

Y a-t-il une place d'emblée pour une bithérapie faiblement dosée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle ?

J.-M. Krzesinski
M. Rorive

Si le traitement de l'hypertension artérielle est très rentable en terme de réduction du risque cardiovasculaire, la manière de normaliser l'élévation de pression reste une entreprise difficile et ce malgré la mise à disposition de nombreux agents antihypertenseurs. Pour atteindre ce but, il faut bien souvent recourir à des associations de molécules de familles différentes.

L'utilisation d'emblée de telles associations

mais à posologies très faibles vient d'être proposée par les nouvelles directives européennes du traitement de l'hypertension. Ces associations très faiblement dosées apportent une nouvelle dimension dans les schémas de traitement en tentant d'être rapidement efficaces chez un plus grand nombre d'hypertendus avec un minimum d'effets secondaires. Un rapport coût/efficacité faible est aussi un avantage.

Mots-clés :

- hypertension
- traitement
- association thérapeutique faiblement dosée

Is there any interest in using very-low-dose combination therapy in the first-line approach to hypertension treatment ?

If the treatment of hypertension is very useful to decrease the cardiovascular risk, the way to get the normalisation of high blood pressure is difficult in spite of many families of antihypertensive agents with different mechanisms of action. To reach such objective, association of different drugs are most often required. But, the european guidelines for the management of hypertension have just been released and proposed the possibility to begin very-low-dose combination therapy first-line. These associations offer immediate higher efficacy, excellent tolerance and low cost.

Med Hyg 2003 ; 61 : 1556-9

Introduction

L e bénéfice d'un traitement antihypertenseur est bien établi. Outre le fait qu'ils abaissent la pression artérielle, les médicaments de ce groupe ont amélioré le pronostic vital des patients et ceci est finalement le but ultime d'une telle approche thérapeutique.

D'après les études contrôlées publiées contre placebo, l'abaissement, sous traitement, de la pression artérielle réduit le risque de décompensation cardiaque de plus de 50%, celui d'accident vasculaire cérébral de 35 à 40%, celui d'accident coronarien de 15 à 20% et de mort cardiovasculaire de 20%. La mortalité toute cause est aussi réduite significativement de 14%.¹

Le risque cardiovasculaire lié à l'hypertension artérielle (HTA) est surtout déterminé par le niveau de pression atteint sous traitement, plus que par celui mesuré avant l'initiation d'un tel traitement.

Les directives internationales pour le traitement de l'hypertension convergent vers une cible de pression à atteindre sous traitement d'au moins < 140/90 mmHg, valeurs dites cibles pouvant si possible être même plus basses tant que le patient le supporte. Cependant, cette valeur seuil doit obligatoirement être abaissée sous 130/80 mmHg en présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale ou d'un risque cardiovasculaire accru d'entrée de jeu.

Le but du traitement antihypertenseur est de normaliser la pression artérielle et par là réduire voire annuler le risque cardiovasculaire lié à l'hypertension artérielle.

Il faut bien l'admettre, ces objectifs théoriques sont loin d'être le fait en pratique quotidienne.

Les résultats du contrôle de la pression artérielle à travers le monde sont assez semblables et montrent un même constat de semi-échec à savoir un pourcentage de patients hypertendus traités atteignant la cible souhaitée de l'ordre de 30%² et ceci est encore moins bon chez le patient de plus de 65 ans et/ou de sexe masculin.³

Les raisons de cette insuffisance de résultats corrects sont multiples et complexes : responsabilité de la maladie plus ou moins agressive (intrication de la génétique et de l'environnement, par exemple, l'épidémie d'obésité), du médecin, du patient, des médicaments et schémas plus ou moins compliqués proposés.^{4,5}

Outre une adhérence au traitement loin d'être optimale, en rapport notamment avec des effets secondaires induits chez des patients subjectivement asymptomatiques jusque-là, il faut bien reconnaître que la responsabilité du médecin prescripteur doit être avancée. En effet, celui-ci, trop souvent, est fort passif dans l'adaptation thérapeutique et se satisfait fréquemment du constat de contrôle imparfait sans tenter d'en améliorer le résultat, entre autres par des adaptations de schémas ou de posologies.

L'adhérence au traitement et la passivité du médecin dans l'adaptation thérapeutique sont les deux grandes causes d'échec dans le bon contrôle de la PA chez l'hypertendu.

