

L'utilité des combinaisons à comprimé unique en HTA

Luc Trudeau, MD, FRCPC
Interniste
Clinique de prévention cardiovasculaire
Hôpital général juif
Professeur-adjoint de médecine
Université McGill



OBJECTIFS:

- Comprendre quelles sont les meilleures combinaisons.
- Revoir l'impact sur l'adhérence thérapeutique.
- Explorer l'avantage en terme de protection cardiovasculaire.

Déclaration d'intérêts du présentateur



Présentateur : Luc Trudeau, MD, FRCPC

Aucun

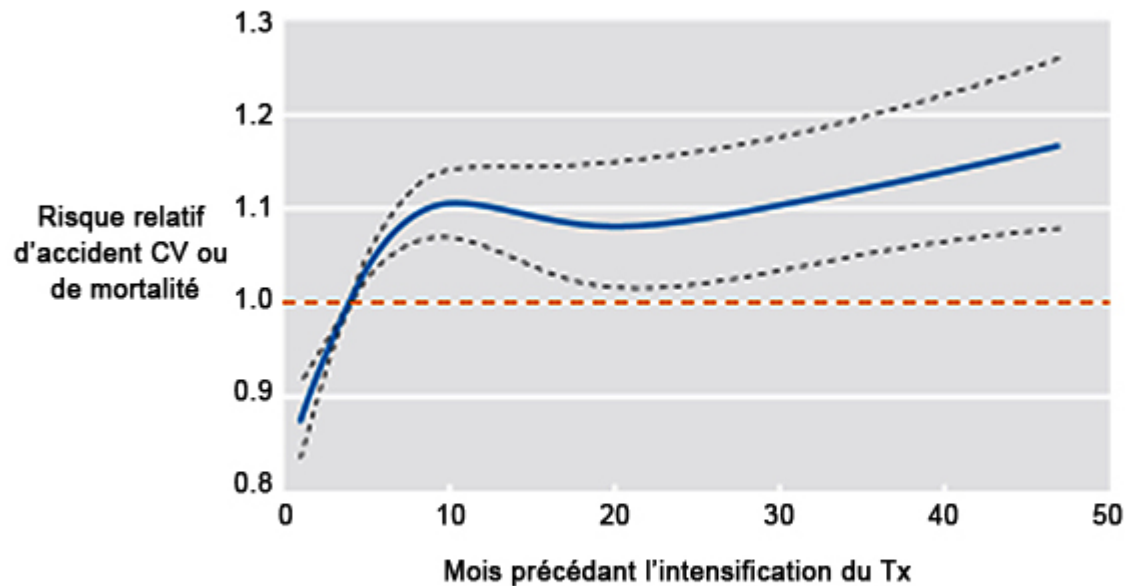
(membre des lignes directrices de Hypertension Canada)



La maîtrise tardive de la PA augmente le risque CV



88 756 patients hypertendus suivis pendant plus de 10 ans en soins primaires au R.-U., entre 1986 et 2010



- **Tout délai de plus de 6 semaines entre la hausse de la PAS et l'instauration d'un traitement ou l'ajustement posologique augmente significativement le risque d'accident CV ou de mortalité**



Le traitement rapide réduit le risque CV



❓ Essai VALUE¹ :

- ❓ Maîtrise de la PA en 6 mois → bienfaits sur les principales issues
- ❓ La réponse de la PA après un seul mois permet de prévoir les événements et la survie²
- ❓ *Les valeurs cibles de la PA doivent être atteintes relativement vite (des semaines, et non des mois), au moins chez les patients présentant un risque CV élevé.*

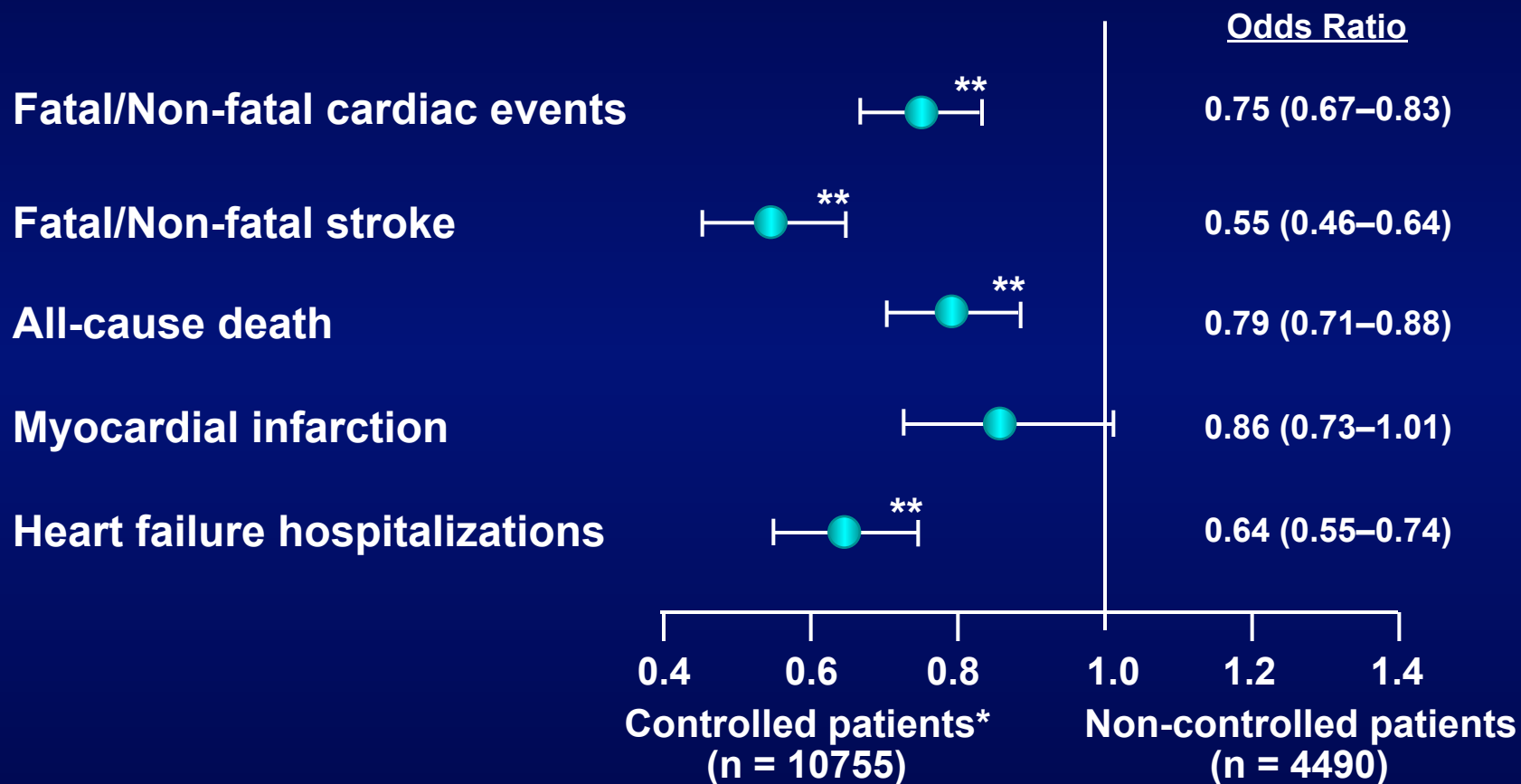


1. Julius S, et al. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-2031.

2. Weber MA, et al. *Lancet*. 2004;363(9426):2049-2051.

VALUE: Analysis of Results Based on BP Control at 6 Months

Pooled Treatment Groups




*SBP < 140 mmHg at 6 months.

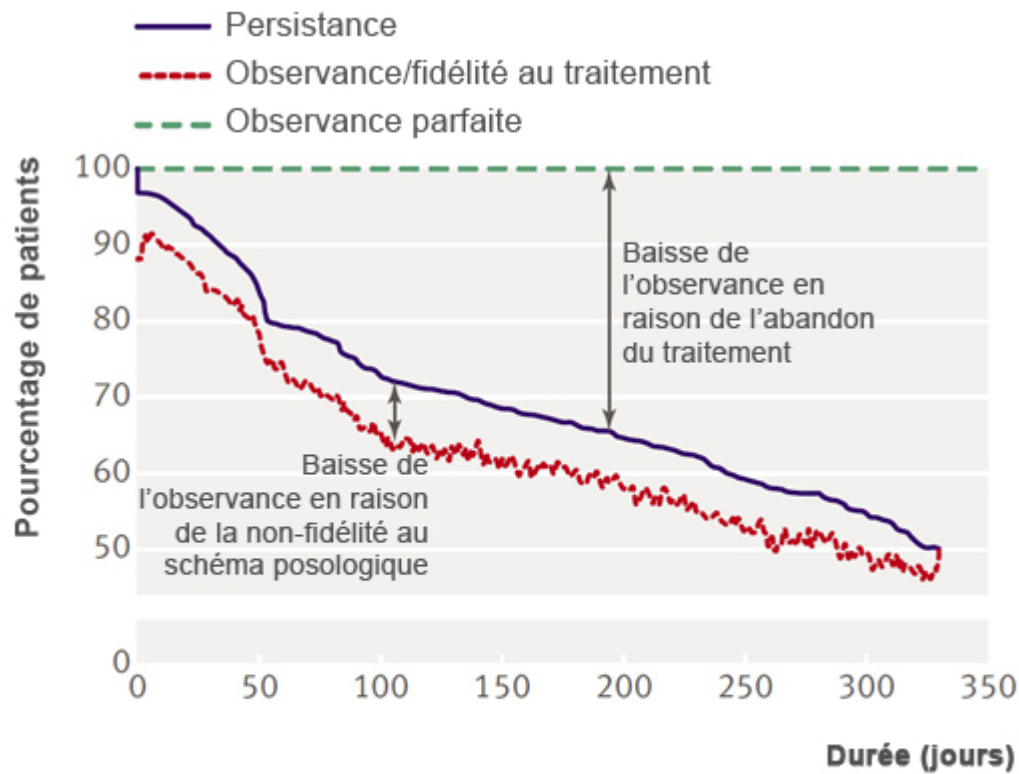
**P < 0.01.

Weber MA et al. *Lancet*. 2004;363:2047–49.

