

26^e Réunion scientifique annuelle et exposition de l'American Society of Hypertension

Un algorithme simplifié fondé sur des associations à doses fixes présentées en un seul comprimé permet d'obtenir une meilleure maîtrise de la pression artérielle

New York – La maîtrise des multiples facteurs de risque de maladie cardiovasculaire nécessitant la prise d'un grand nombre de « pilules », il est logique que la commodité des comprimés renfermant plus d'un principe actif ait entraîné la généralisation de leur utilisation dans le but d'améliorer l'issue des traitements. Si les chercheurs ont longtemps présumé de l'efficacité des comprimés contenant des associations médicamenteuses pour atteindre les cibles thérapeutiques fixées aux patients hypertendus traités contre de nombreux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, ce n'est que depuis peu qu'ils l'ont mise à l'épreuve. Lors d'une étude récente, des patients ont été répartis au hasard de manière à suivre le traitement type recommandé dans les lignes directrices ou un algorithme de traitement simplifié qui reposait sur l'administration d'une association médicamenteuse formée d'un inhibiteur calcique dirigé contre l'hypertension et d'une statine opposée à l'hyperlipidémie. Au bout de six mois, la pression systolique des sujets traités à l'aide de l'association médicamenteuse avait baissé de façon significativement plus marquée, répondant ainsi aux attentes des chercheurs. À six mois, l'avantage absolu d'une stratégie simplifiée à un seul comprimé par rapport aux soins standard était certes modeste, mais l'effet cumulatif exercé chez les patients recevant des traitements chroniques pourrait être énorme.

De nombreuses lignes directrices prônent l'utilisation de comprimés renfermant une association médicamenteuse à doses fixes composée de deux médicaments dotés de modes d'action différents chez les patients qui ne parviennent pas à atteindre les cibles établies pour leur pression artérielle avec seulement un agent antihypertenseur. C'est le cas, entre autres, des lignes directrices publiées par le Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH). Les associations médicamenteuses à doses fixes renfermant un agent antihypertenseur et une statine sont également séduisantes pour les patients hypertendus souffrant également d'hyperlipidémie parce qu'elles permettent de simplifier leurs schémas thérapeutiques. Une étude menée récemment a en effet démontré qu'une association médicamenteuse à doses fixes alliant de l'amlodipine, un inhibiteur calcique, à de l'atorvastatine, un agent hypolipémiant, est plus efficace pour maîtriser la pression systolique durablement.

STITCH 2 : Bienfaits des schémas thérapeutiques simplifiés

« Ces données viennent confirmer l'intérêt des algorithmes simples reposant sur l'utilisation de comprimés à base d'associations médicamenteuses pour la prise en charge de l'hypertension », a déclaré le Dr George K. Dresser, Professeur agrégé à la Division de pharmacologie clinique de l'Université Western Ontario, à London. Lors de sa présentation des résultats du deuxième essai STITCH (*Simplified Therapeutic Intervention to Control Hypertension and Hypercholesterolemia*) lors de la réunion de 2011 de l'ASH, le Dr Dresser a affirmé que les schémas thérapeutiques simplifiés suscitent un vif intérêt depuis longtemps, mais qu'ils ont été étudiés de façon insuffisante dans les populations de patients aux prises avec de multiples facteurs de risque qu'il est possible de corriger par des moyens thérapeutiques.

Ces données viennent confirmer l'intérêt des algorithmes simples reposant sur l'utilisation de comprimés à base d'associations médicamenteuses pour la prise en charge de l'hypertension.

Pour les besoins de l'essai STITCH 2, les chercheurs ont fait appel à 35 cabinets de médecine de premier recours ontariens. Les médecins de chaque cabinet pouvaient recruter 50 patients au maximum. Les patients retenus devaient être atteints à la fois d'hypertension et d'hyperlipidémie, au moins une de ces affections n'étant toujours pas maîtrisée. Il y avait hypertension quand la pression systolique et la pression diastolique étaient supérieures à 140 et à 90 mmHg respectivement. L'hyperlipidémie devait être supérieure aux objectifs visés selon

les critères de risque définis par le troisième GTA (Groupe sur le traitement des adultes). Étaient exclus les patients atteints d'une coronaropathie ou d'insuffisance rénale chronique.

