

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude CHARM

H. KULBERTUS (1)

RÉSUMÉ : Dans un programme comportant 3 études parallèles, randomisées, en double aveugle et contrôlées, le candesartan (titré jusqu'à 32 mg en une seule prise quotidienne) a été comparé au placebo au sein de 3 populations différentes : 1) des sujets avec symptômes d'insuffisance cardiaque et fraction d'éjection (F. E.) abaissée ($\leq 40\%$) qui ne pouvaient être traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en raison d'une intolérance démontrée (CHARM-Alternative); 2) des sujets avec symptômes d'insuffisance cardiaque et F. E. $\leq 40\%$, déjà traités par un IECA (CHARM-Added); 3) des sujets avec symptômes d'insuffisance cardiaque et F. E. normale (CHARM-Preserved). Pour l'ensemble du programme (résultats poolés des trois études : CHARM-Overall), le point de comparaison primaire est la mortalité de toutes causes. Pour chacune des études prise isolément, le critère de comparaison primaire est composite (décès d'origine cardiovasculaire + hospitalisations pour insuffisance cardiaque). L'analyse est effectuée selon l'intention de traiter. Les résultats de CHARM-Overall (placebo, n=3796; candesartan, n=3803; suivi moyen=37,7 mois) montrent, sous candesartan, une réduction, en valeur absolue, de la mortalité globale de 1,6% (risque relatif non ajusté : 0,91; 95%IC : 0,83-1,00; p=0,055). Après ajustement pour les covariables, ce résultat est significatif (RR :0,90; 95% IC : 0,82-0,94; p = 0,032). Une diminution hautement significative de l'incidence combinée des décès d'origine cardio-vasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR :0,84, 95% IC : 0,77-0,91; p<0,0001) ainsi que du nombre de patients développant un nouveau diabète (6% vs 7,4%; p=0,02) est aussi observée. Dans l'étude CHARM-Alternative, 1013 patients sont placés sous candesartan et 1015 sous placebo; le suivi moyen est de 33,7 mois. Le candesartan abaisse l'incidence combinée des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 23% (p = 0,0004). Dans l'étude CHARM-Added, 1276 patients reçoivent du candesartan et 1272, un placebo; le suivi moyen est de 41 mois. Le bénéfice induit par le candesartan sur le critère de comparaison primaire est de 15% (p : 0,011). Dans ces deux études, les deux composantes du critère de comparaison primaire sont séparément diminuées de façon significative. Le bénéfice du candesartan est confirmé dans tous les sous-groupes, en ce compris les sujets sous β -bloquants. Dans l'étude CHARM-Preserved (candesartan, n=1514; placebo, n=1509; suivi moyen = 36,6 mois), aucune différence n'est observée ni au niveau du critère de comparaison primaire, ni au niveau de la mortalité cardiovasculaire; le nombre de patients admis au moins une fois à l'hôpital pour insuffisance cardiaque est toutefois réduit sous candesartan (p = 0,017). Les implications cliniques de cette très importante étude sont discutés.

Le 31 août dernier, le Congrès Annuel de la Société Européenne de Cardiologie, se tenant à Vienne, consacrait sa première Hot Line Session, dont l'audience est habituellement de quelque trois mille personnes, à 5 présentations successives exposant et discutant les résultats de

EFFECTS OF CANDESARTAN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE :THE CHARM-TRIAL

