

Traitement de l'insuffisance cardiaque :

**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
antagonistes des récepteurs de
l'angiotensine II,
ou les deux ?**



Hôpitaux de Lyon

François DELAHAYE



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

IEC : justification

- **Dans la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, les IEC retardent l'apparition de l'insuffisance cardiaque.**

SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 685-91

SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77

TRACE Investigators. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6

IEC : justification

- **Dans l'IC symptomatique, les IEC diminuent l'importance des symptômes, améliorent la capacité fonctionnelle, diminuent le taux d'hospitalisation, et améliorent le taux de survie.**

Flather MD... Méta-analyse. Lancet 2000; 355: 1575-81

IEC

- **En première intention chez les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection < 40-45%), qu'il y ait, *ou non*, des symptômes d'insuffisance cardiaque.**
- **Recommandation**
 - **Classe I Preuves qu'un ttt est efficace**
 - **Niveau A Plusieurs essais randomisés**

IEC : dose

- **La dose d'IEC à atteindre est celle démontrée efficace dans les grands essais, pas celle qui entraîne une amélioration symptomatique.**
- **Énalapril 10 mg 2 fois par jour**
- **Captopril 50 mg 3 fois par jour**
- **Ramipril 5 mg 2 fois par jour**
- **Trandolapril 4 mg 1 fois par jour**

ARA-II : Justification

- **Les IEC, les bêta-bloquants et la spironolactone diminuent la mortalité des patients insuffisants cardiaques chroniques**
- **Néanmoins, ces patients restent à haut risque en termes de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations itératives pour insuffisance cardiaque**

ARA-II : Justification

- **Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA-II) bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone par un mécanisme différent de celui des IEC**
- **Les ARA-II pourraient donc:**
 - **apporter un bénéfice clinique en plus de celui obtenu avec les IEC**
 - **offrir une alternative aux patients ne tolérant pas les IEC**

Programme CHARM

Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity



Programme CHARM

- **Critère de jugement principal: mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque**
- **Critères d'inclusion:**
 - **Âge \geq 18 ans**
 - **Insuffisance cardiaque symptomatique depuis au moins 4 semaines (classe NYHA II-IV)**

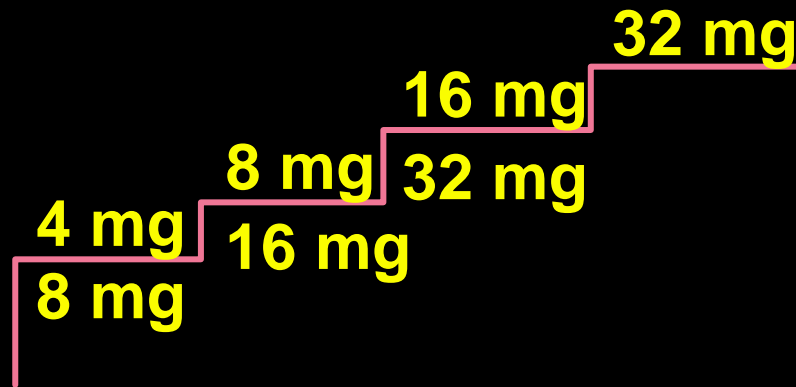
Programme CHARM

- **Critères d'exclusion:**
 - **Créatininémie $\geq 265 \mu\text{mol/l}$**
 - **Kaliémie $\geq 5,5 \text{ mmol/l}$**
 - **Sténose bilatérale des artères rénales**
 - **Hypotension symptomatique**
 - **ARA-II dans les 2 semaines précédentes**

Programme CHARM

- Progression posologique:

**Candésartan / placebo
1 / jour**



Temps 0 2 s 4 s 6 s 6 m

**puis tous les 4 mois
jusqu'à la fin de l'étude
(31 mars 2003)**

**Antagonistes des
récepteurs de
l'angiotensine II
à la place
des inhibiteurs de
l'enzyme de conversion**

CHARM Alternative: justification

- **Au moins 20% des patients IC ne sont pas traités par les IEC, dont environ la moitié (10%) en raison d'une intolérance aux IEC**
- **Objectif: évaluer les effets du candésartan chez des patients ayant une IC symptomatique et une intolérance aux IEC**

