

Intérêt des associations fixes Lozartan/hydrochlorotiazide dans la prise en charge de l'Hypertension artérielle

S. Zekri, M.Brouri

4^{ème} Congrès National de la SAMEV
IPA de Dely Ibrahim – Alger, le 20 Mai 2011



Poids de l'HTA dans le monde



Touche près de **1** sujet adulte sur **3**.....

54% des AVC - **47%** des cardiopathies isch.- **25%** des autres MCV

Pertes de **92 millions** d'années de vie...(DALY's)
Handicaps et incapacités ajustés /années

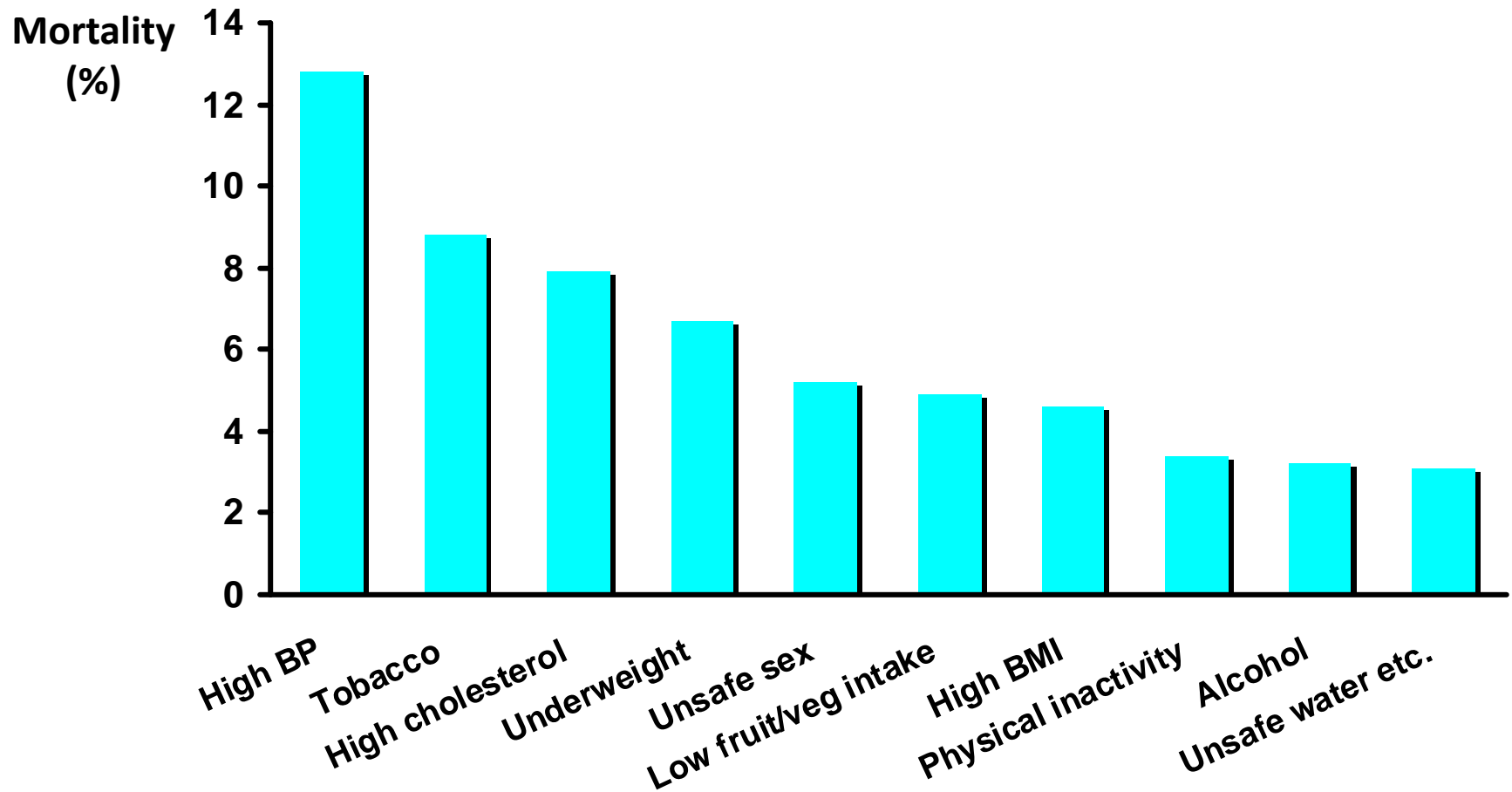
7.6 millions de décès prématurés

13.5% de la mortalité globale sont attribués à l'HTA.....



