

L'étude HEAAL : deux posologies d'ARA2 dans l'insuffisance cardiaque



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) a montré qu'une posologie de 150 mg/j de losartan est supérieure à une posologie de 50 mg/j pour améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque et une intolérance aux IEC.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque

Le premier essai thérapeutique ayant montré qu'un traitement pharmacologique peut diminuer la mortalité

dans l'insuffisance cardiaque date de 1987 et avait évalué l'effet d'un IEC. Dans les années qui ont suivi, plusieurs études d'évaluation des IEC sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique à différents stades évolutifs ont été publiées. Leur méta-analyse publiée en 1995 a montré que chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche systolique symptomatique ou non, les IEC permettent :

- une réduction significative de la mortalité totale de 23 % (IC 95 % : 12-33 ; $p < 0,001$),
- une réduction significative du risque combiné de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35 % (IC 95 % : 26-43 ; $p < 0,001$).

Ces effets bénéfiques ont semblé d'autant plus importants que la fraction d'éjection ventriculaire gauche était altérée.

La réduction de mortalité était principalement due à une diminution de la mortalité par progression de l'insuffisance cardiaque (risque relatif : 0,69 ; IC 95 % : 0,58-0,83), sans réduction du risque de mort subite (risque relatif : 0,91 ; IC 95 % : 0,73-1,12) et du risque d'IDM fatal (risque relatif : 0,82 ; IC 95 % : 0,60-1,11).

Un travail complémentaire, publié en 2000, a rapporté l'effet bénéfique des IEC dans le post-infarctus du myo-

carde chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Dans ce travail, il a été démontré que les IEC permettent :

- une réduction significative de 26 % de la mortalité totale (risque relatif : 0,74 ; IC 95 % : 0,66-0,83),
- une réduction significative de 27 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (risque relatif : 0,73 ; IC 95 % : 0,63-0,85),
- une réduction significative de 20 % du risque de réinfarctus du myocarde (risque relatif : 0,80 ; IC 95 % : 0,69-0,94).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 dans l'insuffisance cardiaque

Le premier antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) disponible a été commercialisé en France en 1995. D'emblée, il a fait l'objet d'un programme de développement clinique, comprenant notamment un essai thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque (l'étude ELITE 1). Par la suite, de nombreux ARA2 ont été évalués chez des insuffisants cardiaques chroniques dans des études importantes : contre placebo dans l'étude CHARM Alternative chez des patients ne tolérant pas les IEC ; en sus des IEC dans les études VAL-HeFT, CHARM Added et VALIANT (cette dernière étude ayant été conduite dans le post-infarctus

tus du myocarde précoce compliqué de dysfonction ventriculaire gauche); contre un IEC dans les études ELITE 1 et 2 et VALIANT. D'autres évaluations ont été réalisées dans des essais de taille plus réduite.

Une méta-analyse publiée en 2004 et regroupant les données de 24 essais ayant inclus 38 080 insuffisants cardiaques recevant des ARA2 a montré que :

- dans les évaluations contre placebo, les ARA2 permettent de réduire la mortalité totale (risque relatif à 0,83) et l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR: 0,64),
- dans les évaluations contre les IEC, les ARA2 ne sont pas supérieurs pour réduire la mortalité totale (RR: 1,06), et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR: 0,95),
- lors de l'association à un IEC, les ARA2 ne réduisent pas la mortalité totale (RR: 0,97), mais diminuent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR: 0,77).

A cela, deux données doivent être ajoutées :

- lorsque l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est prescrite précocement

après un infarctus du myocarde associé à une insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche (étude VALIANT), il n'y a pas de bénéfice clinique, mais des effets indésirables notables,

- l'étude ELITE 2, comparant le losartan à 50 mg/j au captopril à 150 mg/j, a été un essai négatif en ce sens qu'il n'a pas démontré l'hypothèse qu'il évaluait, c'est-à-dire une supériorité de l'ARA2 sur l'IEC. Au terme de cet essai, il a été envisagé que la posologie du losartan avait été trop faible pour permettre d'objectiver un effet bénéfique. Cette réflexion a conduit à initier un nouvel essai thérapeutique, l'étude HEAAL, afin d'évaluer comparativement le losartan à 50 mg/j contre le losartan à 150 mg/j chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et une intolérance aux IEC.