Maîtrise sous-optimale de la PA : Facteurs clés

- 
- ❑ Patient : Non-observance de la pharmacothérapie, intentionnelle et non-intentionnelle
 - ❑ Professionnel de la santé : Inertie clinique, turbulence thérapeutique
 - ❑ Autres :
 - ✎ Facteurs systématiques liés à la prestation des soins
 - ✎ Facteurs financiers (pour le patient mais aussi pour le système de santé)

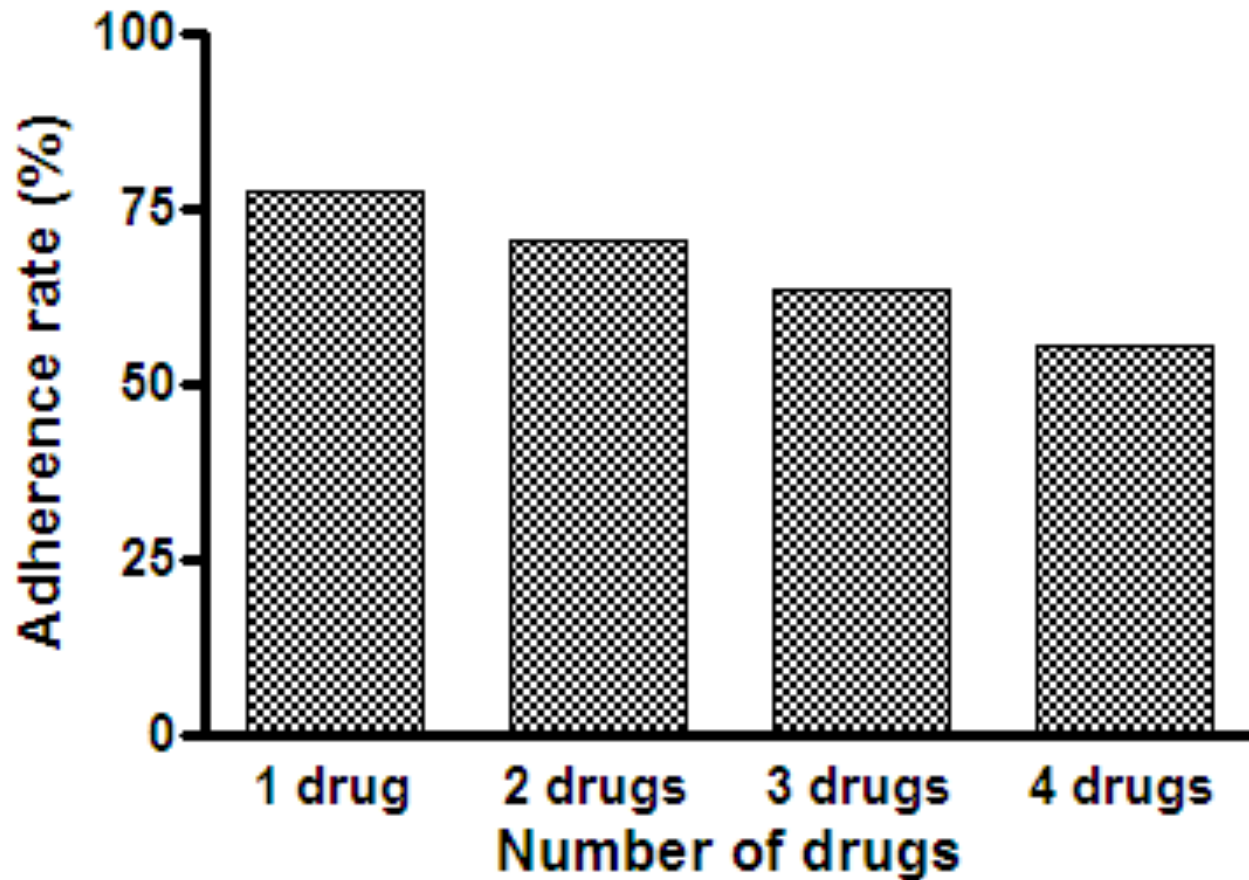
Inobservance de la pharmacothérapie



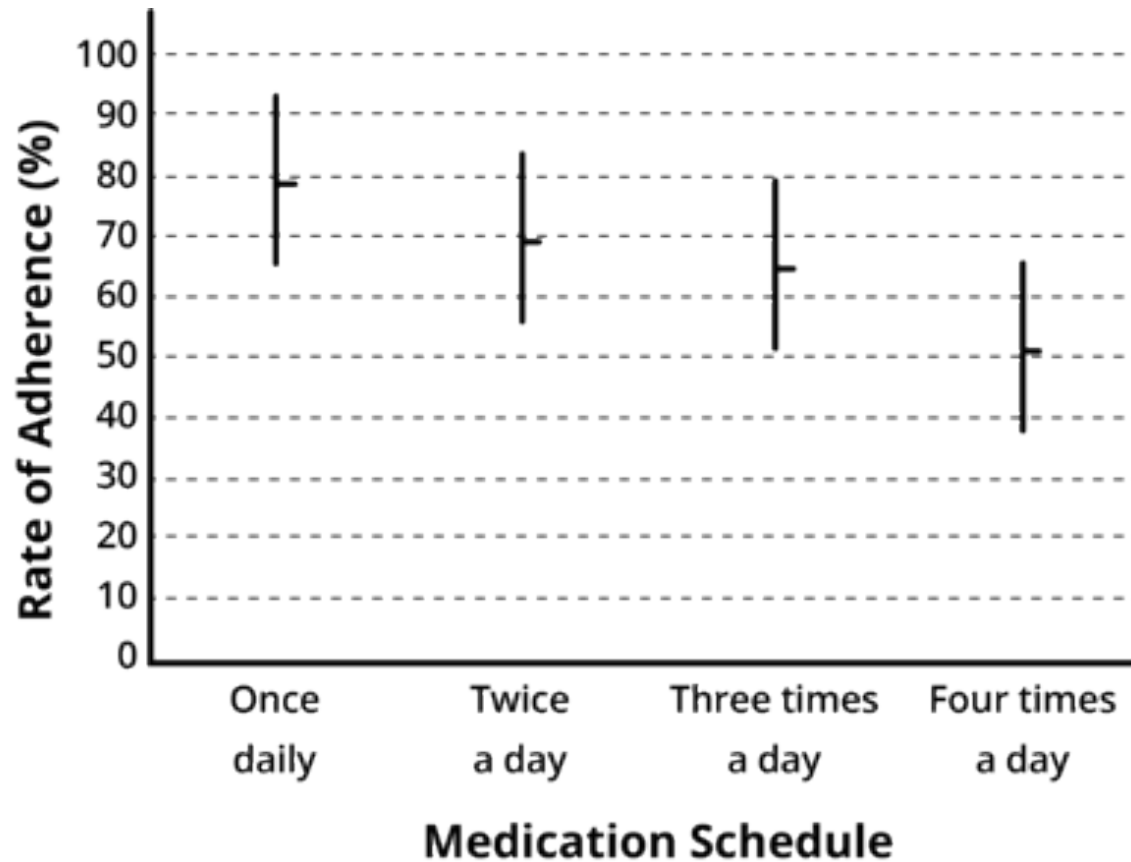
N ^{bre} de patients restants dans l'étude	3108	980	828	618	474	400	331
--	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----



Taux d'observance diminue avec le nombre de médicaments



Meilleure adhérence à une fois par jour



Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. Aug 2001; 23(8): 1296-1310

Obstacles à l'observance



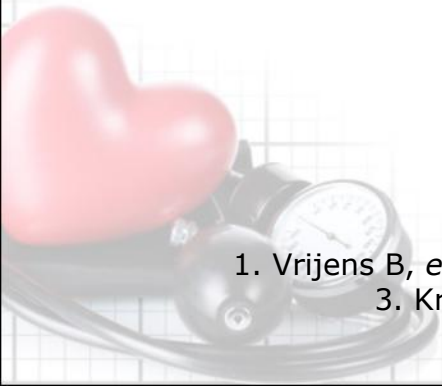
- ❑ Complexité du schéma thérapeutique : Fréquence posologique, ≥ 1 médicament/jour
- ❑ Croyances/attitudes des patients : \downarrow sensibilité à la nécessité de l'observance; croyance selon laquelle la prise de médicaments à long terme est nuisible ou que la maladie est « guérie » si les chiffres tensionnels sont normaux
- ❑ Effets indésirables liés au traitement



Inertie clinique





- ❑ Peuvent toucher deux tiers des visites cliniques liées à l'hypertension¹⁻³
- ❑ Retard d'instauration, d'intensification, de suivi du traitement → ↑ risque d'accidents CV aigus⁴

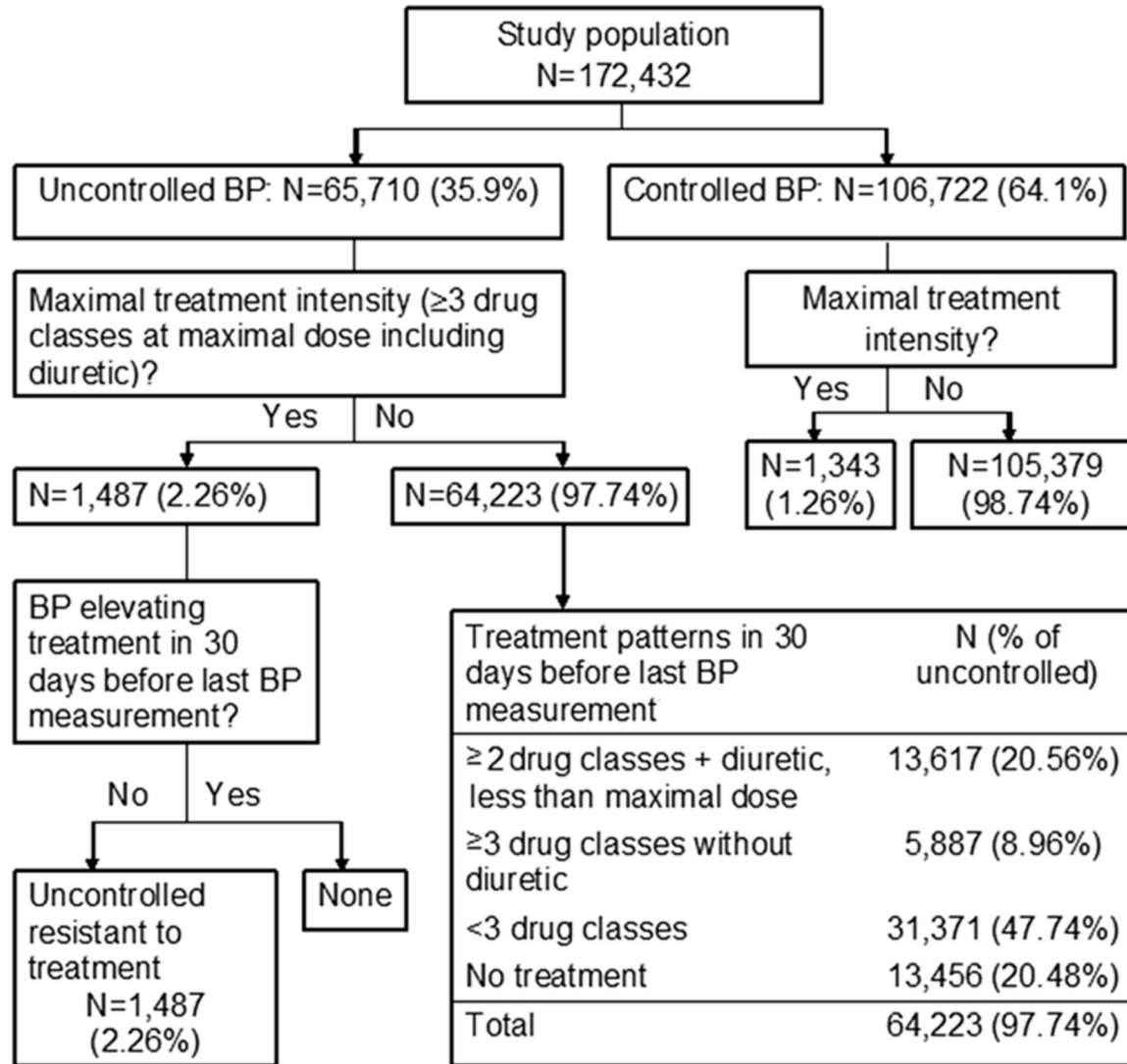


1. Vrijens B, et al. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-1117. 2. Gascón JJ, et al. *Fam Pract*. 2004;21(2):125-130.
3. Krousel-Wood MA, et al. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):753-769. 4. Xu W, et al. *BMJ*. 2015;350.

