

Le valsartan en post-infarctus du myocarde aigu, meilleur qu'un IECA?

Diane Bolduc

Titre de l'article : Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-1906¹.

Auteurs : Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et coll. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators (VALIANT).

Commanditaires : Novartis Pharmaceuticals (plusieurs investigateurs ont reçu des honoraires de plusieurs compagnies pharmaceutiques).

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans 931 établissements répartis dans 24 pays. Un comité d'éthique devait approuver le protocole dans chaque centre et tous les patients devaient donner un consentement éclairé avant leur entrée dans l'étude. Le recrutement des patients s'est déroulé de décembre 1998 à juin 2001.

Devis : Essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé, contrôlé avec substance active et à double-insu.

Objectif de l'étude : Comparer l'efficacité du valsartan (VAL), du captopril (CAPTO), et de la combinaison des deux sur la mortalité des patients avec insuffisance cardiaque en post-infarctus aigu du myocarde.

Patients : Âgés de 18 ans et plus, 12 heures à 10 jours post-infarctus du myocarde compliqué de signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque, d'évidence de dysfonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection $\leq 0,35$ à l'échographie ou à l'angiographie ou $\leq 0,40$ à la ventriculographie), ou les deux. Leur tension artérielle systolique devait être > 100 mm Hg et leur créatinine sérique < 221 $\mu\text{mol/L}$. Les patients avec une intolérance antérieure ou une contre-indication à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), une maladie valvulaire significative ou toute autre condition limitant significativement l'espérance de vie étaient exclus².

Interventions : Les patients admissibles à l'étude étaient répartis aléatoirement dans les trois groupes suivants : 1) monothérapie avec le VAL; 2) combinaison VAL + CAPTO; 3) monothérapie avec le CAPTO. Le traitement était amorcé avec VAL 20 mg PO BID, VAL 20 mg PO BID plus CAPTO 6,25 mg PO TID ou CAPTO 6,25 mg PO TID. Les doses étaient augmentées graduellement en quatre étapes, avec le but d'atteindre l'étape 3 (VAL 80 mg BID, VAL 40 mg BID plus CAPTO 25 mg TID ou CAPTO 25 mg TID) pendant l'hospitalisation initiale, et l'étape 4 (VAL 160 mg BID, VAL 80 mg BID plus CAPTO 50 mg TID ou CAPTO 50 mg TID) si cliniquement possible, pour la visite du troisième mois. Les investigateurs pouvaient ajuster les doses à leur discrétion selon l'état du patient. Six visites étaient prévues pendant la première année d'inclusion et à tous les quatre mois par la suite. L'étude évaluait d'abord la supériorité du VAL et de la combinaison VAL + CAPTO par rapport à celle du CAPTO seul, mais advenant que cette analyse soit négative, les chercheurs avaient prévu une évaluation de non-infériorité du VAL par rapport au CAPTO.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal était la mortalité de toute cause. Le critère d'évaluation secondaire était une combinaison de mortalité et morbidité cardiovasculaire (mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde récurrent et hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

Résultats : Cette étude compte 14 703 patients dont l'âge moyen était de $64,8 \pm 11,8$ ans et la fraction d'éjection moyenne de $35,3\% \pm 10,4\%$. La mortalité de toute cause était similaire dans les trois groupes de traitement :

Diane Bolduc, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Royal-Victoria du Centre universitaire de santé McGill.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

19,9 % dans le groupe du VAL seul, 19,3 % dans le groupe de la combinaison VAL + CAPTO et 19,5 % dans le groupe du CAPTO seul. Le ratio de risque pour la mortalité du VAL par rapport au CAPTO était de 1,00 ($P = 0,98$) et celui de la combinaison VAL + CAPTO par rapport au CAPTO était de 0,98 ($P = 0,73$). La survenue d'événements faisant partie du critère d'évaluation secondaire combiné était similaire dans les trois groupes. Le taux des événements combinés de mort cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde récurrent et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 31,1 % dans le groupe VAL, de 31,1 % dans le groupe VAL + CAPTO et de 31,9 % dans le groupe CAPTO. Le ratio de risque de VAL versus CAPTO est de 0,95 ($P = 0,20$) et celui de VAL + CAPTO versus CAPTO est de 0,97 ($P = 0,37$). Le test de non-infériorité est positif pour la mortalité ($P = 0,002$). La proportion de patients ayant cessé leur traitement à un an était de 15,3 % dans le groupe VAL, de 19,0 % dans le groupe VAL + CAPTO et de 16,8 % dans le groupe CAPTO ($P = 0,07$ pour la comparaison VAL vs CAPTO et

