

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Sevikar/HCT[®] : association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine), d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (olmésartan médoxomil) et d'un diurétique thiazide (hydrochlorothiazide)

J-M. KRZESINSKI

RESUME : L'hypertension artérielle est fréquente et un facteur de risque important sur le plan cardio-vasculaire. Même identifiés et traités, plus de la moitié des patients hypertendus n'arrivent pas à voir leur pression artérielle contrôlée. Beaucoup nécessitent, en fait, au moins trois molécules antihypertensives dans leur traitement pour augmenter les chances d'abaisser la pression artérielle en dessous du seuil recommandé. Bien que de nombreuses combinaisons de deux molécules antihypertensives soient disponibles, le développement d'associations triples, bien tolérées, est souhaitable de façon à rejoindre plus aisément les cibles actuellement recommandées de pression artérielle lors d'un traitement médicamenteux, tout en augmentant l'adhésion au traitement par une réduction du nombre de comprimés à prendre quotidiennement. L'association amlodipine/olmésartan/hydrochlorothiazide (Sevikar/HCT[®]) constitue un excellent exemple, couplant dans un même comprimé un antagoniste calcique de type dihydropyridine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et un diurétique thiazide. Cette combinaison puissante atténue aussi certains effets secondaires spécifiques comme les oedèmes périphériques potentiellement induits par l'amlodipine, ou le risque d'hyperkaliémie sous sartan. Les premiers essais thérapeutiques avec cette nouvelle combinaison démontrent une excellente efficacité et une bonne tolérance, permettant chez un plus grand nombre de patients hypertendus, surtout de haut grade de sévérité, d'atteindre l'objectif tensionnel recommandé. Les contre-indications sont celles liées à chaque composant de l'association.

MOTS-CLÉS : *Hypertension artérielle - Traitement médicamenteux combiné - Antagoniste calcique - Amlodipine - Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II - Olmésartan - Hydrochlorothiazide - Observance*

INTRODUCTION

La triple association olmésartan médoxomil, bésylate d'amlodipine et hydrochlorothiazide, commercialisée sous le nom de Sevikar/HCT[®] (Daiichi Sankyo) vient de rejoindre la famille, encore restreinte, des sartans associés à un antagoniste calcique dihydropyridine et un thiazide, constituée jusque-là seulement de valsartan, amlodipine et thiazide (Exforge/HCT[®], firme Novartis).

A TRIPLE DRUG COMBINATION FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH A CALCIUM CHANNEL ANTAGONIST (AMLODIPINE BESYLATE), AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (OLMESARTAN MEDOXOMIL) AND A THIAZIDE (HYDROCHLOROTHIAZIDE) :
SEVIKAR/HCT[®]

SUMMARY : Hypertension is a common treatable risk factor for cardiovascular disease. Even when identified and treated, most patients with hypertension do not reach the blood pressure goal and they often need in fact three antihypertensive agents to achieve blood pressure control. Although various combinations of two therapies are currently available for the treatment of hypertension, development of more powerful therapies with 3 molecules is necessary to control more hypertensive patients. Amlodipine/olmesartan/hydrochlorothiazide (Sevikar/HCT[®]) is a new triple combination of antihypertensive agents that lowers blood pressure via calcium channel blockade, angiotensin receptor blockade and diuretic action. Its potent triple mechanism of action is also likely to attenuate compound-specific adverse events, such as amlodipine-related peripheral oedema or sartan-induced hyperkalemia. Moreover, by reducing the number of pills to be taken every day, the compliance should be better. Currently available data show that such a combination is very powerful and well-tolerated allowing more patients with all grades of hypertension (especially those with the most severe forms) to reach the blood pressure target. The contraindications are those of each compound.