Inertie clinique : Facteurs

- 
- ❑ Surestimation des soins offerts
 - ❑ Présumer que les chiffres tensionnels mesurés en clinique résultent du phénomène du syndrome blouse blanche
 - ❑ Report de l'intensification du traitement
 - ❑ Trop compter sur les stratégies liées au mode de vie plutôt que sur la pharmacothérapie
 - ❑ Réticence à ajouter plus de médicaments, préoccupations liées aux effets indésirables
 - ❑ Autres préoccupations médicales concurrentes
 - ❑ Manque d'information, de formation, d'organisation de la pratique
- 

Flow diagram of treatment patterns in the eligible population by status of blood pressure (BP) control



Barriers to Blood Pressure Control: A STITCH Substudy

- N = 2030
- Intensité de traitement est identique entre participants n'ayant pas atteint la TA cible et les autres
(1.7 médicament/jour vs 1.9)
avec des doses similaires
- Pas de différence aussi dans les 2 groupes pour le nombre de sujets avec ≥ 3 médicaments/jour
(25% vs 26%)

Turbulence thérapeutique

Patients who are prescribed frequent drug changes (i.e., more switches) are less likely to persist with therapy

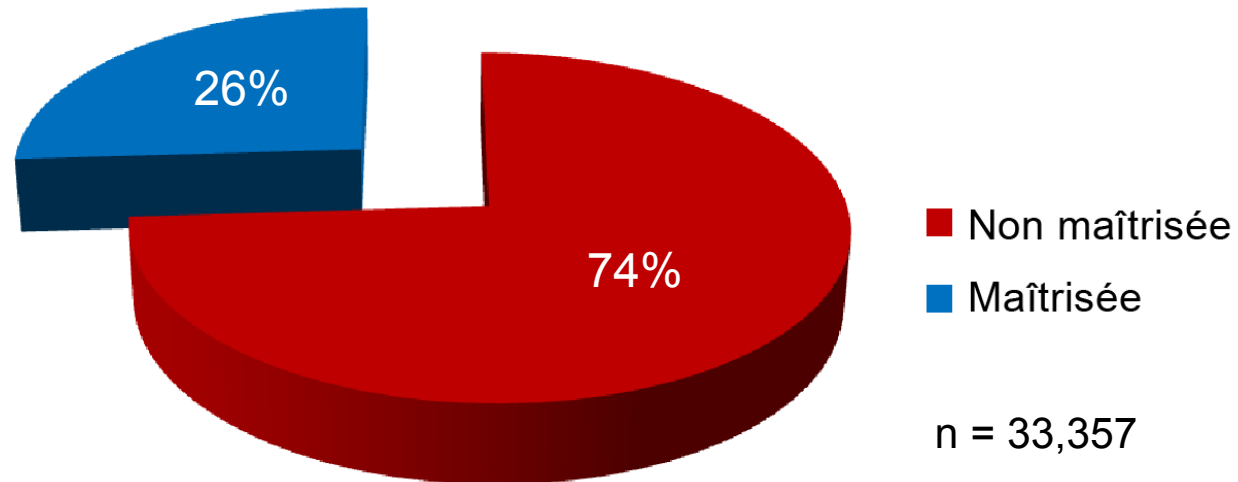
No. of changes in first 6 months of treatment	Risk of not persisting (and 95% confidence interval)
1	1.07 (0.94-1.22)
2 or more	1.25 (1.12-1.37)

Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data.
J. Jaime Caro,*† MD, CM; Jeanne L. Speckman,* MSc; Maribel Salas,* MS, MD; Gabriel Raggio,* ScD; Joseph D. Jackson,‡ PhD. CMAJ 1999;160:41-6

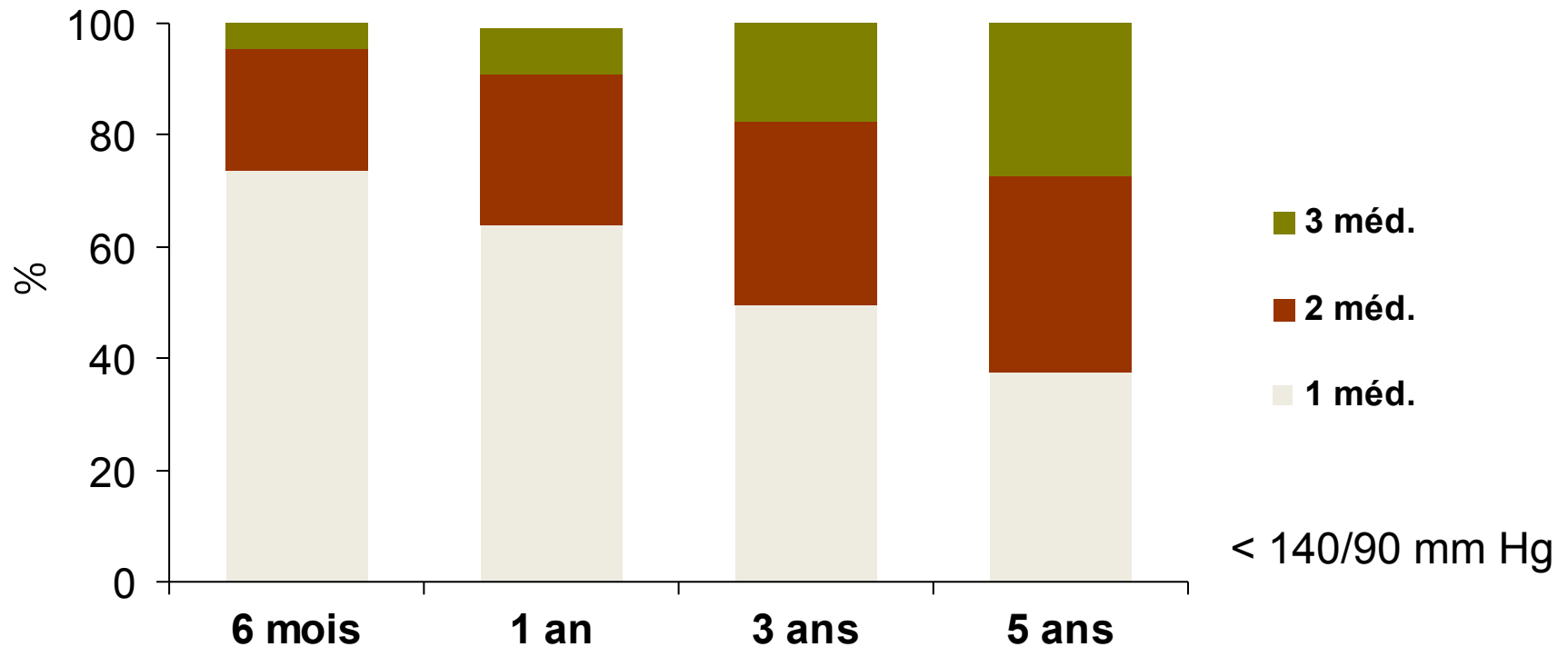
Maîtrise sous-optimale de la PA avec la monothérapie



Étude ALLHAT : Maîtrise de la PA à 5 ans avec une monothérapie

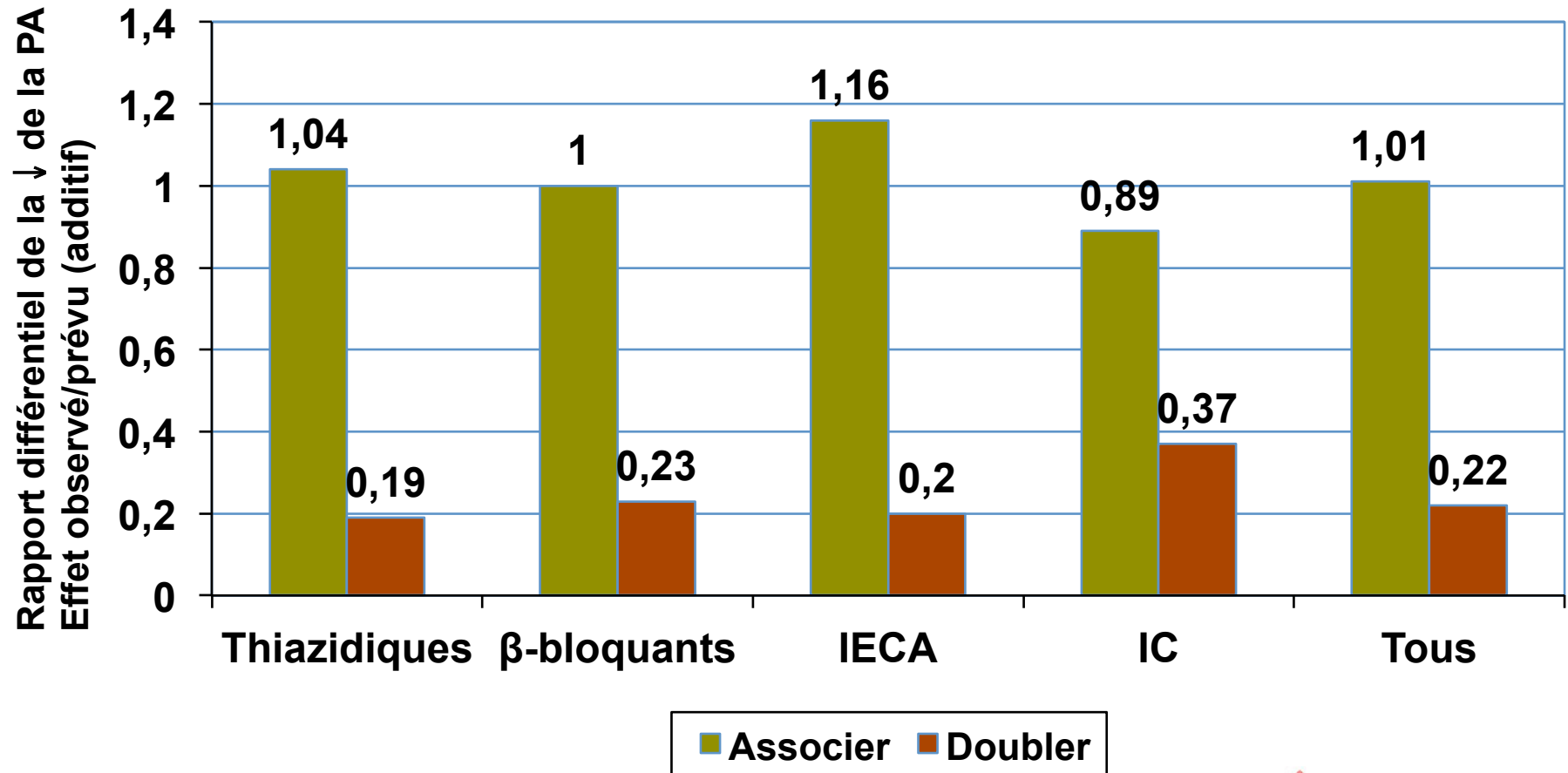


Souvent la monothérapie ne suffit pas : pharmacothérapie et régulation de la PA dans l'étude ALLHAT



Cushman et al. *J Clin Hypertens* 2002;4;393-404.

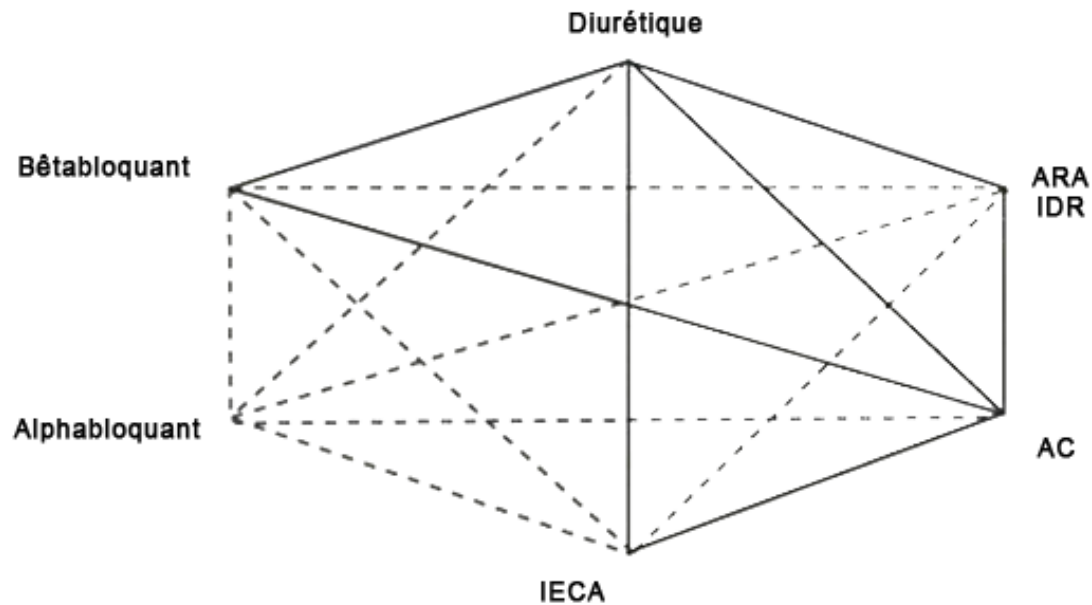
Rapport de l'effet différentiel de l'abaissement de la PA à des « doses normales » de médicament – Associer ou doubler?



