

CARDIOLOGIE^{MC}

Conférences Scientifiques

COMpte RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

La prise en charge de l'hypertension vers la fin des années 1990

JUAN CARLOS MONGE, M.D.

La situation en ce qui concerne la prise en charge de l'hypertension au cours de la présente décennie nous donne certaines raisons d'être optimistes. Nous sommes dans une phase accélérée d'études cliniques randomisées de grande envergure qui nous fournissent ou sont sur le point de nous fournir les réponses aux questions cliniques importantes que l'on se pose dans le domaine de l'hypertension. Non seulement des études cliniques à court terme sur de nouveaux agents ou des associations médicamenteuses ont évalué des paramètres de substitution, mais plusieurs études cliniques de grande envergure ont récemment évalué les effets du traitement antihypertenseur sur les événements cliniques importants. Ces études récentes de grande envergure ont évalué, parmi d'autres questions importantes, le traitement de l'hypertension systolique isolée, les effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) comparativement à ceux des agents traditionnels tels que les bêta-bloquants, l'utilisation d'un traitement d'association pour réduire énergiquement la tension artérielle à des valeurs cibles diastoliques spécifiques et le rôle des différents traitements antihypertenseurs chez les patients diabétiques. Les études actuelles menées auprès de milliers de patients fourniront d'importantes informations sur les nouveaux antihypertenseurs administrés conjointement à d'autres médicaments qui, bien que n'étant plus considérés comme nouveaux, sont encore considérés dans les lignes directrices nationales comme des médicaments de deuxième intention importants.

La prise en charge de l'hypertension : les connaissances actuelles

De nombreux travaux ont été accomplis durant les années 1990 sur la base solide des recherches effectuées au cours des décennies précédentes. Le rapport récent des auteurs de la Framingham Heart Study qui ont suivi au total 10 333 patients âgés de 45 à 74 ans nous en donne une illustration. Au cours de cette étude (entre 1950 et 1989), les sujets ont subi plus de 50 000 examens¹. Durant ces quatre décennies, le taux d'utilisation des antihypertenseurs a augmenté de 2,3 % à 24,6 % parmi les hommes et de 5,7 % à 27,7 % parmi les femmes. En même temps, la prévalence ajustée en fonction de l'âge, de la tension artérielle systolique (TAS) > 160 mm Hg ou de la tension artérielle diastolique (TAD) > 100 mm Hg a diminué de 18,5 % à 9,2 % parmi les hommes et de 28 % à 7,7 % parmi les femmes. Cette diminution était accompagnée d'un taux réduit de signes électrocardiographiques (ÉCG) d'hypertrophie ventriculaire gauche, lequel est passé de 4,5 % à 2,5 % parmi les hommes et de 3,6 % à 1,1 % parmi les femmes. Étant donné que l'hypertrophie ventriculaire gauche s'est révélée être un facteur de risque indépendant dans la population de l'étude Framingham, ces améliorations devraient entraîner des résultats cliniques considérablement meilleurs. En fait, les auteurs de l'étude ont conclu que l'usage croissant d'antihypertenseurs semble avoir entraîné une réduction de la prévalence de l'hypertension et une baisse concomitante de l'hypertrophie ventriculaire gauche parmi la population générale qui auraient pu expliquer la réduction considérable du taux de mortalité due à la maladie cardiovasculaire observée depuis la fin des années 1960.

Cependant, l'enthousiasme justifié à l'égard des réalisations passées doit être modéré par les résultats moins réjouissants provenant d'autres études. Les lignes directrices nationales et internationales élaborées récemment ont établi des critères plus rigoureux en ce qui concerne la définition de l'hypertension et les objectifs qui doivent être atteints pour que les patients hypertendus, en particulier ceux présentant des risques multiples, reçoivent le plus haut niveau de protection. Pratiquement tous les spécialistes seraient d'accord sur le fait que par exemple, des valeurs de 160 mm Hg pour la TAS et de 100 mm Hg pour la TAD évaluées dans l'étude mentionnée antérieurement seraient maintenant inacceptables. Selon la plupart des lignes directrices actuelles, on doit établir un diagnostic d'hypertension à des niveaux considérablement plus bas. L'utilisation de définitions plus rigoureuses donne une image plus sombre de la situation, même dans les pays dotés de régimes médicaux à la fine pointe du progrès comme le Canada et les États-Unis.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, M.D.
Wayne Batchelor, M.D.
Luigi Casella, M.D.
Robert J. Chisholm, M.D.
Paul Dorian, M.D.
David Fitchett, M.D.
Michael R. Freeman, M.D.
Shaun Goodman, M.D.
Anthony F. Graham, M.D.
Robert J. Howard, M.D.
Stuart J. Hutchison, M.D.
Anatoly Langer, M.D. (rédacteur)
Gordon W. Moe, M.D.
Juan Carlos Monge, M.D.
David Newman, M.D.
Trevor I. Robinson, M.D.
Duncan J. Stewart, M.D. (chef)
Bradley H. Strauss, M.D.
Kenneth R. Watson, M.D.