SUMMARY : In parallel, randomized, double-blind, controlled clinical trials, candesartan (titrated to 32 mg once daily) was compared to placebo in 3 distinct populations: 1) patients with symptomatic heart failure (SHF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) 40% or less who were not receiving an ACE inhibitor because of previous intolerance (CHARM-Alternative); 2) patients with SHF and LVEF 40% or less who were currently receiving an ACE inhibitor (CHARM-Added); 3) patients with SHF and LVEF higher than 40% (CHARM-Preserved). The primary outcome for the overall programme (CHARM-Overall) was all-cause mortality. For the component trials, it was a composite of cardiovascular death and hospital admission for CHF. Analysis was by intention to treat. In CHARM-Overall (placebo, n=3796; candesartan, n = 3803; mean follow-up: 37,7 months), candesartan induced a 1,6% absolute reduction in all-cause mortality (unadjusted HR : 0,91; 95% CI 0,83-1,00; p=0,055). In a prespecified analysis with covariate adjustment, this was statistically significant (HR : 0,90; 95% CI 0,82-0,94;p=0,032). A highly significant reduction in the combined incidence of cardiovascular death and CHF hospital admission (HR : 0,84; 95% CI 0,77-0,91; p<0,0001) was noted as well as a reduction of the number of patients developing a new diabetes (6% vs 7,4%;p=0,02). In CHARM-Alternative, there were 1013 patients on candesartan and 1015 on placebo and the mean follow-up was 33,7 months. The combined incidence of cardiovascular death and CHF hospitalization was reduced by 23% (p=0,0004). In CHARM-Added,1276 patients received candesartan and 1272, placebo; mean follow-up was 41 months. The benefit induced by candesartan on the primary endpoint was 15% (p= 0,011). In those two studies the two components of the primary endpoint were significantly reduced. Candesartan was beneficial in all prespecified subgroups,including patients concomitantly treated by β -blockers. In CHARM-Preserved (candesartan,n=1514; placebo, n=1509; mean follow-up: 36,6 months), neither the composite endpoint, nor cardiovascular death were reduced, but the number of admissions for heart failure was reduced. The clinical implications of these important results are discussed.

KEYWORDS : *Heart failure-AT1 angiotensin receptor blockade-Candesartan-the CHARM trials*

l'étude CHARM. Quelques heures après cette séance, un "webcast" était accessible sur le site internet de la Société Européenne de cardiologie (1); chacun pouvait ainsi assister aux exposés et prendre connaissance des diapositives projetées. Quelques jours plus tard, le Lancet du 6 septembre 2003 publiait quatre articles consécutifs rapportant ces mêmes résultats (2-5), suivis par un commentaire (6). Il s'agit là d'un événement médiatique tout à fait inusité qui mérite, sans conteste, que la Revue Médicale de Liège consacre quelques pages à son contenu.

CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Mor-

(1) Professeur émérite à l'Université de Liège.

bidity) est un programme d'études cliniques dont le but est d'évaluer, chez un grand nombre de sujets souffrant d'insuffisance cardiaque, les effets d'un bloqueur des récepteurs AT1 à l'angiotensine II de longue durée d'action, le candesartan cilexetil, connu en Belgique sous le nom d'ATACAND® (7). De nos jours, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les β -bloquants et la spironolactone ont fait indiscutablement la preuve de leur efficacité sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque (8). Il n'en reste pas moins que les patients traités selon les données les plus exigeantes de la médecine factuelle conservent, dans cette pathologie, une mortalité très élevée. Les bloqueurs des récepteurs AT1 à l'angiotensine II (BRA) agissent sur le système rénine-angiotensine par une voie très différente de celle des IECA (9); leur spécificité est, par ailleurs, telle qu'ils n'ont aucun effet sur la bradikininase, dont l'inhibition par les IECA est considérée comme responsable de la toux que ces médicaments peuvent engendrer (9). Les BRA sont donc susceptibles de produire des effets thérapeutiques bénéfiques nouveaux et de pouvoir utilement remplacer les IECA chez les patients qui ne les tolèrent pas. Ces bénéfices théoriquement attendus restaient à démontrer.

PLAN DE CHARM

7,599 patients ont été enrôlés dans les études faisant partie du programme CHARM (2). Ils appartenaient à 26 pays différents. Pour être inclus, ils devaient être âgés de 18 ans ou plus et présenter, depuis quatre semaines au moins, une insuffisance cardiaque symptomatique correspondant à la classe II-IV de la New York Heart Association. Les critères d'exclusion étaient : créatinine sérique ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ (approximativement : 3 mg/dl), potassium sérique $\geq 5,5$ mmol/l, sténose bilatérale connue d'artère rénale, hypotension symptomatique, femme en âge de procréer non protégée par une contraception adéquate, présence d'une sténose mitrale ou aortique critique, infarctus, AVC ou chirurgie cardiaque au cours des 4 semaines précédentes, prise d'un BRA au cours des quinze jours précédents, existence de toute maladie non cardiaque susceptible de limiter la survie à 2 ans.

En fonction de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche et de leur tolérance aux IECA, ces malades furent répartis dans l'une de trois études :

- L'étude CHARM-Alternative (3) qui s'intéressa aux patients dont la FE était égale ou inférieure à 40 % et chez qui un médecin avait

interrompu un traitement par IECA en raison d'intolérance;

- L'étude CHARM-Added (4) qui comprit des patients dont la FE était égale ou inférieure à 40 % et qui recevaient déjà un IECA depuis au moins un mois;

- L'étude CHARM-Preserved (5) qui se limita aux cas d'insuffisance cardiaque s'accompagnant d'une FE préservée et supérieure à 40 %.