1 décès sur **7**

Mortality due to leading global risk factors

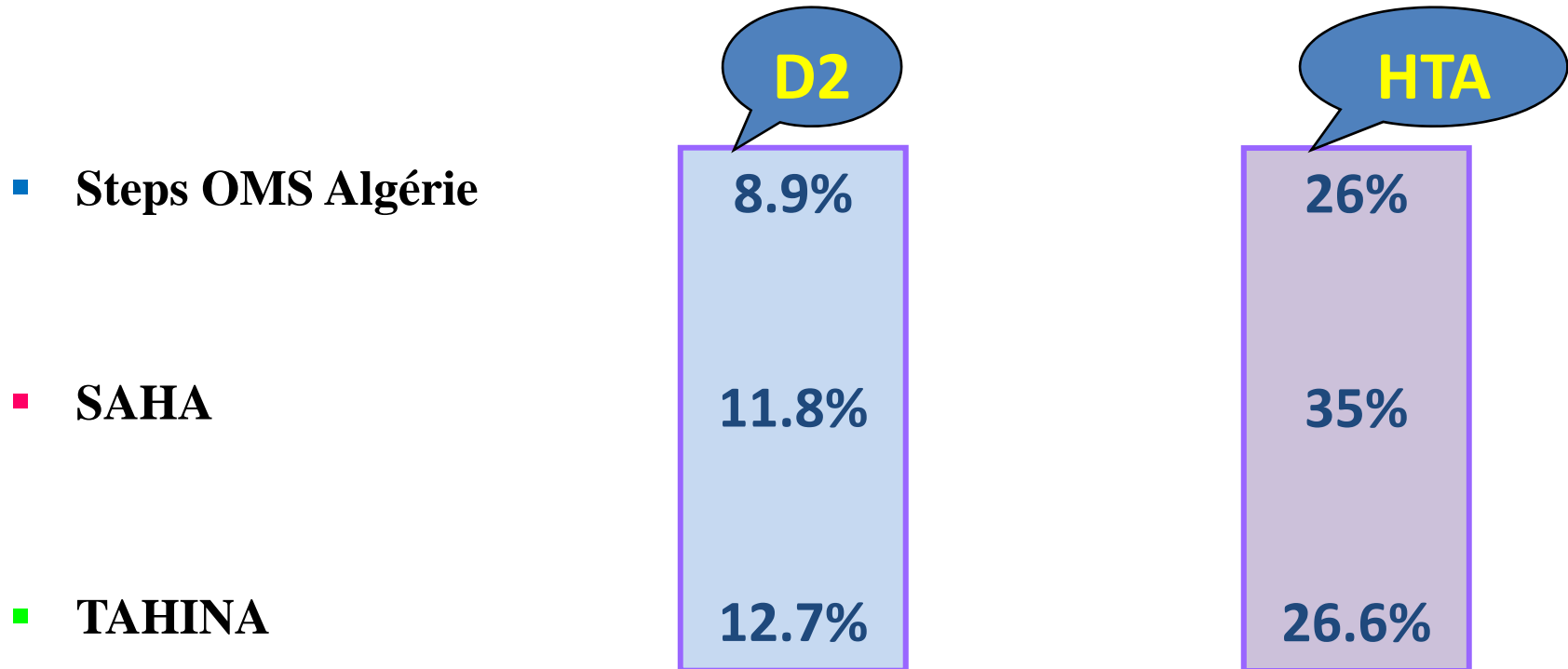


2004

Algérie

2005

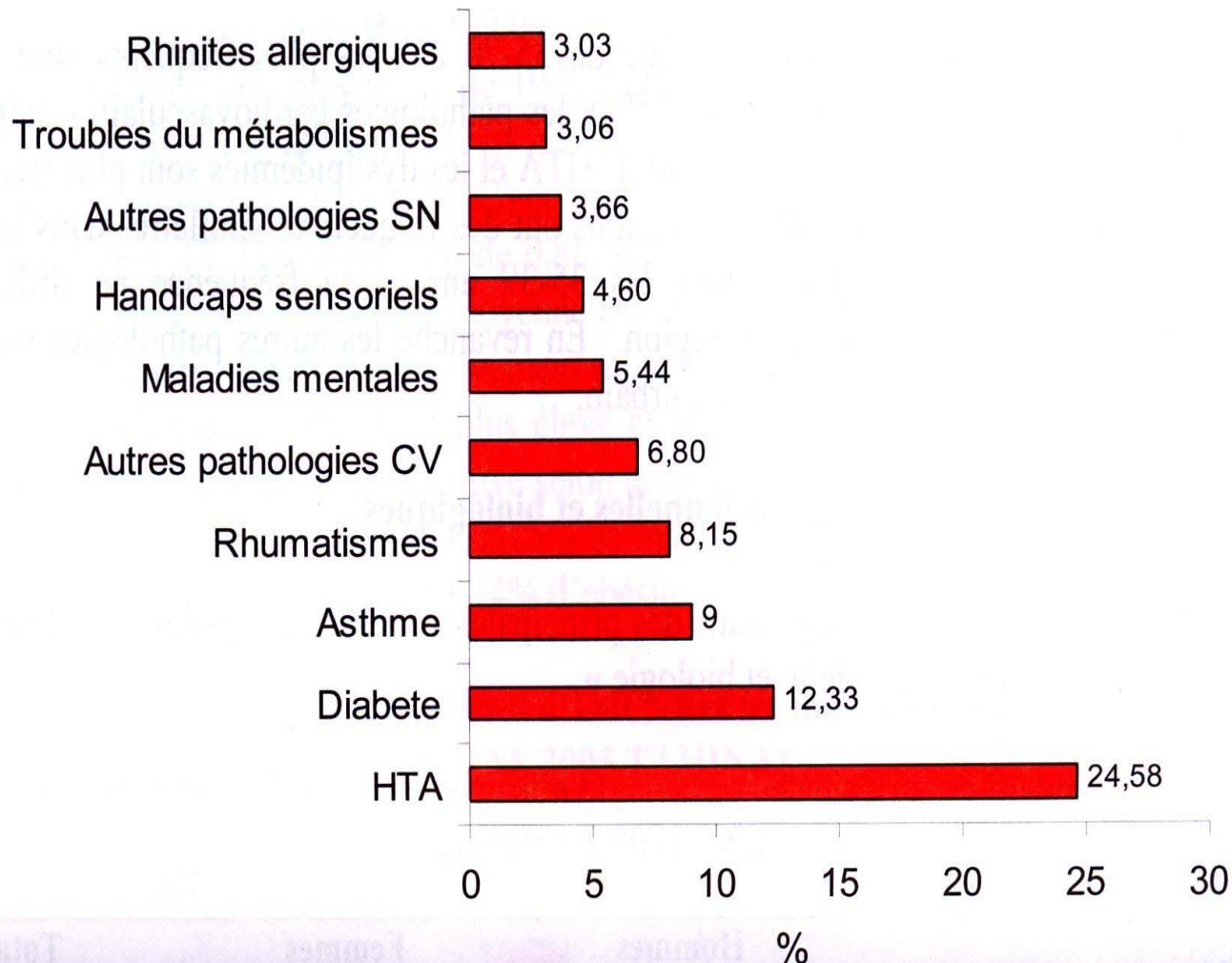
Des chiffres qui pèsent lourd!