Traitement d'association

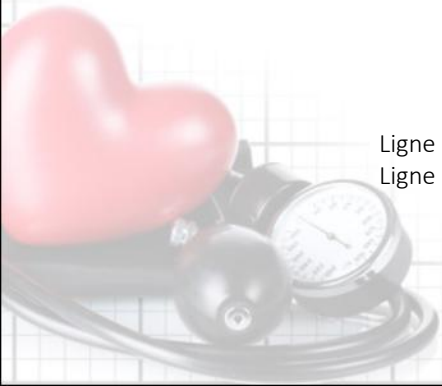


Traitement antihypertensif d'association
*Les modes d'action complémentaires favorisent
la réduction de la PA*



Ligne continue : associations avec réduction additionnelle de la PA

Ligne pointillée : associations avec réduction moindre de la PA



Traitement d'association initial



- ❑ L'utilisation d'AMCU d'antihypertenseurs en première intention peut simplifier le traitement de l'hypertension.
- ❑ Bienfaits attendus :
 - α Meilleure efficacité et maîtrise plus rapide de la PA¹⁻³
 - α Moins d'effets indésirables cardiovasculaires⁴
 - α Meilleure observance → meilleures issues^{5,6}
 - α Efficacité « globale » (c.-à-d. efficacité chez toutes les races de patients)⁶



1. Bakris GL, et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(3):202-209. 2. Brown MJ, et al. *Lancet*. 2011;377(9762):312-320.
3. Mancia G, et al. *J Hypertens*. 2015;33(2):401-411. 4. Weber MA, et al. *Lancet*. 2004;363(9426):2049-2051.
5. Bangalore S, et al. *Am J Med*. 2007;120(8):713-719. 6. Gradman AH, et al. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(1):42-50.

Traitement d'association et efficacité globale



- ❑ Différences entre les réponses aux antihypertenseurs selon l'origine ethnique :
 - ⊗ Diurétiques : Réponse ↑ chez les personnes de race noire par rapport à celles de race blanche¹
 - ⊗ Propranolol : Réponse ↑ chez les sujets de race blanche par rapport à ceux de race noire¹
 - ⊗ IECA : Réponse ↑ chez les sujets de race blanche par rapport à ceux de race noire²


- ❑ Le traitement d'association peut compenser la variabilité de la réponse.
 - ⊗ Cibler plusieurs voies physiopathologiques → meilleure probabilité d'inhiber les voies de l'augmentation de la PA → efficacité plus « globale »³



1. JAMA. 1982;248(16):2004-2011. 2. Peck R, et al. BMC Nephrology. 2013;14(1):201.

3. Gradman AH, et al. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):42-50.

Les AMCU et l'observance de la pharmacothérapie

- 
- ❑ Une observance/persistance insuffisantes peuvent être liées à la complexité du schéma thérapeutique, en particulier parce que les patients ont souvent besoin de ≥ 2 médicaments pour maîtriser leur PA.
 - ❑ Les AMCU combinant ≥ 2 médicaments peuvent être un moyen de simplifier le traitement, de diminuer le nombre de comprimés à prendre chaque jour, et d'améliorer l'observance.

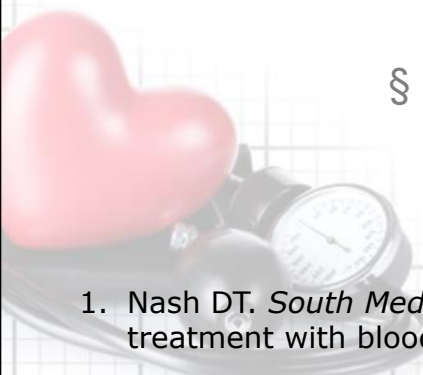


AMCU de deux antihypertenseurs à doses sous-thérapeutiques

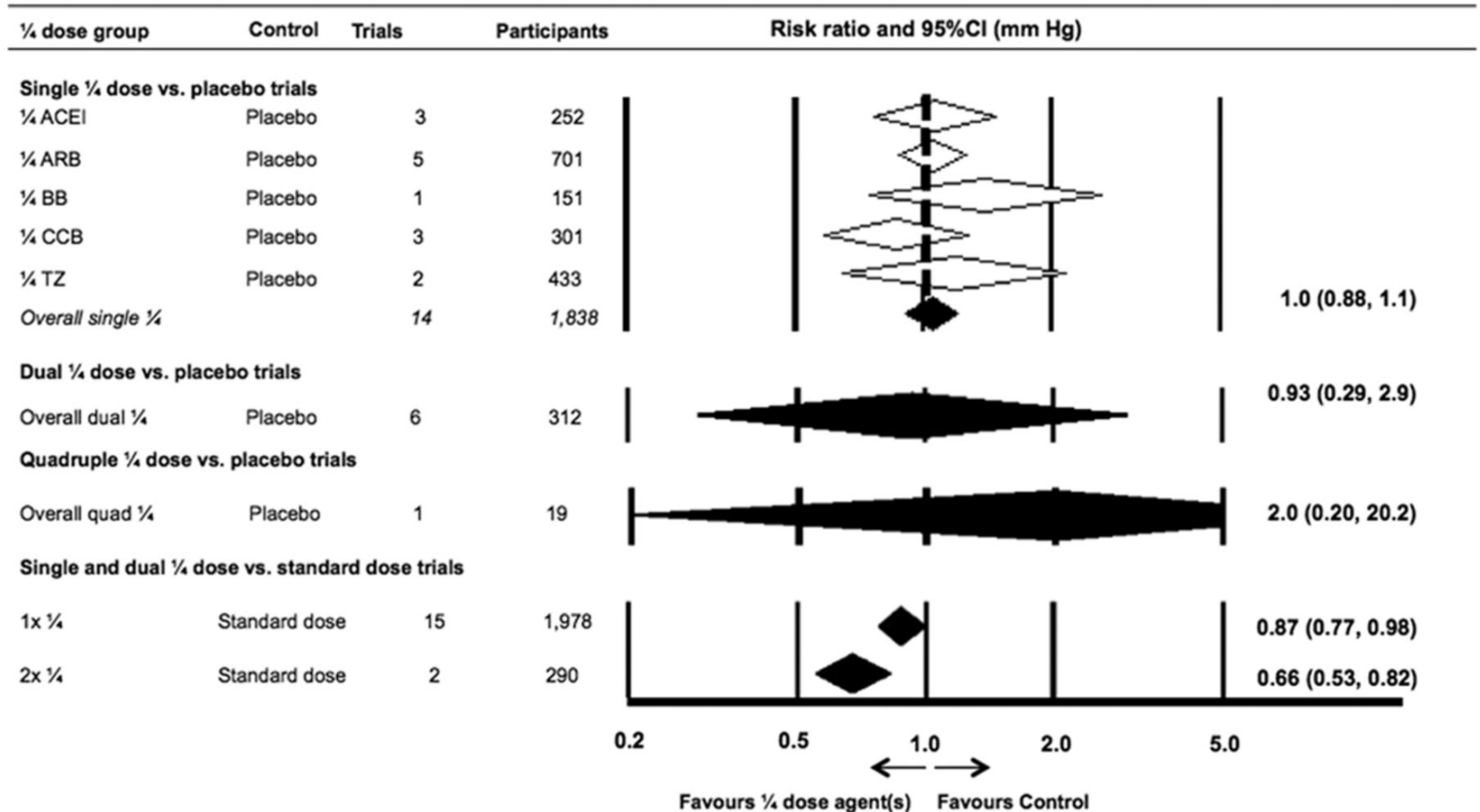


- ❑ Traitement de première intention par des associations bien conçues de médicaments antihypertenseurs à des doses sous-thérapeutiques^{1,2} :
 - ⊗ Meilleure maîtrise de la PA
 - ⊗ Réduction au minimum des effets indésirables liés au traitement^{1,2}

- ❑ Méta-analyse² d'ECRA (traitement d'association à faible dose) :
 - ⊗ Meilleure efficacité, moins d'effets indésirables que la monothérapie
 - ⊗ Avec la moitié de la dose standard :
 - § Réduction de la PA de seulement ~20 % de moins que la dose standard, mais beaucoup moins d'effets indésirables
 - § L'efficacité est additive, les effets indésirables avoisinent ceux du placebo.