KEYWORDS : *Arterial hypertension - Drug therapy - Calcium channel blockade - Amlodipine - Angiotensin receptor blockade - Olmesartan - Thiazide - Hydrochlorothiazide - Drug compliance*

Cette nouvelle trithérapie en un seul comprimé est d'une efficacité redoutable, mais nécessaire, chez certains patients affectés d'une hypertension modérée à sévère, systolique isolée ou systolodiastolique, non contrôlée par une bithérapie. La présence dans un même comprimé de trois médicaments différents agissant contre l'élévation tensionnelle permet, en théorie, de réduire le plus possible le nombre de comprimés quotidiens qu'un patient hypertendu doit souvent avaler pour contrôler son hypertension artérielle (HTA). Le revers de la médaille d'une puissance d'action antihypertensive est la possible hypotension artérielle dans des situations de déshydratation. Ce type de traitement doit donc être proposé dans une stratégie de traitement pas à pas se voulant efficace, simplifiée et bien tolérée, gage d'adhésion au traitement et de persistance de celui-ci au long cours.

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU de Liège.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'HTA constitue toujours le tueur silencieux par excellence. Elle expose le patient à un risque cardio-vasculaire (CV) proportionnel au niveau de pression artérielle (PA) mesuré (surtout à domicile). Ce risque est encore augmenté si d'autres facteurs de risque sont présents chez l'hypertendu (1). Cette situation est malheureusement fréquente comme rappelé par certains (plus de 50% d'association avec l'hypercholestérolémie, près de 30% avec le tabac, ou encore 15% avec le diabète) (2).

Le traitement de l'hypertension artérielle par l'approche hygiéno-diététique isolée est certes efficace dans l'hypertension légère (PA entre 140/90 et 159/99 mmHg), mais difficile à maintenir au long cours. En présence d'une forme plus sévère d'HTA et/ou d'un risque cardiovasculaire accru, cette approche non médicamenteuse doit toujours être proposée, mais associée aux agents médicamenteux antihypertenseurs. Cette manière de procéder a bien prouvé son utilité dans la prévention CV (3).

En dépit de progrès constants, encore trop peu de patients, moins de 50%, arrivent en dessous de la cible tensionnelle recommandée de 140/90 mmHg dans la population d'hypertendus à faible ou moyen risque. Ces données relatives au contrôle de l'HTA sont encore plus pessimistes lorsque le risque CV est fortement majoré, comme en présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale ou d'atteintes des organes cible de l'HTA (cœur, cerveau). Dans ce contexte, la cible préconisée en 2007 de 130/80 mmHg n'est atteinte que par moins de 20% des patients hypertendus traités (4). Or, il est clairement démontré que la réduction du risque est d'autant plus nette que la PA est abaissée (5). Chez le patient avec de nombreux facteurs de risque associés, le résultat dépend aussi de la rapidité de l'obtention de ce contrôle (6) et de la précocité de l'intervention, avant complications, comme illustré dans l'étude HOPE-TOO (7).

Les causes de cet échec de contrôle thérapeutique, préjudiciable aux patients, peuvent trouver une origine chez ces derniers, mais aussi dans les médicaments et chez le médecin.

PISTES POUR AMÉLIORER LE CONTRÔLE DE LA PA

Le patient ne prend pas régulièrement son médicament dans le cadre de cette affection asymptomatique; le médicament peut générer des effets secondaires; enfin, le médecin est

victime d'une certaine inertie dans les adaptations thérapeutiques (associations différentes à stimuler et/ou posologies plus élevées de médicaments à proposer) (8, 9). Cette lenteur de réaction face à une PA élevée peut s'expliquer parce que le médecin pense parfois que l'on est près de la cible, que l'augmentation des doses ou du nombre de médicaments va générer des effets secondaires ou encore aggraver la mauvaise observance. Cette inertie doit être combattue car elle est une source importante de mauvais contrôle de la PA.

Pour y arriver, il faut tout d'abord s'assurer de la bonne mesure de PA réalisée au cabinet de consultation en s'aidant, entre autres, de l'automesure. Il faut ensuite calculer le risque CV et rénal du patient hypertendu et adapter sa décision thérapeutique en fonction de ce risque évalué. Pour un risque faible, la cible doit être 140/90 mmHg et pour un risque plus élevé, elle doit se rapprocher de 130/80 mmHg (10).