Dans les trois études, les patients reçurent, par randomisation et dans un rapport 1 :1, soit du candesartan, soit un placebo. Le candesartan fut commencé à la dose de 4 ou 8 mg et augmenté, par paliers de 2 semaines et selon la tolérance, jusqu'à la dose-cible de 32 mg. Après cette titration, les patients furent revus tous les quatre mois pendant un minimum de deux ans. Tout au cours de l'étude, les malades pouvaient recevoir, par ailleurs, les autres médicaments classiques du traitement de l'insuffisance cardiaque (diurétiques, β -bloquant, spironolactone, digitale).

POINTS DE COMPARAISON

Le point de comparaison primaire pour l'étude générale "poolée" était la mortalité de toutes causes.

Pour les trois études composant le programme, le point de comparaison primaire était identique et composite (morts d'origine cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque).

Il existait aussi une série de points de comparaison secondaires : le développement d'un nouveau diabète et plusieurs points composites que nous ne mentionnerons pas dans ce résumé.

DESCRIPTION DES PATIENTS

Les données cliniques (tableau I), fractions d'éjection, pressions artérielles et fréquences cardiaques (tableau II), ainsi que les traitements appliqués au départ de l'étude (tableau III) sont indiqués dans les tableaux.

RÉSULTATS

Etude CHARM-Alternative (3)

Entre mars 1999 et mars 2001, 2028 patients avec insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV) et F. E. ≤ 40 %, qui avaient antérieurement reçu un IECA, mais l'avaient interrompu sur avis médical en raison d'une intolérance au médicament, furent enrôlés dans cette étude. Ces sujets (tableau I) sont relativement plus âgés et comptent une proportion éle-

TABLEAU I. DONNÉES CLINIQUES DE DÉPART.

	ALTERNATIVE	ADDED	PRESERVED	TOTAL
Nombre	2028	2548	3023	7599
Age moyen (ans)	67	64	67	66
Femmes %	32	21	40	32
Classe NYHA II %	48	24	60	45
III %	49	73	38	52
IV %	3	3	2	3
F. E. moyenne %	30	28	54	39
Antécédent. d'IM %	61	56	44	53
Diabète %	27	30	28	28
Hypertension%	50	48	64	55
Fibrillation auriculaire %	25	26	29	27

TABLEAU II. DONNÉES HÉMODYNAMIQUES DE DÉPART.

	ALTERNATIVE	ADDED	PRESERVED	TOTAL
F. E. moyenne%	30	28	54	39
Proportion (%) \leq 40%	100	100	0	60
PAS/PADmmHg	130/77	125/75	136/78	131/77
Fréquence card.	74	74	71	73

TABLEAU III. THÉRAPEUTIQUE AU DÉPART DE L'ÉTUDE (%).

	ALTERNATIVE	ADDED	PRESERVED	TOTAL
IECA	0	100	19	41
B-B	55	55	56	55
Diurétique	86	90	75	83
Spironolactone	24	17	12	17
Digitaline	46	58	28	43
Aspirine	58	52	58	56
Hypolipémiant	41	41	42	42

vée de femmes, ce qui est classique parmi les patients qui ne supportent pas les IECA. Notons que la raison de l'intolérance était principalement la toux (72 %), l'hypotension symptomatique (13 %) et l'insuffisance rénale (12 %). Au cours d'un suivi de 33,7 mois, 334 (33 %) des 1013 patients du groupe candesartan et 406 (40 %) des 1015 patients du groupe placebo ont été victimes d'un décès d'origine cardiovasculaire ou justifié une hospitalisation non planifiée pour insuffisance cardiaque. Le risque relatif fut de 0,77 (intervalle de confiance à 95 % : 0,67-0,89; $p=0,0004$). Cette réduction du risque relatif de 23 % est donc hautement significative. Chacun des composants du point de comparaison primaire fut réduit sous candesartan, tout comme le fut le nombre total d'admissions pour insuffisance cardiaque. Chez ces malades qui n'avaient pu recevoir d'IECA en raison d'une intolérance, le candesartan fut fort bien toléré. Les arrêts de traitement en cours d'étude furent aussi fréquents sous placebo que sous candesartan, mais l'hypotension symptomatique fut plus souvent observée sous candesartan que sous placebo (3,7 % vs 0,9 %; $p<0,0001$); il en va de même pour l'élévation de la créatinine (6,1 % vs 2,7 %; $p<0,0001$) ou du potassium sérique (1,9 % vs 0,3 %; $p=0,0005$). A noter que les patients qui avaient déjà présenté ce type d'effets secon-

