



## Congrès canadien 2011 sur l'hypertension Assemblée scientifique annuelle

Alliston, Ontario / 2-5 octobre 2011

### Bithérapies recommandées dans l'hypertension : l'arrivée d'une association fixe marque un jalon

**Alliston** - La sensibilisation croissante à l'importance de maîtriser l'hypertension au cours des dernières années s'est traduite par l'avènement de multiples stratégies médicamenteuses efficaces. Par contre, il devient de plus en plus difficile pour les médecins de trouver l'association optimale tout en favorisant l'adhésion au traitement, à plus forte raison si le patient souffre d'autres affections nécessitant la prise d'autres médicaments. Le Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) de 2011 propose un algorithme qui simplifie la sélection d'une stratégie d'association, mais la multiplicité des comprimés à prendre ne résout pas les difficultés d'adhésion au traitement. La première association fixe à regrouper un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et un inhibiteur des canaux calciques en un seul et même comprimé a été homologuée au Canada. Les deux agents se sont révélés efficaces pour abaisser la TA, et leur association en un seul et même comprimé est perçue comme un moyen efficace de simplifier la prise de décisions thérapeutiques, d'optimiser l'adhésion au traitement et de maximiser les probabilités d'atteinte de la TA cible tout en limitant les effets indésirables.

*Rédactrice médicale en chef : D<sup>e</sup> Léna Coïc, Montréal, Québec*

Comme l'explique le D<sup>r</sup> George Dresser, professeur agrégé de médecine, University of Western Ontario, London, la maîtrise de l'hypertension repose sur au moins deux agents, très souvent trois agents, chez la plupart des patients. Il n'est cependant pas facile de décider quels médicaments prescrire et dans quel ordre. Le D<sup>r</sup> Dresser a d'ailleurs repéré plus de 200 000 choix initiaux possibles dans le seul régime d'assurance médicaments de l'Ontario. L'embarras du choix peut en fait nuire à la prise de décisions thérapeutiques, car il s'ensuit une confusion qui mène parfois à l'«inertie thérapeutique». Le phénomène inverse, la «turbulence thérapeutique», n'est guère mieux. «Les patients qui changent souvent de traitement médicamenteux sont moins susceptibles de persévérer, si bien que le changement fréquent de traitements n'est pas souhaitable non plus», affirme le D<sup>r</sup> Dresser.

#### Le bien-fondé d'une stratégie d'association

Il a été démontré que, pour abaisser la tension artérielle (TA), il était plus efficace d'opter pour deux antihypertenseurs à faible dose que d'augmenter la dose d'un seul agent. L'association de deux agents faiblement dosés permet souvent d'éliminer des effets indésirables, comme l'œdème périphérique associé à l'amlodipine, un inhibiteur des canaux calciques (ICC), et l'hypokaliémie associée aux diurétiques thiazidiques. L'association d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) et de l'amlodipine, par exemple, atténue le risque d'œdème périphérique.

L'association fixe d'un inhibiteur du SRC et d'un ICC en un seul et même comprimé est une solution qui permet de contrer à la fois l'inertie thérapeutique et la turbulence thérapeutique. Pareille stratégie dans le traitement de première intention de l'hypertension, surtout chez un patient dont la TA dépasse significativement les valeurs cibles ou chez un patient à risque élevé, est un choix simple dont l'efficacité a été démontrée.

Lors de l'essai TEAMSTA sur le diabète, par exemple, l'association du telmisartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), à 80 mg et de l'amlodipine, un ICC, à 10 mg en une prise par jour a abaissé la TA de 29 mmHg vs 22,9 mmHg

pour l'ICC seul, sans compter que les patients recevant l'association ont été plus nombreux à atteindre leur TA cible que les patients sous monothérapie (*J Hypertens* 2011;29[e-suppl A];7A.09).

Si le médecin hésite à prescrire d'emblée l'association à la dose complète, il peut commencer par une dose plus faible. «Si l'on commence par prescrire l'association à faible dose, il est ensuite facile d'en augmenter la dose; bref, on ne change pas de traitement, on ne fait qu'augmenter la dose, ce qui évite le problème de turbulence», explique le D<sup>r</sup> Dresser. Si un troisième agent s'impose, le choix peut encore là être assez simple. Si le patient reçoit l'association fixe telmisartan+amlodipine en un seul comprimé, l'ajout systématique de la chlorthalidone, diurétique à longue durée d'action, confère une protection pouvant atteindre 72 heures. Les patients dont la TA systolique est  $\geq 160$  mmHg et qui prennent un seul antihypertenseur ou qui ne sont pas encore traités obtiendront de meilleurs résultats avec une association en un seul comprimé qu'avec deux monothérapies séquentielles. «La combinaison de la chlorthalidone et de cette association en particulier constitue une merveilleuse trithérapie qui s'est révélée très efficace [...] pour maîtriser l'hypertension», conclut le D<sup>r</sup> Dresser.