Une fois que cette cible est bien connue du médecin et du patient, il faut commencer le traitement médicamenteux en fonction des directives publiées. Après introduction des règles hygiéno-diététiques, est entamé un traitement médicamenteux qui pourra être une monothérapie lorsque le risque est faible et que la cible tensionnelle est de 140/90 mmHg et/ou que la PA mesurée ne dépasse pas cette valeur cible de 20 mmHg pour la systolique et de 10 mmHg pour la diastolique. Par contre, une bithérapie peut d'emblée être proposée à faible dose lorsque les valeurs sont fort élevées ou le risque encouru par le patient important. Très récemment, Corrao et al. (11) ont constaté que la bithérapie démarrée initialement dans un tel contexte s'accompagnait d'une réduction du risque CV de 11% par rapport à une monothérapie introduite d'emblée, et de 26% par rapport aux patients qui maintiennent cette monothérapie tout au long du suivi.

Il est donc important de revoir le patient après quelques semaines, vérifier le contrôle tensionnel obtenu, les raisons de l'échec éventuel et proposer ensuite d'intensifier le traitement si la cible tensionnelle n'est pas atteinte, s'il n'y a pas d'effets secondaires engendrés et si le patient est bien observant.

Il faut reconnaître que cette stratégie est gagnante comme démontré dans la majorité des essais thérapeutiques en HTA, puisqu'on double souvent le pourcentage de bon contrôle de la PA par rapport à la situation à l'entrée de l'étude.

ADHÉSION AU TRAITEMENT RIME SOUVENT AVEC SIMPLIFICATION

Le nombre de comprimés à prendre quotidiennement par un patient peu ou pas symptomatique est lié de façon inverse à l'adhésion au traitement (8). Il est donc tout à fait judicieux de tenter de développer des stratégies combinant, dans un même comprimé, au moins deux molécules antihypertensives à effets complémentaires. Il faut donc toujours s'assurer de simplifier le traitement en réduisant le nombre de prises, en utilisant notamment des combinaisons fixes de molécules. On a vu éclore ainsi, depuis de très nombreuses années, des associations diurétiques et bêta-bloquants, diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ARA II, antagonistes calciques et bêta-bloquants, associations IEC ou ARA II et antagonistes calciques. Ce dernier type d'association s'est révélé particulièrement intéressant chez l'hyper-tendu compliqué, comme démontré dans les études ASCOT (Anglo- Scandinavian Cardiac Outcome Trial) (12) ou ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (13) par rapport à une association avec un diurétique et bêta-bloquant ou IEC. Les résultats de l'étude ACCOMPLISH ont déjà été commentés dans la revue (14). L'association diurétique-bêta-bloquant est, par ailleurs, moins favorable en raison d'effets métaboliques, comme le développement d'un diabète ou des désordres lipidiques, qui réduisent le bénéfice CV obtenu par l'abaissement de PA.

Les grandes études du traitement de l'hypertension ont cependant démontré que, très souvent, il est nécessaire de recourir à une trithérapie pour abaisser la PA sous 140/90 mmHg chez les patients de plus de 50 ans (Fig. 1). Récemment, certaines firmes ont proposé une association de trois molécules antihypertensives dans le même comprimé.

Dans le présent article, nous rapportons les données concernant un produit comprenant un ARAII, (il s'agit ici de l'olmésartan) avec un antagoniste calcique dihydropyridine (amlodipine) et un diurétique, l'hydrochlorothiazide (Sevikar/HCT®). Les avantages de ce nouveau traitement sont repris ci-dessous.

INTÉRÊT DE L'OLMÉSARTAN MÉDOXOMIL DANS L'ASSOCIATION FIXE

La première question importante quant au choix du sartan est celle de l'intérêt potentiellement supérieur de l'olmésartan par rapport aux autres sartans.

Nous avons, en 2004, présenté l'olmésartan médoxomil dans cette même revue (15). Dévelop-

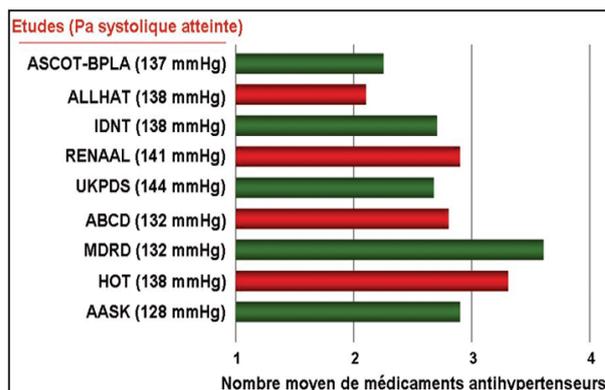


Figure 1. Nombre de molécules antiHTA nécessaire pour atteindre la cible. Adapté de Bakris et al. Am J Med, 116, 5, 30S-38S et Dahlöf et al. Lancet, 2005, 366, 895-906.