naires sous IECA étaient plus à risque de les présenter à nouveau sous candesartan; cette observation justifie un monitoring attentif des malades traités par ce médicament. Retenons encore que, parmi les 39 cas ayant présenté un œdème de Quincke sous IECA, un seul récidiva sous candesartan.

Etude CHARM-Added (4)

Entre mars 1999 et novembre 1999, 2548 patients avec insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV +, si le patient était en classe II, au moins une hospitalisation au cours des 6 derniers mois pour une raison cardiaque) et F. E. \leq 40 %, déjà traités depuis au moins un mois par une dose constante d'IECA, furent enrôlés dans cette étude et reçurent, par randomisation, soit un placebo ($n=1272$), soit du candesartan ($n=1276$) (dose cible 32 mg/jour). Les données de départ sont exposées dans les tableaux où l'on pourra voir que 73 % de ces malades étaient en classe III de la NYHA et que la fraction d'éjection moyenne était de 28 %. Dans 96 % des cas, les investigateurs ont jugé que la dose d'IECA était optimale; en outre, 55 % de ces patients étaient aussi traités par β -bloquants et 17 % par spironolactone.

Le suivi moyen fut de 41 mois. 438 (38 %) des patients du groupe candesartan et 538 (42 %) du groupe placebo connurent un décès d'origine cardio-vasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le risque relatif est donc de 0,85 (IC 95 % : 0,75-0,96; $p=0,011$). Il s'agit d'une réduction significative du risque relatif de 15 %. Le candesartan a aussi réduit de façon significative chacun des composants du point de comparaison primaire ainsi que le nombre total d'admissions hospitalières pour insuffisance cardiaque. L'effet bénéfique fut similaire dans tous les sous-groupes prédéfinis, et, en particulier, chez les sujets traités concomitamment par β -bloquants. Les effets secondaires indésirables classiques justifiant l'arrêt du traitement (hypotension [4,5 % dans le groupe candesartan vs 3,1% dans le groupe placebo; $p=0,079$], augmentation de la créatinine sérique [7,8 % vs 4,1 %; $p=0,0001$] ou du potassium [3,4 % vs 0,7; $p<0,0001$]) furent retrouvés dans cette série et justifient, eux aussi, le monitoring attentif des malades.

Etude CHARM-Preserved (5)

Entre mars 1999 et juillet 2000, 3023 patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV) depuis au moins 4 semaines et ayant dans leurs antécédents au moins une hospitalisation pour raison cardiaque, mais conservant une F. E > 40 %, reçurent par randomisation soit un placebo ($n=1509$), soit du candesartan ($n=1514$; dose cible 32 mg en une prise quotidienne). Les caractéristiques de départ sont reprises dans les tableaux. On notera l'âge relativement élevé des malades de ce groupe, la majorité de sujets en classe II de la NYHA et la grande proportion d'hypertendus. Après un suivi moyen de 36,6 mois, 333 patients (22 %) dans le groupe candesartan et 366 (24 %) dans le groupe placebo ont connu un décès d'origine cardio-vasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le risque relatif est donc de 0,86 (IC 95 % : 0,77-1,03; $p=0,118$), mais la diminution n'est pas significative. Aucune différence entre les groupes ne fut notée en ce qui concerne les décès d'origine cardio-vasculaire, mais le nombre de malades admis à l'hôpital pour insuffisance cardiaque fut moins élevé dans le groupe candesartan que dans le groupe placebo (230 vs 279; $p=0,017$).

