

Références

1. De Baets F. Is huisstofmijtsanering nuttig? Een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:437-9.
2. Gøtzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
3. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy. *Thorax* 1999;54:268-72.
4. Vaughan JW, McLaughlin TE, Perzanowski MS, Platts-Mills TAE. Evaluation of materials used for bedding encasement: effect of pore size in blocking cat and dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:277-31.
5. Halken S, Host A, Niklassen U et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169-76.
6. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
7. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
8. Murray AB, Ferguson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983;7:418-22.

Captopril et valsartan après un infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque

Pfeffer MA, McMurray JJV, 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;349:1893-906.

Analyse: B. Boland, P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une bithérapie bloquant l'angiotensine (IEC + antagoniste de l'angiotensine II ou sartan) ou d'un sartan seul pour réduire la mortalité chez des patients en insuffisance cardiaque après un récent infarctus du myocarde comparée à l'administration d'un IEC seul?

Contexte

Plusieurs RCTs ont montré une réduction significative du risque de décès ou de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs avec un traitement par IEC chez des patients souffrant de défaillance ventriculaire gauche après un infarctus de myocarde. Une précédente étude dans ce domaine n'avait pas montré de différence d'efficacité significative entre le captopril et le losartan.

Population étudiée

Cette étude multicentrique (931 sites dont la distribution n'est pas précisée, 24 pays dont la Belgique) inclut 14 700 patients âgés de plus de 18 ans, en insuffisance cardiaque (diagnostic clinique ou radiologique) ou/et en défaillance ventriculaire gauche (diagnostic échocardiographique: fraction d'éjection < 35%), au décours d'un infarctus myocardique récent (survenu un à dix jours avant l'entrée dans l'étude). Leur pression systolique devait être > 100 mm Hg et la créatininémie inférieure à 2,5 mg/dl.

Les critères d'exclusion étaient: une intolérance ou une contre-indication à un IEC, une maladie valvulaire significative à l'examen clinique, une pathologie diminuant significativement l'espérance de vie.

Protocole d'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé, avec un suivi moyen de deux ans. Les partici-

pants divisés en trois bras reçoivent, au départ: Bras 1= 20 mg/jour de valsartan en monothérapie (n=4 909), Bras 2= 20 mg/jour de valsartan + 6,25 mg/jour de captopril (n=4 885), Bras 3= 6,25 mg/jour de captopril seul (n=4 909). Les doses sont augmentées progressivement pour atteindre au troisième mois (si cliniquement toléré) les dosages suivants: 160 mg de valsartan 2x/j (Bras 1), 80 mg de valsartan 2x/j + 50 mg de captopril 3x/j (Bras 2) et 50 mg de captopril 3x/j (Bras 3). L'âge moyen des trois groupes varie de 64,6 (± 11.8) ans dans le groupe 2 à 65 (± 11.8) ans dans le groupe 1. Septante pourcent des participants sont des hommes.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le décès. Les critères de jugement secondaires sont: un décès cardiovasculaire, une récurrence d'infarctus du myocarde ou une hospitalisation pour un arrêt cardiaque. La mesure des résultats s'est faite lors de consultations, réalisées à rythme bimestriel durant la première année, puis quadrimestriel par la suite. L'analyse a été conduite en **intention de traiter**.

Résultats

Sur une durée moyenne de 24,7 mois, l'incidence cumulée de la mortalité globale est semblable dans les trois bras: 19,5% dans le bras captopril (dose moyenne, après 12 mois, de captopril: 120 mg/j), 20% dans le bras valsartan (dose moyenne de 247 mg/j), et 19,3% dans le bras association IEC et valsartan (captopril 107 et valsartan 116 mg/j). En considérant le groupe IEC seul comme référence, le **rapport de hasards** de mortalité sous valsartan seul est de 1,00 (IC à 97,5% de 0,9 à 1,11) et sous valsartan + captopril de 0,98 (IC à 97,5% de 0,89 à 1,09). Aucun sous-groupe prédéfini (p.ex. utilisant des β-bloquants) n'a donc bénéficié



d'un traitement plus qu'un autre. Le valsartan (seul ou en association) ne s'étant révélé ni supérieur ni inférieur au captopril, les analyses ont été refaites pour certifier la non infériorité, en intention de traiter comme par protocole. Elles confirment la non infériorité.