Granger CB... Lancet 2003; 362: 772-6

CHARM Alternative

- **N = 2 028 patients**
- **FEVG \leq 40%**
- **Intolérants aux IEC**
- **Suivi médian: 34 mois**

CHARM Alternative: population

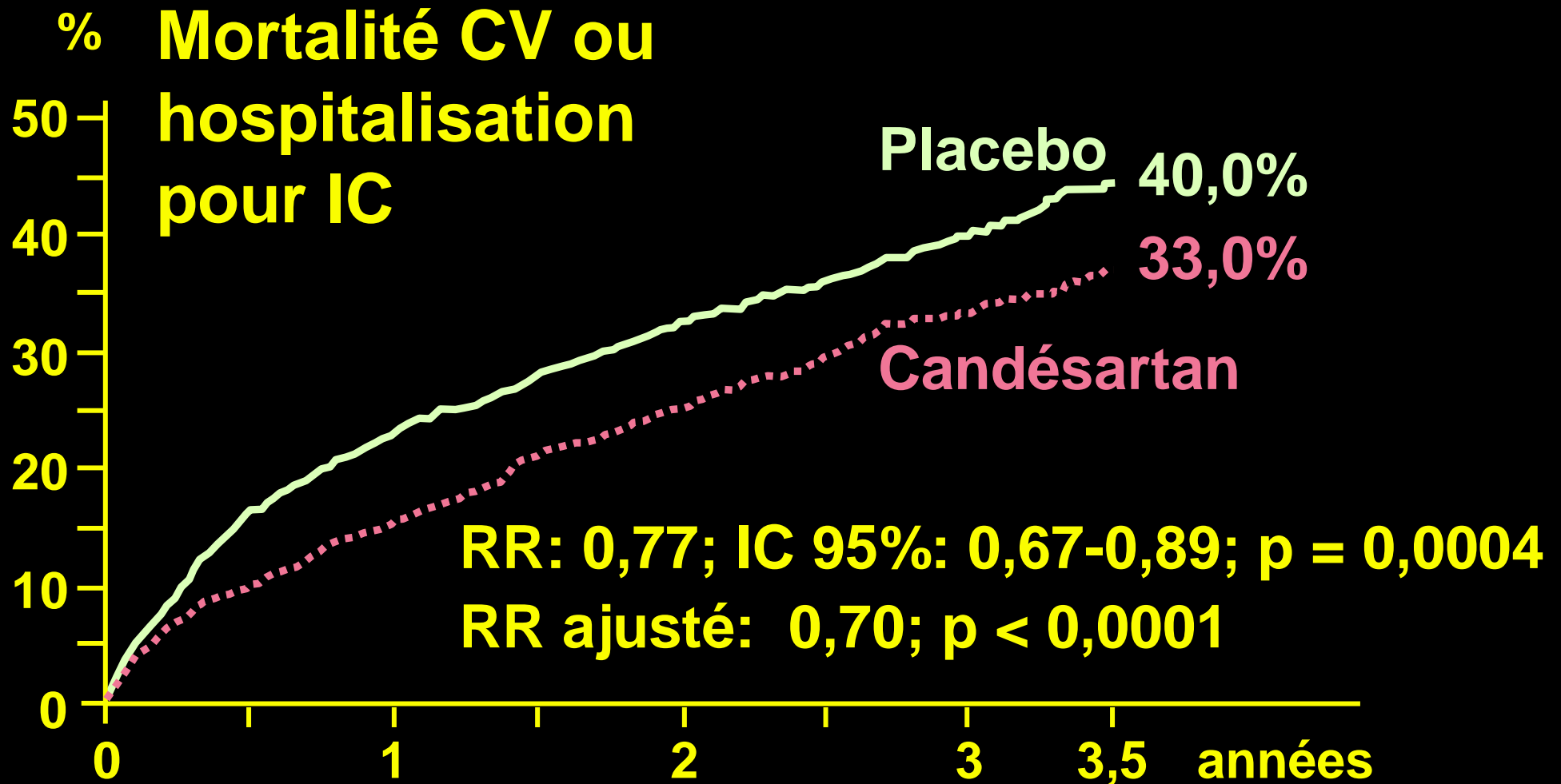
Âge moyen (ans)		67
Femmes (%)		32
Stade NYHA (%)	II	48
	III	49
	IV	3
FEVG moyenne (%)		30
Infarctus du myocarde		61
Diabète		27
Hypertension artérielle		50
Fibrillation atriale		25