Analyse globale de l'étude (2)

CHARM a donc comporté, en tout, 7599 sujets dont 3803 reçurent du candesartan (dose cible 32 mg en une prise par jour) et 3796, un placebo. Le suivi minimum fut de 2 ans et le suivi moyen de 37,7 mois. 886 patients du

groupe candesartan (23 %) et 945 du groupe placebo (25 %) décédèrent (toutes causes) en cours d'étude. Cette différence (risque relatif : 0,91; IC 95 % : 0,83-1,00; $p=0,055$) n'atteint pas le seuil classique de signification statistique, bien qu'elle n'en soit guère éloignée. Si l'on applique à l'ensemble groupé des données des trois études le point de comparaison primaire utilisé antérieurement pour chacune d'entre elles (décès cardio-vasculaires + hospitalisations pour insuffisance cardiaque), une différence significative apparaît en faveur du candesartan (1150 cas [30,2 %] dans le groupe candesartan vs 1310 [34,5 %] dans le groupe placebo [RR : 0,84; IC 95 % : 0,77-0,91; $p<0,0001$]). Le groupe candesartan compta un nombre significativement plus faible de décès d'origine cardio-vasculaire (691 [18 %] vs 769 [20 %]; RR : 0,88; 0,79-0,97; $p=0,012$) et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (757 [20 %] vs 918 [24 %]; $p<0,0001$). A noter que lorsqu'on en se limite aux patients dont la F. E est abaissée (CHARM-Alternative et Added), ce qui correspond plus à notre vision classique de l'insuffisance cardiaque, une diminution nette et significative est observée tant en ce qui concerne la mortalité de toutes causes (RR : 0,88; IC 95 % : 0,78-0,98; $p=0,018$) que la mortalité d'origine cardio-vasculaire (RR : 0,84; IC 95 % : 0,75-0,9; $p=0,005$). De façon générale la mortalité d'origine non-cardio-vasculaire n'est pas influencée par la prise du candesartan.

Aucune hétérogénéité significative dans les résultats du candesartan ne fut observée au sein des différents essais composant le programme ou des sous-groupes impliqués dans l'étude (âge, sexe, valeur de la fraction d'éjection, classe NYHA, diabète, hypertension, traitement par β -bloquant ou IECA).

Les patients qui durent abandonner le traitement pour hypotension (3,5 % dans le groupe candesartan vs 1,7 % dans le groupe placebo), aggravation d'une insuffisance rénale (6,2 % vs 3 %) ou hyperkaliémie (2,2 % vs 0,6 %) furent, dans l'ensemble peu nombreux, mais se recrutèrent majoritairement parmi les sujets prenant du candesartan, ce qui souligne la nécessité d'effectuer un monitoring attentif des malades soumis à cette thérapeutique.

Deux remarques importantes restent à faire. Parmi les patients prenant du candesartan, on observa, en cours d'étude, 163 (6 %) cas de nouveau diabète; dans le groupe placebo, ils furent 202 (7%). Cette différence est significative (RR : 0,78 [IC 95% : 0,64-0,96]; $p=0,02$).

Parmi les patients prenant du candesartan, on nota aussi un nombre plus élevé de cancers fatals (83 vs 66; $p < 0,038$). Cette différence ne se confirme pas en ce qui concerne les cancers non fatals. Elle est probablement due au hasard car une analyse de la base de données relative à tous les patients ayant, dans le passé, participé à une étude contrôlée candesartan contre placebo indique qu'il y a eu 523 cancers (dont 144 fatals) au cours des 20. 692 patients x années d'exposition au candesartan contre 491 (dont 125 fatals) au cours des 20. 135 patients x années d'exposition au placebo ($p = 0,6$ pour tous les cancers et $p = 0,4$ pour les cancers fatals) (2). La prudence reste, toutefois, de mise.

DISCUSSION

Bien que les responsables de ces études, d'ailleurs parfaitement autorisés à le faire selon les évaluations statistiques effectuées, aient groupé les résultats du programme CHARM dans une analyse globale, il me paraît plus directement utile d'envisager ses trois composantes séparément.

CHARM-Alternative ne nous laisse absolument aucun doute : dans l'insuffisance cardiaque à F. E. abaissée, le candesartan représente une excellente alternative à l'emploi des IECA lorsque ceux-ci ne sont pas tolérés; son efficacité sur le point de comparaison primaire (décès d'origine cardiovasculaire + hospitalisations pour insuffisance cardiaque) et ses deux composantes prises isolément est établie. Il fallait traiter 14 patients pendant la durée de cet essai pour empêcher l'un d'entre eux de présenter un décès d'origine cardiovasculaire ou de devoir subir une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Cette rentabilité est excellente. De plus, dans ce groupe sélectionné de malades ayant dû abandonné un traitement par IECA en raison d'une intolérance, le candesartan fut bien toléré, même si, de toute évidence, son emploi exige un monitoring attentif des patients qui le reçoivent. A l'heure actuelle et en raison de la tolérance, utiliser, dans l'insuffisance cardiaque, un BRA en première ligne à la place d'un IECA pourrait même être tentant, mais, reste freiné, principalement par le problème des coûts.