Nous disposons pourtant de nombreuses classes thérapeutiques antihypertensives, de mieux en mieux tolérées, mais le choix de la première ligne thérapeutique efficace chez le patient est malaisé. L'HTA est en effet hétérogène dans les mécanismes la révélant, donc a en quelque sorte de multiples causes intriquées et l'importance de la participation de chacune de ces causes est variable individuellement. Il n'y a

en outre pas de critères infaillibles pour choisir d'emblée le traitement le plus efficace chez un patient, c'est-à-dire celui qui est le plus adapté, dans son mécanisme d'action, aux caractéristiques physiopathologiques de cet hypertendu.⁶

Choix du traitement médicamenteux antihypertenseur

Ce choix de première ligne peut se porter principalement sur l'une des cinq grandes classes de médicaments antihypertenseurs: les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les inhibiteurs centraux du système sympathique ou les α -bloquants sont très rarement utilisés en première intention, sauf situation d'hypersympathicotomie ou d'hyperplasie prostatique par exemple. S'il existe des indications privilégiées pour chacune de ces classes, chez le patient hypertendu non compliqué, souffrant d'HTA de grade 1 voire de grade 2, par contre chacune de ces familles, utilisée seule, donnera un succès thérapeutique de l'ordre de 50%, réponse cependant tout à fait imprévisible pour un individu donné.

En monothérapie, quelle que soit la catégorie d'agent antihypertenseur utilisée, la réponse au traitement sera bonne en moyenne chez un patient sur deux.

Lorsque la cible n'est pas atteinte, quatre options sont possibles:

- Soit augmenter la posologie du premier mé-

dicament choisi, cela peut se justifier si la réponse hypotensive est notée mais insuffisante et que le patient ne présente pas d'effets secondaires en rapport. Cette approche est, par exemple, souvent utilisable (et même recommandée) chez un patient obèse.

- Soit changer de famille thérapeutique, en recourant alors à des molécules à action tout à fait différente. Dickerson et coll.⁷ ont bien illustré que, parmi des hypertendus traités successivement par diurétique, bêta-bloquant, IEC ou encore antagoniste calcique, la population qui répond mal au diurétique répondra aussi mal à l'antagoniste calcique et ceux qui sont peu sensibles à l'IEC ne tireront guère plus de bénéfice lors du recours à un bêta-bloquant. Ce travail confirme donc l'idée que les médicaments antihypertenseurs peuvent voir potentialiser leur efficacité par l'usage d'association de molécules appartenant à des familles complémentaires en terme de mécanismes hypotenseurs. Ces mécanismes complémentaires s'opposent ainsi aux contre-régulations qui se mettent automatiquement en place dès que l'on bloque un système de contrôle de la pression (fig. 1).

- Soit associer, dans un deuxième temps, utilisant la remarque de l'alinéa précédent, des molécules dont l'efficacité est renforcée lorsqu'elles sont prescrites conjointement. Ceci est le résultat de l'observation de l'existence de ces contre-régulations pressionnelles qui se mettront en place dès qu'un agent médicamenteux va interférer avec la pression artérielle et notamment lorsque le mécanisme principal responsable de son élévation pathologique sera de mieux en mieux contrôlé. Par exemple, l'usage d'un diurétique va stimuler l'activité sympathique et le système rénine angiotensine, le recours aux bêta-bloquants favorise l'activité sympathique réflexe, la rétention sodée et la stimulation réflexe des récepteurs bêta.

- L'association d'emblée de substances très faiblement dosées est aussi une solution. Nous allons en donner la justification. L'étude HOT⁸ nous a bien fait comprendre que plus la cible tensionnelle s'abaissait, plus le nombre de molécules antihypertensives nécessaires allait devoir augmenter: pour un objectif de pression diastolique de 90 mmHg, une association antihypertensive est nécessaire dans près de 60% des situations. Cette association sera retrouvée chez 74% des sujets pour l'objectif le plus ambitieux, à savoir une pression diastolique de 80 mmHg.

Le recours à des associations thérapeutiques antihypertensives à mécanisme d'action complémentaire est souhaitable pour renforcer la réponse hypotensive soit après essai d'une monothérapie, soit d'emblée en première ligne, par exemple à très faible posologie.

Bibliographie

1  Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.