CHARM Alternative

Raisons de l'intolérance aux IEC (%):

- toux	72
- hypotension	13
- dysfonction rénale	11
- angioœdème / anaphylaxie	4
- autres	10

CHARM Alternative



CHARM Alternative

Critères de jugement séparés:

	C	P	RR	p
Mortalité CV	219	252	0,85	0,072
Hospitalisation pour IC	207	286	0,68	< 0,0001

CHARM Alternative

Arrêts définitifs du traitement:

	C	P	p
Total	21,5	19,3	0,23
Hypotension	3,7	0,9	< 0,0001
Créatininémie augmentée	6,1	2,7	< 0,0001
Kaliémie augmentée	1,9	0,3	0,0005
Toux	0,2	0,4	0,69
Angioœdème	0,1	0,0	0,50

CHARM Alternative: conclusions

- **Chez des patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques et intolérants aux IEC, le candésartan:**
 - **est bien toléré**
 - **diminue de façon significative la morbi-mortalité cardiovasculaire**

ARA-II

- **Alternative des IEC chez les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche symptomatique et intolérants aux IEC (notamment toux ou angioœdème).**
- **Recommandation**
 - **Classe I Preuves qu'un ttt est efficace**
 - **Niveau B Un essai randomisé**

**Antagonistes des
récepteurs de
l'angiotensine II
en plus
des inhibiteurs de
l'enzyme de conversion**

CHARM Added: justification

- **Malgré le traitement, les patients IC ont un mauvais pronostic: de nouveaux traitements sont donc nécessaires**
- **D'autres voies que celle de l'enzyme de conversion produisent de l'angiotensine II**
- **Objectif: évaluer les effets du candésartan en addition aux IEC chez des patients avec une IC symptomatique**