pée par le laboratoire Sankyo et commercialisée en partenariat avec Menarini, son unique indication actuelle est le traitement de l'HTA. Son efficacité, dose-dépendante, est particulièrement rapide. La métabolisation de l'olmésartan ne passe pas par le cytochrome P450. Il y a une élimination mixte, biliaire et rénale. L'olmésartan médoxomil est une prodrogue métabolisée en olmésartan. L'intérêt de l'olmésartan pourrait venir d'une grande rapidité d'action avec une efficacité antihypertensive quasi maximale à 15 jours. Ceci peut être un atout dans le contexte d'un patient à haut risque cardiovasculaire, comme rappelé ci-dessus. Par ailleurs, à l'ère où l'économie de la santé est sur toutes les lèvres, un intérêt à ne pas négliger de l'olmésartan (Olmotec® - Belsar®) est son prix public, parmi les moins élevés comparé aux autres sartans. Une grande étude internationale de prévention cardio-rénale avec l'olmésartan (étude ROADMAP) chez 4.400 patients diabétiques de type 2 a été publiée récemment (16). Elle a apporté la preuve que l'addition d'olmésartan, à la dose de 40 mg par jour, permettait d'être remarquablement efficace en termes d'effet antihypertenseur (80% avaient une PA <130/80 mmHg) et de réduire l'incidence de survenue d'une microalbuminurie, marqueur de risque CV (survenue chez 8,2% sous olmésartan vs 9,8% sous placebo) chez les patients diabétiques de type 2. Cette étude n'a cependant pas pu démontrer une réduction significative de l'incidence des événements CV sous olmésartan, par rapport à un placebo, dans cette population à haut risque. Ceci est explicable au moins partiellement par une trop grande efficacité antihypertensive chez des patients coronariens. Il est, en effet, maintenant établi que vouloir abaisser trop la PA des sujets affectés d'une maladie coronaire peut parfois être délétère (17). Chez de tels patients, il ne faut pas descendre la pression systolique sous les 130 mmHg, comme recommandé en général chez le sujet diabétique (4).

INTÉRÊT DE L'AMLODIPINE DANS L'ASSOCIATION FIXE

L'amlodipine est un antagoniste calcique de type dihydropyridine à très longue durée d'action, puisque sa demi-vie se situe entre 30 et 50 heures. L'installation de son action antihypertensive est très progressive au cours du nyctémère. Sa métabolisation est hépatique, comme celle de l'olmésartan.

L'amlodipine, rappelons-le, peut interférer avec le métabolisme des médicaments qui sont dégradés par le cytochrome CYP3A. Une augmentation théorique des concentrations de ciclosporine peut avoir lieu, mais de signification clinique incertaine dans ce cadre particulier (18).

L'amlodipine, largement utilisée dans le domaine de l'HTA, est aussi un médicament puissamment actif dans l'angine de poitrine. Il a des effets métaboliques neutres, tant sur les lipides que sur la sensibilité à l'insuline. Il peut cependant activer le système sympathique durant la journée. Cet effet n'a cependant pas eu de traduction clinique très particulière et, de toute façon, est vraisemblablement annulé dans une association comprenant un sartan, puisque l'inhibition du système rénine-angiotensine s'accompagne, en général, d'une réduction concomitante de l'activité adrénergique. L'effet secondaire souvent cité avec l'amlodipine et, en quelque sorte, le prix à payer pour son efficacité antihypertensive importante, est la survenue d'oedèmes au niveau des chevilles liés à l'ouverture des sphincters artériolaires précapillaires, surtout en orthostatisme. Cette manifestation indésirable, incommode mais non dangereuse, est limitée par la co-administration d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Plus récemment, mais à partir de comparaisons de données de la littérature portant sur des populations hypertendues différentes, il a été suggéré que l'association olmésartan et amlodipine, après soustraction de l'effet placebo, avait une efficacité antihypertensive particulièrement remarquable (19).