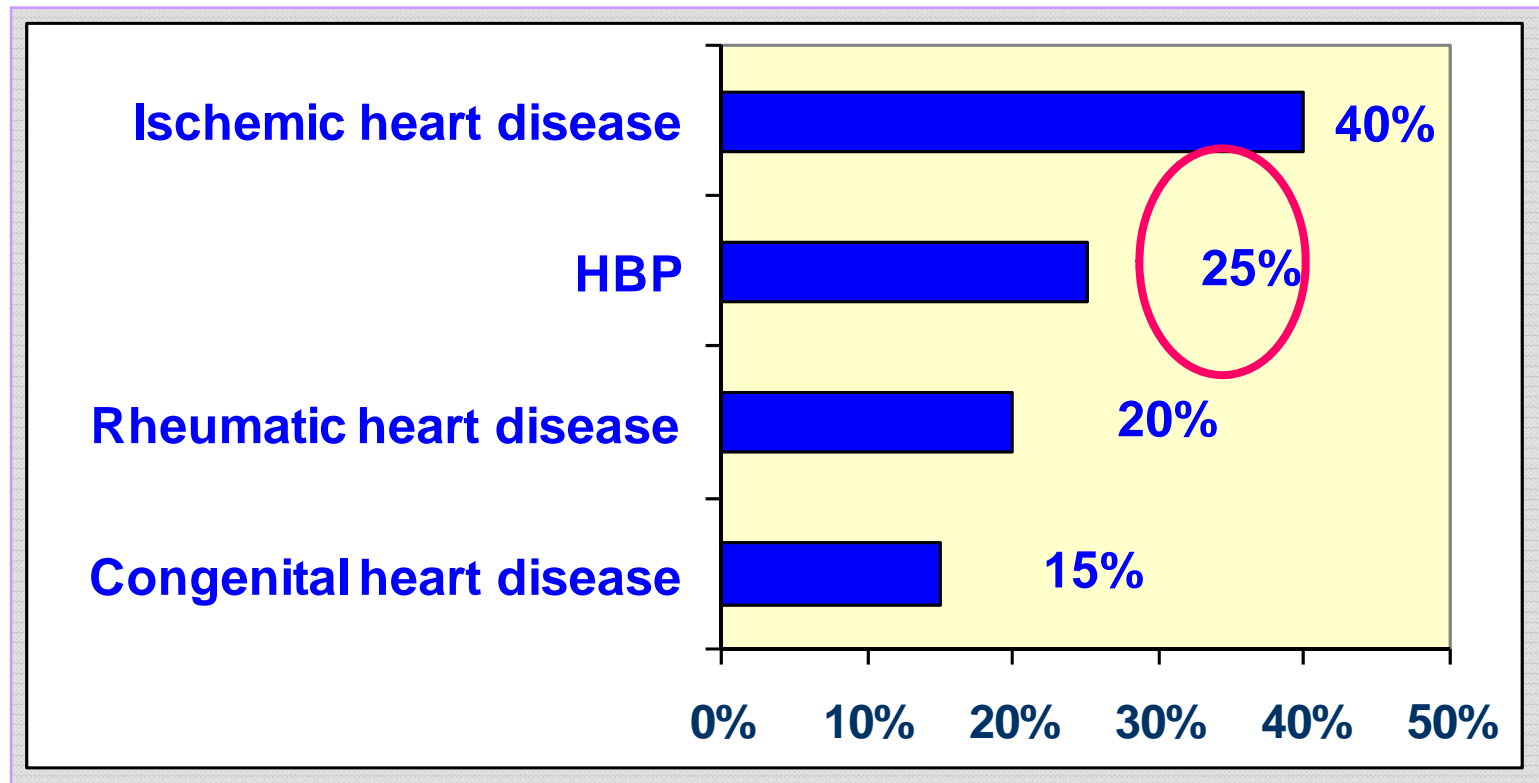
- Enquête pilote: Sétif, Mostaganem - 4136 personnes âgées de 25 à 64 ans
- 1478 personnes âgées de plus de 18 ans
- 4818 personnes âgées de 35 à 70 ans

Enquête Nationale Santé 2005

Pathologie chronique dans le ménage selon la cause (ENS 2005 TAHINA)