L'étude HEAAL

L'étude HEAAL est un essai thérapeutique, multicentrique, international, conduit en double aveugle. Il a enrôlé 3 846 patients âgés en moyenne de 66 ans et ayant une insuffisance car-

diaque de stade NYHA II à IV avec une fraction d'éjection ≤ 40 %. Le critère primaire évalué était la mortalité totale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Au terme d'un suivi médian de 4,7 ans, l'incidence des événements du critère primaire a été de 43 % dans le groupe ayant reçu la posologie de 150 mg/j et de 46 % dans celui ayant reçu le losartan à 50 mg/j, soit une réduction significative du risque de 10 % ($p = 0,027$). Ce bénéfice a été essentiellement obtenu par une diminution significative de 13 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque alors que la diminution de 6 % de la mortalité totale n'était pas significative (**tableau I**). Il a aussi été mis en évidence une diminution significative des hospitalisations pour une raison cardiovasculaire.

Il y a eu plus d'effets indésirables à type d'altération de la fonction rénale, d'hypotension et d'hyperkaliémie dans le groupe ayant reçu la posologie de 150 mg/j que dans celui ayant reçu celle de 50 mg/j, sans que la différence entre les groupes n'ait atteint la significativité.

	Losartan 150 mg (n = 1921)		Losartan 50 mg (n = 1913)		Risque relatif	IC : 95 %	Valeur de p
	Nombre avec un événement	Taux pour 100 patients-année	Nombre avec un événement	Taux pour 100 patients-année			
Décès toutes causes ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	828	11,1	889	12,4	0,90	0,82-0,99	0,027
Décès toutes causes ou hospitalisation pour une raison cardiovasculaire	1 037	15,6	1 085	17,0	0,92	0,65-1,01	0,068
Décès toutes causes	635	7,6	665	8,2	0,94	0,84-1,04	0,24
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	450	6,0	503	7,0	0,87	0,76-0,98	0,025
Hospitalisation pour une raison cardiovasculaire	762	11,5	826	12,9	0,89	0,81-0,98	0,023

TABEAU I : Résultats principaux de l'étude HEAAL.

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2009

Insuffisance cardiaque

Synthèse

Dans les principales études ayant évalué des ARA2 dans l'insuffisance cardiaque, la posologie utilisée était élevée: 32 mg/j de candésartan dans le programme CHARM et 320 mg/j de valsartan dans les études Val-HeFT et VALIANT, soit deux fois la posologie maximale préconisée dans l'hypertension artérielle.

Le losartan a été évalué comparativement aux IEC dans l'insuffisance cardiaque du sujet âgé (études ELITE 1 et 2) et dans le post-infarctus dans l'étude OPTIMAAL et la posologie utilisée était de 50 mg/j. Ces études n'avaient pas mis en évidence de supériorité du losartan par rapport aux IEC et ils ont donc été qualifiés de négatifs. Leur méthode n'avait pas, par ailleurs, permis de tester l'hypothèse d'équivalence, ce qui fait que dans plusieurs pays, dont la France, il n'y a pas eu d'indication donnée au losartan dans l'insuffisance cardiaque.

L'étude HEAAL, en montrant que le losartan à 150 mg/j est supérieur au losartan à 50 mg/j pour améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque, permet d'envisager l'utilisation de cette molécule et à cette posologie dans l'insuffisance cardiaque, même s'il peut être considéré que le losartan à 50 mg/j n'est pas plus efficace que le placebo. Reste à savoir si une demande

d'enregistrement sera déposée, la molécule devant être générique dans quelques mois. Reste aussi à savoir comment une agence d'enregistrement interprétera les données d'une étude comparative de ce type.

Quoi qu'il en soit, cette étude conforte la proposition d'utiliser des posologies élevées d'ARA2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, posologies au moins égales au double de ce qui est usuellement proposé dans l'hypertension artérielle.

En pratique

Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, parmi les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les IEC sont le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque.

La place des ARA2 se situe dans un contexte résumé comme suit:

- dans tous les cas, la posologie des IEC doit être la plus proche possible de celle validée dans les essais cliniques tant qu'elle est bien tolérée,
- les ARA2, seuls ou en association, doivent eux aussi être utilisés à posologies élevées,
- les ARA2 doivent être utilisés à la place des IEC lorsque ceux-ci sont mal tolérés,
- les ARA2 peuvent être utilisés en association aux IEC chez les patients

restant symptomatiques et en stade II, voire III, mais, dans les stades IV, c'est la spironolactone qui doit être associée aux IEC. Cette classe thérapeutique doit être préférée aux ARA2 chez les patients en stade III, car un bénéfice ample et précoce a été mis en évidence en termes de réduction de la mortalité totale dans l'étude RALES, – dès qu'il y a association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine et/ou une posologie élevée d'ARA2 ou d'IEC, la surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être régulière. La triple association IEC-ARA 2 et antialdostérone est à éviter du fait de son risque rénal.

Bibliographie

LEE VC, RHEW DC, DYLAN M. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 693-704.

KONSTAM MA, NEATON JD, DICKSTEIN K. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009; 374: 1840-8.

Conflits d'intérêts (honoraires pour communications et/ou consultant): Laboratoires Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.