A côté de l'effet antihypertenseur, cette association sartan et antagoniste calcique dihydropyridine offre des propriétés propices à une bonne protection CV, par exemple des effets anti-inflammatoires et anti-athéroscléreux.

INTÉRÊT D'UN THIAZIDE (L'HYDROCHLOROTHIAZIDE)

Les diurétiques ont gardé, malgré 50 ans d'utilisation dans le domaine de l'HTA, une place privilégiée avec des résultats en monothérapie antihypertensive similaires aux autres classes

d'agents à contrôle de pression identique comme démontré dans l'étude ALLHAT ou «Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial» (20). La peur des effets métaboliques constatés à forte posologie a stimulé l'industrie à prôner les posologies faibles, bien souvent suffisantes pour l'abaissement de la pression tout en minimisant les effets métaboliques attendus, notamment dans les associations d'antihypertenseurs. Ainsi, lors d'un contrôle insuffisant de la PA sous diurétique, plutôt que d'en augmenter la posologie, il est souvent préférable d'utiliser le diurétique en association avec une autre médication appartenant à une autre classe. C'est l'hydrochlorothiazide (HCTZ) qui est habituellement utilisé dans les associations fixes, bien que suspecté moins diurétique que d'autres molécules comme la chlortalidone; ce choix s'explique probablement par l'objectif de minimiser le risque d'effets secondaires. Il a notamment été associé à l'olmésartan. Cette association a fait l'objet d'une mise au point dans cette revue (21).

Dans le nouveau comprimé Sevikar/HCT®, l'hydrochlorothiazide est inclus dans la trithérapie discutée dans cet article.

POSITIONNEMENT DU SEVIKAR/HCT®

Comme déjà rappelé, l'HTA est généralement générée par des mécanismes divers. Les associations de trois médicaments permettent de contrôler un pourcentage plus élevé de patients qu'une monothérapie ou même une bithérapie à dose importante.

Dans l'étude VALUE déjà citée (6), plus de 30% de patients hypertendus ont dû recourir à au moins une trithérapie pour tenter d'atteindre la cible de 140/90 mmHg. Ceci a été confirmé par la suite dans chaque étude d'intervention thérapeutique dans l'HTA. Cette nécessité d'au moins trois médicaments efficaces est principalement due au fait de l'âge plus avancé des patients inclus dans les essais thérapeutiques concernant l'HTA menés en ce 21^{ème} siècle (>60 ans d'âge moyen), d'un indice de masse corporelle aussi élevé et de grosses artères plus rigides altérées par les nombreux facteurs de risque présents avec l'HTA, rendant ces artères moins sensibles aux effets des agents antihypertenseurs.

Il est bien connu que les antagonistes calciques sont, parmi les vasodilatateurs, ceux qui ont acquis de belles lettres de noblesse dans le contrôle tensionnel mais aussi et surtout par les propriétés cardio-protectrices qu'ils possèdent. Leur association avec un sartan renforce ce pouvoir protecteur cardiovasculaire tout en réduisant les oedèmes potentiels

sous dihydropyridines, avec renforcement mutuel antihypertenseur. Le diurétique inclus dans la nouvelle association est incontournable lorsque la pression reste élevée malgré une bithérapie.

La synergie d'effets permet un abaissement tensionnel avec des propriétés très favorables dans le contexte de l'athérosclérose, de la décompensation cardiaque ou de problèmes rénaux; elle est particulièrement utile dans le traitement de l'HTA résistante (Fig. 2).

Une première étude ouverte sur 44 semaines concernant une association d'olmésartan, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide a porté sur 1.684 patients. Pour tenter d'abaisser leur PA en dessous de la cible tensionnelle de 140/90 mmHg dans la population générale ou de 130/80 mmHg chez les diabétiques, ils ont reçu un traitement progressivement plus dosé de chaque constituant de l'association, d'abord sous forme d'une bithérapie olmésartan et amlodipine, puis, pour ceux non encore à la cible, en ajoutant un troisième composé, l'HCTZ (22). Le recours à la trithérapie à doses maximales a permis de contrôler la PA chez 66,7% des patients dont la PA est passée de 164/102 mmHg au début à 131/82 mmHg à la fin. Ce schéma efficace utilisait des combinaisons à dose fixe de chaque composant, ce qui est clairement un gage d'amélioration de l'observance, comme rappelé par Bangalore et al. dans leur méta-analyse (23).