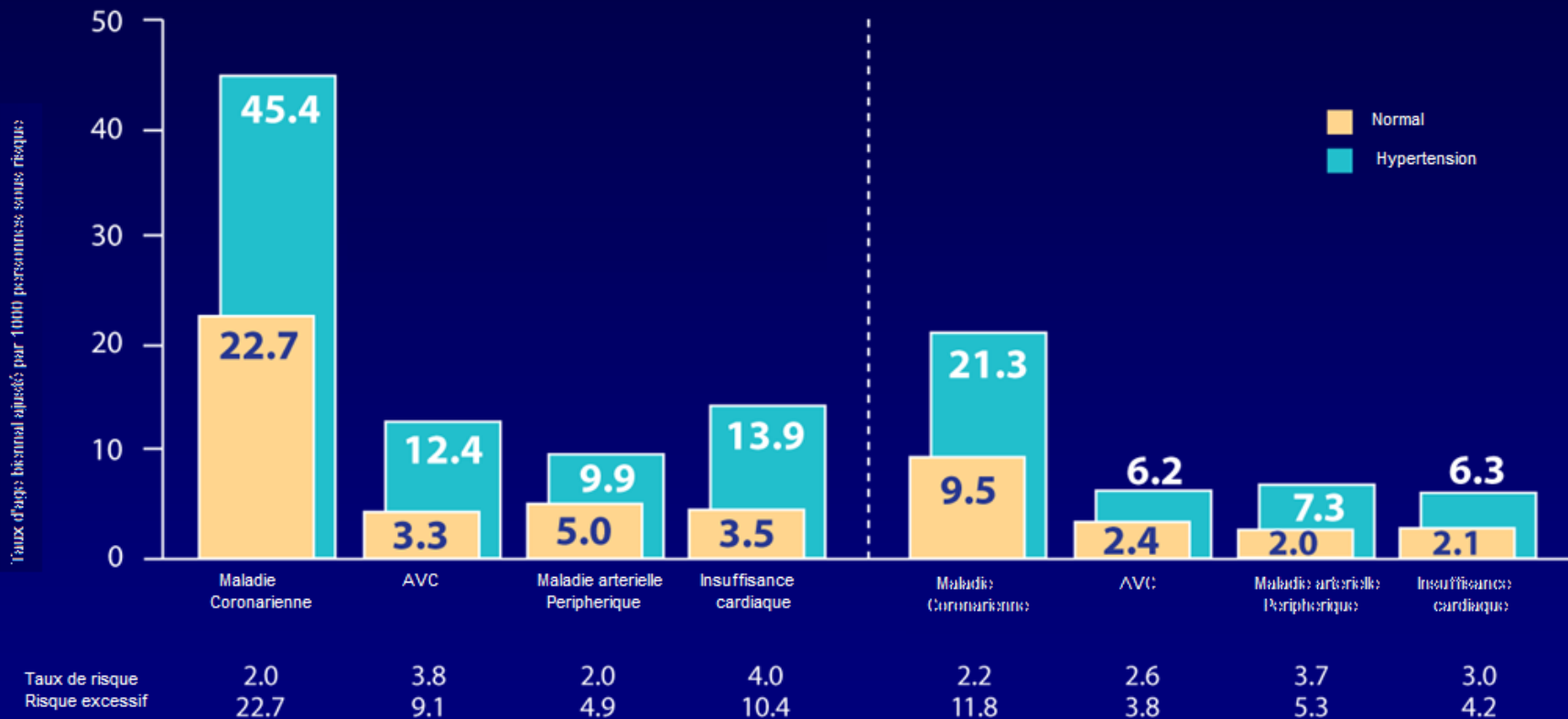
Mortalité cardiovasculaire en Algerie



WHO report 2002

La PA augmente le risque CV

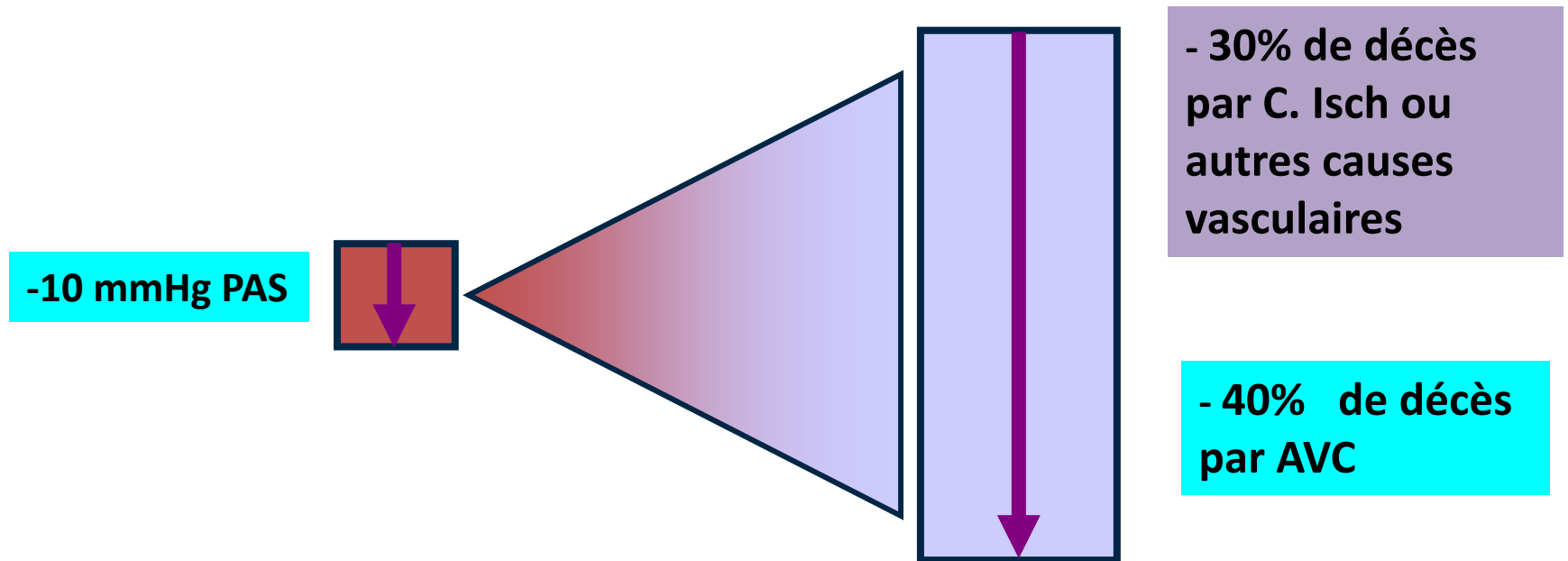
Pression artérielle et risque d'événements cardiovasculaire dans l'étude de Framingham
(36 ans de suivi chez les personnes âgées entre 35 et 64 ans)



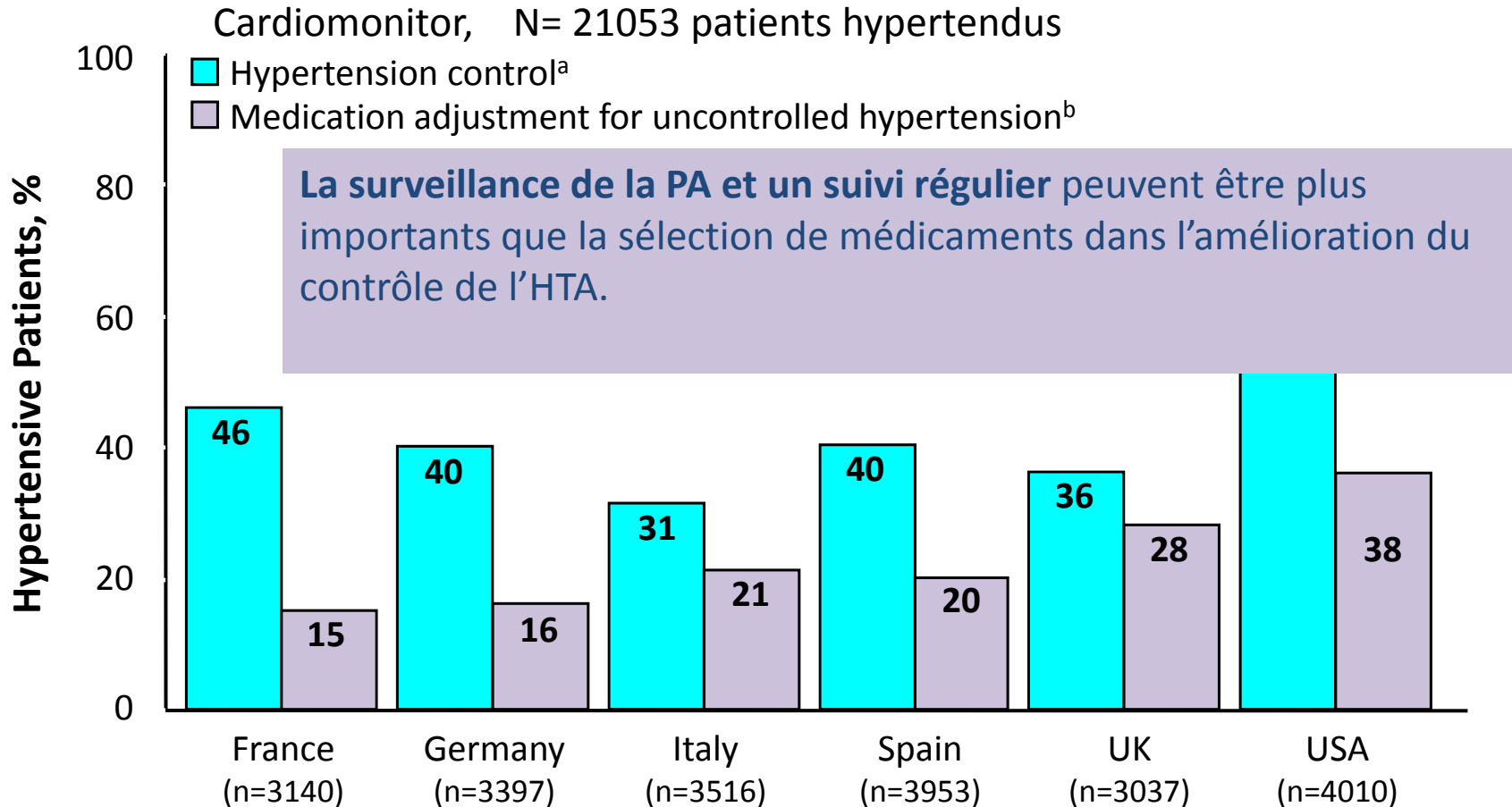
Le Contrôle de l'HTA réduit le risque CV