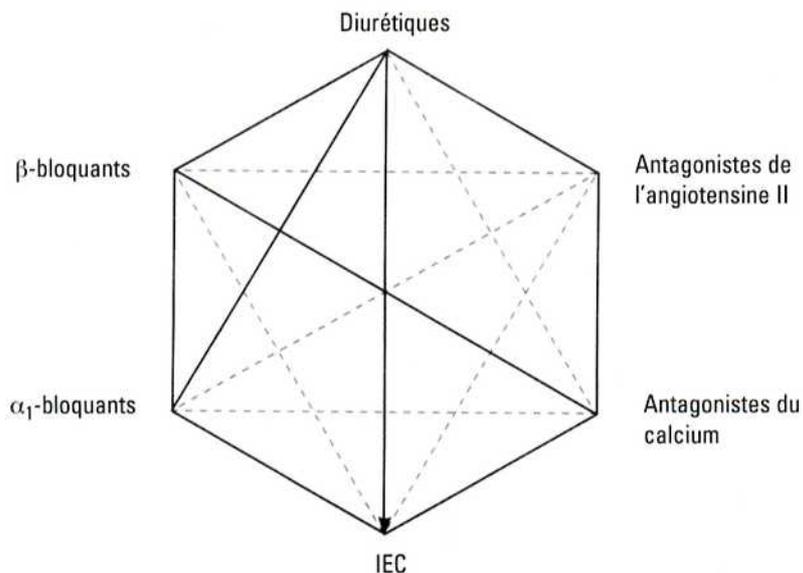


Fig. 1. Combinaisons de différentes classes d'agents antihypertenseurs.
 — Association conseillée car potentiatrice au niveau de l'effet antihypertenseur.
 Association déconseillée car moins efficace.
 IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- 2 Krzesinski JM. Qualité de la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pouvons-nous, devons-nous faire mieux. *Rev Med Liège* 2002; 57: 202-6.
- 3 Hyman D, Pavlick V. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 479-86.
- 4 Mallion JM, Schmitt D. Patient compliance in the treatment of arterial hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2281-3.
- 5 Rorive G, Godon E. Le suivi du traitement: tendon d'Achille de la thérapeutique antihypertensive. *Med Hyg* 1999; 57: 1538-40.
- 6 Waeber B, Brunner H. Main objectives and new aspects of combination treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl. 2): 15S-9S.
- 7 Dickerson JEC, Hingorani A, Ashby M, Palmer C, Brown M. Optimisation of antihypertensive treatment by cross-over rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008-13.
- 8 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- 9 Waeber B, Brunner HR. Rationale for the use of very-low-dose combinations as first-line treatment of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 4): 3S-8S.
- 10 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- 11 Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
- 12 Prisant M. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 1): 11S-9S.
- 13 Frishman WH, Bruzinski BS, Coulson LR, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Int Med* 1994; 154: 1461-8.
- 14 Weir M, Prisant M, Papademetriou V, et al. Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events and prior antihypertensive therapy. *AJH* 1996; 9: 854-9.
- 15 Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadi P, Bean K, Consoli S, Safar M. Clinical results with bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 1): 21S-5S.
- 16 Myers M, Asmar R, Leenen F, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18: 317-25.
- 17 Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertension* 2000; 18: 327-37.
- 18 Laurent S. Clinical benefit of very-low-dose perindopril-indapamide combination in hypertension. *J Hyper-*

Association d'emblée de médicaments antihypertenseurs à faible posologie

La monothérapie a été et est encore la base de la stratégie du traitement de l'hypertension légère à modérée. La première ligne thérapeutique médicamenteuse est constituée le plus souvent d'une seule molécule appartenant à une classe de médicaments antihypertenseurs.

Fort de l'expérience reproductible d'un échec du premier traitement proposé, imprévisible, même pris de façon rigoureuse, chez quasi la moitié des hypertendus, il a été suggéré d'utiliser des associations d'agents médicamenteux, à actions différentes sur les mécanismes de contrôle de la pression artérielle et donc complémentaires, mais à très faible dosage.

Ceci vient d'ailleurs d'être bien acté dans la dernière version de la prise en charge optimale des patients hypertendus.¹

L'efficacité de l'association est bien souvent supérieure à celle de chacun des composants pris isolément, et ceci s'explique aisément par le choix de molécules à action complémentaire, c'est-à-dire agissant sur des systèmes physiologiques différents, donc sur le blocage potentiel des mécanismes de contrôle de la pression artérielle et de contre-régulation tensionnelle.

Cette option d'associer à très faible posologie permet de limiter les effets secondaires de ces agents. Le profil de tolérance est proche de celui noté sous placebo et de loin meilleur que sous un des composants de l'association à dose usuelle efficace. Mais un autre avantage est aussi d'éviter une trop forte réduction (et surtout trop rapide) de la pression artérielle, effet pouvant générer, chez le patient devenu hypertendu au fil des ans, une modification hémodynamique telle qu'elle risque d'occasionner des malaises eux-mêmes source d'arrêt de prise régulière du traitement: le mieux est souvent l'ennemi du bien. Ceci a un impact positif sur l'adhérence au traitement.