McMurray JJ... Lancet 2003; 362: 767-71

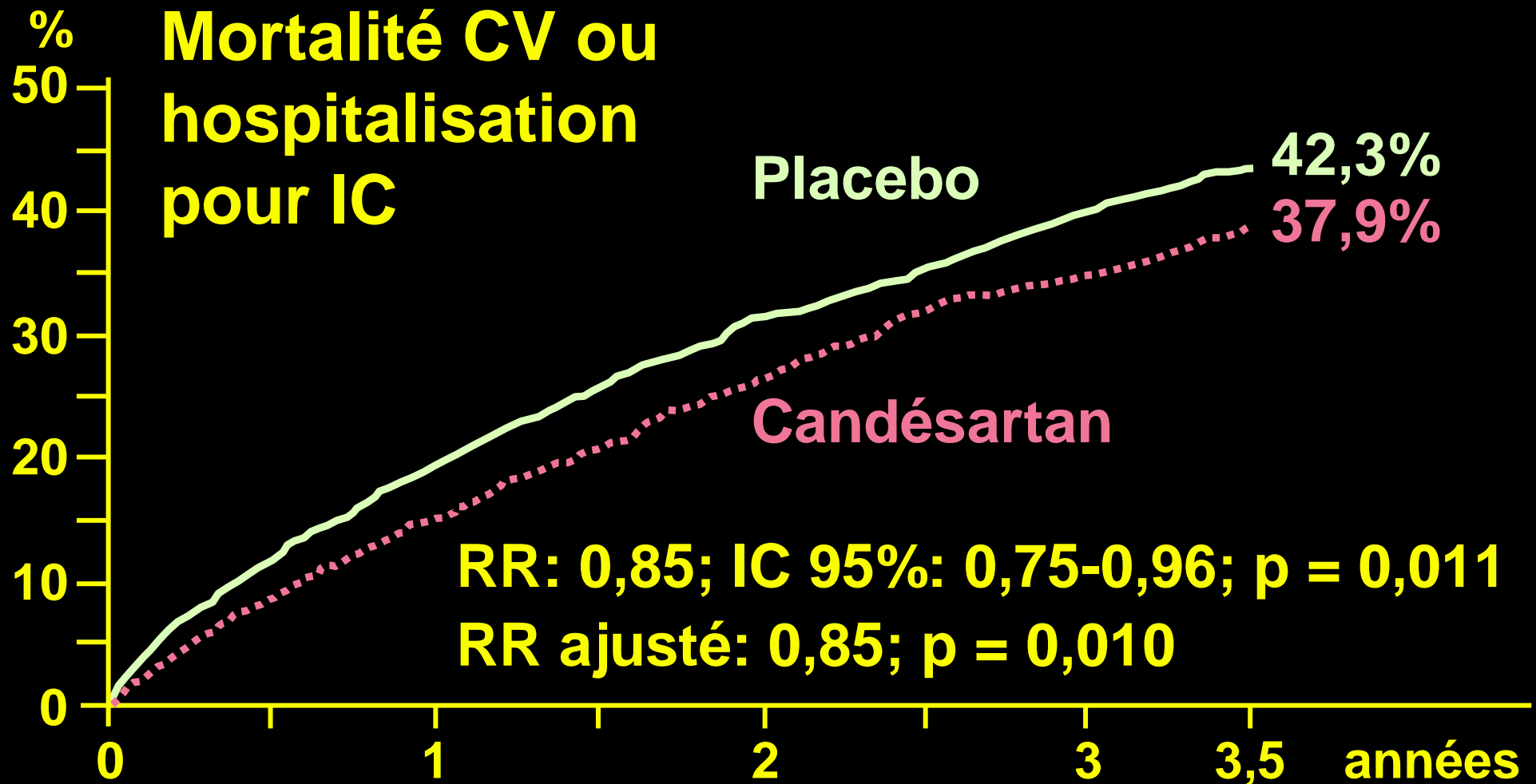
CHARM Added

- **N = 2 548 patients**
- **FEVG \leq 40%**
- **Traités par IEC**
- **Suivi médian: 41 mois**

CHARM Added: population

Âge moyen (ans)		64
Femmes (%)		21
Stade NYHA (%)	II	24
	III	73
	IV	3
FEVG moyenne (%)		28
Infarctus du myocarde		56
Diabète		30
Hypertension artérielle		48
Fibrillation atriale		26

CHARM Added



CHARM Added

Critères de jugement séparés:

	C	P	RR	p
Mortalité CV	302	347	0,84	0,029
Hospitalisation pour IC	309	356	0,83	0,014

CHARM Added

Mortalité CV ou hospitalisation pour IC dans des sous-groupes prédéfinis:

	C	P	RR	p interaction
Bêta-bloquants				
oui (55%)	31,8	38,5	0,83	0,14
non	45,3	47,1	0,96	
Dose recommandée d'IEC				
oui (51%)	36,1	42,4	0,85	0,26
non	39,6	42,1	0,94	

CHARM Added

Arrêts définitifs du traitement:

	C	P	p
Total	24,2	18,3	0,0003
Hypotension	4,5	3,1	0,079
Créatininémie augmentée	7,8	4,1	0,0001
Kaliémie augmentée	3,4	0,7	< 0,0001

