

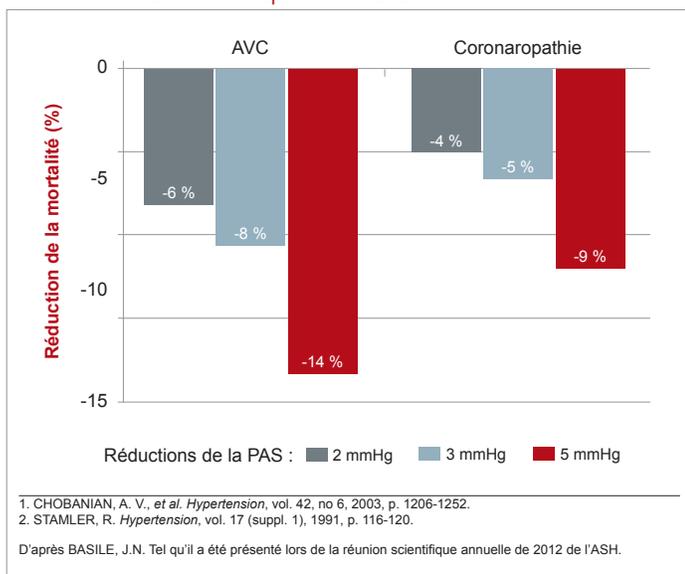
27^e Réunion scientifique annuelle et exposition de l'American Society of Hypertension (ASH)

L'état des lieux dans le domaine de l'hypertension : l'idéal en matière de traitement et de détermination des valeurs tensionnelles cibles

New York - Beaucoup des présentations données dans le cadre de la 27^e réunion scientifique et exposition de l'American Society of Hypertension (ASH) ont eu pour thèmes des questions fondamentales concernant l'hypertension : Quels sont les meilleurs agents? Quelles sont les meilleures associations médicamenteuses? Quelles sont les valeurs tensionnelles idéales qu'il faut viser? L'intérêt de la recherche envers ces questions ne se dément pas, l'hypertension, une des affections les plus répandues chez les adultes d'âge mûr et avancé, étant un des grands facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie, d'accidents cardiaques, de néphropathie chronique et d'autres troubles.

Le Dr Jan N. Basile, Professeur de médecine, à l'Université médicale de Caroline du Sud, a souligné qu'aux États-Unis, environ 68 millions d'adultes, soit 31 % de la population, sont hypertendus. Qui plus est, on estime que le risque de décès d'origine cardiovasculaire double avec chaque augmentation de 20/10 mmHg de la pression artérielle [CHOBANIAN, A. V., *et al. JAMA*, vol. 289, no 19, 2003, p. 2560-2572; LEWINGTON, S., *et al. Lancet*, vol. 360, no 9349, 2002, p. 1903-1913]. Fait important à noter, toute réduction, même modeste, de la pression artérielle systolique (PAS) peut abaisser substantiellement ce risque (Figure 1).

FIGURE 1 | Même une réduction de 2 à 5 mmHg de la PAS peut réduire le risque de nature cardiovasculaire



Même si ce fait est encourageant, le Dr Basile a tenu à ajouter que l'hypertension n'est pas correctement maîtrisée chez une proportion de patients hypertendus qui peut atteindre 50 %.

Les associations médicamenteuses pour viser une PAS encore plus basse

Lors de la réunion de l'ASH de cette année, la Dr^e Karen C. Johnson, du Centre des sciences de la santé de l'Université du Tennessee, de Memphis, a passé en revue des données [BAKRIS, G. L., *et al. Am J Kidney Dis*, vol. 36, no 3, 2000, p. 646-661] révélant qu'au cours de neuf essais cliniques majeurs ayant porté sur des antihypertenseurs, il a fallu environ trois de ces agents en moyenne pour atteindre la pression artérielle systolique visée. Elle a également ajouté que le ciblage intensif d'une pression inférieure à 120 mmHg dans le cadre de l'essai ACCORD (*Action to Control CV Risk in Diabetes*), qui a été réalisé

chez 4700 patients atteints de diabète de type 2, n'a pas permis de raréfier les accidents cardiovasculaires, le principal paramètre d'évaluation de l'essai, comparativement à la valeur habituellement fixée, soit moins de 140 mmHg. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux a effectivement été réduite, mais au prix d'une augmentation des effets indésirables dans le groupe au ciblage intensif (GROUPE DE L'ESSAI ACCORD, *et al. N Engl J Med*, vol. 362, no 17, 2010, p. 1575-1585). La Dr^e Johnson a également parlé de l'essai SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), dont l'effectif est recruté à 60 % et qui servira à vérifier l'hypothèse selon laquelle les bienfaits du traitement des personnes très exposées aux maladies cardiovasculaires en abaissant encore davantage leur PAS l'emportent sur les risques.