St. Michael's Hospital
30 Bond St.,
Suite 9-004, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.



ST. MICHAEL'S HOSPITAL



UNIVERSITY OF TORONTO

Les résultats des enquêtes canadiennes sur la santé cardiaque : un avertissement

Les enquêtes canadiennes sur la santé cardiaque ont été menées dans toutes les provinces du Canada entre 1986 et 1992. Ces évaluations démographiques des facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire ont évalué la sensibilisation à l'hypertension et le traitement et la maîtrise de l'hypertension chez plus de 23 000 sujets choisis au hasard âgés de 18 à 74 ans³. En définissant l'hypertension comme une TAS/TAD $\geq 140/90$ mm Hg, on a constaté que 22 % des Canadiens (26 % d'hommes et 18 % de femmes) étaient hypertendus. Seuls 16 % des sujets hypertendus étaient traités et leur tension artérielle était maîtrisée (TA $< 140/90$ mm Hg), alors que 23 % étaient traités et leur tension artérielle n'était pas maîtrisée, 10 % n'étaient pas traités et leur tension artérielle n'était pas maîtrisée et 42 % n'avaient même pas connaissance de leur hypertension. Ainsi, même dans un système tel que le nôtre où la population générale consulte souvent les professionnels de la santé, beaucoup trop de Canadiens n'ont pas obtenu une maîtrise adéquate de leur tension artérielle ou un trop grand nombre n'ont pas connaissance de leur hypertension.

La situation des États-Unis reflète celle du Canada

Les tendances en ce qui concerne la prévalence, le traitement et la maîtrise de l'hypertension de même que la sensibilisation à cette affection parmi la population aux États-Unis sont semblables. Elles ont été rapportées par les National Health and Nutrition Examination Surveys III (NHANES III) qui ont été menées entre 1988 et 1991. Sur la base de la définition de l'hypertension comme une TA $> 140/90$ mm Hg, 24 % de la population des États-Unis présentaient une tension artérielle élevée et, alors que 69 % avaient connaissance de leur affection, seulement 53 % étaient traités à l'aide d'antihypertenseurs et seulement 29 % avaient obtenu une maîtrise adéquate de leur hypertension³. Bien que ces chiffres reflètent une certaine amélioration par rapport aux enquêtes précédentes, on pourrait difficilement prétendre que la prise en charge de l'hypertension est optimale.

La baisse de l'incidence des accidents cérébro-vasculaires associés à l'hypertension a plafonné dans les années 1990 et des données récentes troublantes indiquent que l'on a perdu du terrain et que l'incidence des accidents cérébro-vasculaires pourrait en fait augmenter. En outre, il est évident que l'hypertension précède l'insuffisance cardiaque chez un grand pourcentage de cas et que l'incidence de l'insuffisance cardiaque, ainsi que de la maladie rénale au stade terminal associée à l'hypertension, augmente rapidement et grèvera une partie grandissante de nos budgets de soins de santé.

Dans un récent rapport décrivant l'ampleur du problème actuel tout en tenant compte des progrès importants réalisés au cours des dernières décennies, le National Heart, Lung, and Blood Institute des États-Unis a publié un appel aux médecins pour qu'ils adoptent une stratégie plus dynamique pour traiter l'hypertension en mettant l'accent sur les personnes âgées et d'autres populations difficiles à traiter⁴. Dans ce rapport, les auteurs ont souligné également que les États-Unis seraient loin d'atteindre l'objectif qu'ils ont annoncé, à savoir d'obtenir la maîtrise de l'hypertension chez 50 % des sujets hypertendus d'ici l'an 2000.

