

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour le candésartan (Atacand®, Kenzen®) dans l'insuffisance cardiaque ?

Le candésartan est le premier antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) systolique. Son emploi dans cette indication est toutefois limité à deux situations : il peut remplacer les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) lorsqu'ils sont mal tolérés, ou leur être associé chez une partie des patients qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médical optimal.

L'ESSENTIEL

Un traitement de deuxième intention de l'insuffisance cardiaque

Deux indications, chacune avec son niveau d'ASMR*

Le candésartan est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG $\leq$ 40 %), dans deux situations seulement :

- En cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), **l'amélioration du service médical rendu est importante** (ASMR* de niveau II).
- En association à un IEC, chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médical optimal (IEC et bêtabloquant aux doses maximales tolérées), **l'amélioration du service médical rendu est modérée** (ASMR* de niveau III).



Une triple association à éviter

La triple association **candésartan - IEC - diurétique hyperkaliémiant** (spironolactone ou éplérénone) est fortement déconseillée en raison du risque important d'hyperkaliémie.

* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Dans l'insuffisance cardiaque, le candésartan est un traitement de deuxième intention après un traitement par IEC

Le traitement conventionnel symptomatique de l'insuffisance cardiaque aux stades II à III avec dysfonction systolique ventriculaire gauche associe des mesures hygiéno-diététiques, un IEC à dose optimale, un bêtabloquant et, selon la rétention hydrosodée, un diurétique. La place du candésartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'a été évaluée qu'en deuxième intention par les études CHARM-Alternative et CHARM-Added (CHARM: *Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

- Lorsqu'un patient atteint de ce type d'insuffisance cardiaque est intolérant aux IEC, et notamment lorsqu'il tousse, le candésartan a fait la preuve de son efficacité en termes de morbidimortalité.

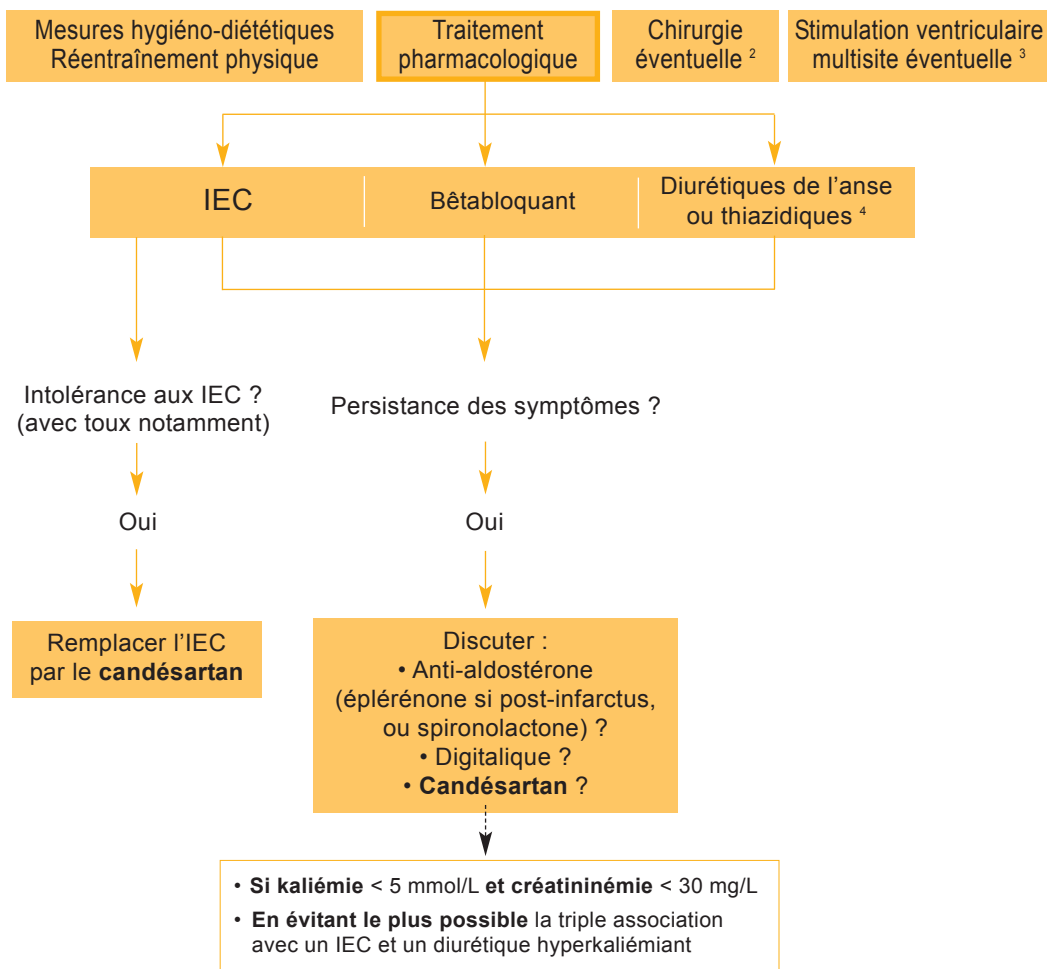
L'étude CHARM-Alternative a évalué l'efficacité et la tolérance du candésartan (n = 1 013) par rapport au placebo (n = 1 015) chez des patients en insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) ≤ 40 %, ayant une intolérance aux IEC. Après 34 mois de traitement, le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC a diminué de 23 % dans le groupe candésartan par rapport au groupe placebo (intervalle de confiance à 95 % : 11 à 33 %). La réduction du risque absolu de ce même critère a été de 7,1 % (32,9 % contre 40 %). Il faut traiter 14 patients (pendant 34 mois) pour éviter un de ces événements. Les patients intolérants aux IEC ayant reçu du candésartan ont eu plus de risques de faire un événement indésirable de type « hypotension » ou « altération de la fonction rénale » si cet événement avait motivé l'arrêt de l'IEC (*Lancet* 2003 ; 362 : 772-76).

