

## Congrès canadien sur l'hypertension de 2011

### Simplifier les traitements au moyen d'associations médicamenteuses présentées en un seul comprimé : pleins feux sur les objectifs fixés pour la TA

**Alliston** - Plus des deux tiers des patients hypertendus ont besoin d'au moins deux agents antihypertenseurs pour atteindre la tension artérielle (TA) visée. Les traitements d'association sont à ce point essentiels pour maîtriser efficacement la TA que le Comité national mixte recommande dans ses toutes dernières lignes directrices (rapport JNC-7) d'envisager d'emblée d'avoir recours à une association médicamenteuse lorsque la TA excède la valeur cible de plus de 20/10 mmHg. Pour simplifier, il existe aujourd'hui un large éventail d'associations médicamenteuses présentées en un seul comprimé, qui peuvent être administrées une fois par jour dans bien des cas, qui permettent d'atteindre les objectifs thérapeutiques et de les maintenir, et qui exigent peu des patients et des médecins. Même si bon nombre de ces préparations renferment un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) en raison des effets positifs de ce type d'agent sur plusieurs appareils et systèmes organiques hormis le système vasculaire (par ex., les reins; effets antihypertrophiques sur le tissu cardiaque), une grande question demeure : quel inhibiteur du SRA devrait-on utiliser et avec quel autre agent?

Dans la prise en charge de l'hypertension, les associations médicamenteuses sont aujourd'hui la norme et non plus l'exception. Le jumelage de deux modes d'action différents permet non seulement d'augmenter la probabilité d'atteindre les objectifs thérapeutiques, mais également « de prolonger la maîtrise de la TA pendant toute la journée et toute la nuit. En outre, il permet notamment de mieux juguler les poussées hypertensives matinales et nous savons tous qu'elles peuvent aboutir à divers incidents », a affirmé le Dr Ernesto L. Schiffrin, titulaire d'une chaire de recherche du Canada, Directeur de l'Unité de l'hypertension et des maladies vasculaires, à l'Institut Lady Davis de recherches médicales et professeur au Département de médecine de l'université McGill, de Montréal, au Québec.

Les avantages d'une association antihypertensive présentée en un seul comprimé sautent aux yeux. Prenons le patient : son traitement en est simplifié, ce qui pourrait l'amener à y être plus fidèle. « En effet », a ajouté le Dr Schiffrin, « moins le patient a de comprimés à prendre mieux c'est, et moins il risque d'oublier de les prendre ». Le Dr Schiffrin a également laissé entendre que les associations médicamenteuses permettent aussi de réduire les « turbulences thérapeutiques » engendrées par l'adoption et l'abandon de nombreux agents pendant les périodes difficiles où on tente d'ajuster la posologie de plusieurs agents à la fois. Pour ce qui est du médecin, il sait que les associations médicamenteuses, qui renferment souvent des doses relativement faibles de deux agents efficaces, sont généralement bien tolérées et simplifient le processus d'ajustement posologique de deux agents simultanément.

Parmi les essais ayant fait ressortir les avantages des associations médicamenteuses, l'essai STITCH (*Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension*) a été qualifié de particulièrement convaincant par plusieurs experts, dont le Dr Schiffrin. Au cours de cet essai mené au Canada, les chercheurs ont comparé la proportion de patients atteignant la TA cible qui leur avait été fixée selon qu'ils étaient traités en médecin familiale au moyen d'un algorithme simplifié reposant sur l'administration de comprimés composés d'une association médicamenteuse à dose fixe ou à l'aide d'un modèle d'ajustement posologique dicté par des lignes directrices. Or l'utilisation de l'association médicamenteuse présentée en un seul comprimé a entraîné une augmentation absolue de 12 % de la proportion de patients ayant atteint leur objectif (64,7 % versus 52,7 %;  $p = 0,03$ ).

« Dans l'ensemble, quand vous utilisez une association médicamenteuse présentée en un seul comprimé plutôt que des agents séparés, vous obtenez un meilleur équilibre entre l'effet antihypertenseur exercé et les effets indésirables, d'où des bienfaits potentiellement encore plus grands », a déclaré l'auteur principal de l'essai STITCH, le Dr Ross Feldman, de l'Institut de recherche Robarts, de London, en Ontario.

### Évaluation des associations médicamenteuses offertes sur le marché

L'arsenal thérapeutique comprend de nombreuses associations médicamenteuses à doses fixes présentées en un seul comprimé. Elles sont majoritairement composées d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) et d'un autre agent, habituellement un diurétique, mais il peut aussi s'agir d'un inhibiteur calcique. Bien que l'ajout d'un inhibiteur calcique puisse sembler intéressant dans certaines situations, par exemple chez les patients atteints d'angor ou dont la fréquence cardiaque est trop rapide, les associations médicamenteuses alliant un inhibiteur du SRA et un diurétique faiblement dosé dans un seul comprimé restent parmi celles qui sont le plus souvent prescrites, et ce, pour plusieurs raisons : elles risquent peu de provoquer une hypotension, elles sont généralement bien tolérées, elles exercent des bienfaits complémentaires en matière de maîtrise de la TA et elles pourraient avoir des effets positifs pour les organes qui souffrent d'une hausse des concentrations d'angiotensine. Il est possible d'opter pour des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), mais ces derniers sont ordinairement mieux tolérés.