L'observance thérapeutique chez les patients recevant des antihypertenseurs

Il existe un consensus bien fondé sur le fait que les décisions que nous prenons quotidiennement dans nos cabinets de consultation devraient être fondées sur les meilleures données possibles. Les lignes directrices cliniques concernant la prise en charge de

l'hypertension sont fondées sur des données provenant d'études cliniques qui nous permettent de recommander des agents qui devraient être utilisés en première intention et ceux qui devraient être utilisés ultérieurement. Il est donc décevant de constater que bien que nous nous efforcions de prendre les décisions les plus rationnelles sur le choix des traitements à administrer, la maîtrise de l'hypertension est encore inadéquate. Nous nous voyons donc dans l'obligation de rechercher les raisons pour lesquelles il a été difficile d'améliorer les résultats des études cliniques dans la pratique clinique. Dans une certaine mesure, ces difficultés peuvent être dues au fait que de nombreuses études ne reflètent pas nécessairement les conditions quotidiennes prévalant dans la pratique clinique où les problèmes d'observance thérapeutique et de persévérance dans la prise des médicaments prescrits sont amplifiés.

Dans une récente étude menée au Canada, les auteurs ont évalué une cohorte de patients, identifiée par le biais des Saskatchewan Health Databases, qui avait fait l'objet d'un diagnostic d'hypertension et avait été traitée entre 1989 et 1994. Après l'exclusion des patients atteints d'affections concomitantes susceptibles de modifier le choix du médicament initial, les chercheurs ont identifié 79 591 patients, dont 66 % étaient atteints d'hypertension établie et 34 % avaient fait récemment l'objet d'un diagnostic d'hypertension. Les auteurs de l'étude ont constaté que la persévérance des patients dans la prise de leur antihypertenseur avait baissé au cours des six premiers mois suivant l'instauration du traitement et que cette baisse avait continué au cours des quatre années suivantes. Seulement 78 % des patients chez qui l'hypertension avait été nouvellement diagnostiquée avaient poursuivi leur traitement à la fin de la première année comparativement à 97 % des patients atteints d'hypertension établie ($p < 0,001$). Parmi les patients dont l'hypertension avait été nouvellement diagnostiquée, les sujets âgés et les femmes étaient plus susceptibles de poursuivre leur traitement. Les chercheurs ont conclu que les obstacles à l'observance thérapeutique à long terme apparaissaient de façon précoce et qu'il est essentiel d'atteindre les objectifs thérapeutiques au début du traitement pour assurer la persévérance à long terme des patients⁵.

Dans une étude semblable, les mêmes chercheurs ont évalué l'effet du choix initial du médicament sur l'observance thérapeutique au moyen de données provenant de la pratique clinique réelle. Toutes les prescriptions d'antihypertenseurs en clinique externe remplies en Saskatchewan entre 1989 et 1994 pour plus de 22 000 patients ont été examinées. Après six mois, la persévérance dans la prise du médicament était assez médiocre et on notera qu'elle différerait significativement selon la classe d'agents thérapeutiques initialement prescrits. L'observance thérapeutique était la plus faible avec les diurétiques (80 % à un an) et les bêta-bloquants (85 % à un an). Les résultats étaient légèrement supérieurs avec les bloqueurs des canaux calciques (86 %) alors que ceux avec les inhibiteurs de l'ECA étaient les plus élevés (89 %). Ces différences sont demeurées significatives après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de santé au cours de l'année précédente⁶. Après examen d'un certain nombre de variables confusionnelles potentielles, les chercheurs ont conclu que l'observance thérapeutique n'était pas liée au coût, étant donné que les diurétiques étaient les médicaments les moins coûteux et qu'ils étaient associés à l'observance thérapeutique la plus faible. Ces différences pourraient être dues aux effets indésirables liés à la classe du médicament. Les taux plus élevés de persévérance observés avec les inhibiteurs de l'ECA pourraient s'expliquer par leur meilleure tolérabilité. Il est intéressant de noter que les agents de première intention, les diurétiques et les bêta-bloquants, étaient associés au taux d'observance thérapeutique le plus faible. Ces résultats devraient nous inciter à

réexaminer nos lignes directrices et à nous demander si nos choix initiaux de médicaments, justifiés par les données provenant d'études cliniques, ne devraient pas être réévalués. Il semble évident que ces agents de première intention ont été utiles, comme le montrent les progrès que nous avons réalisés. Mais si ces médicaments ont atteint un plafond dans leur tolérabilité ou leur efficacité, nous devrions, pour le bien de nos patients, examiner attentivement et avec l'esprit ouvert les données de plus en plus nombreuses sur les nouvelles classes de médicaments. Il est possible que ces médicaments puissent nous aider à surmonter les obstacles à l'observance thérapeutique que nous continuons de rencontrer et qui nous empêchent de progresser davantage dans la prise en charge de l'hypertension.

