

Doit-on viser les doses cibles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?

Simon de Denus, M. Sc., résident spécialisé en pharmacothérapie cardiovasculaire
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Résumé de l'étude

Titre - Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;100 :2312-8. (Étude ATLAS)

Auteurs - Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al.

Commanditaires - Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, Royaume-Uni

Cadre de l'étude - Deux cent quatre-vingt-sept hôpitaux répartis dans dix-neuf pays.

L'étude a débuté le 13 octobre 1992 et s'est terminée le 14 septembre 1997.

Devis - Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu.

Patients - Patients âgés de 18 ans et plus, présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque de classes II à IV de la *New York Heart Association* (NYHA) associés à une fraction d'éjection ventriculaire gauche \leq à 30 % malgré l'utilisation de diurétiques pour une période supérieure ou égale à 2 mois. Les patients présentant des symptômes de classe II devaient avoir reçu un traitement contre l'insuffisance cardiaque en milieu hospitalier ou dans une salle d'urgence dans les 6 mois précédant leur inclusion dans l'étude.

L'utilisation antérieure de digoxine, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de vasodilatateurs était permise mais non requise.

Les patients étaient exclus pour les raisons suivantes : 1) événement coronarien ischémique ou procédure de revascularisation dans les 6 mois précédents; 2) antécédents de tachycardie soutenue ou symptomatique; 3) intolérance aux IECA; 4) créatinine sérique supérieure à 220 $\mu\text{mol/L}$ et 5) tout autre désordre cardiaque pouvant limiter la survie.

Intervention

L'étude comportait une période d'enrôlement de 4 semaines durant laquelle les patients recevaient du lisinopril de façon ouverte. Les patients pouvant tolérer des doses de 12,5 à 15 mg de lisinopril par jour étaient répartis de façon aléatoire aux groupes recevant de faibles doses (2,5 à 5 mg quotidiennement) ou des doses élevées (32,5 à 35 mg quotidiennement) d'IECA. Les doses étaient administrées de la façon suivante : tous les patients recevaient de façon ouverte un comprimé de 2,5 ou 5 mg de lisinopril quotidiennement (au choix de l'investigateur) en plus de recevoir jusqu'à trois comprimés de lisinopril (groupe à doses élevées) ou trois comprimés de placebo (groupe à faibles doses) et ce, à double insu. Le patient recevait la médication à la plus haute dose tolérée. Durant l'étude, si l'état du patient se détériorait, un IECA pouvait être prescrit de façon ouverte. La médication à l'étude pouvait alors être

maintenue, diminuée ou cessée à la discrétion de l'investigateur.

Points évalués

Les points évalués étaient la mortalité (objectif primaire), la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations cardiovasculaires, la mortalité combinée avec les hospitalisations cardiovasculaires et finalement la mortalité cardiovasculaire combinée aux hospitalisations cardiovasculaires. Durant le déroulement de l'étude, et en l'absence d'analyse intérimaire des résultats, deux objectifs ont été ajoutés : la mortalité combinée aux hospitalisations ainsi que le risque combiné de subir un infarctus ou d'être hospitalisé pour une angine instable.

Résultats

Des 3 793 patients inclus dans la période d'enrôlement, 629 patients (17 %) sont exclus de l'étude : 55 patients sont décédés ou ont vu leur insuffisance cardiaque s'aggraver durant la période d'enrôlement, 176 patients ne pouvaient tolérer les doses de 12,5 à 15 mg et 398 patients ne répondaient pas aux critères de l'étude ou ne pouvaient y participer pour des raisons administratives. À la fin de la période de titration des doses, les doses moyennes reçues étaient de 4,5 \pm 1,1 mg dans le groupe à faibles doses et 33,2 \pm 5,4 mg dans le groupe à doses élevées. Le suivi moyen des patients vivants était de 45,7 mois (variant de 39 à 58 mois).

Aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre le groupe recevant des doses élevées de lisinopril et le groupe recevant de faibles doses en ce qui concerne la mortalité (42,5 et 44,9 % respectivement, $p = 0,128$) et la mortalité cardiovasculaire (37,2 et 40,2 % respectivement, $p = 0,073$). Par contre, l'utilisation de doses élevées de lisinopril a permis de réduire de 12 % le risque combiné de mortalité et d'hospitalisations par rapport au groupe à faibles doses ($p = 0,002$) (Tableau I). Une réduction du risque en faveur du groupe recevant les doses élevées a également été observée en ce qui concerne le risque combiné de mortalité et d'hospitalisations de causes cardiovasculaires ($p = 0,036$), du risque combiné de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations cardiovasculaires ($p = 0,027$) et finalement du risque d'hospitalisations cardiovasculaires ($p = 0,050$). Aucune différence n'est apparue quant au risque combiné de subir un infarctus du myocarde et d'être hospitalisé pour une angine instable ($p = 0,374$). Aucune différence en ce qui concerne la classe de la NYHA n'a été signalée durant l'étude entre les groupes. Une analyse post-hoc a démontré une réduction du nombre total d'hospitalisations en faveur du groupe recevant les doses élevées ($p = 0,021$). L'apparition d'étourdissements, d'insuffisance rénale, d'hypotension, de toux et d'hyperkaliémie était supérieure dans le groupe recevant les doses élevées. Toutefois, le taux de cessation de la médication à la suite de l'apparition d'effets indésirables n'était pas supérieur dans le groupe à doses élevées (18 %) par rapport au groupe à faibles doses (17 %).

Discussion

L'impact des IECA sur la mortalité et la morbidité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est bien établi (1,2). Malgré cela, nombreux sont les patients atteints de cette maladie ne bénéficiant pas d'une telle thérapie ou recevant des doses inférieures aux doses cibles utilisées dans les études ayant établi l'efficacité de ces agents (3,4). Cette utilisation non optimale des IECA serait en partie provoquée par une crainte d'apparition d'effets indésirables (3). Face à ce problème, les auteurs de cette étude ont donc comparé l'efficacité et l'innocuité de faibles doses à des doses élevées d'IECA.

L'étude ATLAS a permis de démontrer que l'utilisation de doses élevées d'IECA permettait de diminuer l'apparition de divers événements reliés à l'insuffisance cardiaque. Il est important de noter que les doses élevées de lisinopril représentaient des doses supratherapeutiques par rapport à la dose généralement visée (Tableau II). Des conclusions définitives quant à la supériorité de la dose cible par rapport aux faibles doses ne peuvent donc pas être tirées, mais l'ampleur des résultats indique que l'optimisation des IECA vers les doses cibles dans le traitement de l'insuffisance cardiaque peut résulter en un impact clinique considérable. Les auteurs de l'étude affirment que la différence d'efficacité entre les doses cibles et les doses supratherapeutiques devrait être faible ou inexistante, mais ceci reste à confirmer.

Malgré ces résultats, aucune différence n'est apparue entre les 2 groupes en ce qui concerne la mortalité. Cela pourrait s'expliquer par le pourcentage élevé de patients ayant cessé la médication à l'étude (30,6 % dans le groupe à faibles doses et 27,2 % dans le groupe à doses élevées) ou ayant reçu un IECA de façon ouverte durant l'étude (22,1 % dans le groupe à faibles doses et 18,3 % dans le groupe à doses élevées). Par conséquent, la stratégie de dosage aurait pu être compromise chez ces patients et influencer les résultats. Une autre possibilité serait que les faibles doses d'IECA pourraient affecter de façon favorable la mortalité, sans toutefois présenter tous les bénéfices décrits des doses plus élevées.

En ce qui concerne l'innocuité, il est important de souligner que l'étude était précédée d'une période d'enrôlement. Ainsi, les patients ne pouvant tolérer une dose intermédiaire de lisinopril (4,6 % des patients) étaient exclus. Cela vient créer un biais en ce qui concerne l'innocuité des régimes étudiés. De

plus, aucune analyse statistique n'a été effectuée afin de comparer l'incidence des divers effets indésirables observés entre les 2 groupes.

