

Essai clinique HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) comparant l'efficacité de doses élevées et faibles de losartan

Christine Hamel

Titre : *Effects of high dose versus low dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial. Lancet 2009;374:1840-8¹.*

Auteurs : Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et coll.

Commanditaires : Cette étude a été commanditée par Merck.

Cadre de l'étude : Quelques essais cliniques ont démontré que les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA), en combinaison ou non avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), diminuaient la morbidité et la mortalité de patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) avec une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)^{2,3}. Puisque de hautes doses d'ARA étaient le plus souvent utilisées dans ces études, il n'existe actuellement pas de données concernant les doses optimales à utiliser^{2,3}. Les auteurs de l'étude HEAAL ont posé l'hypothèse que des doses plus élevées d'ARA pouvaient produire des bienfaits cliniques plus importants que de faibles doses.

Protocole de recherche : Essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, multicentrique avec groupes parallèles.

Patients : Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de 18 ans et plus. Ils étaient atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classes II à IV selon la New York Heart Association (NYHA) avec une FEVG inférieure ou égale à 40 %. Ils recevaient une thérapie médicamenteuse stable depuis au moins deux semaines avant le début de l'étude et avaient présenté une intolérance aux IECA. L'intolérance aux IECA était définie comme étant l'arrêt d'un agent de cette classe en raison de toux, d'hypotension symptomatique, d'azotémie, d'hyperkaliémie, de goût altéré, d'effets indésirables gastro-intestinaux ou de rash. Une réexposition à un IECA n'était pas nécessaire avant l'admission dans l'étude.

Interventions : Pour les patients vierges de tout traitement aux ARA, l'étude débutait par une période ouverte de titrage du losartan, qui était introduit dans le traitement à raison de 12,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis modifié à raison de

25 mg une fois par jour pendant une autre semaine. Quant aux patients prenant déjà un ARA, l'administration de celui-ci était interrompue, puis les investigateurs avaient l'option de commencer par un titrage d'une semaine avec du losartan à une dose unique quotidienne de 25 mg ou de procéder directement à la répartition aléatoire. Les patients étaient répartis aléatoirement dans deux groupes destinés à recevoir le losartan à faible dose (50 mg une fois par jour) ou à haute dose (150 mg une fois par jour). À la suite de la répartition aléatoire, les doses de losartan étaient titrées sur une période de trois semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par centre clinique et par la présence ou l'absence de bêta-bloqueur (β -bloqueur). Les investigateurs étaient invités à introduire un β -bloqueur dans le traitement des patients n'en recevant pas et à optimiser cette thérapie chez les patients qui en prenaient déjà. Des examens physiques, la prise de signes vitaux et l'évaluation de l'observance étaient effectués lors des semaines 0, 1, 2, 3 après la répartition aléatoire, lors des mois 1, 2, 4, 6, 9 et 12, puis tous les six mois par la suite. Les électrolytes et la créatinine sérique étaient dosés aux mois 1, 4, 9 et 12, puis tous les six mois par la suite. Un électrocardiogramme (ECG) au repos était fait annuellement.

Points évalués : La mesure des résultats primaires de cet essai clinique prenait en compte la mortalité, toutes causes confondues, et le nombre d'hospitalisations pour IC. La mesure d'efficacité secondaire prenait en compte la mortalité, toutes causes confondues, et le nombre d'hospitalisations pour maladies cardiovasculaires. Les mesures relatives à l'innocuité du losartan consistaient en l'arrêt de la médication, aux hospitalisations n'étant pas liées aux maladies cardiovasculaires, aux effets indésirables et aux anomalies de laboratoire. Des analyses de sous-groupes préalablement spécifiées ont été effectuées pour la mesure des résultats primaires. Ces sous-groupes étaient déterminés par les caractéristiques de base des patients, soit le sexe, la race, l'âge, la région d'origine, la présence d'hypertension, de diabète, de maladie ischémique ou de fibrillation auriculaire, le taux de filtration glomérulaire, la pression artérielle systolique, le rythme cardiaque, la classe NYHA, la FEVG ainsi que l'utili-

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brome-Mississiquoi-Perkins

sation de certains médicaments lors du début de l'étude (ARA, antagonistes de l'aldostérone, diurétiques, β -bloqueurs, acide acétylsalicylique (AAS) et inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase [statines]). Un groupe indépendant évaluait tous les ans les résultats intermédiaires, et des analyses intermédiaires formelles ont été effectuées lorsqu'environ 50 % et 75 % des événements prévus étaient survenus⁴.