PAS réduction minime = bénéfice majeur

Méta-analyse de 61 études prospectives observationnelles
Un million d'adultes, 12.7 millions personnes-années



Le mauvais contrôle tensionnel est un problème commun



^aLatest systolic blood pressure (SBP) <140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) <90 mmHg.

^bDose escalation, adding a second agent, switching therapy.

BP=blood pressure.

Adapted from Wang YR, et al. *Arch Intern Med.* 2007;167:141-147.

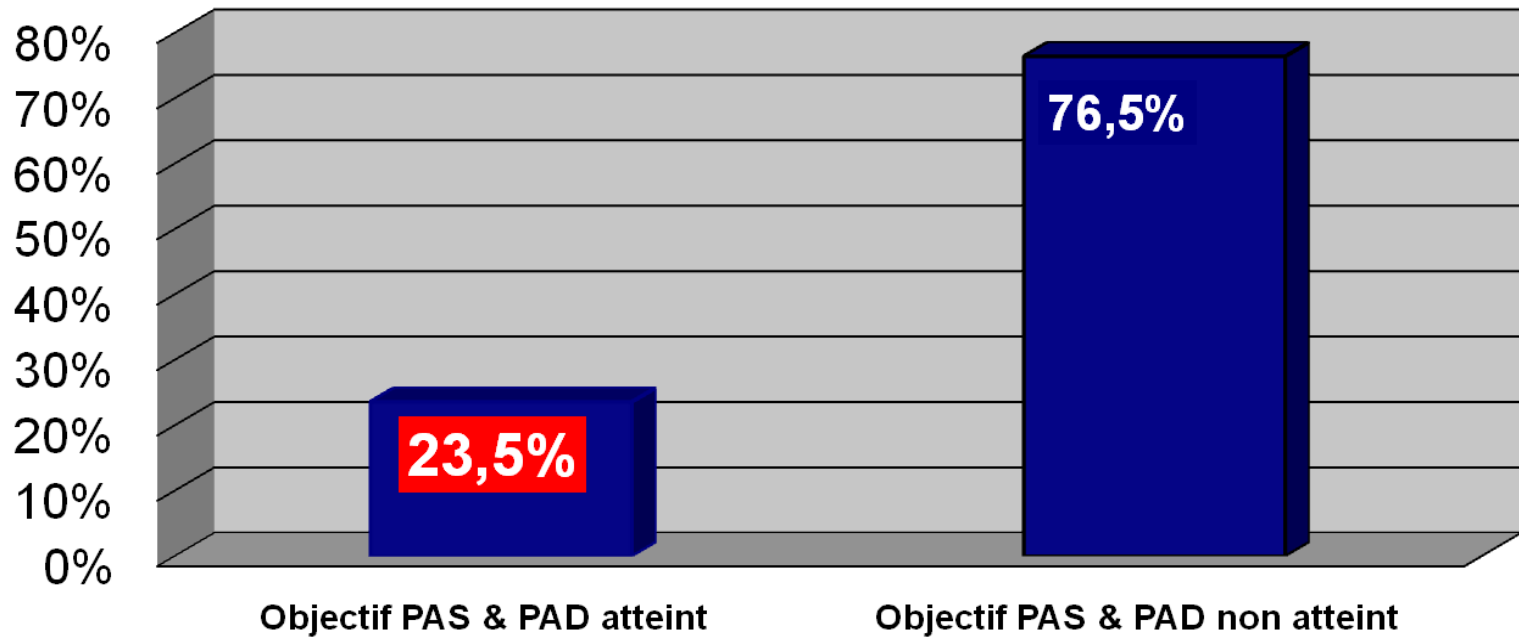
Enquête de la SAHA sur L'HTA

N:1478 personnes âgées de plus de 18 ans

- Prévalence de l'HTA 35%
- Hypertendus qui s'ignorent 52%
- Hypertendus traités 6%