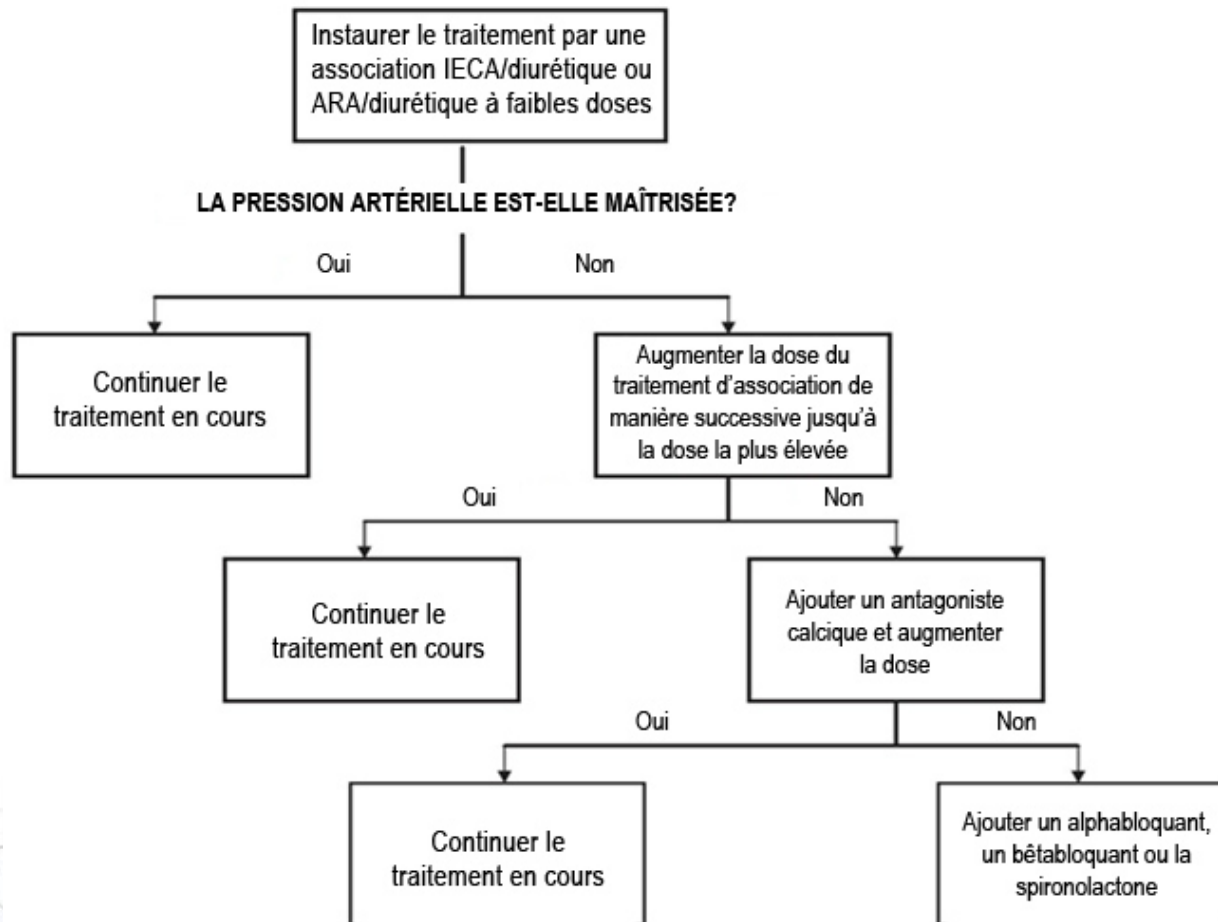


¼ de dose standard ne provoque pas plus d'effets secondaires



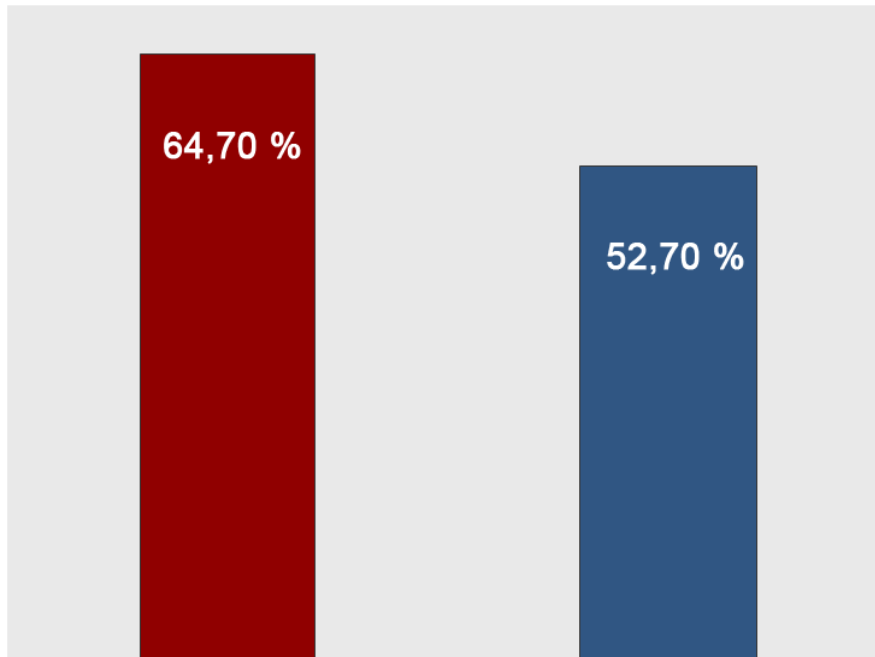
Alexander Bennett et al. Hypertension. 2017;70:85-93

Algorithme STITCH



Étude STITCH : Résultats

Valeurs cibles de la PA atteintes à 6 mois



n = 2104

Différence absolue :
12,0 %; IC à 95 % : 1,5 à
22,4 %
 $p = 0,026$

Traitement STITCH

Traitement d'après les lignes directrices



Étude STITCH : Résultats



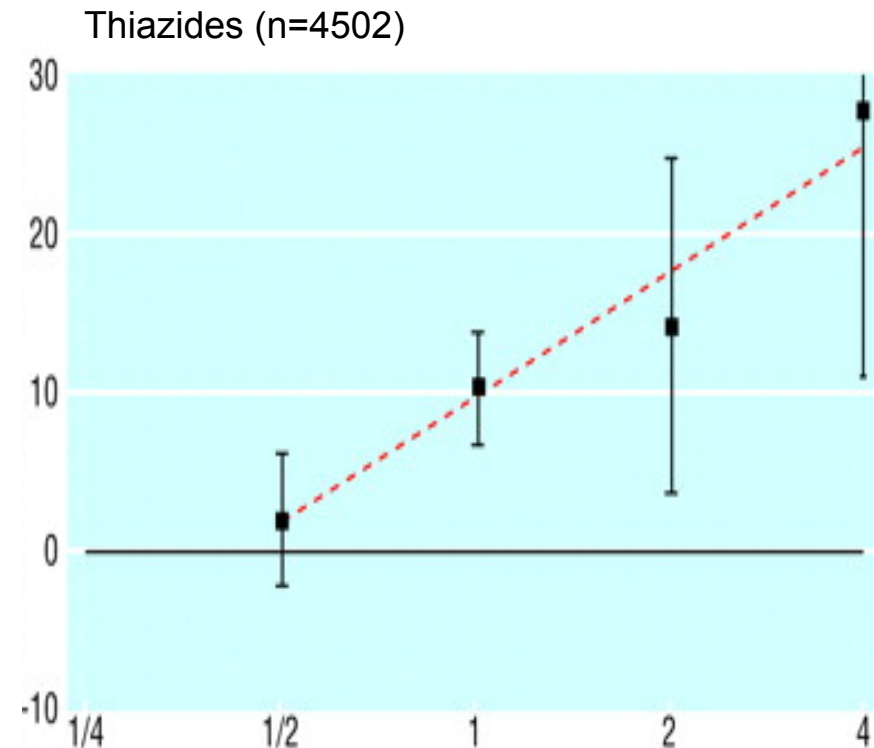
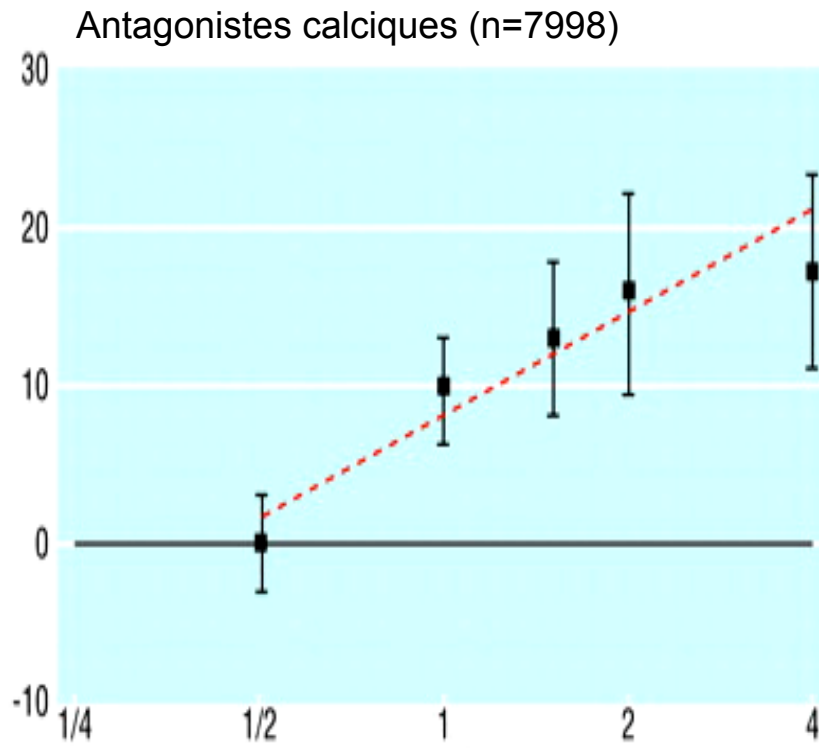
Algorithme STITCH :

- ❑ Probabilités accrues de 20 % d'atteindre la PA cible ($p = 0,028$)
- ❑ Le traitement n'est pas plus intensif; on ne sait pas s'il a diminué l'inertie clinique.
- ❑ L'efficacité peut être liée à une meilleure observance et/ou à des associations médicamenteuses plus efficaces.
- ❑ Ne nécessite pas d'associations médicamenteuses précises; les résultats pourraient être généralisables.



À raison de faibles doses, les effets indésirables de la plupart des antihypertenseurs avoisinent ceux du placebo

Prévalence des effets indésirables (%-taux avec le placebo)



Dose, en proportion de la dose standard

La réduction de la TA obtenue avec la moitié de la dose standard était seulement de 20% moins importante qu'avec la dose standard, mais les effets indésirables étaient beaucoup moins fréquents (thiazides et AC : 2,0 % et 1,6 % avec la moitié de la dose standard, vs 9,9 % et 8,3 % avec la dose standard [p pour la tendance < 0,001]).

Association de deux antihypertenseurs à des doses sous-thérapeutiques : Avantages

❑ Comparativement à la monothérapie¹ :

- ❖ La moitié de la dose standard de diurétique-ARA/IECA en association → ↓ trouble de la glycémie/homéostasie du potassium
- ❖ Faible dose d'AC-ARA/IECA en association → ↓ œdème périphérique

❑ Traitement d'association initial à faible dose² :

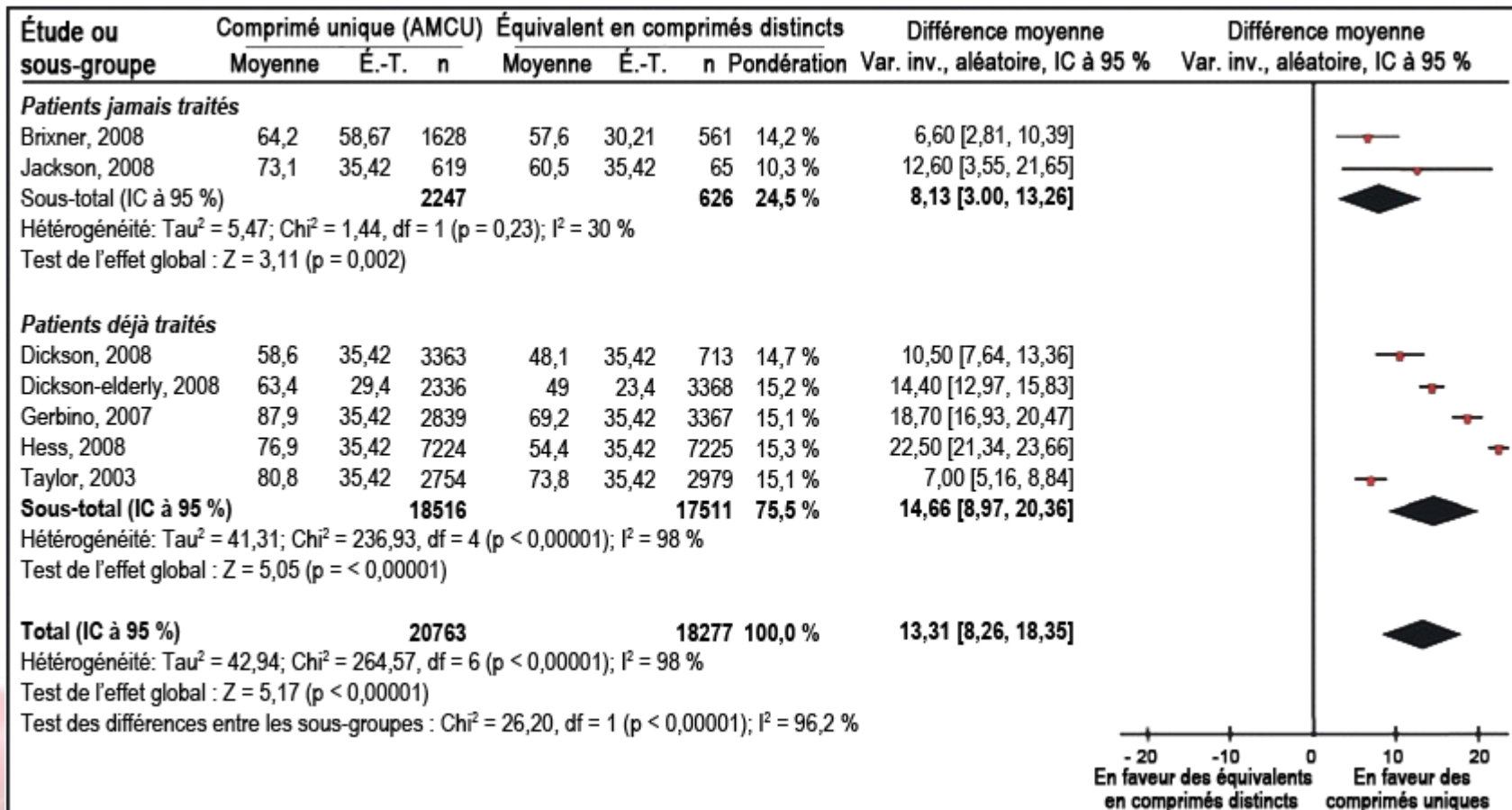
- ❖ Réduit la nécessité de substituer un médicament, et facilite l'intensification du traitement
- ❖ Peut réduire l'inertie clinique, augmenter les taux de maîtrise de la PA³