Nous devons également nous rappeler que les bêta-bloquants ne sont pas le traitement antihypertenseur de première intention approprié chez les personnes âgées, qui représentent la population hypertendue en Amérique du Nord dont le nombre augmente le plus rapidement. De fait, une analyse récente qui évaluait toutes les études randomisées d'une durée d'au moins un an a permis de constater que les bêta-bloquants n'ont pas réduit la mortalité toutes causes incluses, les infarctus du myocarde ou la mortalité cardio-vasculaire chez les patients âgés de plus de 60 ans⁷. Ceci indique, peut-être de façon surprenante étant donné notre expérience de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, que les bêta-bloquants n'ont pas un effet cardio-protecteur primaire chez les personnes âgées hypertendues. En revanche, tous ces paramètres cliniques importants étaient réduits par les diurétiques.

On devrait également garder à l'esprit les rapports récents selon lesquels le traitement diurétique à long terme augmente le risque de cancer du rein. L'association entre le traitement diurétique et le carcinome des cellules rénales a été rapportée dans neuf études cas-témoins qui montraient qu'il existait un risque accru d'environ 55 %. En outre, dans trois études de cohortes de grande envergure regroupant au total plus de un million de patients, le risque de carcinome des cellules rénales était approximativement doublé par le traitement diurétique. Malgré les limites méthodologiques éventuelles de ces études, ces données suscitent des préoccupations étant donné qu'elles pourraient amoindrir l'efficacité des diurétiques pour réduire la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires dans l'hypertension. Elles devraient également être examinées dans le contexte des rapports indiquant que l'antagonisme du système rénine-angiotensine (SRA) à l'égard des inhibiteurs de l'ECA peut en fait réduire la mortalité toutes causes incluses due aux tumeurs malignes⁸.

Nouvelles lignes directrices de 1999 sur l'hypertension

Les lignes directrices publiées récemment par l'Organisation mondiale de la santé et l'International Society of Hypertension reconnaissent la confusion existant à propos de la relation entre la tension artérielle et le risque d'événements cardio-vasculaires ainsi que la nature arbitraire de la définition de l'hypertension, qui contribue à la variabilité des définitions établies dans les diverses lignes directrices nationales et internationales. Par conséquent, l'OMS-ISH ont adopté la définition et la classification de JNC VI, les lignes directrices les plus récentes provenant des États-Unis. Cette nouvelle définition détermine les limites inférieures de l'hypertension comme étant de 140 mmHg pour la TAS et de 90 mm Hg pour la TAD. Une tension artérielle normale-élevée est définie comme une TAS de 130-139 mm Hg et une TAD de 85-89 mm Hg, alors qu'une TA normale est définie comme une TAS <130 mm Hg et une TAD < 85 mm Hg (tableau 1). Lorsque la TAS et la TAD d'un patient se classent dans des catégories différentes, la catégorie la plus élevée devrait s'appliquer. Ceci

Tableau 1 : Définitions et classification des niveaux de tension artérielle

Catégorie	Systolique (mm Hg)	Diastolique (mm Hg)
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Élevée – normale	130-139	85-89
Hypertension de grade 1 (légère)	140-159	90-99
Sous-groupe : limite	140-149	90-94
Hypertension de grade 2 (modérée)	160-179	100-109
Hypertension de grade 3 (grave)	180	110
Hypertension systolique isolée	140	< 90
Sous-groupe : limite	140-149	< 90

souligne l'importance de l'hypertension systolique en tant que facteur de risque significatif⁹.

Les lignes directrices de l'OMS-ISH recommandent également, comme les lignes directrices de JNC VI, que le fardeau global des facteurs de risque du patient détermine la rigueur des objectifs thérapeutiques à fixer. Les lignes directrices de l'OMS-ISH sont beaucoup plus libérales dans leur approche à l'égard du choix des agents antihypertenseurs et s'écartent d'une approche explicite de soins par paliers. Au contraire, elles indiquent que toutes les classes d'antihypertenseurs offrent des avantages et des désavantages spécifiques pour certains groupes de patients et que jusqu'à présent, il n'existe pas de preuve irréfutable que les principaux avantages du traitement de l'hypertension soient attribuables aux propriétés spécifiques d'une classe de médicaments en particulier plutôt qu'à la réduction de la tension artérielle en soi. Cependant, elles reconnaissent également que la plupart des études étaient trop peu importantes pour détecter des différences relativement faibles dans les principaux événements cliniques, tels que l'accident cérébro-vasculaire ou l'infarctus du myocarde.