#### Réévaluation de l'association d'un diurétique et d'un inhibiteur du SRA

Il est généralement admis que les inhibiteurs du SRA, notamment les inhibiteurs de l'ECA (IECA) et les ARA, doivent être administrés en concomitance avec un diurétique pour que leur efficacité s'en trouve optimisée. De l'avis de la D<sup>e</sup> Ellen Burgess, professeure titulaire de néphrologie et d'endocrinologie, University of Calgary, Alberta, ce n'est pas le cas. À en juger par la dernière mise à jour du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH), il est en fait préférable, chez certains patients à risque élevé, de combiner l'IECA avec une dihydropyridine à longue durée d'action (un ICC) qu'avec un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté.

Cette recommandation découle de l'étude ACCOMPLISH qui visait à comparer deux associations fixes à base d'un IECA chez

11 506 patients hypertendus à risque élevé d'événement cardiovasculaire (CV) (*J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85). Les chercheurs ont rapporté des taux de maîtrise de la TA similaires dans les deux groupes : environ 75 % dans le groupe bénazépril + amlodipine et 72 % dans le groupe bénazépril+hydrochlorothiazide (HCTZ). «Au chapitre du taux d'événements, par contre, il y avait une solide diminution significative de 20 % du risque relatif en faveur de l'association IECA + ICC ( $p=0,0002$ )», explique la D<sup>re</sup> Burgess.

La réduction concernait non seulement les événements «mineurs» comme les hospitalisations pour cause d'angine ou d'intervention de revascularisation, mais également les événements «majeurs» comme les décès d'origine CV, les infarctus du myocarde non mortels et les AVC non mortels. «Non seulement l'essai ACCOMPLISH montre-t-il que cette association (à savoir, un ICC + un inhibiteur du SRA) réduit le nombre d'hospitalisations, mais [aussi] que l'on peut réduire le nombre d'événements majeurs. Fait peut-être encore plus important, la progression des plaques pourrait s'en trouver ralentie, non seulement dans les artères coronaires, mais dans chaque artère», souligne la D<sup>re</sup> Burgess. De nombreuses études ont déjà démontré que les ICC en tant que classe avaient ralenti, voire stoppé la progression de l'athérosclérose dans des modèles animaux, précise-t-elle.

### Faits saillants des études ALLHAT et STAR

Le D<sup>r</sup> Phil McFarlane, chercheur clinicien, St. Michael's Hospital, Toronto, estime pour sa part que les diurétiques thiazidiques ne sont pas tous identiques et que la chlorthalidone – que de nombreux experts ne considèrent pas comme un diurétique thiazidique – est plus efficace que l'HCTZ et qu'elle est en fait aussi efficace que l'amlodipine. Lors de l'essai ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), par exemple, la chlorthalidone a conféré le même degré de protection contre les événements CV que l'amlodipine après un suivi moyen de 4,9 ans (*JAMA* 2002;288:2981-97). Cela dit, les sujets d'ALLHAT sous chlorthalidone ont été plus nombreux à devenir diabétiques que les sujets sous amlodipine (un ICC) ou les sujets sous lisinopril (un IECA).

Autre argument en faveur de l'association : lors de l'étude STAR (*Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance*), l'association IECA + ICC a permis de maîtriser la TA aussi efficacement que l'association ARA + diurétique thiazidique chez des patients atteints du syndrome métabolique et intolérants au

glucose, sans que l'on observe de détérioration de la glycémie (*Diabetes Care* 2006;29:2592-7).

### Nombre de comprimés à prendre

Comme le fait remarquer le D<sup>r</sup> Raj Padwal, professeur agrégé de médecine interne, University of Alberta, Edmonton, l'obésité demeure un obstacle important dans le traitement de l'hypertension. Chez le patient obèse, l'augmentation de l'activité du système nerveux

sympathique – alimentée par la leptine que sécrète le tissu adipeux – sous-tend le processus morbide de l'hypertension, de sorte qu'il est très difficile pour un patient obèse de maintenir à long terme les gains initiaux qui découlent de ses nouvelles habitudes de vie, explique-t-il.