Résultats : Mille neuf cent dix-neuf (1919) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe losartan à faible dose (50 mg) et 1927 dans le groupe losartan à haute dose (150 mg). Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes (tableau I). La durée médiane de suivi a été de 4,7 ans tandis que les doses moyennes quotidiennes reçues dans les groupes losartan à haute et faible dose étaient respectivement de 129 mg et de 46 mg. Le losartan, à raison de 150 mg une fois par jour, a diminué significativement la survenue des événements répondant au critère primaire comparativement au losartan dosé à 50 mg une fois par jour (risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) : 0,90, intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 0,82 à 0,99, $p = 0,027$). Les auteurs ont estimé qu'il était nécessaire de traiter 31 patients durant une période de

quatre ans avec le losartan à haute dose pour éviter un événement répondant au critère primaire. Les événements répondant aux critères secondaires, comportant la mortalité toutes causes confondues ou les hospitalisations pour maladies cardiovasculaires, sont survenus chez 1037 (54 %) patients appartenant au groupe losartan 150 mg et chez 1085 (57 %) patients du groupe losartan 50 mg (HR : 0,92, IC 95 % : 0,85 à 1,01, $p = 0,068$). Pour tous les autres critères préalablement spécifiés, les HR parlaient en faveur du losartan 150 mg (tableau II). Hormis une exception, les bienfaits obtenus avec le losartan 150 mg étaient similaires dans tous les sous-groupes préalablement spécifiés. En effet, les patients sans antécédents d'hypertension obtenaient des bienfaits supérieurs avec le losartan à haute dose par rapport aux patients hypertendus, mais les auteurs recommandent d'interpréter ces résultats avec prudence, puisqu'aucun ajustement pour l'erreur de type I n'a été réalisé lors de l'analyse des données. L'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale étaient plus fréquentes dans le groupe losartan à haute dose que dans le groupe losartan à faible dose. Six cas d'angio-oedème ont été rapportés avec le losartan 150 mg alors qu'aucun cas n'a été rapporté avec le losartan 50 mg (tableau III).

Tableau III : Principaux résultats d'innocuité de l'étude HEAAL

Variable (taux pour 100 patients-années de suivi)	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n= 1921)	Valeur p
Hyperkaliémie	1,87	2,79	0,0004
Hypotension	2,07	2,92	0,002
Insuffisance rénale	4,73	7,12	<0,0001
Angio-oedème	0	0,08	0,03
Somme des effets indésirables menant à l'arrêt de la médication	1,83	1,99	0,44

Discussion

L'essai clinique HEAAL a démontré une efficacité supérieure du losartan dosé à 150 mg par jour, comparativement au losartan dosé à 50 mg par jour en ce qui a trait à la mortalité toutes causes confondues et aux hospitalisations liées à l'IC des patients intolérants aux IECA avec une FEVG inférieure à 40 %. Ces bienfaits cliniques sont obtenus au prix d'une augmentation des effets indésirables¹.

L'efficacité supérieure du losartan à haute dose confirme certaines hypothèses. En effet, on a observé, lors d'essais cliniques, qu'une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et des concentrations circulantes d'angiotensine est obtenue avec une augmenta-