Quel que soit le statut de l'activité rénine plasmatique des patients, l'utilisation d'une association d'un ARA II particulièrement actif chez les patients à haute activité rénine et d'un antagoniste calcique particulièrement efficace chez les patients à activité rénine effondrée, permet déjà souvent un bon contrôle tensionnel chez de nombreux patients. L'ajout du diurétique renforce encore l'efficacité, comme démontré dans plusieurs travaux.

Volpe et al. (24) ont confirmé les données d'efficacité du Sevikar/HCT® observées dans la première étude de Chrysant et al. (21). La trithérapie permettait de normaliser la PA chez 2/3 de la population hypertendue.

Dans une autre étude, dénommée TRINITY (Triple Therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide in hypertensive patients study) (25), il s'agissait de tester l'efficacité de la triple combinaison (olmésartan 40 mg, amlodipine 10 mg et HCTZ 25 mg) sur le contrôle de la PA de sujets encore hypertendus en dépit d'une bithérapie comprenant deux de ces composants dans l'HTA modérée à sévère (maintien d'une PA > 140/100 mmHg ou > 160/90 mmHg).

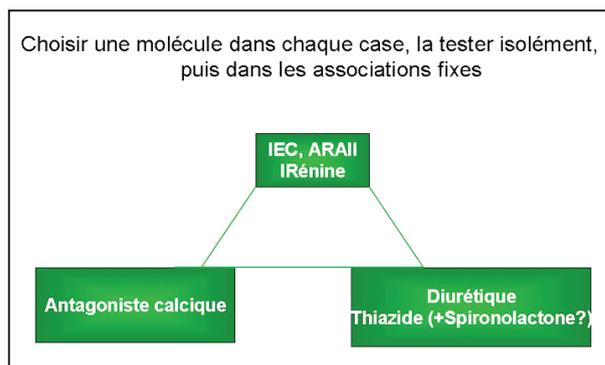


Figure 2. Triade de la réussite dans le traitement médicamenteux antihypertenseur. IRénine = inhibiteur de rénine.

L'étude a été prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et a duré 12 semaines après une période d'arrêt des médicaments antihypertenseurs pendant 3 semaines. Après 4 semaines de bithérapie, 2.492 patients (âgés de 55 ans, 53% d'hommes et 67% de race blanche) soit poursuivaient la bithérapie, soit recevaient une troisième molécule jusqu'à la fin des 12 semaines.

Le but était d'estimer la chute de PA mesurée en position assise et le pourcentage de patients ayant normalisé leur PA. La baisse de PA a été de 37/21 mmHg (70% des patients normalisant leur pression) sous triple thérapie contre 27/15 mmHg sous bithérapie amlodipine 10 /HCTZ 25 (35% avaient leur PA sous la cible recommandée), 29/17 mmHg sous olmésartan 40/HCTZ 25 (47% sous la cible) et 30/18 mmHg sous olmésartan 40/amlodipine 10 (avec 46% sous la cible souhaitée) (Tableau I).

La trithérapie apparaît puissamment efficace puisque le double de patients atteint la cible par rapport à la moins bonne performance avec les bithérapies (particulièrement notée avec l'antagoniste calcique associé au diurétique). La tolérance a été également bonne : 4% sous triple thérapie et 2% sous bithérapie ont dû arrêter le traitement pour effets secondaires.