Les lignes directrices de l'OMS-ISH sont donc plus souples et plus ouvertes dans l'orientation qu'elles fournissent aux médecins en ce qui concerne leur choix de médicaments (tableau 2). Les diurétiques sont recommandés, par exemple, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'hypertension systolique. Les bêta-bloquants peuvent être utilisés chez les patients atteints d'angine et après un infarctus du myocarde. Les inhibiteurs de l'ECA sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou après un infarctus du myocarde, pour ne citer que quelques exemples.

Une nouvelle classe d'agents antihypertenseurs : les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II

Il reste encore beaucoup à faire pour obtenir la maîtrise adéquate de l'hypertension artérielle et de ses conséquences souvent dévastatrices. La possibilité d'utiliser une nouvelle classe d'antihypertenseurs serait bénéfique et la bienvenue, en particulier si cette nouvelle classe de médicaments était susceptible d'être significativement supérieure à nos options thérapeutiques actuelles. Étant donné que l'on reconnaît de plus en plus l'importance du SRA (en particulier le SRA tissulaire) dans les lésions des organes

Tableau 2 : Lignes directrices concernant la sélection du traitement médicamenteux de l'hypertension

Classe de médicaments	Indications incontestables	Indications possibles	Contreindications incontestables	Contreindications possibles
Diurétiques	Insuffisance cardiaque Âge avancé Hypertension systolique	Diabète	Goutte	Dyslipidémie Activité sexuelle chez l'homme
Bêta-bloquants	Angine Post-infarctus du myocarde Tachyarythmies	Insuffisance cardiaque Grossesse Diabète	Asthme et maladie pulmonaire obstructive chronique Bloc cardiaque ^a	Dyslipidémie Athlètes et patients physiquement actifs Maladie vasculaire périphérique
Inhibiteurs de l'ECA	Insuffisance cardiaque Dysfonction ventriculaire gauche Post-infarctus du myocarde Néphropathie diabétique		Grossesse Hyperkaliémie	Sténose de l'artère rénale bilatérale
Bloqueurs des canaux calciques	Angine Âge avancé Hypertension systolique	Maladie vasculaire périphérique	Bloc cardiaque ^a	Insuffisance cardiaque congestive ^c
Alpha-bloquants	Hypertrophie prostatique	Intolérance au glucose Dyslipidémie		Hypotension orthostatique
Antagonistes de l'angiotensine II	Toux causée par les inhibiteurs de l'ECA	Insuffisance cardiaque	Grossesse Sténose de l'artère rénale bilatérale Hyperkaliémie	

^a Bloc auriculo-ventriculaire de grade 2 ou 3

^b Bloc auriculo-ventriculaire de grade 2 ou 3 avec le vérapamil ou diltiazem

^c Vérapamil ou diltiazem

cibles dans l'hypertension, la mise au point d'autres options pour bloquer l'angiotensine II pourrait avoir un impact important. Le peptide qu'est l'angiotensine II n'est pas seulement un vasoconstricteur puissant, mais au niveau tissulaire, il est connu pour participer de façon essentielle au processus menant à l'hypertrophie du myocarde, au remodelage vasculaire et à la glomérulosclérose, certaines des manifestations les plus importantes des lésions des organes cibles dans l'hypertension.