$P = 0,007$ pour celle de VAL + CAPTO vs CAPTO). La prise d'un bêta-bloqueur n'influçait pas les résultats chez les patients traités avec VAL + CAPTO. Après un an, les proportions de patients ayant atteint les doses cibles étaient de 56 % pour le VAL, de 46 % pour VAL + CAPTO et de 56 % pour le CAPTO seul (VAL + CAPTO vs CAPTO; $P < 0,001$). Le VAL a été bien toléré, l'hypotension étant l'effet indésirable le plus souvent rapporté lors des arrêts de traitement, se produisant significativement plus fréquemment qu'avec le CAPTO (1,4 % vs 0,8 %, respectivement; $P < 0,05$). Les problèmes rénaux étaient plus fréquents avec le VAL alors que la toux, les altérations du goût et les éruptions cutanées étaient plus fréquentes chez les patients prenant du CAPTO.

Conclusion : Les auteurs concluent que le valsartan est aussi efficace que le captopril chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires après un infarctus du myocarde. La combinaison du valsartan au captopril a augmenté la fréquence d'effets indésirables et n'a pas augmenté la survie.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. Dans un ratio 1 : 1 : 1 à l'aide d'un système de réponse vocale automatisé.
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?	NON. À la fin de l'étude, l'information sur le statut vital de 139 patients n'était pas disponible (55 de ces patients avaient retiré leur consentement).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Tel que spécifié par les auteurs.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI. Les médicaments autres que ceux à l'étude étaient donnés de façon ouverte.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Les groupes semblent similaires, bien que non mentionné clairement par les auteurs.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Ils étaient traités de façon similaire.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Pendant un suivi médian de 24,7 mois, 979/4 909 patients sont décédés (19,9 %) dans le groupe VAL, 941/4 885 (19,3 %) dans le groupe VAL + CAPTO, et 958/4 909 (19,5 %) dans le groupe CAPTO. Le ratio de risque de VAL versus CAPTO était de 1,00 ($P = 0,98$), et celui de VAL + CAPTO versus CAPTO était de 0,98 ($P = 0,73$). La limite supérieure de l'intervalle de confiance du VAL était inférieure à la valeur limite pré-spécifiée de 1,13 pour la non-infériorité sur le plan de la mortalité ($P = 0,004$). Les événements cardiovasculaires spécifiés dans l'issue secondaire combinée de l'étude ont été observés chez 31,1 % des patients des groupes VAL et VAL + CAPTO, ainsi que chez 31,9 % des patients du groupe CAPTO (VAL vs CAPTO; $P = 0,20$) (VAL + CAPTO vs CAPTO; $P = 0,37$).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé pour détecter une réduction de 15 à 17,5 % du risque de mortalité de toute cause avec une puissance de 86 à 95 %. Le seuil de non-infériorité en termes de ratio de risque concernant la mortalité dans le groupe VAL comparé à celui de CAPTO était pré-spécifié à 1,13 (ce qui préserve au moins 55 % du bénéfice sur la survie d'un IECA).

Grille d'évaluation critique

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	Ils semblent pouvoir être appliqués à plusieurs patients compte tenu des critères d'inclusion/exclusion peu restrictifs. Il pourrait cependant être difficile d'appliquer un suivi aussi étroit que celui effectué au cours de la première année de l'étude. Les résultats seraient donc applicables aux patients pouvant bénéficier d'un tel suivi.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	Les impacts cliniques mesurés étaient les plus pertinents pour cette étude : mortalité et morbidité, non-infériorité et innocuité.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Étant donné que la mortalité dans le groupe recevant du valsartan était similaire à celle du groupe recevant du captopril, et qu'elle diminuait de façon cliniquement significative dans ce dernier, les résultats ont une importance significative.

Discussion

Les patients survivant à un infarctus aigu du myocarde compliqué par de l'insuffisance cardiaque et/ou une dysfonction systolique du ventricule gauche sont exposés à un risque élevé de mortalité subséquente ainsi qu'à d'autres événements cardiovasculaires majeurs. L'inhibition du système rénine-angiotensine à l'aide d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IECA) chez ces patients réduit ces risques d'environ 20 %. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) offre une nouvelle avenue, plus spécifique et théoriquement plus complète dans l'inhibition des effets néfastes de l'angiotensine II¹. De plus, la combinaison des ARA aux IECA pourrait offrir l'avantage d'un blocage plus complet de l'angiotensine II et conserver l'accumulation des bradykinines, qui semblent avoir des effets hémodynamiques bénéfiques.