Des effets indésirables ayant induit une diminution de la dose ont été observés dans les différents bras de l'étude. Sous IEC, ce sont principalement une hypotension (12%), de la toux (5%) et un rash cutané (1%). Dans le groupe sartan, sont observés de l'hypotension (15%), alors que la toux (1,7%) et le rash cutané (0,7%) sont significativement moindres. La fréquence des effets indésirables sous bithérapie (captopril + valsartan) n'est majorée que pour l'hypotension (18%). Significativement plus d'arrêts de traitements sont enregistrés dans le groupe bithérapie que dans le groupe captopril ($p=0,007$), et davantage de réduction de dose ou d'arrêt de traitement pour cause rénale sont notés dans les groupes valsartan (majoration de

la créatininémie plus fréquente sous valsartan que sous captopril (4,9 versus 3,0%). La fréquence de l'hyperkaliémie est semblable dans ces deux bras (environ 1%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients en insuffisance ou/et dysfonction cardiaque après infarctus du myocarde récent, le valsartan et le captopril montrent une efficacité comparable pour prévenir la mortalité et les réhospitalisations. L'association IEC et sartan n'a pas amélioré le bénéfice clinique, tout en majorant la fréquence des effets indésirables.

Financement

L'étude est financée par Novartis Pharmaceuticals.

Conflits d'intérêt

Plusieurs auteurs ont été consultants pour la firme Novartis, qui a revu les analyses statistiques et le manuscrit avant publication.

DISCUSSION

Motivation de cette étude

Les patients présentant un infarctus du myocarde avec nécrose myocardique significative présentent fréquemment des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche, avec risque élevé de morbi-mortalité. Les IEC ont prouvé leur efficacité pour diminuer la mortalité et améliorer la survie de tels patients en insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde, particulièrement chez des patients à haut risque¹. Le captopril, le ramipril et le trandolapril ont montré une efficacité supérieure à celle du placebo dans des études à long terme (respectivement SAVE², TRACE³ et AIRE⁴). Le captopril, particulièrement, a montré un intérêt lors d'une administration précoce, dès le premier jour après l'infarctus⁵. Une comparaison avec cette molécule paraissait donc justifiée.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude est correctement randomisée, avec analyse des caractéristiques initiales des différents groupes, en double aveugle, comparée avec une molécule de référence pour l'affection. Sa puissance (86 à 95%) était calculée pour détecter une réduction des décès de toute cause (espérée par les auteurs?) de 15,0 à 17,5%. Ils avaient cependant prévu la possibilité d'absence de différence et mis en place la possibilité d'une analyse en non infériorité (HR 1,13 pour non infériorité) avec **analyse par protocole** en complément de l'analyse en **intention de traiter**. La combinaison de ces deux possibilités nous semble cependant bien inhabituelle. Un titrage progressif des doses des différents médicaments, en fonction de la tolérance clinique, était également justifié et les autres traitements classiques ont été maintenus.

Traitement post infarctus avec insuffisance cardiaque

Le traitement médicamenteux classique en post-infarctus était correctement instauré dans cette étude: β -bloquant (70%), aspirine (90%), et statine (33%). Pour les sujets étant en insuffisance cardiaque, des diurétiques (60%) et un IEC et/ou un sartan (100%) ont été administrés. La mortalité élevée, 19 à 20%, semblable à celle observée dans les autres études¹ souligne à quel point ces patients sont à haut risque. Dans l'étude CHARM-added⁶ incluant des patients en insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 40% ou moins, et traités par IEC, la mortalité cardiovasculaire atteint 23,7% en cas d'ajout de candesartan (versus 27,3% pour l'ajout d'un placebo, $p=0,021$ pour la différence). Cette dernière étude a donc montré l'intérêt d'une association d'un sartan avec un IEC en cas d'insuffisance cardiaque sévère, mais elle excluait les sujets ayant présenté un infarctus du myocarde. L'étude analysée ici ne montre pas d'intérêt supplémentaire de cette association au point de vue efficacité, mais, par contre, davantage d'effets indésirables, de diminution de doses nécessaire et d'arrêts de traitement, en particulier pour cause rénale.

Une précédente étude chez des patients en post infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque⁷ montrait une différence non significative dans la réduction de la mortalité totale en faveur du captopril (dose cible de 3 x 50mg/j) versus losartan (dose cible 50 mg/j), avec une meilleure tolérance pour le losartan, entraînant un moindre arrêt de traitement. Ces deux observations étaient très probablement liées à une dose plus faible de losartan.

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette étude montre que, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde, le valsartan n'est pas inférieur au captopril, mais que leur association, sans apporter de bénéfice supplémentaire, provoque plus d'effets indésirables. En complément des autres traitements classiques du post-infarctus (aspirine, β -bloquant, statine), un IEC reste donc le traitement de référence dans cette indication, un sartan pouvant être une alternative en cas d'intolérance.

La rédaction

Références

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individuals patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril (TRACE) in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-6.
4. 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; 342:821-8.
5. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 059 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669-85.
6. McMurray J, Östergren J, Swedberg K et al for the CHARM Investigators and Committees. 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;362:767-71.
7. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for 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; 360:752-60.