Il existe diverses voies enzymatiques pouvant produire l'angiotensine II à partir de ses précurseurs qui sont indépendantes de l'ECA. Par conséquent, le lancement des bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II (BRA) est particulièrement important, étant donné que ces agents peuvent prévenir plus efficacement l'activité de l'angiotensine II quelle que soit la voie par laquelle elle est produite. Le traitement à l'aide des BRA pourrait entraîner une inhibition plus importante des effets de l'activation du SRA et une plus grande protection des organes cibles, bien que ceci reste à établir de façon définitive dans des études cliniques. L'un des aspects sur lesquels les BRA offrent un avantage évident par rapport aux inhibiteurs de l'ECA est leur tolérabilité. Avec les inhibiteurs de l'ECA, un pourcentage important de patients souffre d'effets indésirables, en particulier la toux sèche persistante, qui souvent les empêche de bénéficier des avantages établis de cette classe de médicaments. On rapporte que le taux des patients affectés est de l'ordre de 5 à 15 %, et l'incidence signalée était plus élevée chez les Afro-américains¹⁰ et les femmes, et plus de femmes que d'hommes ont signalé souffrir de toux persistante¹¹, alors que chez les populations chinoises, l'incidence de la toux liée aux inhibiteurs de l'ECA serait aussi élevée que 30 %¹². En revanche, toutes les études portant sur les BRA indiquent que cette classe de médicaments a une tolérabilité comparable à celle du placebo sans entraîner d'effets indésirables particuliers ou usuels. À cet

égard, les BRA sont non seulement supérieurs aux inhibiteurs de l'ECA, mais également aux diurétiques, aux bloqueurs des canaux calciques et aux bêta-bloquants.

Étant donné qu'ils ont la possibilité de produire un blocage plus complet du SRA et qu'ils ont un excellent profil de tolérabilité, les BRA semblent être idéalement placés pour devenir de nouveaux agents importants dans le traitement non seulement de l'hypertension, mais également de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études cliniques multicentriques et randomisées de grande envergure sont actuellement en cours en vue d'évaluer le rôle des BRA dans la prise en charge de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale et de mesurer leur impact sur les principaux paramètres cliniques tels que la morbidité et la mortalité. Les résultats de ces études seront publiés dans plusieurs années. Dans l'intervalle, les cliniciens devraient peut-être tenir compte des différences dans les profils pharmacocinétiques et cliniques pour choisir l'un de ces nouveaux médicaments.

Différences cliniques et pharmacocinétiques entre les BRA

Actuellement, il existe quatre BRA commercialisés au Canada : le losartan, le valsartan, le candésartan et l'irbésartan. Un plus grand nombre devrait être approuvé dans un proche avenir. Plusieurs études comparatives sur les antagonistes des récepteurs AT₁ ont été publiées ou signalées jusqu'à présent. Dans une étude, l'effet antihypertenseur du valsartan et du losartan a été comparé chez 1 348 patients atteints d'hypertension légère ou modérée¹³. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans trois groupes de traitement : le valsartan à 80 mg (n = 545), le losartan à 50 mg une fois par jour (n = 534) ou le placebo (n = 269). Aucune différence significative n'a été observée dans la réduction moyenne de la tension artérielle après quatre semaines entre les deux agents. Ultérieurement, la dose des médicaments a

été augmentée à 160 mg pour le valsartan et à 100 mg pour le losartan, les doses recommandées les plus élevées pour les deux agents. Après huit semaines, on n'a noté à nouveau aucune différence dans la baisse moyenne de la tension artérielle entre les deux médicaments, bien que le taux de réponses ait été significativement plus élevé avec le valsartan (62 % contre 55 % avec le losartan, $p = 0,021$).

Une autre étude compare l'effet antihypertenseur du losartan à celui de l'irbésartan. Dans cette étude multicentrique internationale à double insu et contrôlée avec placebo, 567 patients ont été répartis au hasard dans l'un des quatre groupes suivants : losartan à 100 mg une fois par jour (la dose recommandée maximale pour cet agent), irbésartan à 150 mg ou 300 mg par jour ou placebo. Les TAS et TAD initiales en position assise étaient comparables dans les quatre groupes, la moyenne étant de 154/101 mm Hg. Après huit semaines, on n'a noté aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la tension artérielle entre la dose de départ recommandée de l'irbésartan (150 mg) et la dose maximale recommandée du losartan (100 mg). Cependant, l'irbésartan à 300 mg a produit une réduction de la TAS et de la TAD significativement plus élevée que le losartan. De fait, après huit semaines, la différence dans la réduction de la TAD était de $-11,7$ mm Hg pour l'irbésartan contre $-8,7$ mm Hg pour le losartan ($p < 0,01$) et la différence dans la réduction de la TAS était de $-16,4$ mm Hg contre $-11,3$ mm Hg, respectivement ($p < 0,01$). Ces différences reflètent un avantage notable offert par l'irbésartan par rapport au losartan de 35 % et de 45 %, respectivement, pour la réduction de la TAD et de la TAS¹⁴.