De son côté, le Dr Basile a exposé les données issues de divers essais sur des associations médicamenteuses à doses fixes formées d'un nouvel antagoniste des récepteurs de l'angiotensine récemment homologué, l'azilsartan médoxomil (AZL-M), et d'un diurétique thiazidique, la chlorthalidone (CLD). Au bout de 8 semaines de traitement par une association composée de 40 mg d'AZL-M et de 25 mg de CLD, les réductions cliniques de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique se chiffraient à 39,5/17,0 mmHg au sein d'une cohorte de 1714 patients dont la PAS clinique préthérapeutique se situait entre 160 mmHg et 190 mmHg.

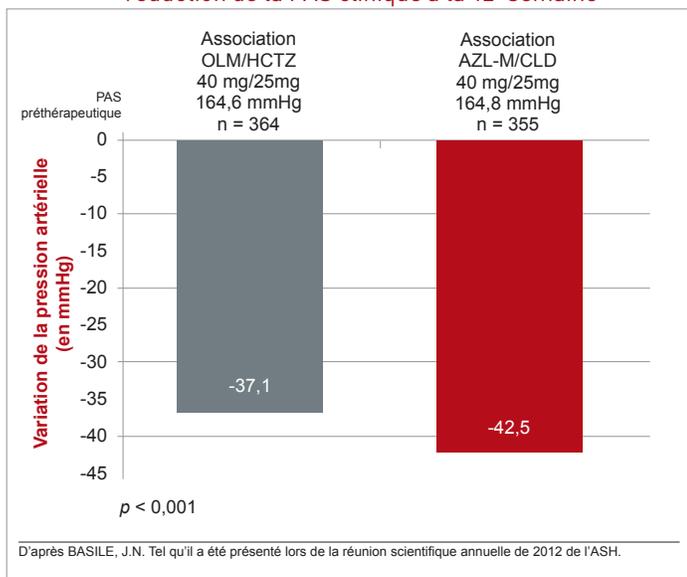
En outre, la comparaison chez 719 patients d'une association médicamenteuse à doses fixes d'AZL-M et de CLD avec une autre composée d'olmésartan (OLM) et d'hydrochlorothiazide (HCTZ) a fait ressortir une efficacité significativement supérieure sur le plan statistique chez ceux qui prenaient l'association AZL-M/CLD ($p < 0,001$), ceux-ci ayant affiché une réduction de 42,5 mmHg de leur PAS, alors que celle observée chez les sujets traités par l'association OLM/HCTZ s'élevait à 37,1 mmHg (Figure 2).

Cet effet favorable a été observé dans toutes les sous-populations à l'étude. Les patients traités par l'association formée d'AZL-M et de CLD ont été significativement plus nombreux à faire baisser leur pression artérielle sous le seuil visé, soit 140/90 mmHg (81,4 % versus 74,6 % pour ceux ayant reçu l'association OLM et HCTZ, $p = 0,021$). Parmi les effets indésirables rapportés plus souvent chez les sujets traités par l'association AZL-M et CLD que chez ceux ayant reçu l'association formée d'OLM et d'HCTZ, seuls la fatigue (2,0 %) et les étourdissements (8,9 %) sont survenus à une incidence de 2,0 % ou plus.

Détermination du second agent utilisé dans des traitements d'association à doses fixes

Le Dr Basile a abordé en entrevue la question du choix entre la CLD et l'HCTZ comme deuxième agent dans les associations médicamenteuses à doses fixes. Il a noté que bien qu'aucune

FIGURE 2 | Associations médicamenteuses à doses fixes : réduction de la PAS clinique à la 12^e semaine