CHARM-Added relève d'une philosophie différente puisqu'il s'agit, cette fois, d'ajouter un BRA à un IECA. Les raisons pour le faire sont multiples (4). On sait, ainsi, que l'angiotensine II continue d'être produite en dépit d'un traitement chronique par un IECA. Une inhibition plus complète par l'addition d'un BRA pourrait donc être bénéfique. Par contre, les IECA freinent la

dégradation de la bradykinine qui possède certaines propriétés vasodilatatrices, antimitotiques et antithrombotiques qui pourraient être favorables dans l'insuffisance cardiaque. On peut donc comprendre que la combinaison IECA + BRA puisse avoir certains avantages. Quelques études ont d'ailleurs montré des effets bénéfiques (neurohumoraux, hémodynamiques, ou sur le remodelage ventriculaire gauche) de l'addition d'un BRA chez des sujets déjà traités par IECA (10, 11). A nouveau, CHARM-Added ne laisse aucun doute : l'adjonction de candesartan, même chez des sujets recevant déjà une dose appropriée d'IECA et même s'ils sont traités concomitamment par β -bloquant, produit un bénéfice que ce soit sur le point de comparaison primaire composite ou sur chacune de ses composantes prise isolément. Cette observation semble lever le doute suscité par Val-Heft (12) quant au risque potentiel d'une inhibition neuroendocrine excessive et du blocage neurohumoral triple qui n'est pas conseillé aujourd'hui par les recommandations internationales (8, 13). Toutefois, Poole-Wilson, dans son commentaire de l'étude CHARM à Vienne (1), se demandait s'il serait possible et raisonnable d'accroître encore le nombre déjà élevé de médicaments que doit prendre quotidiennement un insuffisant cardiaque. Cette remarque est, certes, justifiée, mais il faut souligner qu'au cours des 41 mois de cette étude, il ne fallait traiter par candesartan que 28 malades seulement pour éviter un décès. Compte tenu de la bonne tolérance habituelle du médicament, c'est très acceptable !

Les résultats de CHARM-Preserved sont plus décevants. Ces patients, qui ont tous été hospitalisés une fois au moins pour un raison cardiaque, ont tous des symptômes qui les font ranger parmi les insuffisants cardiaques de classe II-IV. Leur fonction d'éjection est cependant normale ou peu diminuée ($\geq 40\%$). Ils se distinguent des autres malades de l'étude CHARM : ils sont plus âgés (67,2 ans), comportent une proportion plus élevée de sujets de sexe féminin (40 %), sont majoritairement en classe II de la NYHA (61 %) et hypertendus (64 %); ils ont moins d'antécédents d'infarctus du myocarde (44 %). Des oedèmes périphériques sont notés chez 30 % d'entre eux, ce qui est plus élevé que parmi les patients de CHARM-Alternative et -Added; à l'inverse, ils ont moins fréquemment un troisième bruit (5 %), une cardiomégalie (16 %) et une redistribution apicale de la petite circulation (3 %). Il pourrait être tentant d'attribuer l'étiologie de l'insuffisance cardiaque dans ce groupe à une dysfonction diastolique, ce que les investigateurs ont pris la juste précaution d'éviter, car

la fonction diastolique n'a pas été testée. A vrai dire, certains de ces cas souffrent sûrement d'insuffisance cardiaque diastolique, mais il est logique de croire que la physiopathologie est ici multifactorielle et vraisemblablement non homogène. Les résultats de CHARM-Preserved correspondent assez à ce que l'on s'attendait à trouver chez ces patients dont on sait qu'ils sont particulièrement difficiles à traiter. Les sujets à F. E. normale représentent une large proportion des insuffisants cardiaques (5); ils ont été peu étudiés jusqu'ici. Les résultats de CHARM-Preserved sont prometteurs d'un nombre d'hospitalisations réduites dans cette situation; à mon sens, il serait prématuré cependant, sur base de ces données, de dire, comme certains l'ont laissé entendre, que, sauf contre-indication, tout insuffisant cardiaque mérite de se voir prescrire un BRA sans qu'il soit nécessaire de mesurer sa fraction d'éjection ventriculaire. Signalons qu'une étude utilisant un autre BRA, l'irbesartan, est actuellement en cours dans ce même groupe de malades (I-PRESERVE); d'autres suivront, sans aucun doute, car les patients, insuffisants cardiaques et à fonction systolique normale, sont, nous l'avons dit, très nombreux.

