

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

Système rénine-angiotensine-aldostérone : comment associer les médicaments ?

RÉSUMÉ : Les études récentes ont clairement démontré la nécessité d'inhiber le mieux possible le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette inhibition passe par la prescription de doses maximales tolérables d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC). En cas d'intolérance vraie aux IEC, on pourra les substituer par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), également à doses maximales tolérables, en choisissant de préférence le candésartan.

L'étape suivante sera d'associer aux IEC soit un ARAII, soit un inhibiteur de l'aldostérone. Le choix entre ces deux types d'association se basera surtout sur la gravité des patients. Les inhibiteurs de l'aldostérone semblent être le choix idéal pour les patients les plus sévères. Bien entendu, la thérapeutique optimale comprendra également des bêtabloquants aux doses maximales tolérables et des diurétiques de l'anse aux doses minimales nécessaires pour contrôler les signes de rétention hydro-sodée.



→ P. DE GROOTE

Service de Cardiologie,
Pôle cardiovasculaire et pulmonaire,
Hôpital Cardiologique, CHRU, LILLE.

Le traitement de tout patient présentant une insuffisance cardiaque de type systolique doit comprendre au minimum, sauf contre-indication, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un bêtabloquant, thérapeutique qui doit être prescrite aux doses maximales tolérables. Les résultats de l'étude CHARM-Added [1] et ceux, tout récemment, de l'étude EMPHASIS-HF [2] ont démontré l'intérêt d'assurer une inhibition neuro-hormonale complète, en associant à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) soit un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), soit un inhibiteur de l'aldostérone.

Contre-indication à un IEC

La seule contre-indication absolue est l'angio-œdème neurotonique déclenché par la prise d'un IEC. Dans cette situa-

tion, l'IEC doit être remplacé par un ARAII. Les autres contre-indications aux IEC sont relatives, mais peuvent parfois nécessiter leur arrêt définitif. Il s'agit surtout des réactions allergiques cutanées et de la toux. Dans ces deux cas, il faut s'assurer d'une vraie relation entre la prise de l'IEC et les effets secondaires. Tout particulièrement en ce qui concerne la toux, car il n'est pas rare de constater sa persistance après le remplacement d'un IEC par un ARAII. A l'opposé, la situation fonctionnelle d'un patient présentant une vraie toux aux IEC peut être considérablement améliorée après son remplacement par un ARAII.

Dans la mesure du possible, le traitement par IEC doit être privilégié en raison des nombreuses études positives avec cette classe thérapeutique dans de nombreuses situations cliniques : insuffisance cardiaque systolique avancée ou non, post-infarctus, patients à risque vas-

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

culaire. Il n'en n'est pas de même avec les ARAII où, dans la dysfonction systolique du VG par exemple, certaines molécules n'ont pas démontré soit une équivalence aux IEC (losartan) [3-4], soit une supériorité (valsartan) [5-6]. Seul le candésartan a démontré que son association avec un IEC était supérieure à la monothérapie (Etude CHARM-Added) [1].

Les autres effets secondaires sont communs aux deux classes thérapeutiques. Il s'agit de l'hyperkaliémie et de l'aggravation de la fonction rénale. Dans ces cas, un ARAII peut remplacer l'IEC, en sachant toutefois que ces effets secondaires peuvent aussi apparaître avec l'ARAI.

Association IEC-ARAI

Les résultats de l'étude CHARM-Added nous poussent à associer du candésartan à un IEC [1]. En effet, dans cette étude, l'adjonction du candésartan à une dose maximale tolérable d'un IEC a permis d'obtenir une réduction significative de l'objectif principal de l'étude (mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 15 % (HR: 0,85 [0,75-0,96]; $p = 0,01$). Dans cette étude, le candésartan a permis également de diminuer significativement la mortalité cardiaque ($p = 0,029$) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p = 0,014$). La moyenne d'âge dans l'étude était de 64 ans, la majorité des patients était en classe III de la NYHA (73 %), la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était de $28 \pm 7,5$ %, 62 % de la population avaient une cardiopathie ischémique et 55 % recevaient un traitement par bêtabloquants.