CHARM Added: conclusions

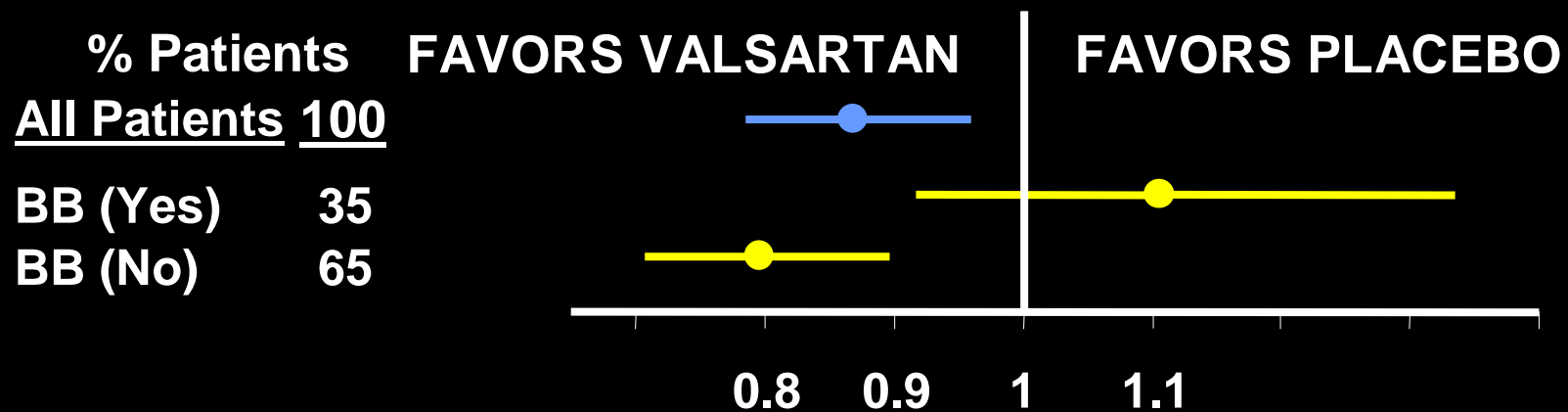
- **L'addition du candésartan à un IEC (et à un bêta-bloquant) a permis une réduction supplémentaire, significative, de la morbi-mortalité CV des patients insuffisants cardiaques chroniques**
- **Il y a eu relativement peu d'événements indésirables; il y a eu plus d'hypotensions, d'hyperkaliémies et d'altérations de la fonction rénale**

ARA-II associés aux IEC

- **Chez les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche qui restent symptomatiques sous IEC.**
- **Recommandation**
 - **Classe I** Preuves qu'un traitement est efficace
 - **Niveau B** Un essai randomisé

IEC + ARA-II + β -bloquant

- Inquiétudes initiales**



Val-HeFT. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75

- Pas confirmées par les études récentes (essais CHARM-Overall, VALIANT)**

IEC + ARA-II + anti-aldostérone

- **Association déconseillée**
- **Recommandation**
 - **Classe III Preuves qu'un traitement est délétère**
 - **Niveau C Consensus d'experts**
- **Chez les patients qui restent symptomatiques sous IEC: ARA-II ou anti-aldostérone ?**

**Antagonistes des
récepteurs de
l'angiotensine II
dans la dysfonction
ventriculaire gauche
diastolique**

CHARM Preserved: justification

- **Bien que la moitié des patients insuffisants cardiaques aient une fraction d'éjection conservée (> 40%), peu de traitements ont été évalués dans cette population**
- **Objectif: évaluer les effets du candésartan chez des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique et une FEVG > 40%**

CHARM Preserved

- **N = 3 025 patients**
- **FEVG > 40%**
- **Traités ou non par IEC**
- **Suivi médian: 37 mois**