❑ L'emploi d'AMCU peut améliorer l'observance de la pharmacothérapie³

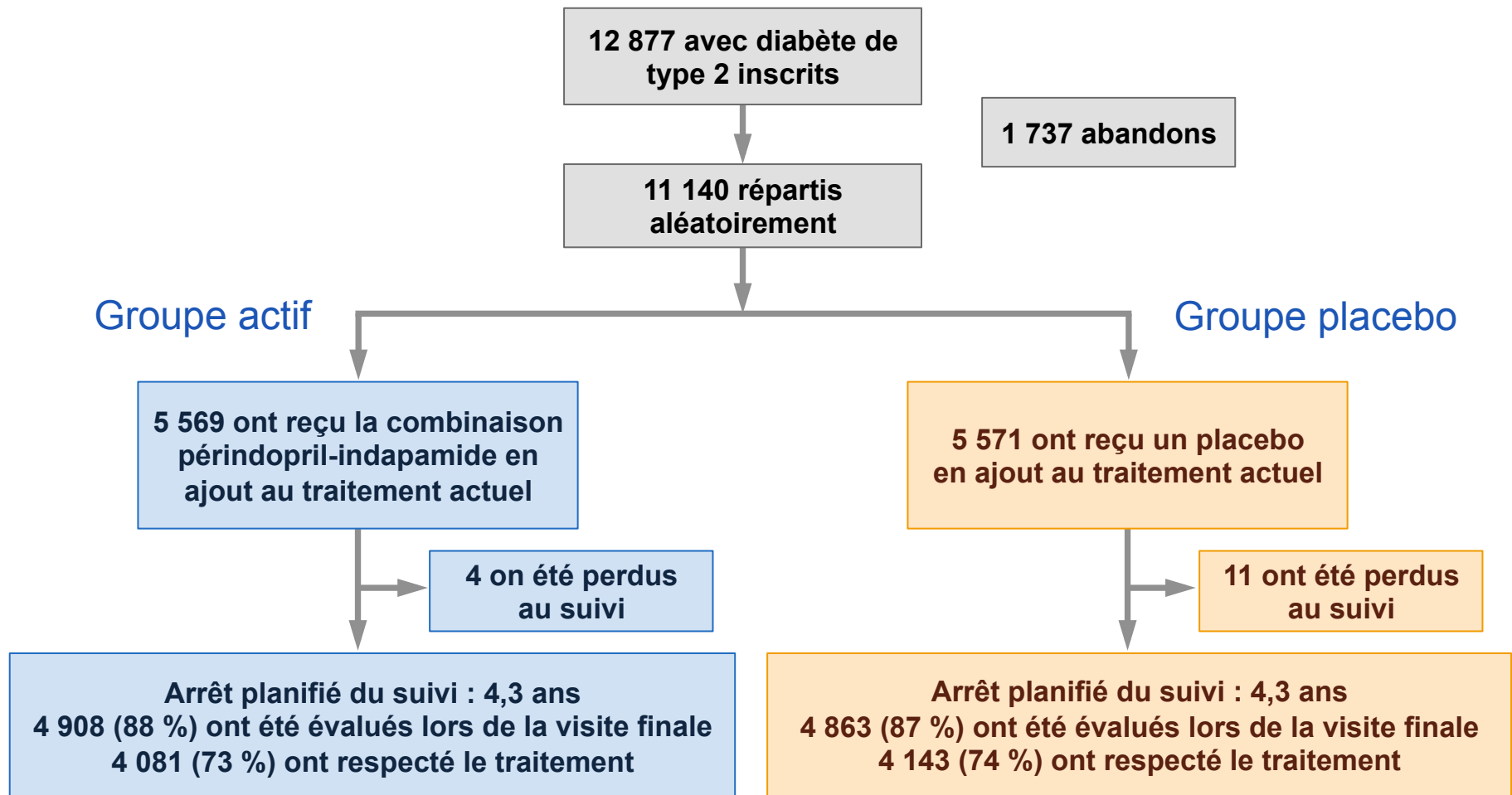
1. Law MR, et al. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. 2. Feldman RD, et al. *Hypertension*. 2009;53(4):646-653.
3. Taylor AA, et al. *Congest Heart Fail*. 2003;9(6):324-332.