Les doses prescrites d'IEC ont été correctes sans pour autant être maximales. En effet, la dose moyenne d'énalapril était de 16,8 mg/j, celle du lisinopril de 17,7 mg/j et celle du ramipril de 6,8 mg/j. Dans l'étude SOLVD-treatment [7], la dose d'énalapril était de 16,6 mg/j; dans

AIRE [8], la dose de ramipril était proche de 8 mg/j et dans l'étude ATLAS [9], celle du lisinopril était de 33 mg/j dans le groupe fortes doses. Dans CHARM-Added, la dose moyenne de candésartan était de 24 mg/j. La tension artérielle était aux alentours de 125/75 mmHg. Malgré cette association, la tolérance tensionnelle était bonne avec cependant une baisse de près de 5 mmHg de la tension artérielle systolique, équivalente dans les deux groupes candésartan et placebo. Il y avait un peu plus d'arrêts en raison d'une hypotension artérielle dans le groupe candésartan (4,5 %) que dans le groupe placebo (3,1 %; $p = 0,08$). En revanche, les arrêts pour majoration de la créatinine étaient significativement plus fréquents avec le candésartan (7,8 % vs 4,1 %; $p = 0,0001$), ainsi que pour l'hyperkaliémie (3,4 % vs 0,7 %; $p < 0,0001$). Dans cette étude, 17 % des patients recevaient un traitement par spironolactone, avec quatre fois plus d'hyperkaliémie sous candésartan (4 % vs 1 %). Cette étude a clairement démontré l'intérêt d'associer aux IEC du candésartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique systolique.

Dans la dysfonction systolique post-infarctus, l'étude VALIANT [6] n'a pas permis de démontrer que l'association valsartan-captopril était supérieure à la monothérapie soit d'IEC, soit d'ARAI. De même, dans l'étude VAL-HeFT [5], chez des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, dont 96 % prenaient des IEC, l'adjonction de valsartan n'a pas permis de diminuer la mortalité. En revanche, le critère combiné (comprenant mortalité totale, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque et traitement intraveineux pour insuffisance cardiaque) était significativement diminué de 13 % ($p = 0,009$), sans aucun effet sur la mortalité totale, mais une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Devant ces résultats, il semble logique de privilégier le candésartan au valsar-

tan lorsqu'une association à un IEC est envisagée.

Place des anti-aldostérogène

1. Etude RALES

L'étude RALES est la première étude importante ayant démontré l'importance de l'inhibition de l'aldostérogène dans l'insuffisance cardiaque [10]. La population de cette étude était plus sévère que celle de l'étude CHARM-Added puisque tous les patients devaient avoir un épisode en classe IV de la NYHA dans les 6 mois précédant leur inclusion, et devaient être en classe III ou IV de la NYHA au moment de l'inclusion avec une FEVG ≤ 35 %. La créatininémie devait être inférieure à 25 mg/L et la kaliémie à 5 mEq/L. La période d'inclusion s'étendait de 1995 à 1996, expliquant le faible taux de prescription de bêtabloquants (10 %). L'objectif principal de l'étude était la mortalité totale. La dose moyenne de spironolactone prescrite était de 26 mg.

La spironolactone a diminué de manière significative la mortalité totale de 30 % (35 % vs 45 %; $p < 0,001$), mais également les hospitalisations cardiovasculaires, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mort subite. Dans cette étude, la tolérance de la spironolactone était bonne, avec peu de cas d'hyperkaliémie menaçante et peu d'insuffisance rénale. Nous savons bien entendu qu'en pratique clinique, chez des patients plus âgés, la situation est différente et le risque d'hyperkaliémie menaçante ou mortelle important.

Il est donc fondamental de réaliser une éducation précise du patient et de sa famille, ainsi qu'une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie pour éviter ces complications. Il faudra être particulièrement vigilant en cas de déshydratation (fièvre, troubles digestifs, canicule) et ne pas hésiter à effectuer un contrôle biologique et

éventuellement réduire les posologies des médicaments. Ces précautions s'appliquent également en cas d'association IEC-ARAI.