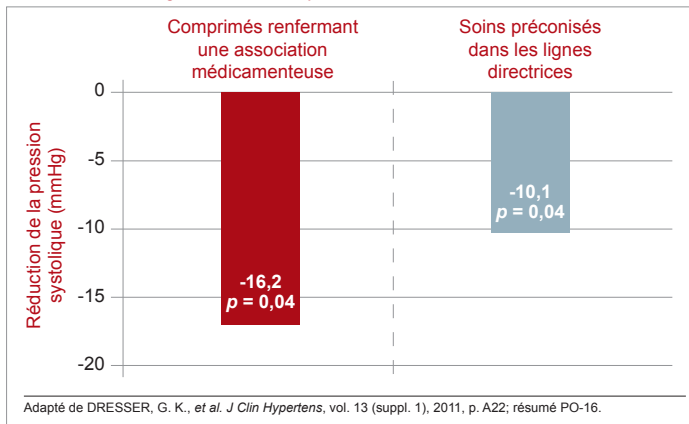
Ce sont les méthodes plutôt que les patients qui ont été réparties au hasard. Cette façon de procéder a permis de comparer les deux stratégies de traitement étudiées en fonction d'un large éventail de variables plutôt qu'en fonction de la fidélité au traitement uniquement. En médecine de premier recours, la transmission de l'information durant le temps restreint alloué à chaque consultation est un bon exemple des facteurs qui nuisent à l'efficacité des soins prodigués. Les répercussions des algorithmes thérapeutiques simplifiés ne s'exercent pas seulement sur la fidélité au traitement, mais aussi sur les obstacles que sont les nombreux ajustements posologiques inhérents à la prise en charge des risques d'après les lignes directrices en vigueur.

Pour ce qui est du volet de l'essai portant sur l'algorithme simplifié, les chercheurs ont demandé aux médecins participants de privilégier les comprimés renfermant des associations médicamenteuses. Plus précisément, les patients dont l'hypertension n'était pas maîtrisée au moyen d'un seul agent devaient entreprendre leur traitement avec des comprimés contenant une association médicamenteuse composée uniquement d'agents dirigés contre cette affection, soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) en plus d'un diurétique. Si leur hypertension n'était toujours pas jugulée, ils devaient passer à des comprimés renfermant un agent antihypertenseur, l'amlodipine, et de l'atorvastatine, un agent hypolipémiant. Il était également permis aux médecins de prendre toute autre mesure qu'ils jugeaient nécessaire pour maîtriser l'hypertension ou la dyslipidémie. L'objectif de l'essai n'était pas de comparer des agents les uns avec les autres, mais les taux de maîtrise obtenus au bout de six mois au moyen de la stratégie axée sur un traitement pharmacologique simplifié et ceux enregistrés avec la prise en charge fondée sur les lignes directrices en vigueur.

Malgré sa simplicité relative, la stratégie reposant sur l'administration d'une association médicamenteuse présentée en un seul comprimé a permis d'obtenir une baisse significative de la pression systolique à la fin de la période de six mois comparativement aux soins préconisés dans les lignes directrices (-16,2 vs -10,1 mmHg; $p = 0,04$) (Figure 1). Les chercheurs ne s'attendaient pas à objectiver des différences au chapitre des lipoprotéines de basse densité (LDL) et n'en ont pas observé non

plus. La proportion de patients des cabinets participants qui ont atteint les objectifs fixés dans les lignes directrices pour ce qui est de la pression artérielle et de la lipidémie était plus élevée dans le groupe ayant suivi l'algorithme de traitement simplifié, mais la différence enregistrée n'a pas franchi le seuil de la signification statistique (31,3 % vs 28,1 %; $p > 0,1$).

FIGURE 1 | Réduction de la pression systolique obtenue avec l'algorithme simple



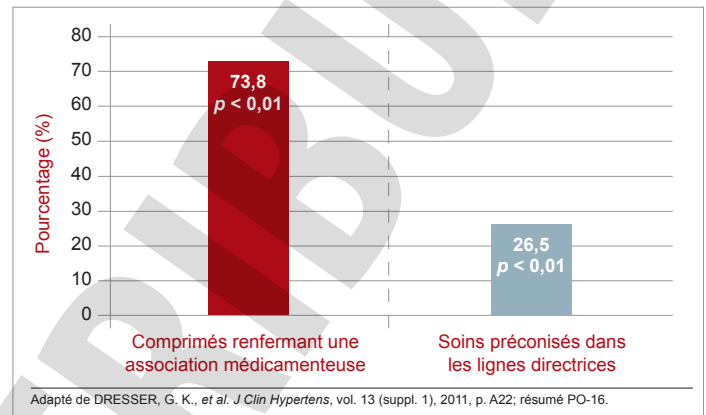
L'ensemble des résultats donne certes à penser qu'un algorithme simplifié reposant sur l'administration d'une association médicamenteuse formée d'amlodipine et d'atorvastatine permet de mieux maîtriser l'hypertension chez les patients également aux prises avec une hyperlipidémie. Cela dit, le message le plus important qui en ressort, c'est que cette stratégie, qui est plus facile à appliquer pour les médecins et moins exigeante pour les patients, est au moins aussi efficace que des schémas thérapeutiques plus complexes comportant un plus grand nombre de médicaments. Ces résultats trouvent un écho dans des observations semblables recueillies par le même groupe d'auteurs pendant le premier essai STITCH (FELDMAN, R. D., et al. *Hypertension*, vol. 53, 2009, p. 646-653). Au cours de cet essai, dont la méthodologie était similaire, les auteurs ont constaté qu'un algorithme de traitement commençant d'emblée avec une association antihypertensive à doses fixes permettait d'accroître de 20 % la probabilité d'atteindre les objectifs visés ($p = 0,028$) comparativement aux soins types.