Dans cette étude, les investigateurs n'ont pas réussi à démontrer une supériorité de l'ARA (valsartan) par rapport à l'IECA (captopril) sur le plan de la mortalité lorsqu'il était utilisé après un infarctus aigu du myocarde. Aucune étude jusqu'à maintenant n'a pu démontrer une telle supériorité, d'où la planification d'un test de non-infériorité dès la rédaction du protocole de l'étude. Ce test de non-infériorité s'est avéré positif, c'est-à-dire que les patients en post-infarctus aigu qui prennent du valsartan ne meurent pas plus (ou meurent autant) que les gens traités avec le captopril. Ce résultat est important, puisque le choix du captopril comme comparateur actif a été basé sur le fait qu'il s'agit d'un IECA dont l'efficacité a été prouvée en post-infarctus³. Ce résultat vient à l'encontre de ce qu'avaient trouvé les investigateurs de l'étude OPTIMAAL, qui, similairement à VALIANT, comparait l'effet du losartan à celui du captopril au regard de la mortalité dans un contexte d'infarctus aigu du myocarde⁴. En effet, ceux-ci ont démontré que non seulement le losartan n'est pas supérieur au captopril, mais qu'il semble associé à une mortalité plus élevée (non statistiquement significative). La dose de losartan semblait toutefois sous-optimale (50 mg DIE), et une étude est en cours afin de vérifier l'effet d'une dose plus élevée⁵.

Autre constatation importante, la combinaison du VAL au CAPTO n'a pas apporté de bénéfices à la mortalité de

toute cause ni aux événements cardiovasculaires. Cette découverte vient à l'encontre des résultats de deux études antérieures, CHARM⁶ et Val-HeFT⁷. En effet, 38 % des patients traités avec le candesartan et un IECA et 42 % des patients sans candesartan dans l'étude CHARM ont souffert d'un événement compris dans la combinaison suivante : mort d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La différence était statistiquement significative. De façon similaire, la combinaison valsartan + IECA dans Val-HeFT ne diminuait pas la mortalité, mais diminuait de 13,2 % le critère combiné d'arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'inotropes ou vasodilatateurs pour une période dépassant quatre heures. Ces deux dernières études ne peuvent cependant être comparées directement à VALIANT, puisque leurs populations sont différentes. Dans les deux cas, les patients souffraient d'insuffisance cardiaque chronique.

Une interrogation soulevée à la suite de la publication de Val-HeFT concernait la possibilité d'effets délétères (augmentation de la mortalité) lors de la prise combinée d'un ARA, d'un IECA et d'un bêta-bloqueur. Cette constatation a été infirmée par les études CHARM et VALIANT, ce qui porte à croire qu'elle était le fruit du hasard, puisqu'elle a été découverte dans une analyse post-hoc chez un sous-groupe de patients.

Enfin, cette étude comporte certaines forces et limites. Il s'agit d'abord d'une étude de grande envergure : avec ses 14 703 patients, elle est susceptible de rejoindre la population cible. Sa méthodologie est correcte et laisse peu de place au hasard, tout en permettant une liberté en termes de choix cliniques. D'un autre côté, la description de la population à l'étude n'était pas complète. À titre d'exemple, l'information sur la fraction d'éjection n'était pas disponible chez le tiers des patients, et ce, en raison d'un critère d'inclusion subjectif. Seulement 56 % des patients ont atteint les doses cibles de valsartan et de captopril, ce qui est inférieur à la moyenne (74 %) des études précédentes avec des ARA^{4,6,7}. Ce résultat peut être la conséquence d'une trop grande latitude clinique, mais peut aussi être plus représentatif de la réalité. Finalement, la compagnie commercialisant le valsartan a financé l'étude.

À la lumière de ces résultats, le valsartan semble être une option thérapeutique sécuritaire et efficace en post-infarctus du myocarde. Puisque l'expérience clinique avec le valsartan est plus limitée que celle avec le captopril et que son coût est supérieur, il demeure un bon choix comme agent de deuxième ligne chez les patients intolérants aux IECA. Cette étude est rassurante, car elle apporte de l'évidence pour une pratique assez courante, soit celle de changer un IECA pour un ARA à la suite d'une intolérance. Une étude pharmacoéconomique sur l'impact des coûts d'une thérapie de première ligne avec un ARA versus un IECA serait maintenant de mise.

Pour toute correspondance :

Diane Bolduc

Pharmacienne

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital Royal Victoria

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3A 1A1

Téléphone: (514) 934-1934, poste 30027

Courriel : diane.bolduc@muhc.mcgill.ca

Références

1. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et coll. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Leizerovitz A, et coll. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) : Rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-734.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et coll. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
4. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
5. Mann, D. L, Deswal, A. Angiotensin-Receptor Blockade in Acute Myocardial Infarction - A Matter of Dose. *N Engl J Med* 2003;349:1963-1965.
6. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et coll. 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.
7. Cohn JN, Tognoni G. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.