En théorie, des associations de médicaments à actions complémentaires et couvrant bien les 24 heures seront constituées de: diurétique et bêta-bloquant (le bêta-bloquant atténue la stimulation de rénine induite par le diurétique), diurétique et IEC ou sartan (l'inhibiteur du système rénine activé par la déplétion sodée va annuler la contre-régulation tensionnelle et limiter le risque d'hypokaliémie), antagoniste calcique de type dihydropyridine et bêta-bloquant (blocage de l'effet tachycardisant potentiel de l'antagoniste calcique) ou IEC (outre l'effet additionnel antihypertenseur, il y a, dans cette association, un avantage en ce qui concerne la neutralité métabolique et la réduction des œdèmes de cheville).

Ont ainsi vu le jour, en Europe comme aux

Etats-Unis, des associations comprenant de molécules à la moitié, voire au quart de la posologie réputée pleinement efficace: bêta-bloquant (métoprolol 50 mg) et antagoniste calcique (félodipine 5 mg), diurétique (hydrochlorothiazide 6,25 mg ou 12,5 mg) avec bêta-bloquant (bisoprolol 2,5 mg ou 5 mg), inhibiteur de l'enzyme de conversion (perindopril 2 mg) et diurétique (indapamide 0,625 mg), antagoniste calcique et inhibiteur d'enzyme de conversion (amlodipine 2,5 mg) et IEC (bénazépril 10 mg ou (vérapamil 180 mg + trandolapril 2 mg), toutes associations visant à la complémentarité de leur action antihypertensive⁹ (fig. 1).

Ces associations permettent la prise d'un seul comprimé par jour, donc une adhérence à traitement probablement meilleure suite à la simplicité du traitement, moins d'effets secondaires qu'une monothérapie, proche de celle observée sous placebo et une efficacité supérieure en pourcentage de patients hypertendus légers à modérés contrôlés.⁹ Le coût attendu est aussi moindre que celui lié à l'achat de deux médicaments différents.

Le recours à des associations de médicaments très faiblement dosés en première ligne est efficace, mieux toléré que lors de l'usage de chaque agent pris individuellement à posologie usuelle et de coût plus faible.

Ce choix, par exemple de bêta-bloquant et diurétique à très faible posologie, est recommandé pour les formes d'hypertension non compliquée de grade 1 ou 2. Les diurétiques à faible dosage ont démontré leur utilité dans la protection cardiovasculaire de l'hypertendu.^{10,11} Les bêta-bloquants seront aussi utiles pour réduire la mortalité après infarctus du myocarde, dans le contexte d'une insuffisance cardiaque ou dans la période péri-opératoire.

A faible posologie, l'association bêta-bloquant/diurétique n'aura que très peu de répercussions biologiques délétères.

Dans un travail récent résumant les connaissances sur ce thème,¹² il a été bien rappelé que l'association bisoprolol 2,5 mg et hydrochlorothiazide 6,25 mg était utile normalisant la pression, notamment diastolique, chez 61% des patients. Ceci avait été initialement démontré il y a presque dix ans par Frishman et coll.¹³ Cette association à très faible posologie (normalement le bisoprolol bêta-bloquant bêta 1 sélectif n'est efficace isolément que pour une posologie d'au moins 5 mg et le diurétique à partir de 12,5 mg est aussi efficace que l'amlodipine 5 mg ou l'énalapril 20 mg mais avec moins d'effets secondaires).

Ce traitement était aussi plus efficace que la prise de losartan 50 mg seul ou même en association avec 12,5 mg d'HCTZ, dans un travail en double aveugle contre placebo et randomisé.¹² La qualité de vie était jugée fort bonne lors de la prise de ce genre d'associations antihypert-

	Monothérapie	Association thérapeutique	
		Extemporanée ≥ 2 cp	Doses fixes dans 1 cp
Pourcentage de bons répondeurs	bas	plus haut	haut
Complexité de la dose administrée	simple	élevée	simple
Facilité de titration	haute	plus grande	plus basse
Risque d'effets secondaires	moyen	moyen	plus bas
Adhérence	moyenne	plus basse	plus haute
Coût	moyen	plus élevé	plus bas
Résultat sur le contrôle de PA	moyen	moyen à haut	haut

Tableau 1. Avantages et inconvénients d'un traitement antihypertenseur avec associations thérapeutiques à faibles doses versus monothérapie.*

* Ruzicka M et Leenen F. *Drugs*, 2001.

tens 2001; 19 (Suppl. 4): 9S-14S.