2. Etudes EPHESUS

L'étude EPHESUS a évalué l'effet de l'éplérénone, inhibiteur spécifique du récepteur de l'aldostérone, chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque [11]. La FEVG devait être inférieure à 40 % avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque sauf chez le patient diabétique. Comme dans l'étude RALES, la créatininémie devait être inférieure à 25 mg/L et la kaliémie à 5 mEq/L. Les objectifs principaux de l'étude étaient la mortalité totale et le critère combiné mortalité cardiovasculaire et hospitalisation cardiovasculaire. L'âge moyen était de 64 ans, la FEVG de 33 %, 86 % des patients recevaient des IEC et 75 % des bêtabloquants.

L'éplérénone a diminué significativement la mortalité totale de 15 % (16,7 % vs 14,4 % ; $p = 0,008$) et de 13 % le critère combiné (30 % vs 26,7 % ; $p = 0,002$). L'éplérénone a diminué également la mort subite et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les hyperkaliémies menaçantes survenaient chez 5,5 % des patients sous éplérénone et chez 3,9 % sous placebo, mais l'incidence a augmenté à 10,1 % sous éplérénone et à 5,9 % chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 mL/min.

3. Etude EMPHASIS-HF

L'étude EMPHASIS-HF a également évalué l'éplérénone, mais chez des patients en insuffisance cardiaque systolique [2]. Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 55 ans, sous traitement médical optimal, en classe II de la NYHA avec une FEVG ≤ 30 % (ou une FEVG comprise entre 30 et 35 %, avec un QRS > 130 ms) et une hospitalisation

pour une raison cardiovasculaire dans les 6 mois précédant l'inclusion ou, en l'absence d'hospitalisation, une élévation des taux de peptides natriurétiques (BNP ≥ 250 pg/mL ou Nt-pro-BNP ≥ 500 pg/mL chez l'homme et 750 pg/mL chez la femme). La kaliémie devait être inférieure à 5 mmol/L et la clairance de la créatinine > 30 mL/min/1,73 m².

L'objectif principal de l'étude était la baisse de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude a été arrêtée prématurément, après un suivi de 21 mois, en raison d'un bénéfice significatif de l'éplérénone par rapport au placebo. La majorité des patients avait une FEVG < 30 % et une hospitalisation récente pour une cause cardiovasculaire. En effet, moins de 4 % de la population avaient une FEVG comprise entre 30 et 39 %, avec des QRS larges ; moins de 15 % des patients avaient été inclus sur les taux de peptides natriurétiques. La dose d'éplérénone de 50 mg/j était atteinte chez 60,2 % des patients.

L'éplérénone a diminué significativement la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 25,9 % à 18,3 % (*Hazard Ratio* = 0,63 %, [0,54-0,74] ; $p < 0,001$). Il faut traiter 19 patients par an pour éviter l'un des événements de l'objectif principal. Cet effet positif est constaté très rapidement après le début de l'étude et de manière homogène sur l'ensemble des sous-groupes analysés. L'ensemble des événements a été diminué sous éplérénone : mortalité totale ou cardiovasculaire (baisse de 24 % ; $p = 0,01$), mortalité par insuffisance cardiaque (baisse de 32 % ; $p = 0,05$), hospitalisation totale (baisse de 23 % ; $p < 0,0001$) ou pour insuffisance cardiaque (baisse de 42 % ; $p < 0,0001$).

L'éplérénone a été, dans cette étude, bien tolérée. Le pourcentage d'arrêts de traitement a été significativement plus bas dans le groupe éplérénone (13,8 %)

que dans le groupe placebo (16,2 %) ($p = 0,009$). Comme pour la spironolactone, on constate sous éplérénone par rapport au placebo une augmentation plus importante de la créatininémie (0,15 \pm 0,35 vs 0,07 \pm 0,29 mg/L) et de la kaliémie (0,16 \pm 0,56 vs 0,04 \pm 1,16 mmol/L). Les hyperkaliémies supérieures à 5,5 mmol/L sont plus fréquentes (11,8 % vs 7,2 % ; $p < 0,0001$) mais, en revanche, les hypokaliémies inférieures à 3,5 mmol/L sont significativement plus rares (7,5 % vs 11 % ; $p < 0,002$).