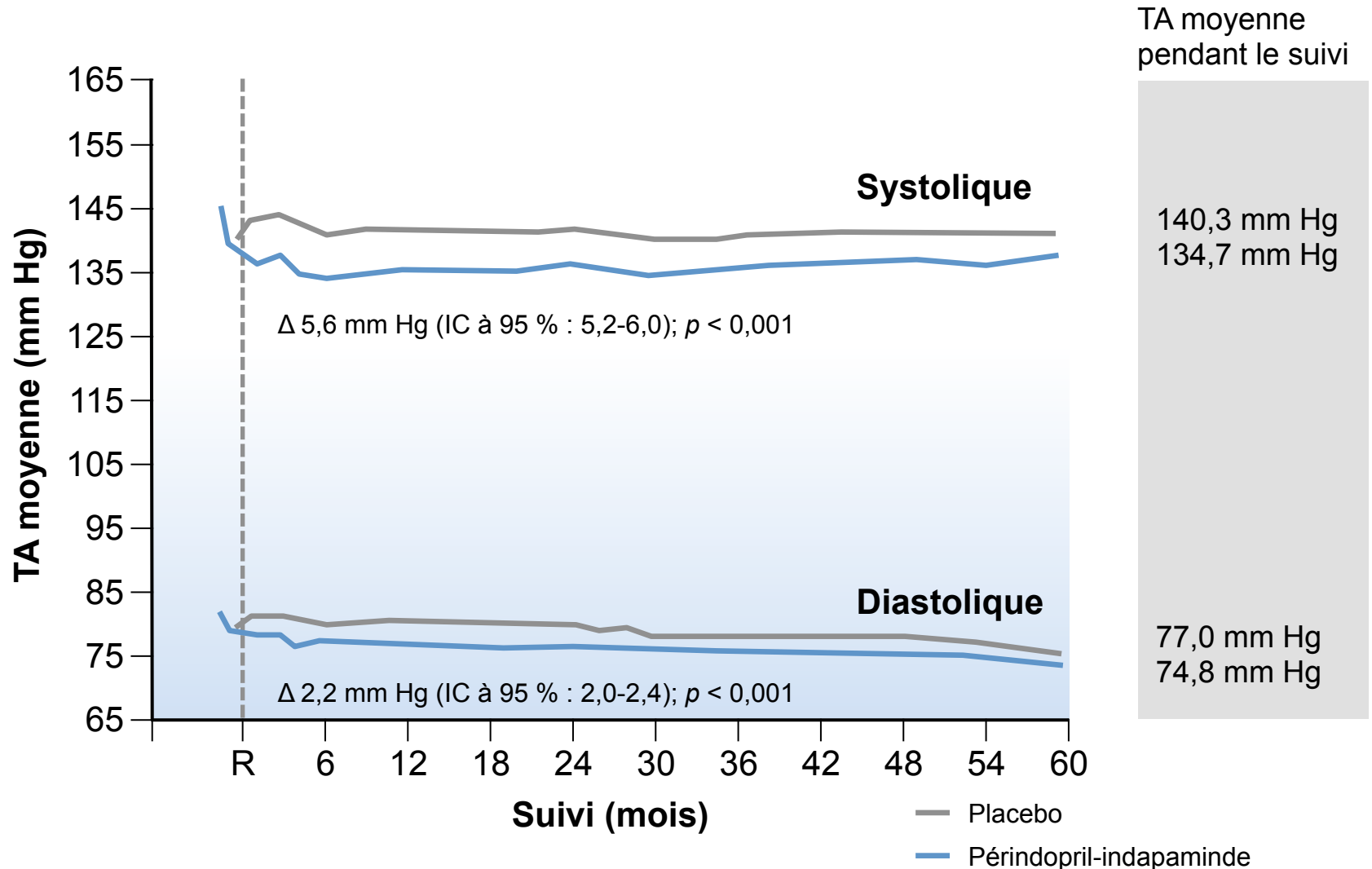
Méta-analyse : Les AMCU et l'observance



Conception de l'étude ADVANCE : groupe périndopril-indapamide



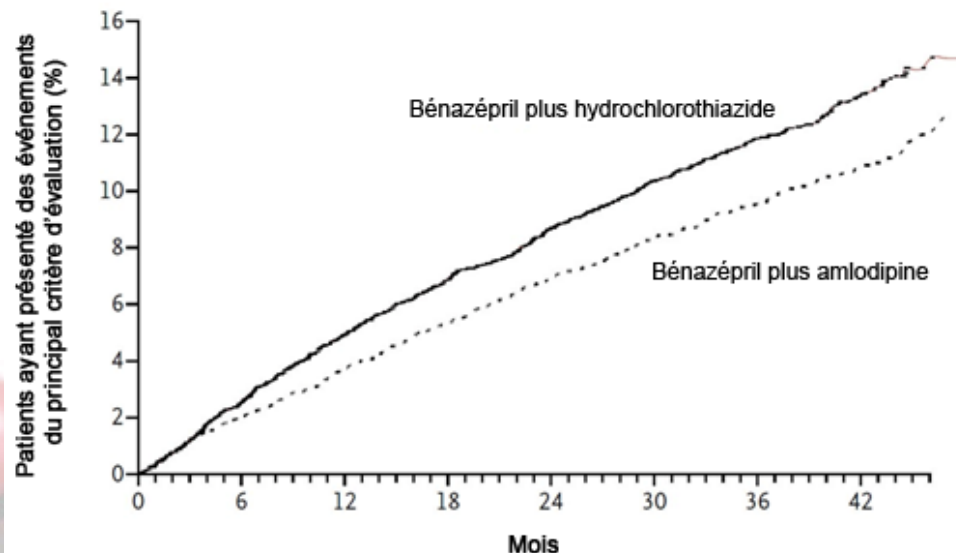
Réduction de la tension artérielle



Essai ACCOMPLISH

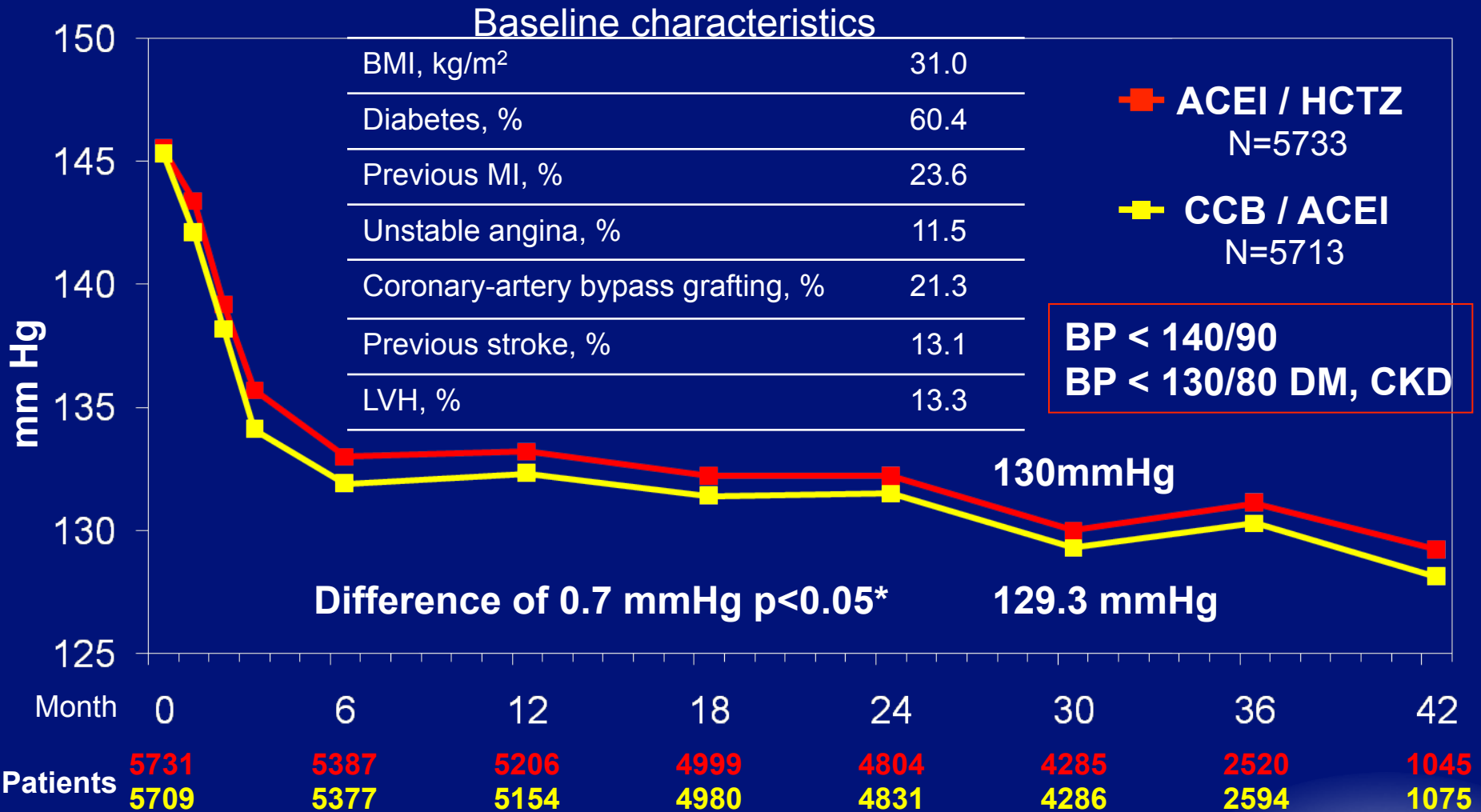
? Avec un IECA-AC (vs IECA-HCTZ) :

- ⊗ Réduction de 20 % du RR ($p < 0,001$) des épisodes du principal critère d'évaluation comme la mortalité CV, les IM non mortels, les AVC non mortels, l'hospitalisation pour cause d'angine, la réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque soudain, la revascularisation coronarienne.
- ⊗ Réduction de 21,2 % du taux de mortalité ($p = 0,002$).



Bénazépril plus amlodipine, n = 5 744
Bénazépril plus hydrochlorothiazide, n = 5 762

Systolic Blood Pressure Over Time

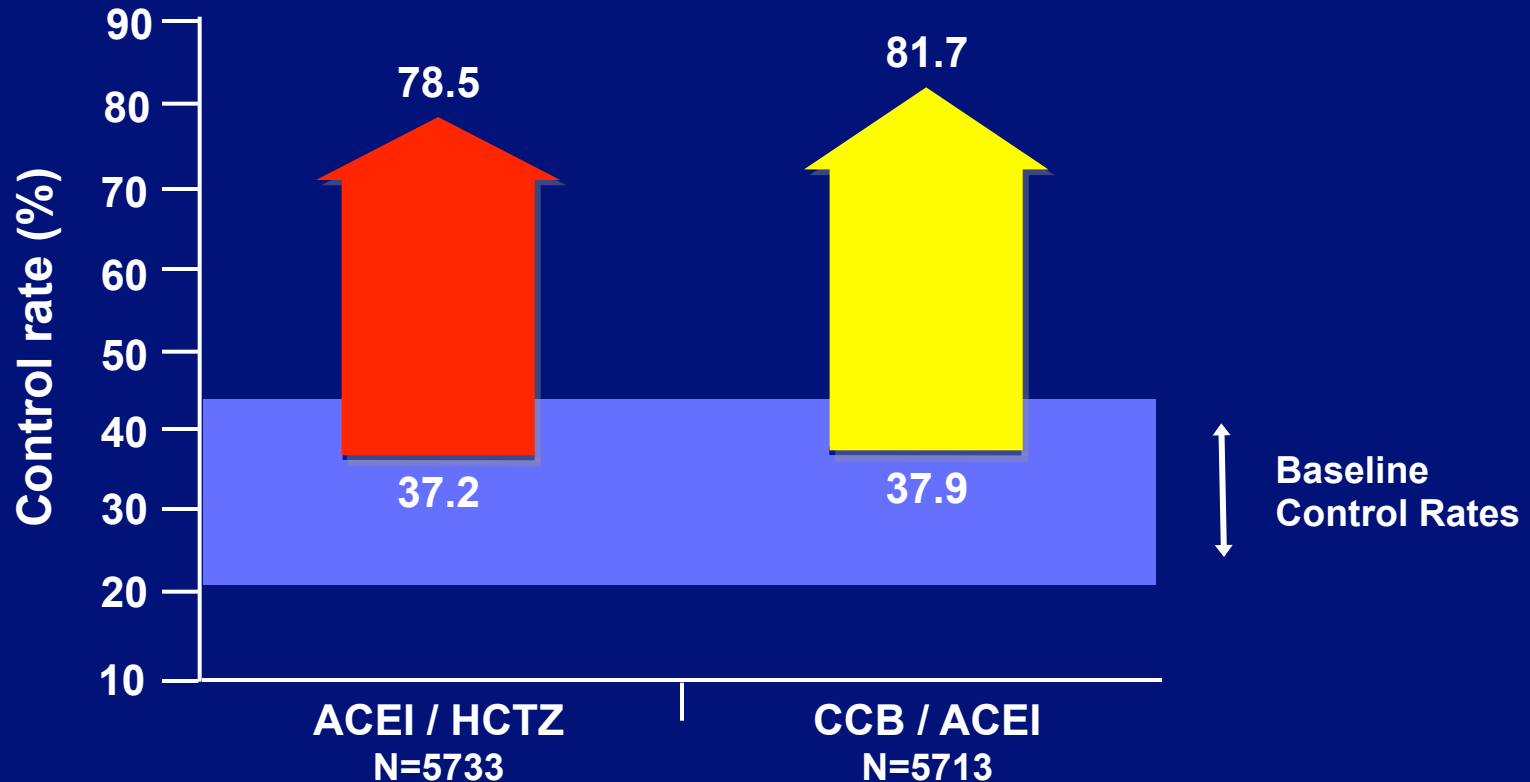


*Mean values are taken at 30 months F/U visit

■ DBP: 71.1 ■ DBP: 72.8



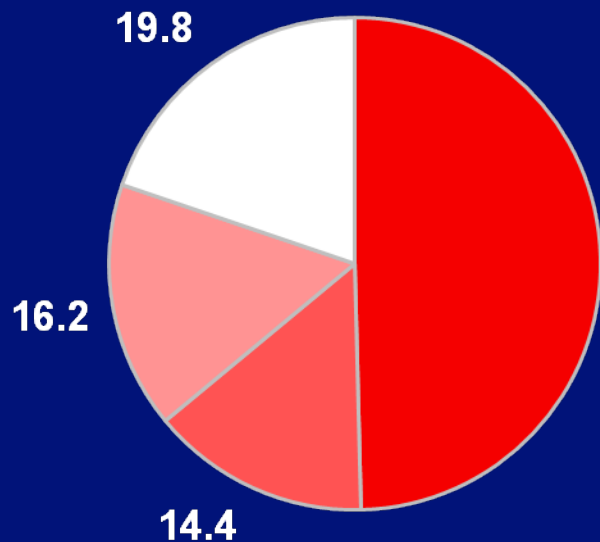
ACCOMPLISH: Exceptional Control Rates with Initial Combination Therapy



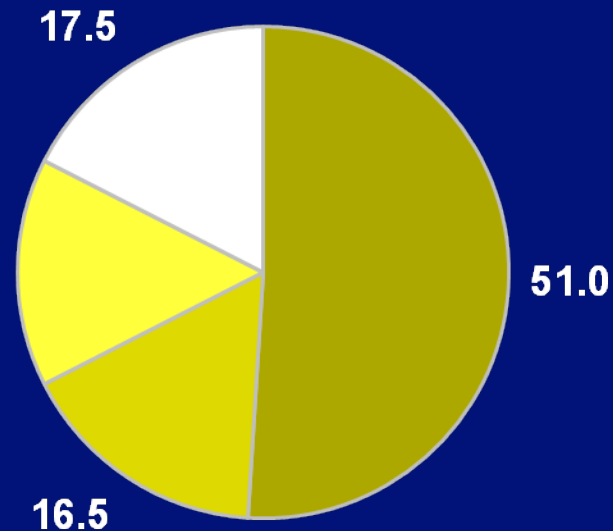
P<0.001 at 30 months follow-up
Control defined as <140/90 mmHg



Low Pill Burden in ACCOMPLISH



ACEI / HCTZ
N=5733



CCB / ACEI
N=5713

- Study Medication Only
- Study + 1 Add-on
- Study + ≥ 2 Add-on
- Drug Interruption

- Study Medication Only
- Study + 1 Add-on
- Study + ≥ 2 Add-on
- Drug Interruption

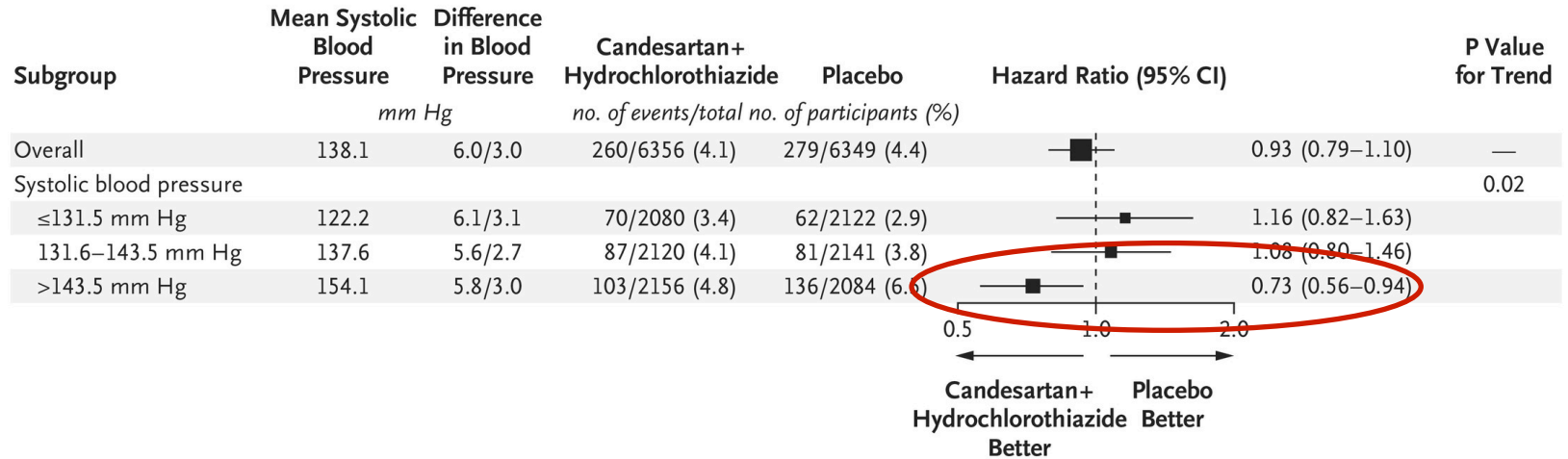
Includes patients receiving beta blockers, alpha blockers, clonidine, loop diuretics. The number of patients with free add-on antihypertensive agents only include those patients who has reached dose level 3.