D'autres travaux ont comparé l'efficacité antihypertensive, chez des patients non contrôlés en monothérapie, d'une bithérapie par olmésartan et amlodipine, à posologies croissantes, passant respectivement de 20/5 mg à 40/10 mmHg. La baisse de PA est passée de - 14/- 8 mmHg à - 20/-11 mmHg. L'ajout d'HCTZ à la dose de 25 mg à l'association la plus dosée en olmésartan/amlodipine a permis d'observer une baisse totale de la PA de - 25/-14 mmHg. Le pourcentage de sujets contrôlés (PA < 140/90 mmHg) sous ces associations a été respectivement de 49%, 77% et 90% alors que, rappelons-le, tous ces patients n'étaient pas contrôlés (étude BP CRUSH pour

TABLEAU I. RÉSULTATS DU CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE (PA) SOUS BITHÉRAPIE OU TRITHÉRAPIE (ÉTUDE TRINITY, RÉF. 24)

	Trithérapie		Bithérapie	
	A ₁₀ - O ₄₀ - H ₂₅	A ₁₀ / H ₂₅	O ₄₀ / H ₂₅	O ₄₀ / A ₁₀
Baisse PA mmHg (systolique/diastolique)	37/21	27/15	29/17	30/18
% contrôlés	70	35	47	46
En indice, les doses administrées en mg. A : amlodipine; O : olméstartan; H : HCTZ (hydrochlorothiazide)				

BP ContRol in all sUbgrouPS with Hypertension) (26).

Kereiakes et al. (27) ont traité des patients souffrant d'HTA et de diabète (successivement par de l'amlodipine 5 mg, puis de l'olméstartan 20 mg avec de l'amlodipine 5 mg, doses ensuite doublées, pour enfin recevoir une trithérapie comprenant de l'olméstartan 40 mg avec de l'amlodipine 10 mg et de l'HCTZ 25 mg). Ils ont constaté que le pourcentage des patients atteignant la cible de 130/80 mm Hg recommandée chez les diabétiques hypertendus traités, était passé respectivement de 5% sous antagoniste calcique seul à 43% sous les fortes doses d'antagoniste calcique et de sartan et à 62% sous la trithérapie la plus dosée. Ceci est un résultat remarquable compte tenu de la difficulté connue à abaisser notamment la PA systolique des diabétiques sous cette barre de 130/80 mmHg.

CONTRE-INDICATIONS À L'UTILISATION DE CETTE ASSOCIATION FIXE

Comme pour les sartans utilisés de façon isolée, l'association ne peut pas être proposée chez les femmes enceintes, ou chez les patients présentant une sténose bilatérale d'artère rénale. Un danger d'hyperkaliémie est possible, mais potentiellement plus faible de par la présence du diurétique thiazide. Elle est cependant à craindre chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et traités par des anti-inflammatoires et/ou des bloqueurs de l'action de l'aldostérone. Une pathologie hépatique, notamment une obstruction biliaire ou une hépatite sévère, est également une contre-indication.

Rappelons aussi que l'usage de lithium contre-indique relativement la prescription des sartans et des diurétiques, en raison d'une augmentation des concentrations sériques de lithium avec possibilité d'une toxicité accrue. Des antécédents de goutte rendent cette trithérapie moins attrayante sauf si, par la diététique et la prise d'un inhibiteur de la synthèse d'acide urique comme l'allopurinol, l'uricémie est maintenue dans des valeurs proches de la normale.

PRÉSENTATION DU SEVIKAR/HCT®

L'association fixe olméstartan-amlodipine-HCTZ est disponible en boîtes de 28 et 98 comprimés de 5 mg ou 10 mg d'amlodipine et 20 ou 40 mg d'olméstartan. L'hydrochlorothiazide est proposé à la posologie de 12,5 et 25 mg. Le plus faible dosage est l'olméstartan 20 mg, l'amlodipine 5 mg et l'HCTZ 12,5 mg et le plus fort dosage comprend de l'olméstartan à 40 mg, de l'amlodipine à 10 mg et de l'HCTZ à 25 mg.

Le remboursement, dans notre pays, est obtenu selon les mêmes règles que celles appliquées à la famille des sartans, à savoir l'existence d'une HTA résistante au traitement et à l'essai inefficace ou mal toléré de deux molécules antihypertensives. Dans ce concept de trithérapie, ce remboursement peut, en théorie, être d'emblée obtenu puisque deux autres classes médicamenteuses existent en association avec le sartan.

Cette association fixe olméstartan-amlodipine-HCTZ est également disponible sous le nom de Forzaten/HCT® (Menarini) et cette spécialité sera également bientôt remboursée en Belgique.