Cela dit, même si on choisit d'utiliser un comprimé alliant un ARA et un diurétique, les diverses options offertes actuellement sur le marché présentent, semble-t-il, certaines différences. Pour ce qui est des ARA, on a longtemps débattu de l'efficacité générale des agents dont les caractéristiques pharmacocinétiques, comme la demi-vie et le volume de distribution, sont très différentes. L'olmésartan, qui est doté de la plus longue demi-vie, est largement perçu comme le plus actif des ARA. Or le Dr Schiffrin a commenté les données recueillies récemment sur le « p'tit nouveau », l'azilsartan médoxomil [AZL-M]. Tout comme l'olmésartan, l'AZL-M a une demi-vie de 12 heures environ. En revanche, sa biodisponibilité est plus élevée (60 % vs 30 %). Plus important peut-être encore, il possède une affinité relativement grande pour le récepteur de type 1 (AT-1) de l'angiotensine II et s'en dissocie lentement, ce qui constitue la clé des bienfaits exercés par les ARA.

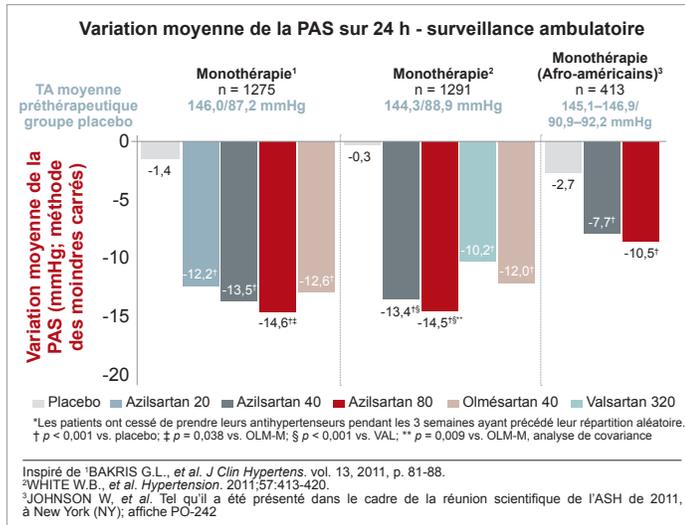
**Même si on choisit d'utiliser un comprimé alliant un ARA et un diurétique, les diverses options offertes actuellement sur le marché présentent, semble-t-il, certaines différences.**

### Abaisser la pression artérielle systolique pour raréfier les accidents cardiovasculaires et la mortalité qui en découle

Lors d'essais de Phase III ayant servi à comparer des ARA utilisés en monothérapie, la dose de 80 mg d'AZL-M s'est révélée plus efficace pour abaisser la pression artérielle systolique (PAS) que la dose la plus élevée de valsartan (320 mg) ou d'olmésartan (40 mg) vendue sur le marché (WHITE, W. B., *et al. Hypertension*, vol. 57, no 3, 2011, p. 413-420). Plus précisément, la réduction moyenne de la PAS au terme des six semaines se chiffrait à 14,6 mmHg pour

l'AZL-M contre 10,2 mmHg pour le valsartan et 12,0 mmHg pour l'olmésartan. Il n'existe pas de données comparatives sur l'issue des traitements par ces agents, mais nombreuses sont les études ayant fait mis au jour une corrélation positive entre l'augmentation de la PAS et une hausse du risque d'accidents cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire (Figure 1).