- Lorsqu'un patient reçoit le traitement conventionnel défini ci-dessus mais demeure symptomatique, il est possible d'associer divers autres médicaments qui ne s'excluent pas : la spironolactone ou (dans le post-infarctus) l'éplérénone, les digitaliques ou le candésartan.

L'étude CHARM-Added a évalué l'efficacité et la tolérance du candésartan (n = 1 276) par rapport au placebo (n = 1 272) chez des patients en insuffisance cardiaque symptomatique avec FEVG ≤ 40 %, traités par IEC. Après 41 mois de traitement, le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC a diminué de 15 % (intervalle de confiance à 95 % : 4 à 25 %) dans le groupe candésartan par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 4,4 % (37,8 % contre 42,3 %). Ce bénéfice a été observé chez des patients en moyenne moins âgés que la population générale des insuffisants cardiaques, sans hypotension symptomatique (PA de 125/75 mm Hg en moyenne) et bénéficiant d'un suivi biologique attentif, avec surveillance de la créatinine sérique et de l'ionogramme sanguin (*Lancet* 2003 ; 362:767-71).

Schéma thérapeutique d'une insuffisance cardiaque de stade II ou III de la NYHA avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leq 40\%$)¹

Rappelons que les stades II et III de la NYHA correspondent à une limitation des activités entraînant fatigue, palpitations et dyspnée (pour les efforts de la vie quotidienne au stade II, pour des efforts moindres au stade III), sans symptômes au repos.



1 - L'objet de ce tableau est de situer l'utilisation du candésartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il ne prétend pas décrire ce dernier de façon exhaustive.

2 - Revascularisation ou chirurgie mitrale par exemple.

3 - Patients symptomatiques sous traitement médicamenteux optimal avec QRS large et/ou asynchronisme de contraction VG/VD à l'échocardiographie.

4 - Selon la rétention hydrosodée.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

■ Posologie dans l'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg/jour en une prise. La posologie est ensuite augmentée progressivement jusqu'à la dose cible de 32 mg/jour ou la plus forte dose tolérée, en doublant la posologie à intervalles d'au moins 2 semaines.

■ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment relevés au cours des essais dans l'insuffisance cardiaque ont été l'altération de la fonction rénale, l'hypotension artérielle et l'hyperkaliémie. Le risque d'hyperkaliémie était surtout important en cas de triple association candésartan - IEC - diurétique hyperkaliémiant.



Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr> (informations pratiques, formulaires et dossiers types). Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est également disponible sur le site de l'Afssaps.

■ Précautions d'emploi

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants.

■ Interactions

Le candésartan peut être administré avec les autres médicaments de l'insuffisance cardiaque : IEC, bêtabloquants, diurétiques, digitaliques. Néanmoins, ces associations ne seront envisagées qu'après (ré)évaluation de leur rapport bénéfice/risque. La triple association candésartan - IEC - diurétique hyperkaliémiant (tel que spironolactone et éplérénone) est fortement déconseillée.

■ Rappel

Le candésartan est aussi indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (à la posologie maximale de 16 mg/jour).

■ Prix

Candésartan (Atacand®, Kenzen®) - Boîte de 28 comprimés

Dosage	Prix	Taux de remboursement	Coût du traitement journalier
4 mg	17,31 €	65 %	0,62 €
8 mg	22,74 €	65 %	0,81 €
16 mg	24,47 €	65 %	0,87 à 1,75 €

Chiffres valables au 01/03/06 et avant commercialisation des formes dosées à 32 mg.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Mars 2006