CONCLUSION

La nouvelle association antihypertensive originale amlodipine-olméstartan-hydrochlorothiazide est puissamment efficace sur le contrôle de la pression de patients résistant aux traitements comprenant deux agents antihypertenseurs. Sa place est à réserver pour les hypertension modérées à sévères non encore contrôlées par une bithérapie afin d'accroître l'efficacité, tout en améliorant l'adhésion au traitement suite à la réduction du nombre de comprimés d'agents antihypertenseurs à avaler quotidiennement.

Les contre-indications de ce nouveau médicament sont celles liées à chaque molécule prise séparément. Il faudra cependant réduire la posologie des comprimés ou passer à une monothérapie par antagoniste calcique lors d'une situation à risque de déshydratation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.— Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, **360**, 1903-1913.
2. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al.— Blood pressure control in Italy : results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*, 2007, **25**, 1491-1495.
3. Law MR, Morris JK, Wald NJ.— Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, **338**, b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.— 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, **25**, 1105-1187.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, **363**, 1527-1535.
6. Julius S, Kjeldsen S, Weber M.— Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, **363**, 2022-2031.
7. HOPE/HOPE-TOO study investigators.— Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005, **112**, 1339-1346.
8. Krzesinski JM, Krzesinski F.— Importance de la mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur dans la population hypertendue : comment l'améliorer? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 278-284.
9. Krzesinski JM.— Inertie thérapeutique dans le domaine de l'hypertension artérielle. Pourquoi et comment combattre cette attitude. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 273-277.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E.— Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009, **27**, 2121-2158.
11. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al.— Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*, 2011, **58**, 566-572.
12. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.
13. Jamerson K, Weber MA, Bakris G, et al.— for the ACCOMPLISH trial investigators.— Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
14. Krzesinski JM, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. L'étude ACCOMPLISH : remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-108.
15. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Le médicament du mois: Olmésartan Médoxomil (Belsar® ou Olmetec®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 10: 607-611.
16. Haller H, Ito S, Izzo J, et al.; for the ROADMAP Trial Investigators.— Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 907-917.
17. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al.— Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary heart disease. *JAMA*, 2010, **304**, 61-68.
18. Krzesinski JM, Cohen E.— Exforge® (amlodipine/valsartan combination) in hypertension : the evidence of its therapeutic impact. *Core Evidence*, 2008, **3**, 117-126.
19. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Le médicament du mois. Sévikar® ou Forzaten® : combinaison fixe olmésartan médoxomil-amlodipine bésylate dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 468-473.
20. Scheen A, Krzesinski JM.— Quel antihypertenseur en première intention? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
21. Lancellotti P.— Le médicament du mois : Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide (Olmetec Plus® ou Belsar Plus®). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 175-179.
22. Chrysant S, Oparil S, Melino M, et al.— Efficacy and safety of long-term treatment with the combination of amlodipine bésylate and olmésartan médoxomil in patients with hypertension. *J Clin Hypertens*, 2009, **11**, 475-482.
23. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F.— Fixed-dose combinations improve medication compliance : a meta-analysis. *Am J Med*, 2007, **120**, 713-719.
24. Volpe M, Miele C and Haag U.— Efficacy and safety of a stepped-care regimen using olmésartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension. *Clin Drug Invest*, 2009, **29**, 381-391.
25. Oparil S, Melino M, Lee J, et al.— Triple therapy with olmésartan medoxomil, amlodipine bésylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: the TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week parallel-group study. *Clin Ther*, 2010, **32**, 1252-1269.
26. Weir MR, Weber MA, Nesbitt SD, et al.— Rationale and design of the BP CRUSH study : evaluating the efficacy and safety of amlodipine/olmesartan medoxomil in patients who are non-responders to antihypertensive monotherapy. *J Clin Hypertens*, 2009, **11**, A137.
27. Kereiakes DJ, Sachson RA, Qian C, et Patel M.— Efficacy and onset of antihypertensive effects of an amlodipine- and olmesartan medoxomil-based titration regimen in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens*, 2010, **12**, suppl 1, A111-A112.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension et Transplantation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be