tion des doses de losartan, indiquant une rétroaction plus importante du système rénine-angiotensine (SRA) avec des doses plus importantes d'ARA⁵. Une dose plus élevée d'ARA favoriserait également un meilleur blocage des récepteurs AT₁ ainsi qu'une stimulation accrue du récepteur AT₂⁶. L'hypothèse postulant une meilleure inhibition du SRA en présence de plus hautes doses d'IECA ayant déjà fait ses preuves en clinique comparativement à des doses plus faibles d'IECA en ce qui a trait à la réduction de la mortalité et de la morbidité a été évaluée auprès de patients atteints d'IC lors des essais cliniques ATLAS et celui de Nanas et coll, tandis que HEAAL est le premier essai clinique à comparer deux doses différentes d'ARA dans ce contexte clinique^{7,8}.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	Oui. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation de β -bloqueurs et du centre clinique.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	Non. Six patients de chaque groupe ont été exclus des analyses, en raison de la « mauvaise qualité des données ». Les auteurs n'expliquent pas en quoi consistent ces lacunes.
Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme?	La durée de l'étude était déterminée en fonction d'un nombre d'événements plutôt que d'une période de suivi précise. L'étude s'est terminée lorsque le nombre d'événements prévus a été atteint.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient repartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui. Les analyses ont été effectuées dans l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	Oui. Les comprimés de médicament et ceux de placebo étaient identiques afin que les patients et les membres de l'équipe traitante ne puissent savoir de quel groupe il s'agissait.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Oui. Les caractéristiques des patients inclus dans les deux groupes étaient similaires au départ. Cependant, les valeurs de p n'étaient pas inscrites.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Oui. Au départ, le reste du traitement est similaire dans les deux groupes. Par contre, aucune information n'est disponible concernant l'évolution des traitements dans les deux groupes au cours de l'étude.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Diminution de 10 % des événements relatifs aux critères primaires (mortalité toutes causes confondues ou hospitalisations pour IC) avec le losartan 150 mg comparativement à la dose de 50 mg. L'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale étaient plus fréquentes dans le groupe losartan à haute dose que dans le groupe losartan à faible dose. Six cas d'angio-oedème ont été rapportés avec le losartan 150 mg alors qu'aucun cas n'a été rapporté avec le losartan 50 mg.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	La différence entre les deux groupes était significative en ce qui a trait aux résultats primaires. La définition des effets indésirables (hyperkaliémie, insuffisance rénale) n'était pas claire, ce qui rend difficile l'interprétation de ces résultats.
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?	Les résultats ne s'appliquent qu'aux patients atteints d'IC avec une FEVG inférieure à 40 % et intolérants aux IECA. Par ailleurs, l'efficacité du losartan 50 mg n'a jamais été clairement établie pour l'IC. Ainsi, il est difficile de tirer une conclusion quant aux effets de la dose de 150 mg à la lumière de l'étude HEAAL, et son utilisation ne peut donc être recommandée d'emblée dans ce contexte clinique.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	Les résultats sont intéressants, mais les effets indésirables liés au losartan à haute dose sont relativement importants. De plus, le losartan n'a jamais démontré sa non-infériorité ou sa supériorité aux IECA en IC.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui. Quoiqu'ils soient moindres que ce qui était attendu (18 % contre 10 %). Il faut cependant noter qu'il est difficile de tirer des conclusions sur les effets cliniques réels de l'étude HEAAL, puisque la valeur clinique du losartan n'a pas été clairement démontrée pour l'IC, tant par rapport à un placebo qu'à un IECA ou à un autre ARA.

Tableau I : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude HEAAL

Variable	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n = 1921)
Âge moyen au départ (années)	66,0	66,0
Hommes (%)	71	70
Fibrillation auriculaire (%)	28	28
Maladie cardiaque ischémique (%)	65	64
Hypertension (%)	60	60
Dyslipidémies (%)	50	52
Diabète mellitus (%)	32	31
Valeur de base de la créatinine (µmol/L)	97,0	97,2
Classe NYHA (%)		
II	70	69
III	30	30
IV	1	1
FEVG (%)	33	33
Utilisation d'ARA lors de l'enrôlement (%)	76	77
Utilisation d'autres médicaments que les ARA (%) :		
Antithrombotiques/anticoagulants	32	33
Antiarythmiques	12	9
Alpha-bloqueurs	3	2
β-bloqueurs	72	72
Bloqueurs des canaux calciques	12	11
Glycosides cardiaques	42	42
Diurétiques (sauf les antagonistes de l'aldostérone)	76	77
Antagonistes de l'aldostérone	38	38
AAS et dérivés	52	50
Statines	39	39

AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; NYHA : New York Heart Association

Lors de l'essai clinique HEAAL, l'effet obtenu avec le losartan à haute dose comparativement à une plus faible dose était moindre que ce qui était attendu (réduction de la survenue des événements inclus dans les critères primaires de 10 % c. 15 %) et inférieur à ce qui a été obtenu dans d'autres essais cliniques (diminution de 23 % de la mortalité toutes causes confondues ou des hospitalisations pour IC avec le candésartan comparativement au placebo et diminution de la morbidité et de la mortalité toutes causes confondues de 44 % avec le valsartan comparativement au placebo)^{3,9}. Les auteurs de HEAAL expliquent que le losartan 150 mg a été comparé à une dose de losartan permettant une certaine inhibition du récepteur AT₁ plutôt qu'à un placebo. De plus, l'utilisation de β-bloqueurs, ceux-ci ayant depuis longtemps démontré leur efficacité en IC, était optimisée dans l'étude HEAAL comparativement à certains essais cliniques antérieurs. En effet, l'utilisation moyenne de β-bloqueurs était de 72 % dans l'étude HEAAL comparativement à 55 % dans CHARM-

Alternative et à 38,3 % dans la sous-étude de Val-HeFT portant sur des patients ne prenant pas d'IECA^{2,3,9}.