19 Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Amelioration of arterial properties with a perindopril-ndapamide very-low-dose combination. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 4): 15S-20S.

20 Ruzicka M, Leenen F. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61: 943-54.

21 Berlowitz D, Ash A, Hickey E, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-63.

22 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-71.

23 Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and ndapamide: Efficacy on blood pressure and target-organ disease. *J Hypertens* 2003; 1 (Suppl. 3): 11S-8S.

24 Ambrosioni E. Healthcare benefits of very-low-dose combination treatment used in the management of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 4): 29S-36S.

Adresse des auteurs :

Pr Jean-Marie Krzesinski
Professeur de clinique

Pr Marcelle Rorive
Résident spécialiste
Service de médecine interne
CHU Ourthe-Ambève
Rue Grandfosse 31
4130 Esneux
Belgique

tensives.¹⁴ L'efficacité chez le sujet âgé est conservée, il en est de même chez le patient de race noire.

Dans l'HTA isolée, pour Benetos et coll.,¹⁵ cette association diurétique et bisoprolol faiblement dosés était aussi active que l'amlodipine, avec un effet bradycardisant supplémentaire présent mais modeste et peu ou pas d'effets métaboliques.

En ce qui concerne les associations IEC et diurétique, deux études publiées dans le même numéro de la revue *Journal of Hypertension*^{16,17} ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance de l'association d'indapamide 0,625 mg et de perindopril 2 mg utilisée en première ligne pour le traitement de l'hypertension chez des sujets de plus de 18 ans jusqu'à un âge très avancé (85 ans). Laurent¹⁸ a résumé les données de la littérature sur l'utilité antihypertensive et l'excellente tolérance de l'association perindopril 2 mg avec 0,625 mg d'indapamide dans l'hypertension essentielle. Cette association a aussi amélioré les propriétés des grosses artères, et ce significativement mieux que sous aténolol seul à la dose de 50 ou 100 mg.¹⁹

Mais faut-il associer, dans une combinaison fixe, deux agents antihypertenseurs à faible dose ou, plutôt, favoriser d'emblée une prescription de deux médicaments séparés, mais aux effets complémentaires, permettant de mieux individualiser la dose de chacun des composants de l'association ?

La combinaison fixe au sein d'un seul comprimé offre plusieurs avantages, rapportés dans le tableau adapté de Ruzicka et Leenen²⁰ (tableau 1), à savoir surtout la simplicité, le coût,

l'adhérence et finalement un meilleur contrôle de pression.

L'avantage de la flexibilité meilleure lorsque la composition de l'association peut être adaptée facilement n'est en réalité que purement théorique. En pratique en effet, ces adaptations ne se font que rarement.²¹

Il faut cependant citer un danger potentiel de ces associations à posologie fixe à savoir la possibilité par le médecin prescripteur d'oublier le fait que deux molécules sont présentes ensemble dans le comprimé et d'administrer le médicament dont éventuellement un des deux agents est contre-indiqué chez un patient donné ou de voir apparaître un effet secondaire idiosyncrasique en rapport avec une des deux molécules, dont la responsabilité individuelle sera difficilement définie d'emblée.

Conclusions

La prise en charge de l'HTA reste une entreprise difficile malgré la mise à la disposition d'un nombre de plus en plus important d'agents antihypertenseurs ayant des mécanismes d'action différents. Pour arriver à amener la pression artérielle d'un hypertendu sous la barre des 140/90 mmHg, il faut bien souvent recourir à des associations de molécules de familles différentes. Cela vient d'être rappelé dans les directives américaines réactualisées²² et peut expliquer pourquoi les associations antihypertensives au sein d'un même comprimé sont devenues fréquentes. Le recours d'emblée à de telles associations mais à posologies beaucoup plus faibles apporte une nouvelle dimension potentielle dans les schémas de traitement et est proposé maintenant en première ligne du traitement de l'HTA légère à modérée.¹ Ce type d'association très peu dosée tente d'être rapidement efficace avec réduction de certaines anomalies vasculaires et endothéliales chez un plus grand nombre d'hypertendus avec un minimum d'effets secondaires.²³ Ceci devrait avoir un impact pharmaco-économique favorable important, comme le suggère Ambrosioni, par une adhérence au traitement supérieure et peut-être une protection cardiovasculaire supérieure.²⁴ Par la suite, l'augmentation de posologie est possible si nécessaire ou le recours à une troisième molécule complémentaire dans son efficacité, à choisir individuellement selon les caractéristiques du patient à traiter. ■