La monothérapie comparativement au traitement d'association

Dans la pratique clinique, certains patients obtiendraient une maîtrise de la TA à l'aide d'une monothérapie alors que pour d'autres, peut-être la plupart, il faudra ajuster la dose de l'agent qu'ils prenaient initialement et ajouter d'autres médicaments à leur traitement. Une étude comparative récemment publiée comparant l'irbésartan au losartan a été conçue de façon à utiliser le type d'ajustement posologique électif le plus susceptible d'être utilisé dans la pratique clinique¹⁵. Après une période initiale de trois semaines où les patients ont reçu le placebo selon une méthodologie à simple insu, 432 patients dont la TAD en position assise était de 95 à 115 mm Hg ont été randomisés pour recevoir de l'irbésartan à 150 mg par jour ou du losartan à 50 mg par jour. Les posologies ont été augmentées au besoin après quatre semaines à raison d'une dose de 300 mg pour l'irbésartan ou de 100 mg pour le losartan si la TAD minimale en position assise était encore > 90 mm Hg. Le même paramètre a été utilisé après huit semaines afin de déterminer si l'on devait ajouter de l'hydrochlorothiazide au traitement. À ce stade, la réduction moyenne de la TAD en position assise était de 2,3 mm Hg plus élevée ($p < 0,02$) dans le groupe recevant la monothérapie à l'irbésartan. Cette différence significative entre les deux groupes de traitement s'est poursuivie jusqu'à la deuxième semaine de l'étude où elle était de 3,0 mm Hg en faveur du traitement à l'aide de l'irbésartan ($p < 0,002$). La réduction de la TAS était également plus importante avec l'irbésartan qu'avec le losartan alors que le pourcentage de patients nécessitant l'adjonction de l'hydrochlorothiazide à leur traitement était plus faible.

Une étude de huit semaines récemment publiée compare l'effet antihypertenseur de la dose de départ habituelle du losartan, 50 mg, à deux doses différentes de candésartan, soit

8 et 16 mg¹⁶. Cette étude à double insu, randomisée et contrôlée avec placebo comprenait 337 patients atteints d'hypertension légère ou modérée. On n'a noté aucune différence dans la TAS entre la dose de départ habituelle du losartan et les deux doses de candésartan. Seule la dose la plus élevée de candésartan a entraîné une plus grande réduction de la TAD ($-3,7$ mm Hg comparativement au losartan, $p = 0,013$). Aucune autre comparaison directe entre ces agents n'a été publiée jusqu'à présent.

Différences pharmacocinétiques entre les BRA

Tous les BRA en vente sur le marché ont une excellente affinité pour le récepteur AT₁ par rapport à d'autres récepteurs de l'angiotensine. Cependant, il existe des différences pharmacocinétiques entre eux qui peuvent être cliniquement importantes. L'irbésartan et le valsartan ne nécessitent pas de biotransformation pour exercer leur activité pharmacologique étant donné qu'ils sont des médicaments actifs. En revanche, une grande partie des propriétés inhibitrices du losartan et du candésartan provient de leurs métabolites actifs, EXP 3174 et CV-11974, respectivement. Les principales voies du métabolisme de l'irbésartan sont la glucuronidation et l'oxydation, l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 étant la principale voie pour l'oxydation. La transformation par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 est négligeable, ce qui réduit le potentiel d'interaction médicamenteuse importante. En outre, l'irbésartan a la demi-vie la plus longue, soit 11 à 15 heures, des quatre agents offerts au Canada. Cette demi-vie est considérablement plus longue que celles du losartan, du valsartan et du candésartan, lesquelles sont toutes de l'ordre de 5 à 9 heures. L'absorption par voie orale de l'irbésartan est rapide et complète, sa biodisponibilité absolue moyenne étant de 60 à 80 %, taux se comparant très favorablement à celui du losartan (33 %), du valsartan (23 %) et du candésartan (15 %). L'ingestion d'aliments n'a pas d'impact sur la biodisponibilité de l'irbésartan alors qu'elle diminue les valeurs de la surface sous la courbe/temps du valsartan de 40 % et elle réduit la concentration maximale du médicament de 50 %. L'absorption du losartan est également légèrement retardée par l'ingestion d'aliments.