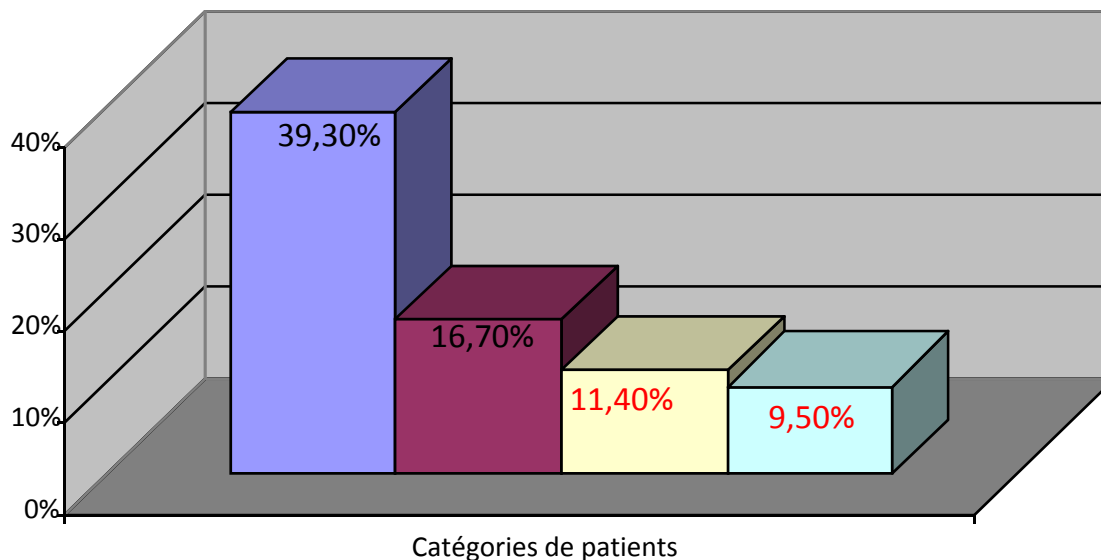
Seulement **13%**
d'entre eux sont
contrôlés!

PRÉVALENCE DE L'ATTEINTE DE LA CIBLE TENSIONNELLE CHEZ L'HYPERTENDU TRAITÉ EN AMBULATOIRE



Population: **n= 2425** TA < 140/90 mmHg. TA < 130/ 80 mmHg- sujet diabétique et/ou IR
Data sanofi-aventis 2007-

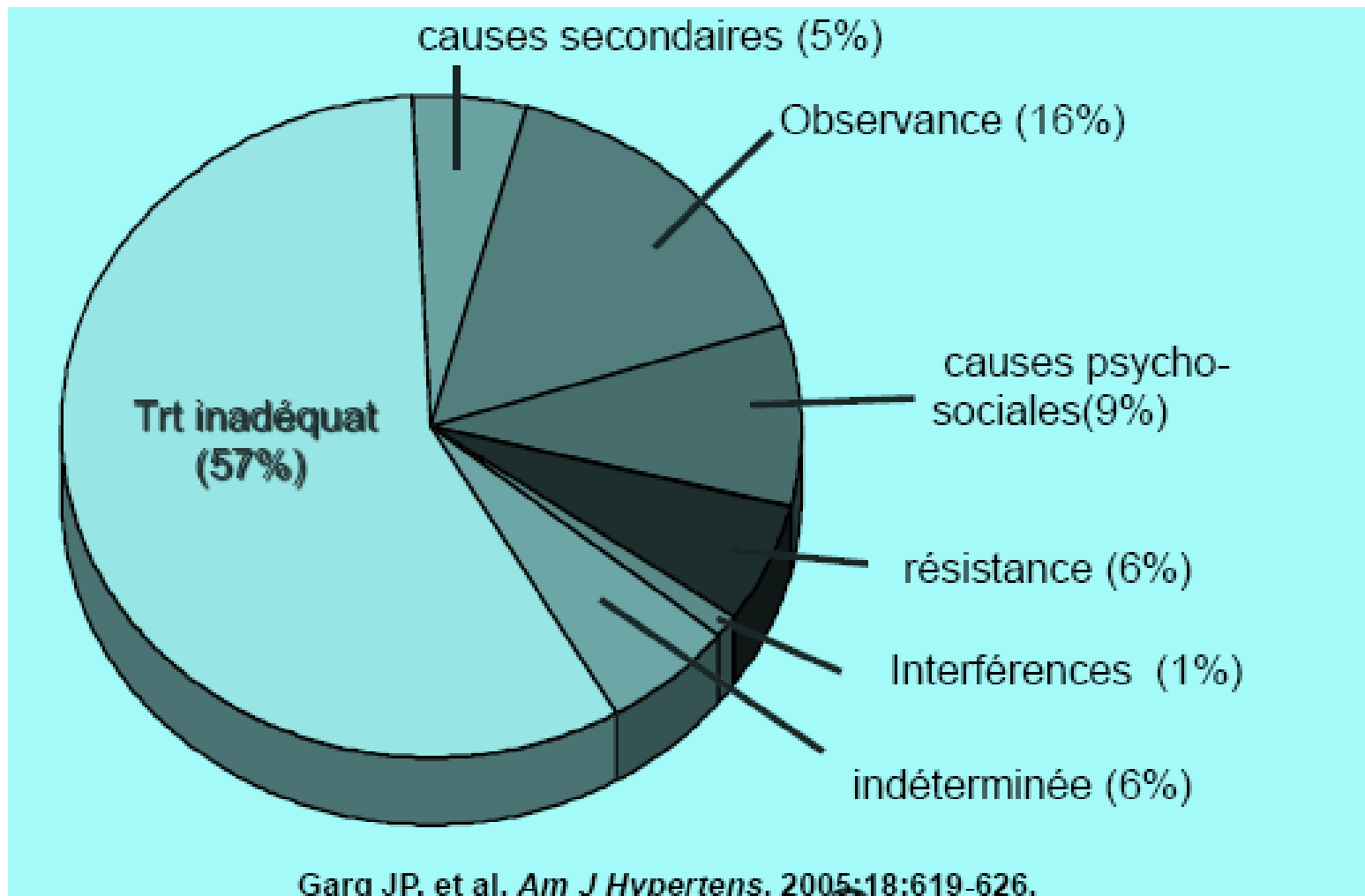
Prévalence de l'Atteinte de la Cible Tensionnelle chez l'hypertendu traité



