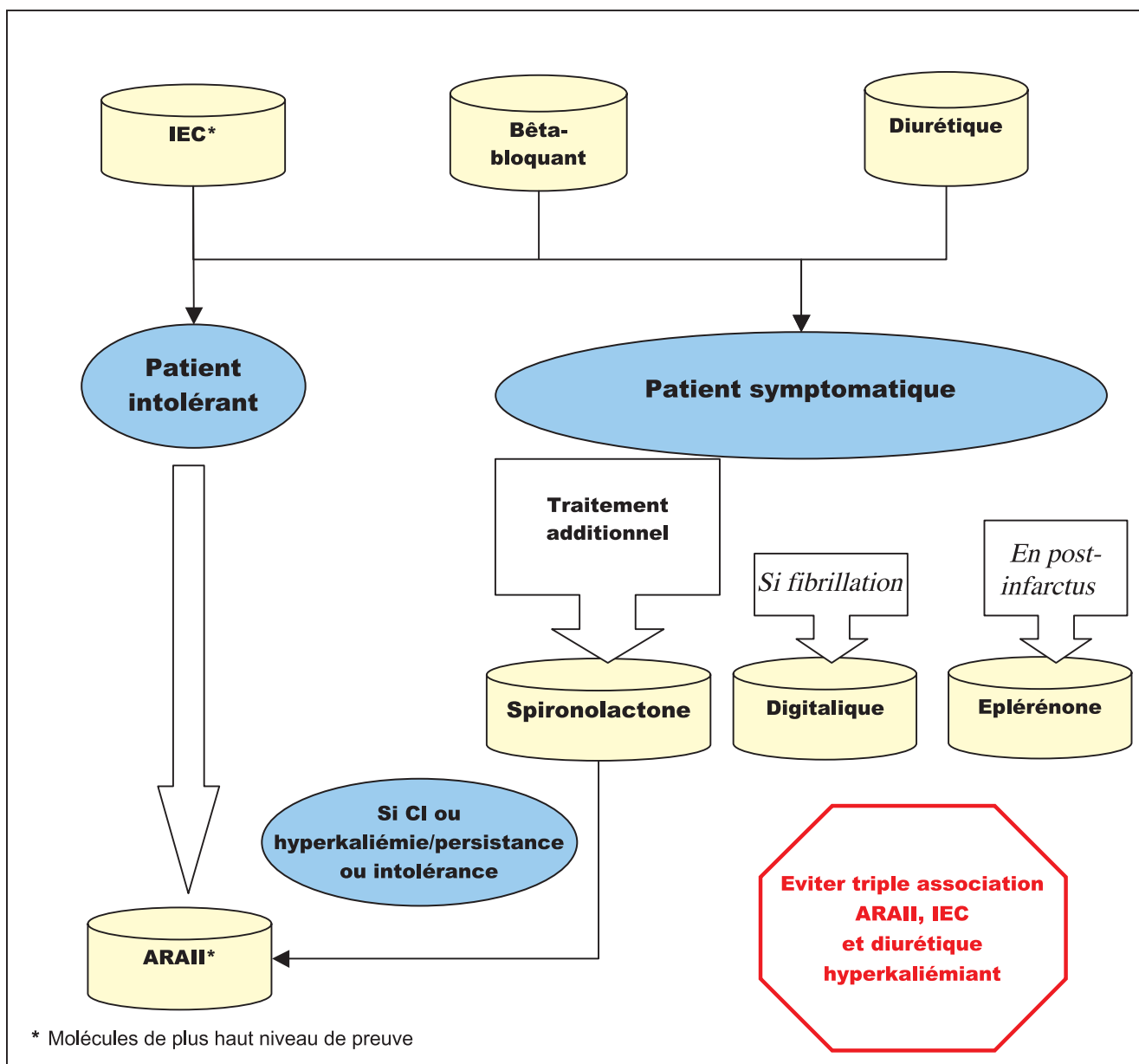


Figure 3. Traitement pharmacologique de l'IC.