L'irbésartan a démontré des effets antagonistes puissants, liés à la dose et irréversibles à l'égard des récepteurs AT₁. Cela signifie que même les concentrations les plus élevées d'angiotensine II testées in vitro, à des niveaux peu probables dans des situations cliniques pertinentes, ne peuvent pas rétablir complètement la réponse contractile maximale du vaisseau sanguin lorsque les récepteurs AT₁ sont bloqués par l'irbésartan. L'irbésartan offre deux caractéristiques distinctives supplémentaires, notamment il inhibe la fraction libre plasmatique la plus élevée et il possède le volume de distribution le plus élevé dans sa classe. Le taux d'inhibition de la fraction libre plasmatique de 10 % réduit le potentiel d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines. Le losartan et son métabolite, EXP 3174, ainsi que le valsartan et le candésartan se lient davantage aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution de l'irbésartan, de 53 à 93 litres, est plusieurs fois supérieur à celui des autres agents et de leur métabolite actif, ce qui permet théoriquement à l'irbésartan d'avoir accès à un plus grand nombre de sites occupés par les récepteurs AT₁ que tous les autres médicaments dans cette classe (tableau 3).

Tableau 3 : Pharmacocinétique comparative

Angiotensin II AT ₁ receptor blockers						
Composé (métabolite actif)	Métabolite actif	Demi-vie (h)	Bio-disponibilité	Volume de distribution (L)	Effet de l'ingestion d'aliments	Posologie (mg)
Irbésartan ¹	Non	11-15	60-80 %	53-93	Aucun	150-300 o.d.
Losartan ² EXP 3174 ³	Oui	2 6-9	33 %	34 12	Minime	50-100 o.d.
Valsartan ⁴	Non	5-9	23 %	17	Oui 46 %	80-160 o.d.
Candésartan ⁵	Promédicament	9	15 %	9	Non	8-16 o.d.

1 Monographie d'Avapro, (irbésartan)

2 Monographie de Cozaar, (losartan)

3 Métabolite actif du losartan

4 Monographie de Diovan, (valsartan)

5 Monographie d'Atacand, (candésartan)

Conclusions

Nous nous approchons du nouveau millénaire et un grand nombre de réalisations ont été accomplies dans la prise en charge de l'hypertension. Cependant, il reste encore beaucoup à faire. Après tant de décennies de progrès continu, la stagnation, au mieux, ou même la régression de la situation dans ce domaine est un signe d'alarme qui devrait nous encourager à nous rallier en vue de mettre au point un traitement plus énergique de l'hypertension. Les enquêtes et les études cliniques commencent à nous fournir de nouvelles données nous permettant d'examiner de près nos lacunes. Étant donné le sérieux de la situation, nous devons examiner chaque aspect du traitement de l'hypertension, y compris les lignes directrices thérapeutiques actuelles et leurs conséquences possibles. Les données provenant des essais cliniques randomisés devraient faciliter une réévaluation rationnelle de nos stratégies. De fait, les lignes directrices de l'OMS-ISH constituent une étape encourageante étant donné qu'elles recommandent l'adoption de définitions et d'objectifs plus rigoureux et qu'elles offrent une grande souplesse dans le choix des agents thérapeutiques. La mise au point des BRA nous a donné la possibilité d'effectuer un blocage plus complet du SRA tout en offrant une tolérabilité supérieure à celle des inhibiteurs de l'ECA actuels, bien que les indications pour cette nouvelle classe de médicaments ne seront définies qu'après que les études cliniques actuelles soient terminées.

Références

- Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999;340(16):1221-7.
- Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997;10:1097-102.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1989-91. *Hypertension* 1995;25:305-13.
- Lenfant C, Roccella EJ. A call to action for more aggressive treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1999;1:S3-7.
- Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
- Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41-6.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;23:1903-1907.
- Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999; 83:1090-1093.
- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertension* 1999 17:151-183.
- Elliot WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:582-588.
- Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:1012-1015.
- Lee CM, Lee YT, Lang MC, Thirlwell J, Oddou-Stock PA. A comparison of valsartan and captopril in Taiwanese patients with essential hypertension. *Advan Ther* 1999;16:39-48.
- Oddou-Stock P, Gatlin M, Kobi P et al. Comparison of the efficacy of two angiotensin II antagonists, valsartan and losartan, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10(4).
- Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:445-453.
- Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II receptor blockers, irbesartan and losartan. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Clin Ther* 1998; 20:398-409.
- Anderson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of Candésartan Cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Pressure* 1998;7:53-59.

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.