Cette étude confirme donc l'importance de l'inhibition des systèmes hormonaux activés dans l'insuffisance cardiaque. Après les résultats de l'étude RALES avec la spironolactone et l'étude EPHESUS avec l'éplérénone, EMPHASIS-HF confirme la nécessité de bloquer les récepteurs de l'aldostérone.

Quelle association privilégiée : IEC -ARAI ou IEC- anti-aldostérone ?

Toutes ces études récentes ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance cardiaque systolique par des IEC seuls paraît insuffisante, en particulier chez les patients sévères ou symptomatiques.

Les dernières recommandations européennes contre-indiquent la triple association IEC-ARA II et antialdostérone [12]. On s'expose effectivement à un risque important de complications rénales ou d'hyperkaliémie menaçante, d'autant plus que les bêtabloquants, par leur effet sur ce système, sont en théorie hyperkaliémisants.

Le choix devra donc se faire entre l'ajout d'un ARAII ou d'un anti-aldostérone à un IEC. Avant EMPHASIS-HF, le choix était simple. La spironolactone était privilégiée chez les patients en classe III-IV de la NYHA, l'éplérénone pouvait être prescrite dans les suites récentes d'un

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque et le candésartan dans la majorité des autres situations. Avec EMPHASIS-HF, le choix devient plus difficile chez les patients en classe II de la NYHA. En pratique, les patients inclus dans l'étude EMPHASIS-HF semblent plus sévères que les patients inclus dans CHARM-Added. Il semble logique de privilégier un anti-aldostérone en cas de décompensation cardiaque récente, ou en cas d'élévation significative du taux de BNP. Dans les autres cas, le candésartan est une alternative de choix. Chez les patients en classe I de la NYHA, il est actuellement impossible de proposer des recommandations.

Dans tous les cas, il faut d'abord tenter d'obtenir des doses maximales d'IEC (et de bêtabloquants) avant de débiter l'une des deux associations. La posologie des diurétiques devra être finement ajustée pour limiter le risque de complications rénales. L'augmentation des doses d'ARAI ou d'anti-aldostérone se fera progressivement avec un contrôle biologique régulier. Il faudra être particulièrement vigilant chez les patients âgés, fragiles, avec une dysfonction rénale modérée sous-jacente, d'autant plus en présence d'un événement intercurrent à risque (déshydratation, troubles digestifs, température extérieure). Certaines prescriptions médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou autres médicaments néphrotoxiques) devront être évitées. L'éducation du patient et de la famille est indispensable pour limiter le risque de complications. Il faudra leur apprendre à consulter ou nous prévenir en cas d'événements intercurrents à risque pour nous permettre de faire un contrôle biologique et adapter la posologie des différents médicaments.

Conclusion

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, les résultats des études récentes montrent la nécessité d'assurer une inhibition maximale du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le choix de la molécule à associer aux IEC et aux bêtabloquants dépendra essentiellement de la sévérité du patient. Les anti-aldostérone sont à privilégier chez les patients les plus graves, récemment décompensés ou insuffisamment contrôlés, les ARAII chez tous les autres patients. Cette association efficace nécessite une surveillance clinique et biologique étroite pour éviter les complications rénales ou biologiques graves.

Bibliographie

1. McMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K *et al.* 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: 767-771.
2. ZANNAD F, McMURRAY JJ, KRUM H *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.
3. PITT B, POOLE-WILSON A, 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. *The Lancet*, 2000; 355: 1582-1587.
4. DICKSTEIN K, KJEKSHUS J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet*, 2002; 360: 752-760.
5. COHN JN, TOGNONI G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667-1675.
6. PFEFFER MA, McMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893-1906.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293-302.
8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993; 342: 821-828.
9. PACKER M, POOLE-WILSON PA, ARMSTRONG PW *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999; 100: 2312-2318.
10. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709-717.
11. PITT B, REMME W, ZANNAD F *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1309-1321.
12. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants en tant qu'investigateur ou consultant : ResMed, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Sanofi, BMS, Pfizer, Menarini, Abbott, Roche, Servier, Novartis, Takeda, Pierre Fabre, Merck-Lipha.