CHARM démontre un effet protecteur contre le développement d'un nouveau diabète (réduction du risque de 22 %); cet impact est similaire à celui observé dans les études HOPE (ramipril) (14) et LIFE (losartan) (15) et confirme l'efficacité préventive des IECA et des BRA à l'égard de la progression vers le diabète avéré. Les effets secondaires observés (hypotension, hyperkaliémie et élévation de la créatinine) imposent un monitoring attentif des patients sous candesartan. On notera que des antécédents d'œdème de Quincke survenu sous IECA justifient la prudence, mais ne constituent en aucune manière une contre-indication formelle à l'emploi des BRA.

EN CONCLUSION,

- Chez l'insuffisant cardiaque symptomatique avec F. E. $\leq 40\%$, dont la situation justifie un IECA, mais qui ne le tolère pas, le candesartan représente, sans la moindre réserve, une excellente alternative thérapeutique.

- Les résultats de CHARM justifient de prescrire un BRA (en l'occurrence, du candesartan) en plus d'un IECA, et, sauf contre-indication, d'un β -bloqueur, et de spironolactone chez tout insuffisant cardiaque symptomatique présentant une fraction d'éjection inférieure ou égale à 40 %. Ces données conduiront, sans doute, à une révision des guidelines à la fois européennes

(dont la dernière version (8) disait précisément attendre les données de cet essai) qu'américaines (13) (où la recommandation d'utiliser cette association thérapeutique existe déjà, mais est catégorisée IIB, c.à.d. "dont la démonstration de l'efficacité et de la valeur n'est pas jusqu'ici parfaitement convaincante"). Signalons que d'autres études sont actuellement en cours qui testent, aussi, l'association IECA+BRA dans l'insuffisance cardiaque.

- L'insuffisant cardiaque avec une F. E. $\leq 40\%$ reste un patient difficile à traiter. Il est certain que ces malades, et ils sont nombreux, feront l'objet de plusieurs études dans un proche avenir. Dans ce sous-groupe, le candesartan n'a démontré que l'intérêt, à vrai dire marginal, de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ce médicament peut, bien entendu, aussi être prescrit même en présence d'une F.E. normale lorsqu'il existe une autre indication à son emploi, par exemple, l'hypertension d'autant qu'il pourrait prévenir l'insuffisance diastolique du coeur hypertendu (16).

RÉFÉRENCES

1. <http://www.escardio.org>. - Site internet de la Société Européenne de Cardiologie.
2. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. for the CHARM Investigators and Committees.— Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, **362**, 759-766.
3. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. for the CHARM Investigators and Committees.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, **362**, 772-776.
4. McMurray JJ, 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**, 767-771.
5. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al for the CHARM Investigators and Committees.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*, 2003, **362**, 777-781.
6. White HD.— Commentary. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. *Lancet*, 2003, **362**, 754-755.
7. Kulbertus H.— Le médicament du mois: le candesartan (Atacand). *Rev Méd Liège*, 1999, **54**, 557-560.
8. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology: WJ Remme and K Swedberg (Co-chairmen).— Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001, **22**, 1527-1560.

9. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ.—Angiotensin receptors and their antagonists. *N Eng J Med*, 1996, **334**, 1649-1655.
10. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D for the RESOLVD Pilot Study Investigators.— Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure :randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation*, 1999, **100**, 1056-1064.
11. Baruch L, Anand I, Cohen IS et al. for the Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) study Group.— Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation*, 1999, **99**, 2658-2664.
12. Cohn JN, Tognoni GA.— A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1667-1675.
13. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al.— ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult : executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2001, **104**, 2996-3007.
14. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B et al.— Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 2001, **286**, 1882-1885.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al for the LIFE Study Group.— Cardiovascular mortality and morbidity in the Losartan Intarevention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
16. Sakata Y, Yamamoto K, Mono T, et al.— Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents diastolic heart failure through modulation of Ca²⁺ regulatory proteins and extracellular matrix, *J Hypertension*, 2003, **21**, 1737-1745.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Avenue Louis Piedboeuf, 12, 4053 Embourg.