« Armés de nos observations selon lesquelles il est possible d'obtenir de meilleurs taux de maîtrise de l'hypertension au moyen d'un algorithme de traitement simplifié, nous avons proposé de chercher à savoir si un traitement global simplifié reposant sur l'administration de comprimés renfermant une association médicamenteuse permettrait d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus souffrant aussi de dyslipidémie », a expliqué le Dr Dresser. Il a précisé que les médecins de l'essai STITCH 2 qui prodiguaient des soins conformes aux recommandations des lignes directrices en vigueur étaient autorisés à prescrire des comprimés à base d'associations médicamenteuses. Or, comme ce fut le cas lors du premier essai STITCH, cette démarche structurée vers la simplification s'est traduite par une hausse de la proportion de patients recevant des traitements caractérisés par un faible nombre de comprimés.

Le Dr Dressler a ajouté que l'algorithme utilisé pendant l'essai STITCH 2 a eu pour résultat que les patients qui ont pris des comprimés à base d'une association médicamenteuse quelle qu'elle soit ont été plus nombreux que dans le groupe traité conformément aux lignes directrices (73,8 % vs 26,5 %; $p < 0,01$; Figure 2). Les patients ayant suivi l'algorithme simplifié ne

recevaient pas d'association médicamenteuse s'ils parvenaient à maîtriser leur hypertension avec un seul agent, mais des schémas thérapeutiques reposant sur des comprimés à base d'une association médicamenteuse auraient pu convenir à un pourcentage élevé de sujets du groupe traités selon les lignes directrices – et du groupe ayant suivi l'algorithme simplifié. Un des avantages particulièrement importants de l'association composée d'amlodipine et d'atorvastatine est son bilan d'innocuité voisin de celui d'un placebo.

FIGURE 2 | Utilisation plus répandue des comprimés à base d'une association médicamenteuse



Selon le Dr Dresser, même si l'absence d'interaction entre l'amlodipine et l'atorvastatine fait en sorte que ces deux médicaments se prêtent bien aux associations médicamenteuses, il n'en demeure pas moins qu'ils sont tous les deux bien tolérés, qu'ils soient utilisés seuls ou avec d'autres médicaments. Toutes les statines, peu importe laquelle, risquent de provoquer des complications musculaires, mais elles sont rares et aucune n'a effectivement été signalée lors de cet essai. L'amlodipine aussi est très bien tolérée. Bien que les comprimés à base d'une association médicamenteuse sont assortis d'un faible risque de plusieurs désagréments, tels qu'un œdème périphérique, le Dr Dresser a tenu à ajouter qu'ils n'avaient provoqué aucun effet indésirable grave au cours de cet essai.

L'algorithme utilisé pendant l'essai STITCH 2 a eu pour résultat que les patients qui ont pris des comprimés à base d'une association médicamenteuse quelle qu'elle soit ont été plus nombreux que dans le groupe traité conformément aux lignes directrices.

Conclusion

Un essai destiné à étudier une stratégie simplifiée de prise en charge du risque chez des patients atteints à la fois d'hypertension et d'hyperlipidémie a mis en lumière une meilleure maîtrise de l'hypertension au cours d'une période de six mois avec cette stratégie comparativement à celle qui a été observée avec les soins standard prônés dans les lignes directrices. La stratégie simplifiée était calquée sur un algorithme mettant l'accent sur l'utilisation de comprimés renfermant des associations médicamenteuses alliant des agents pharmacologiques appartenant à des classes thérapeutiques distinctes, par exemple, un inhibiteur du système rénine-angiotensine allié à un diurétique ou de l'amlodipine, un inhibiteur calcique, jumelée à de l'atorvastatine, un hypolipémiant. Le lien établi entre la stratégie reposant sur l'utilisation de comprimés renfermant des associations médicamenteuses et une meilleure maîtrise de l'hypertension sur une période de six mois a des implications majeures pour l'issue à long terme des traitements. ●

Ce rapport et les diapositives qui l'accompagnent peuvent être consultés à l'adresse suivante : www.TheMedicalXchange.com

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce document est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}