Que faire en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique sévère malgré des IEC bien tolérés ?

Lorsque le traitement IEC, renforcé par les diurétiques et bêtabloquants, s'avère insuffisant pour maîtriser les symptômes, se pose la question d'un blocage plus complet du SRAA, avec une alternative : l'ajout d'un sartan ou d'un anti-aldostérone.

Un bénéfice modeste pour les sartans

L'ajout d'un sartan a été évalué dans l'étude CHARM added [16], chez des patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique (stade III, IV), avec une FEV diminuée (< 40 %). Les résultats montrent une diminution significative du risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour ICC de 15 % : RR = 0,85 IC 95 % [0,75-0,96], p = 0,011. Cependant, le bénéfice observé en terme de mortalité totale n'atteint pas le seuil de signification statistique habituel (RR = 0,89 [0,77-1,02] p = 0,086).

Un bénéfice incontestable pour les anti-aldostérones

Chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA III et IV, FEV < 35 %), en addition à un traitement optimal (IEC, diurétique et digoxine) qui ne comportait à l'époque encore pas de bêtabloquant, l'étude RALES [17] a comparé la spironolactone au placebo. Les résultats montrent une réduction significative de la **mortalité de 30 %** dans le groupe spironolactone par rapport au groupe placebo (IC à 95 % : 0,60 à 0,82, p < 0,001). Par comparaison indirecte, ce résultat n'est pas atteint dans les essais d'évaluation des sartans en complément d'un traitement initial. Il n'existe pas à notre connaissance d'essai clinique comparant directement la spironolactone à un sartan, mais ces données incitent à privilégier la spironolactone si l'ajout d'une molécule au régime initial s'avère nécessaire, même si ce bénéfice a été observé en l'absence d'un traitement bêtabloquant. La spironolactone pose le problème de la tolérance hormonale au long cours, avec gynécomastie ou mastodynie dans 10 % des cas. L'éplérénone a été développé comme

candidat de remplacement. La seule étude disponible a comparé au placebo l'administration précoce d'éplérénone après IDM compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche

symptomatique (étude EPHESUS) [18]. Les résultats montrent une réduction significative de la mortalité toutes causes de 15 % (RR = 0,85 ; 0,75-0,96 ; p < 0,008).

Références :

1. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron AJ, Flahault A, Hanslik T. Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network. *Rev Med Interne*. 2005;26(11):845-50.
2. Pousset F, Isnard R, Komajda M. Heart failure: public health's problem. *Rev Med Interne*. 2005;26(11):843-4. Epub 2005 Sep 27.
3. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *CONSENSUS I*. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
4. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 1. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
6. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
7. 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(23):1429-35.
8. Flather MD, Yusuf S. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
10. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL. 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(4):609-17.
11. de Gevigney G, Fol S, Delahaye F. Données physiopathologiques et implications thérapeutiques au cours de l'insuffisance cardiaque gauche. *Rev Med Interne*. 2005;26(11):874-83.
12. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
13. Fournier A, Achard JM, Boutitie F, Mazouz H, Mansour J, Oprisiu R, Fernandez L, Messerli F. Is the angiotensin II Type 2 receptor cerebroprotective? *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:182-9.
14. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis : angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):693-704.
15. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
17. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palenski J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
18. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
19. Dictionnaire Vidal électronique. Monographies par molécule. Consulté le 26/02/2007.

En résumé, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▶ Les IEC constituent la classe thérapeutique de référence, traitement de première ligne, quel que soit le stade de l'insuffisance cardiaque.
- ▶ Il n'y a pas d'argument pour l'utilisation en première intention, des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II.
- ▶ En seconde intention, chez les patients demeurant symptomatiques, la prescription d'antagonistes de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone après infarctus) est associée à un bénéfice net sur la mortalité totale.