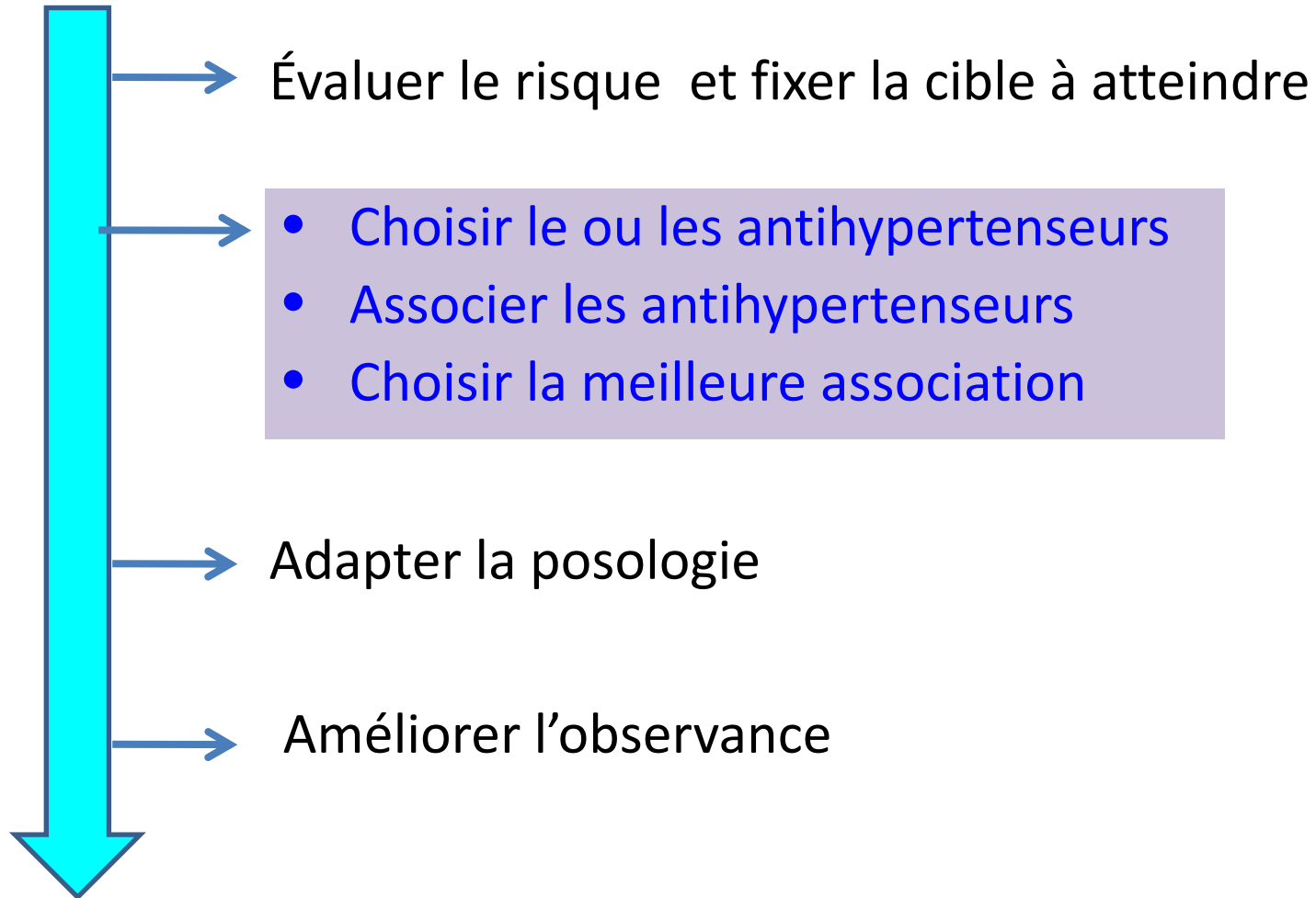
■ Diab (-) et IR (-) ■ Diab (-) et IR (+) ■ Diab (+) et IR (-) ■ Diab (+) et IR (+)

Prévalence de l'atteinte de la cible tensionnelle selon une co-morbidité associée ou non : diabète et insuffisance rénale