At 30 month follow-up

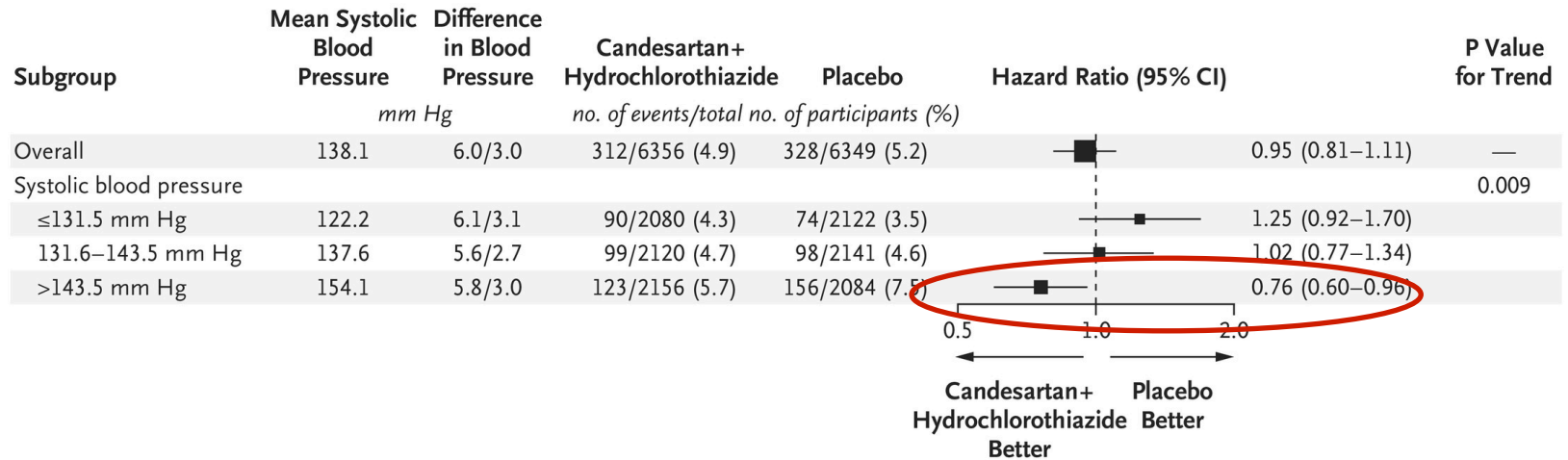


Étude HOPE-3

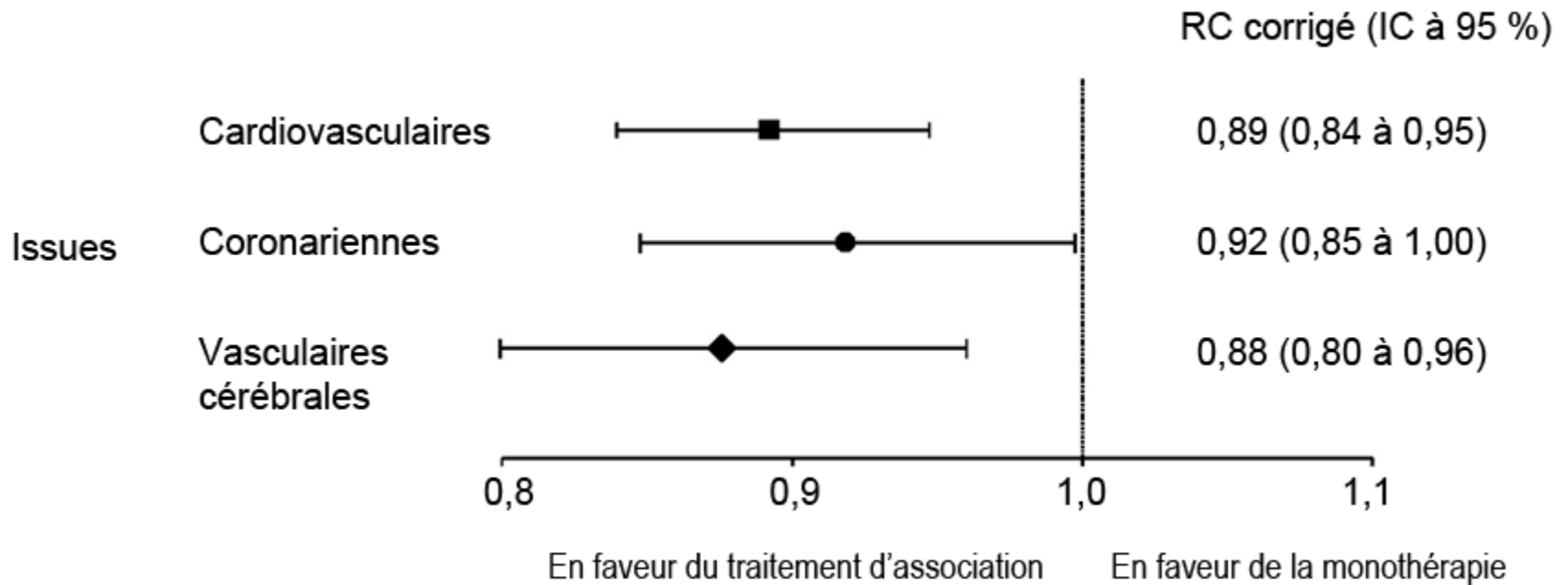
A First Coprimary Outcome



B Second Coprimary Outcome



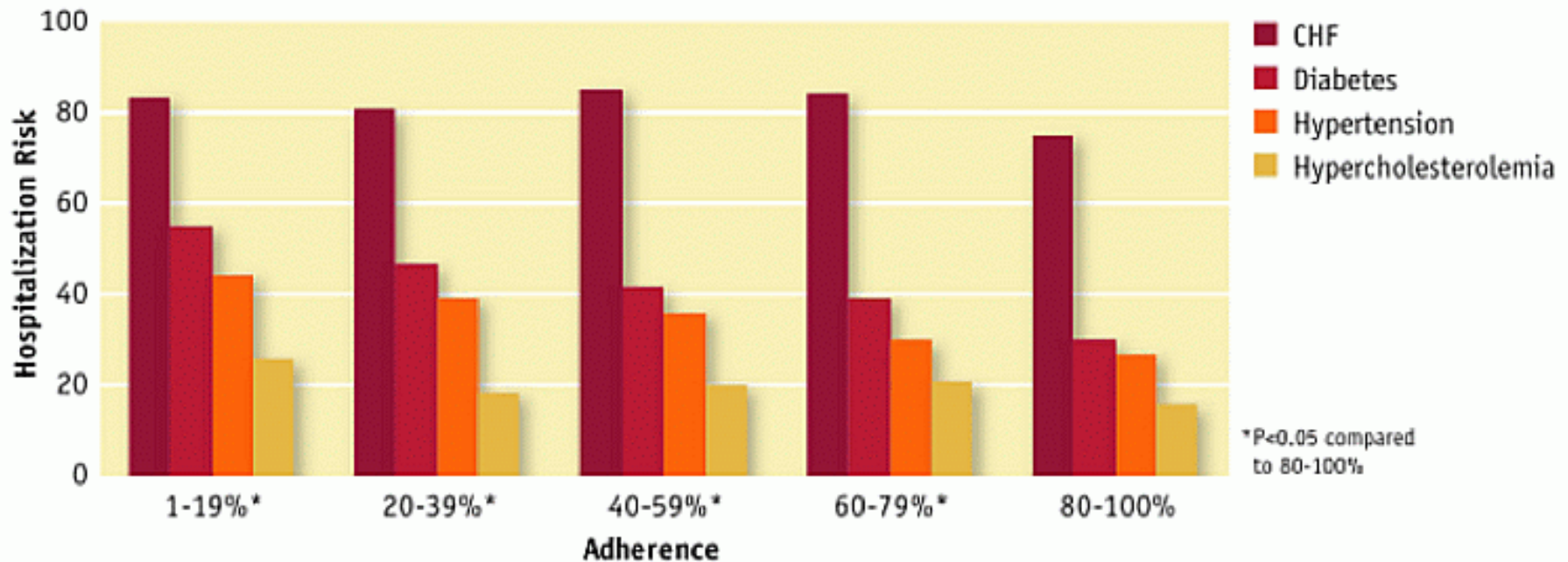
Le traitement d'association initial a réduit le risque CV



n=209,650
valeur de p non fournie



Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk



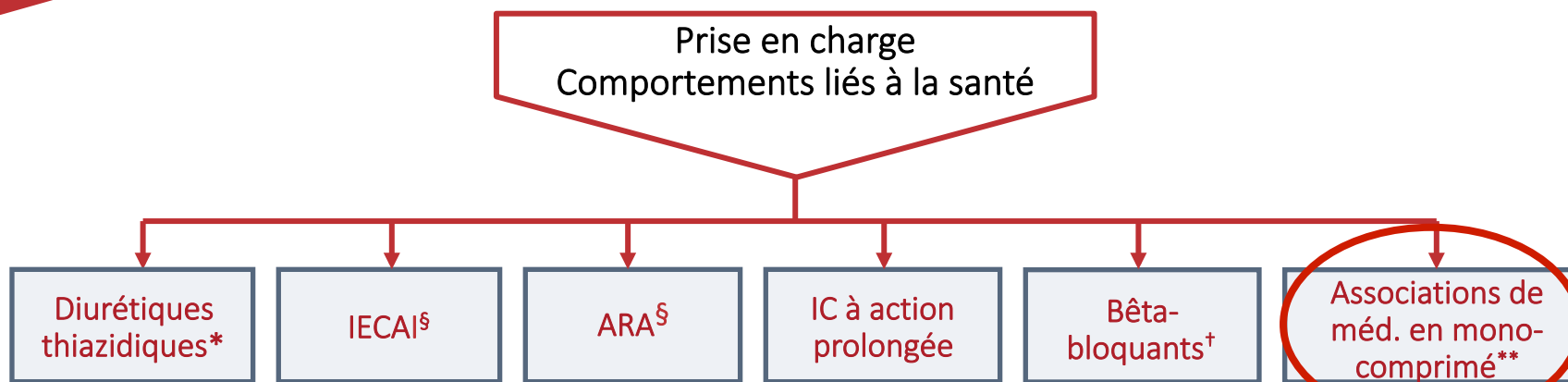
Reprinted with permission from the American Society of Consultant Pharmacists (2011)

Traitement de l'HTA systolique ou diastolique chez les adultes, sans indication impérative de médicaments particuliers

Nouveau
2017

CIBLE < 135/85 mm Hg (mesures oscillométriques en série de la PA)

TRAITEMENT INITIAL



*Les diurétiques à action prolongée (de type thiazidique) sont à utiliser de préférence aux diurétiques à action brève (thiazidiques)

† Les BB ne sont pas indiqués en traitement de 1^{re} intention chez les patients de 60 ans et plus.

§Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont contre-indiqués en cas de grossesse, et la prudence s'impose chez les femmes en âge de procréer.

**Les associations de médicaments en monocomprimé (AMM) recommandées sont celles qui se composent d'un IECA et d'un IC, d'un ARA et d'un IC ou encore d'un IECA ou d'un ARA et d'un diurétique.

Merci !