étude n'ait été effectuée pour comparer directement l'HCTZ et la CLD, les meilleurs résultats obtenus avec l'HCTZ ont été rapportés dans des essais réalisés il y a 40 ans alors que l'HCTZ était administré à des doses beaucoup plus élevées (de 50 à 100 mg) que de nos jours. Les problèmes d'hypokaliémie, d'hyperglycémie et de tolérabilité observés avec ces doses élevées ont depuis incité les cliniciens à se tourner vers des doses plus faibles de 12,5 à 25 mg. « Il est difficile de trouver des essais bien conçus qui confirment que les doses plus faibles d'HCTZ prescrites aujourd'hui ont l'avantage sur un placebo ou d'autres agents de comparaison », a affirmé le Dr Basile. Il a toutefois ajouté que les essais SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) et quelques autres ayant servi à comparer la CLD administrée à des doses allant de 12,5 à 25 mg avec un placebo ont effectivement révélé la supériorité de ce médicament. Compte tenu de ces données et de la plus longue demi-vie de la CLD, le Dr Basile a ajouté qu'aux doses d'usage courant aujourd'hui, la CLD est un meilleur agent pour abaisser la pression artérielle. Lors d'une séance distincte de la réunion annuelle de l'ASH portant sur le rapport JNC-8, les panélistes, les Drs Barry Carter, William Cushman, et Suzanne Oparil se sont tous portés à la défense de la CLD à titre de diurétique à privilégier dans le traitement de l'hypertension en raison de ses propriétés hypotensives supérieures et de sa demi-vie plus longue.

Populations difficiles à traiter

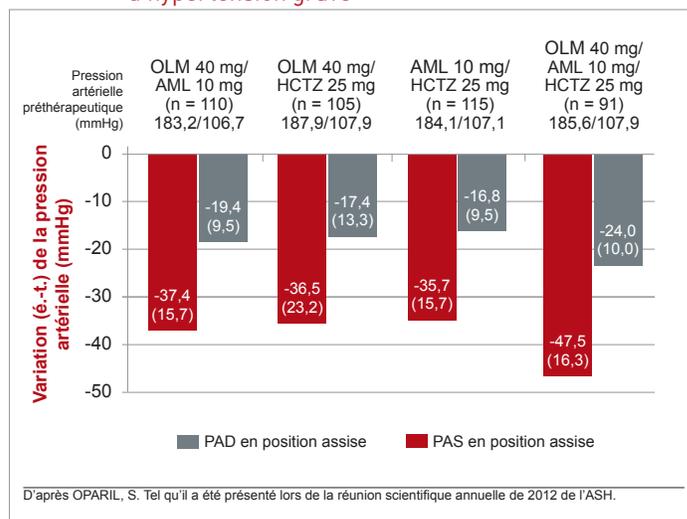
Les données de l'étude TRINITY (*Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients*), qui ont été présentées à la réunion annuelle de l'ASH par la Dre Suzanne Oparil, Professeure de Médecine à l'Université de l'Alabama, à Birmingham, rendent compte de la comparaison d'une trithérapie antihypertensive avec

une bithérapie chez des patients obèses ou non, dont un grand nombre étaient gravement hypertendus. La trithérapie administrée à 600 patients était composée d'OLM (à 40 mg), d'amlodipine (AML à 10 mg) et d'HCTZ (à 25 mg), tandis que les bithérapies étaient formées de deux de ces trois agents utilisés en permutation (et aux mêmes doses).

Les réductions de la PAS enregistrées chez les patients qui recevaient une bithérapie allaient de 27,4 mmHg (OLM/AML) à 31,2 mmHg (OLM/HCTZ) chez ceux qui étaient obèses et de 30,5 mmHg (OLM/HCTZ) à 34,0 mmHg (OLM/AML) chez ceux qui ne l'étaient pas. Dans le cas de la trithérapie, les réductions se chiffraient à 37,9 et à 39,1 mmHg, respectivement.

Les réductions de la pression artérielle ont été plus marquées chez les sujets atteints d'hypertension grave. Les baisses de la PAS se sont élevées à 47,5 et à 47,4 mmHg chez les sujets obèses et ceux qui ne l'étaient pas, respectivement (Figure 3). Dans ce sous-groupe de patients, la bithérapie a produit des baisses plus faibles de 11 mmHg environ (de 35,7 à 37,4 mmHg) chez les sujets obèses et de 9 mmHg environ (de 38,6 à 39,3 mmHg) chez les non-obèses.

FIGURE 3 | Réductions moyennes de la PAS obtenues à la 12^e semaine chez des patients obèses atteints d'hypertension grave



« Cette observation de l'étude TRINITY est importante, a affirmé la Dre Oparil, car le tiers des Américains sont obèses et on sait qu'il est plus difficile d'abaisser le moindre de la pression artérielle chez les sujets obèses. »

Conclusion

Il a été démontré que la moindre réduction de la PAS peut diminuer substantiellement les risques chez les patients hypertendus. Or les études présentées lors de la réunion de l'ASH de cette année plaident en faveur des associations médicamenteuses à doses fixes comme traitement de première intention pour aider ces patients à atteindre leur objectif. ●

NE PAS DISTRIBUER

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. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}