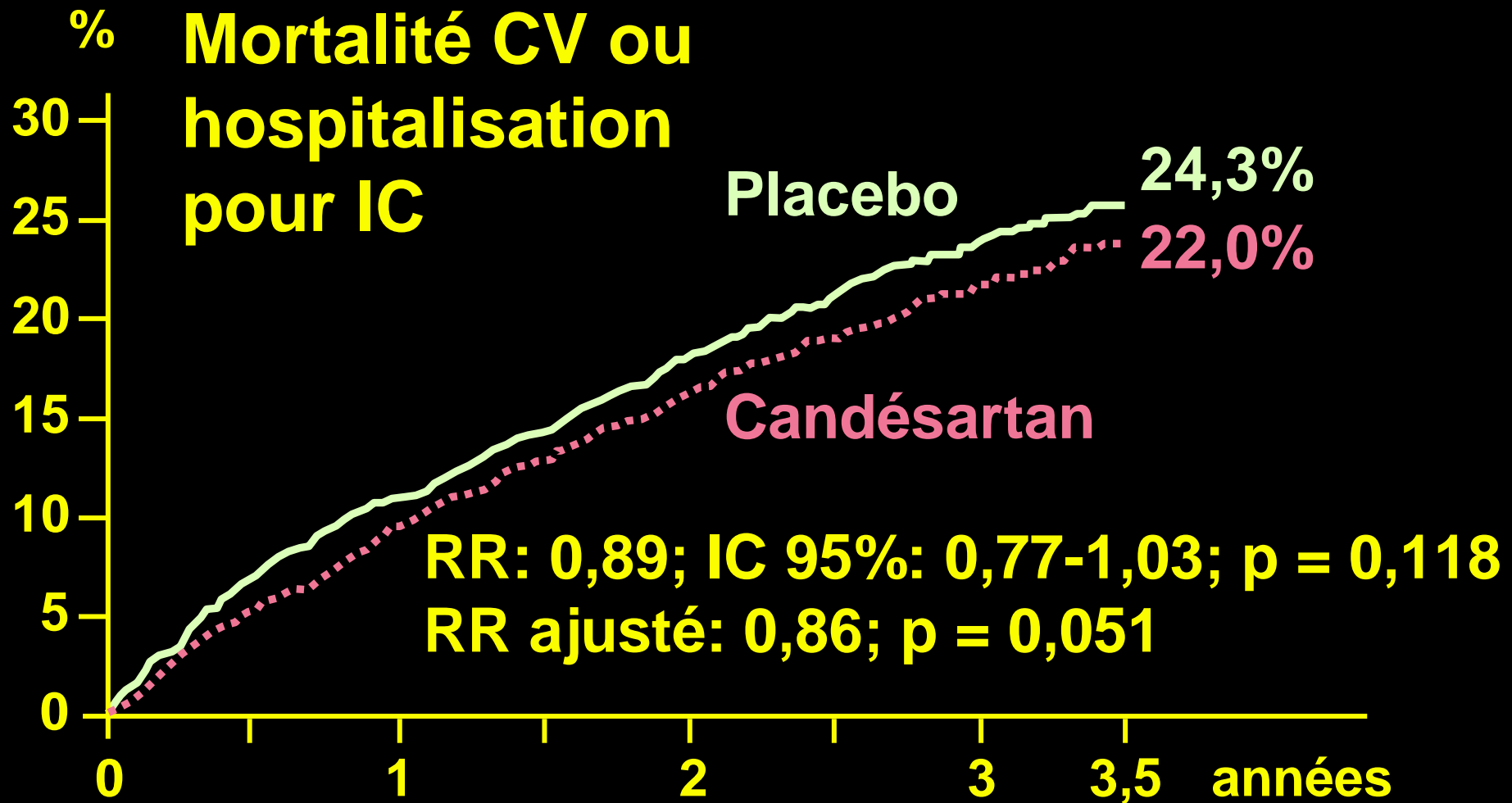
CHARM Preserved: population

Âge moyen (ans)		67
Femmes (%)		40
Stade NYHA (%)	II	60
	III	38
	IV	2
FEVG moyenne (%)		54
Infarctus du myocarde		44
Diabète		28
Hypertension artérielle		64
Fibrillation atriale		29

CHARM Preserved: traitements

IEC	19
Bêta-bloquant	56
Diurétique	75
Spironolactone	12
Digitalique	28
Aspirine	58
Hypolipémiant	42

CHARM Preserved



CHARM Preserved

Critères de jugement séparés:

	C	P	RR	p
Mortalité CV	170	170	0,99	0,92
Hospitalisation pour IC	241	276	0,85	0,072

CHARM Preserved

Arrêts définitifs du traitement:

	C	P	p
Total	17,8	13,5	0,001
Hypotension	2,4	1,1	0,006
Créatininémie augmentée	4,8	2,4	< 0,001
Kaliémie augmentée	1,5	0,6	0,019

CHARM Preserved: conclusions

- **Chez des patients insuffisants cardiaques chroniques dont la fonction systolique est conservée, le candésartan réduit légèrement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque**

Dysfonction VG diastolique

- **Pour les deux classes, IEC, ARA-II:**
- **Recommandation**
 - **Classe IIa ou b** Divergences quant à l'efficacité d'un traitement
 - **Niveau C** Consensus d'experts

Conclusions

- **Intolérance aux IEC: ARA-II**
- **Patients restant symptomatiques sous IEC:**
 - **ARA-II**
 - **ou anti-aldostérone ?**
- **IEC + ARA-II + bêtabloquant: triple association non contre-indiquée**
- **Dysfonction diastolique: IEC ou ARA-II**