La principale faiblesse de l'étude HEAAL est que le losartan n'a jamais démontré clairement son efficacité en IC. Les résultats prometteurs obtenus lors de l'essai ELITE n'ont pas été confirmés dans l'étude à plus grande échelle ELITE-II^{10,11}. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'ELITE-II était une étude de supériorité du losartan comparé au captopril et que cet essai ne possédait pas la puissance statistique suffisante pour déterminer la non-infériorité du losartan. Ainsi, bien que le losartan ait pu être équivalent au captopril dans cet essai clinique, il était impossible de le démontrer¹⁰. Par contre, un second essai clinique, OPTIMAAL, n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du losartan par rapport au captopril pour des patients en situation de postinfarctus¹². Une autre hypothèse concernant ces résultats décevants est que la dose de losartan utilisée n'était pas optimale. En effet, les doses quotidiennes d'ARA administrées lors des essais cliniques positifs

Tableau II : Principaux résultats d'efficacité de l'étude HEAAL

Variable	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n = 1921)	HR et IC 95 %	Valeur p
Objectif primaire (mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour IC)	12,4	11,1	0,90 (0,82-0,99)	0,027
Objectif secondaire (mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour maladie cardiovasculaire)	17,0	15,6	0,92 (0,85-1,01)	0,068
Mortalité toutes causes confondues	8,2	7,6	0,94 (0,84-1,04)	0,24
Hospitalisations pour IC	7,0	6,0	0,87 (0,76-0,98)	0,025
Hospitalisations pour maladie cardiovasculaire	12,9	11,5	0,89 (0,81-0,98)	0,023

HR : hazard ratio; IC : insuffisance cardiaque; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

(candésartan 32 mg et valsartan 320 mg) étaient supérieures à la dose de losartan (50 mg) utilisée dans ELITE-II et OPTIMAAL^{2,3,10,12}.

Il est important ici de souligner qu'il existe actuellement une controverse en ce qui a trait à l'équivalence des ARA et des IECA. De fait, bien que les ARA produisent un blocage plus efficace des effets de l'angiotensine, en antagonisant tant la voie dépendante de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) que la voie ECA-indépendante, ils n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine comme le font les IECA¹³. Or le rôle exact de cette molécule en regard de l'efficacité des IECA n'a jamais été clairement élucidé¹³. Ainsi, il est possible que les IECA produisent des bienfaits cliniques supérieurs aux ARA par cette différence du mécanisme d'action. De plus, il existe actuellement beaucoup plus de données concernant l'efficacité des IECA que celle des ARA¹³. C'est pourquoi les lignes directrices américaines recommandent qu'un IECA soit utilisé en première ligne, tandis que les ARA sont considérés comme une solution de remplacement raisonnable, particulièrement pour les patients intolérants aux IECA¹³.

Plusieurs questions sont en attente de réponse en ce qui a trait à l'utilisation du losartan en IC. L'essai HEAAL nous indique que l'administration de cette molécule à hautes doses à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une FEVG inférieure à 40 % et intolérants aux IECA procurerait plus de bienfaits que ne le ferait une dose plus faible. Par contre, tant que l'efficacité du losartan comparativement aux IECA et/ou aux autres ARA n'aura pas été démontrée en IC, son utilisation ne peut être recommandée d'emblée dans ce contexte clinique.

Références

1. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et coll. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
2. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
3. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV et coll. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004;110:2180-3.
4. Konstam MA, Poole-Wilson PA, Dickstein K, Drexler H, Justice SJ, Komajda M et coll. Design of the heart failure endpoint evaluation of AII-antagonist losartan (HEAAL) study in patients intolerant to ACE-inhibitor. *Eur J Heart Failure* 2008;10:899-906.
5. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T et coll. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602-9.
6. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes- physiological and pharmacological implications. *J Hypert Suppl* 1993;11(suppl.):13-8.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM et coll. 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.
8. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirologos A, Zobolos S et coll. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2090-5.
9. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et coll. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
11. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et coll. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
12. 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. *Lancet* 2002;360:752-60.
13. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.