**FIGURE 1 | Résultats d'essais de 6 semaines (phase III) portant sur des monothérapies**



### Les diurétiques ne sont pas tous créés égaux

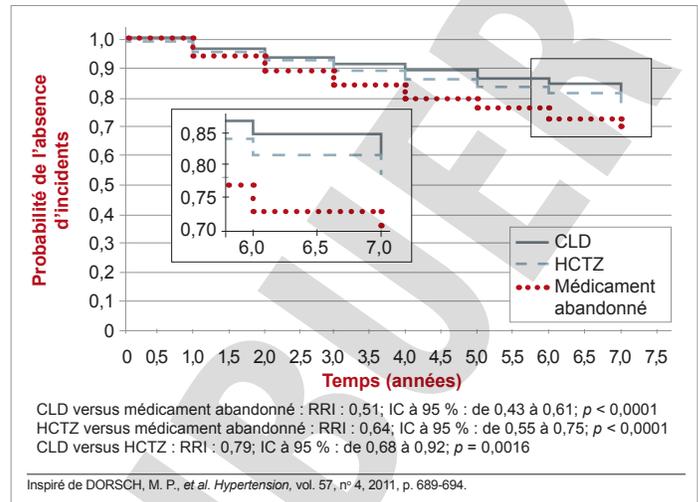
De la même manière, selon toute apparence, les diurétiques ne sont pas vraiment interchangeables. Alors que beaucoup de médecins voient une ressemblance entre les diurétiques thiazidiques et les diurétiques pseudo-thiazidiques, le Dr Phil McFarlane, de l'Hôpital Saint-Michael, de Toronto, en Ontario, souligne que les « véritables » diurétiques thiazidiques se distinguent des diurétiques pseudo-thiazidiques sur le plan chimique. De plus, tous ces agents agissent pendant relativement peu de temps, sauf la chlorthalidone (CLD) qui est dotée d'une longue demi-vie. Selon le Dr McFarlane, ce qui a été confirmé par le Dr Schiffrin, la CLD ferait un retour dans les cercles de l'hypertension. « Appuyé par 40 années de recherche fructueuse, ce diurétique a moins eu la faveur des médecins que l'hydrochlorothiazide (HCTZ) dernièrement, même si celui-ci est plus efficace pour prévenir les accidents cardiovasculaires », a affirmé le Dr Schiffrin. « Nous nous trouvons dans une situation où le diurétique le plus actif a été laissé pour compte, mais plus maintenant. Il refait surface dans un certain sens. »

En analysant une nouvelle fois les données issues de l'essai MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), les chercheurs ont constaté une réduction de 21 % des accidents cardiovasculaires chez les sujets traités par la CLD comparativement aux sujets qui prenaient de l'HCTZ, une différence extrêmement significative (p = 0,0016) [DORSCH, M. P., et al. *Hypertension*, vol. 57, no 4, 2011, p. 689-694] (Figure 2). Même si la kaliémie était plus faible et la concentration d'acide urique plus élevée chez les sujets prenant de l'HCTZ comparativement à ceux traités par la CLD, ces derniers ont bénéficié d'une TA plus basse et d'un taux plus faible de cholestérol total et de cholestérol des LDL.

Ce rapport et les diapositives qui l'accompagnent peuvent être consultés à l'adresse suivante : [www.TheMedicalXchange.com](http://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 programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>

**FIGURE 2 | Probabilité ajustée de l'absence d'incidents cardiovasculaires**



### Les associations médicamenteuses mettent l'accent sur les valeurs visées pour la TA

Compte tenu des bienfaits exercés par l'AZL-M pour maîtriser la TA comparativement aux autres ARA et la cardioprotection supérieure conférée par la CLD par rapport à l'HCTZ, des avantages confirmés par l'essai MRFIT, il ne fait pas de doute qu'un comprimé à doses fixes alliant ces agents présenterait un intérêt certain. En effet, un essai effectué avec ajustement forcé de la posologie et ayant servi à comparer des associations médicamenteuses à dose fixe, la première renfermant 20 ou 40 mg d'AZL-M et 12,5 mg de CLD et la seconde, 20 mg d'olmésartan et 12,5 mg d'HCTZ, a permis de constater que les deux doses d'AZL-M avaient entraîné des réductions significativement plus prononcées de la PAS (-6,4 et -8,8 mmHg, respectivement; p < 0,001). Soulignant les effets additifs de l'AZL-M et de la CLD, le Dr Schiffrin, qui a qualifié l'association médicamenteuse alliant des doses fixes d'AZL-M et de CLD d'« unique », a affirmé qu'une dose modérée d'AZL-M, soit 40 mg, avait permis de pratiquement doubler la réduction médiane de la PAS comparativement à la CLD utilisée en monothérapie (-36,16 vs -21,76 mmHg). Étant donné qu'on ne dispose pas de données sur l'issue thérapeutique qui ferait ressortir une association médicamenteuse présentée en un seul comprimé comme plus avantageuse qu'une autre, le Dr Schiffrin a déclaré qu'il s'agissait là d'une avenue valable en première intention chez les patients qui ont besoin de plus d'un agent pour atteindre la TA visée.

### Conclusion

En matière de prise en charge efficace de l'hypertension, les associations médicamenteuses sont aujourd'hui la norme et non plus l'exception. Si les traitements composés de plusieurs médicaments risquent de complexifier les schémas posologiques, la grande efficacité des associations médicamenteuses présentées en un seul comprimé comporte plusieurs avantages : la simplification des schémas posologiques, une maîtrise efficace de la TA et une tolérabilité appréciable. Pour qui désire réduire les risques de manière optimale, la nature même des agents composant les associations médicamenteuses présentées en un seul comprimé est susceptible d'avoir de l'importance non seulement pour la maîtrise optimale de la TA, mais aussi pour la tolérabilité et la prévention des effets nocifs exercés sur les organes cibles. C'est ce qui explique l'intérêt suscité par les associations d'ARA et de diurétiques pour gonfler la proportion de patients qui parviennent à atteindre leur cible thérapeutique. ●