Conclusion

Les résultats de cette étude d'envergure (3 164 patients, plus de 8 200 hospitalisations, près de 1 400 décès observés et suivi médian de 46 mois) peuvent facilement être appliqués en pratique. Ainsi, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, la dose d'IECA devrait être titrée jusqu'à la dose cible ou la dose maximale tolérée si cette dernière ne peut être atteinte.

Références

1. The CONSENSUS Trial study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure : results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987 ; 316 :1429-35.
2. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 292-302.
3. Luzier AB, DiTusa L. Underutilization of ACE Inhibitors in Heart Failure. *Pharmacotherapy* 1999 ;19 :1296-1307.
4. Smith NL, Psaty BM, Pitt B et al. Temporal patterns in the medical treatment of congestive heart failure with angiotensin-converting inhibitors in older adults, 1989 through 1995. *Arch Intern Med* 1998;158:1074-1080

Tableau II : Doses cibles recommandées des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque [adapté de (3)]

IECA	Dosage initial	Dose cible
Captopril (Capoten ^{MD})	6,25-12,5 mg t.i.d	50 mg t.i.d
Énalapril (Vasotec ^{MD})	2,5 mg die./b.i.d.	10 mg b.i.d.
Lisinopril (Prinivil ^{MD}) (Zestril ^{MD})	5 mg die	20 mg die
Quinapril (Accupril ^{MD})	5 mg die	20 mg b.i.d.
Fosinopril (Monopril ^{MD})	5 mg die	20-40 mg die
Ramipril* (Altace ^{MD})	1,25 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.

* Indication approuvée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque post infarctus

Tableau I : Principaux résultats

	Faibles doses (n=1 596)	Doses élevées (n=1 568)	RRR (%)	RAR (%)	NPT (patients)	Valeur de p
Mortalité	44,9 %	42,5 %	5,3	-	-	0,128
Mortalité CV	40,2 %	37,2 %	7,5	-	-	0,073
Mortalité et hospitalisations	83,8 %	79,7 %	4,9	4,1	25	0,002
Hospitalisations CV	2 923 hospit.	2 456 hospit.	14,5	26,5	4	0,05
Mortalité et hospitalisations CV	74,1 %	71,1 %	4	3	34	0,036
Mortalité CV et Hospitalisation CV	72,7 %	69,4 %	4,5	3,3	31	0,027
IM et hospitalisations pour angine instable	14,0 %	13,2 %	5,7	-	-	0,374
Hospitalisations*	4 397 hospit.	3 819 hospit.	11,6	31,9	4	0,021

CV : cardiovasculaire; Hospit. : hospitalisations; IM : infarctus du myocarde; NPT : nombre de patients à traiter; RAR : réduction absolue du risque; RRR : réduction relative du risque;

*analyse post-hoc;

p < 0,0394

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire dans les groupes de traitement?	OUI
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI, tous les patients inclus de façon aléatoire dans les groupes étudiés ont été évalués. Le suivi a été complété pour tous les patients.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI
Les traitements ont-ils été à «l'insu» des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI, il s'agissait d'une étude à double insu. Bien que les comprimés de 2,5 et 5 mg étaient administrés de façon ouverte, les comprimés de 10 mg (lisinopril ou placebo) étaient administrés à double insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche?	Non mentionné

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	L'analyse du Tableau I nous révèle qu'en traitant 25 patients avec des doses élevées d'IECA pendant 46 mois, un décès ou une hospitalisation peut être évité. Seulement 4 patients doivent être traités pendant 46 mois afin de prévenir une hospitalisation de cause cardiovasculaire. L'utilisation de telles doses semble donc pouvoir réduire la morbidité tout en étant bien tolérées.
--	---

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	L'étude a inclus un large éventail de la population souffrant d'insuffisance cardiaque. Malgré cela, les critères d'inclusion et d'exclusion devraient être pris en considération afin d'évaluer si les résultats s'appliquent à un patient donné.
Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?	L'impact sur la mortalité et la morbidité de la thérapie a été évalué ainsi que son innocuité. Ceux-ci correspondent aux paramètres les plus importants devant être évalués.
Est-ce que les bénéfices sont cliniquement significatifs?	OUI, les résultats obtenus sont importants et facilement applicables en clinique.