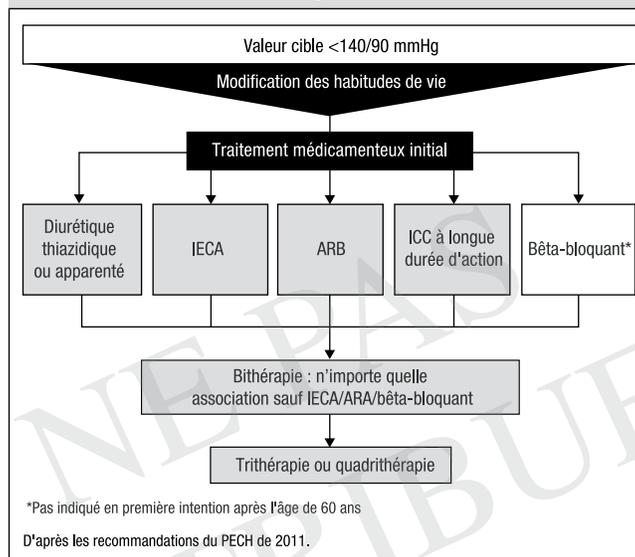
C'est donc dire que chez la plupart des patients hypertendus obèses, la maîtrise de l'hypertension doit reposer sur plusieurs classes d'agents, ce qui ne fait qu'ajouter au nombre déjà élevé de médicaments qu'ils doivent prendre pour les affections concomitantes souvent présentes. «L'hypertension réfractaire est monnaie courante chez nos patients. Ils prennent déjà de l'AAS et un certain nombre d'antidiabétiques, et ils doivent en

plus prendre plusieurs antihypertenseurs. L'adhésion au traitement devient [donc] un énorme problème en raison du nombre élevé de comprimés qu'ils doivent avaler», affirme le D<sup>r</sup> Padwal. En pareil contexte, l'association de deux agents en un seul et même comprimé allège le fardeau. «De plus, l'adhésion est directement liée au coût et beaucoup de nos patients ont du mal à joindre les deux bouts; or, cette nouvelle association fixe (telmisartan + amlodipine) coûte environ le tiers du coût des deux agents séparés», ajoute-t-il.

### Résumé

Il est précisé dans les recommandations du PECH que deux agents de première intention peuvent être envisagés dans le traitement initial de l'hypertension si la TA systolique et la TA diastolique dépassent les valeurs cibles d'au moins 20 mmHg et 10 mmHg, respectivement. À en juger par des études antérieures selon lesquelles les ICC ralentissent la progression de la maladie athéroscléreuse et par l'efficacité démontrée des ARA, l'association telmisartan + amlodipine en un comprimé à prendre 1 fois/jour – homologuée récemment – pourrait constituer une nouvelle option de traitement de l'hypertension toute simple et efficiente qui encourage l'adhésion au traitement. □

Figure 1. Traitement antihypertenseur : recommandations générales du PECH



Pour obtenir la version informatisée de cette publication et, s'il y a lieu, des diapositives connexes, visitez le site [www.mednet.ca/2011/pp12-030f](http://www.mednet.ca/2011/pp12-030f).

© 2011 Réseau d'éducation médicale Canada inc. Tous droits réservés. Presse prioritaire<sup>SMC</sup> est un service indépendant de journalisme médical qui fait le point, à des fins éducatives, sur les opinions professionnelles exprimées lors de congrès médicaux et scientifiques du monde entier donnant droit à des crédits de formation et/ou publiées dans des revues médicales dotées d'un comité de lecture. Les vues exprimées sont celles des participants et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. La distribution de la présente publication éducative est possible grâce au financement de l'industrie en vertu d'un accord écrit qui garantit l'indépendance. Tout traitement mentionné dans la présente publication doit être utilisé conformément aux renseignements posologiques en vigueur au Canada. Aucune allégation ou recommandation n'y est faite quant aux produits, aux utilisations ou aux doses à l'étude. Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit ni être distribuée sans le consentement écrit de l'éditeur. L'information contenue dans la présente publication n'est pas destinée à justifier à elle seule les soins à prodiguer à quiconque. Notre objectif est d'aider les médecins et les autres professionnels de la santé à mieux comprendre les tendances actuelles de la médecine. Nous aimerions avoir vos commentaires.