Causes de non atteinte de la cible tensionnelle

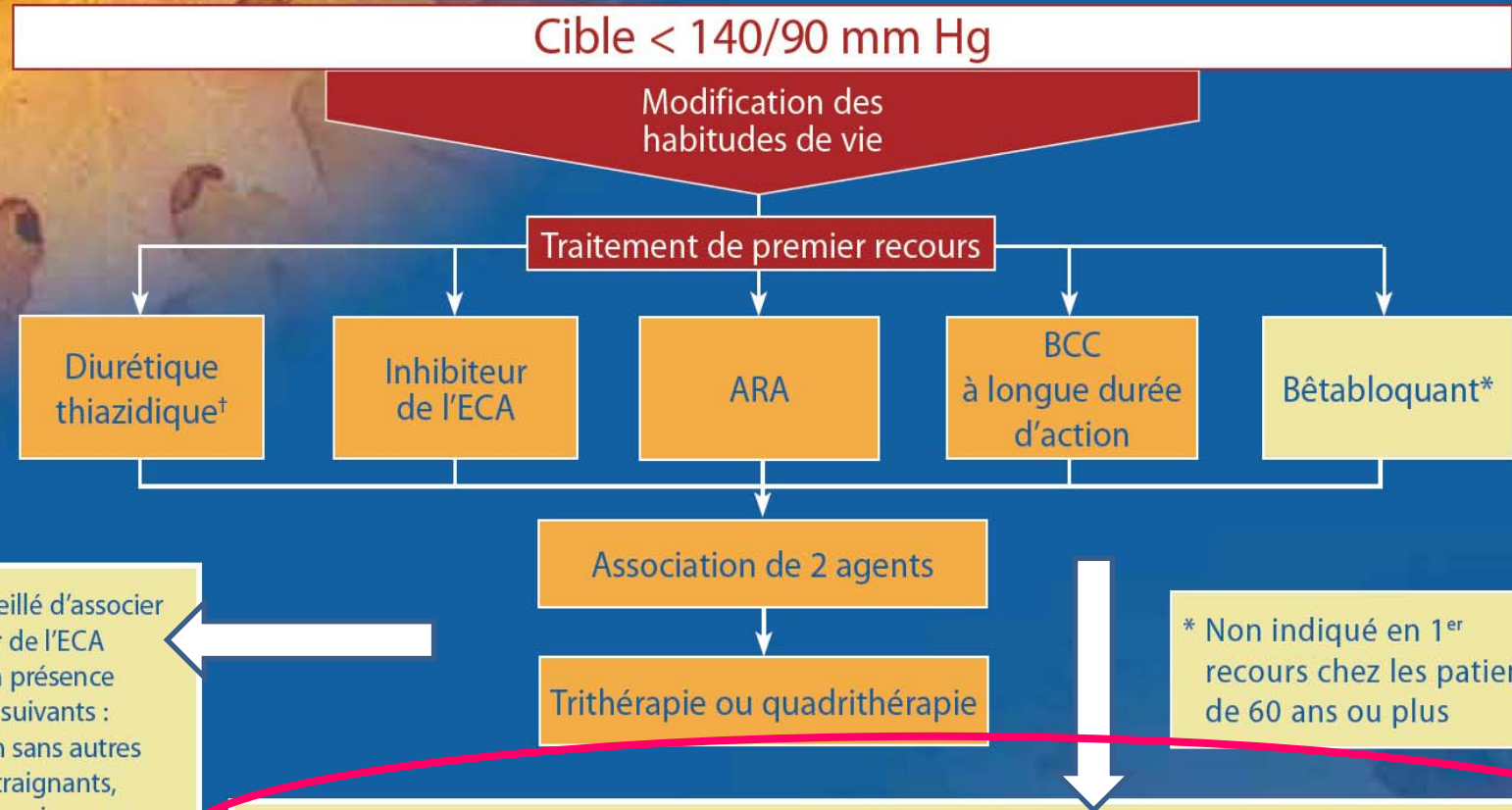


Comment arriver au bon contrôle tensionnel ?



Recommandations Canadiennes 2009

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION SYSTOLO-DIASTOLIQUE EN L'ABSENCE D'AUTRES FACTEURS CONTRAIGNANTS



Il est déconseillé d'associer un inhibiteur de l'ECA et un ARA en présence des troubles suivants : hypertension sans autres facteurs contraignants, maladie coronarienne sans insuffisance cardiaque, antécédents d'AVC, néphropathie chronique sans protéinurie ou diabète sans microalbuminurie.

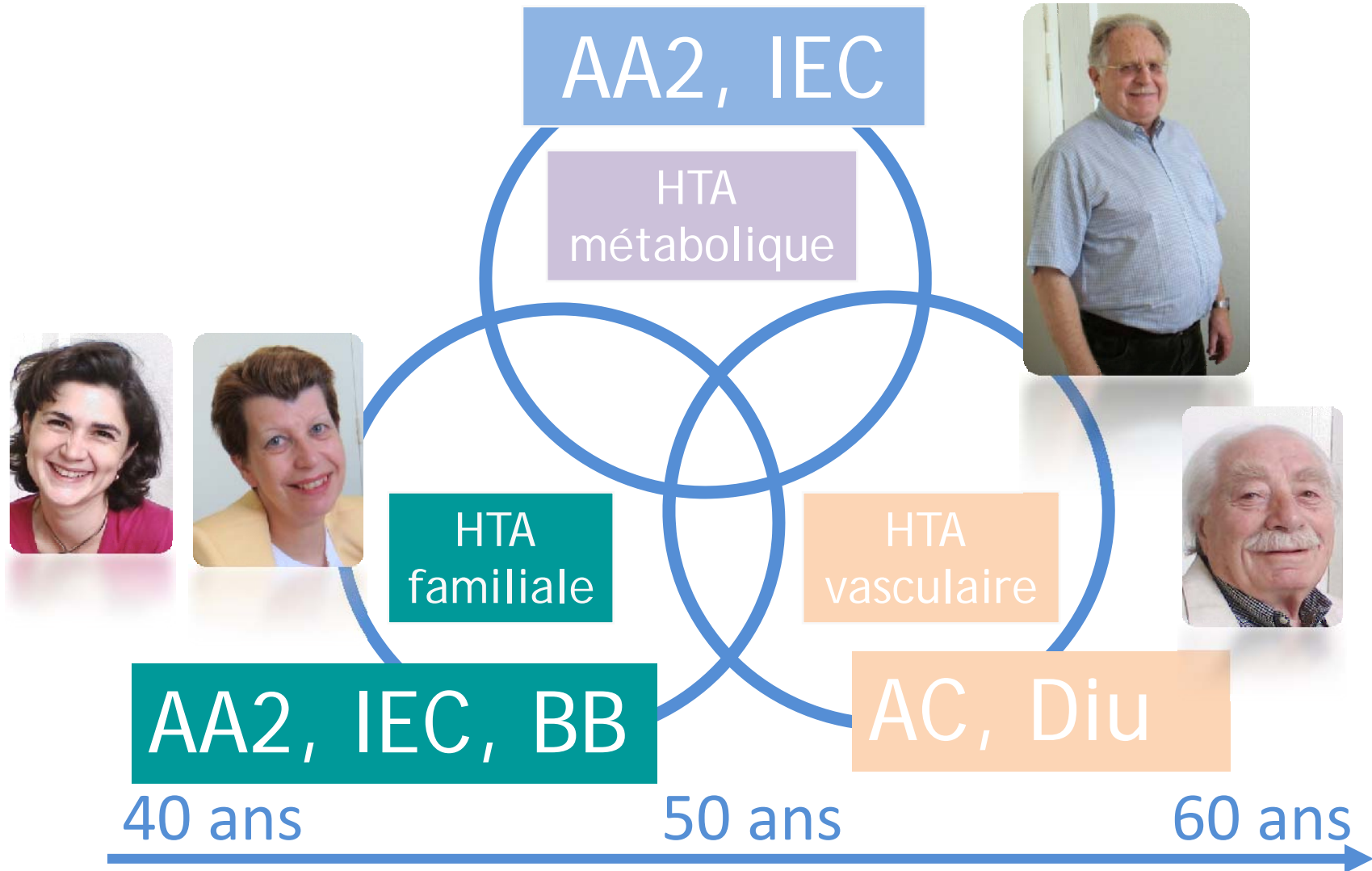
* Non indiqué en 1^{er} recours chez les patients de 60 ans ou plus

L'association de deux médicaments de première intention peut être envisagée comme traitement de premier recours si la pression artérielle dépasse les valeurs cibles de ≥ 20 mmHg dans le cas de la PAS ou de ≥ 10 mmHg dans le cas de la PAD.

Un traitement antihypertenseur doit être envisagé pour tous les patients qui répondent aux critères mentionnés ci-dessus, indépendamment de leur âge (grade B). La prudence est de mise chez les patients âgés de constitution fragile.

Choix du 1er traitement

Le choix de la classe pharmacologique initiale dépend du profil clinique du patient



Choix d'un antihypertenseur selon le contexte

Atteinte infraclinique des organes cibles

ESH/ESC 2007



HVG	IEC, AC, ARA
Athérome asymptomatique	AC, IEC
Microalbuminurie	IEC, ARA
Dysfonction rénale	IEC, ARA

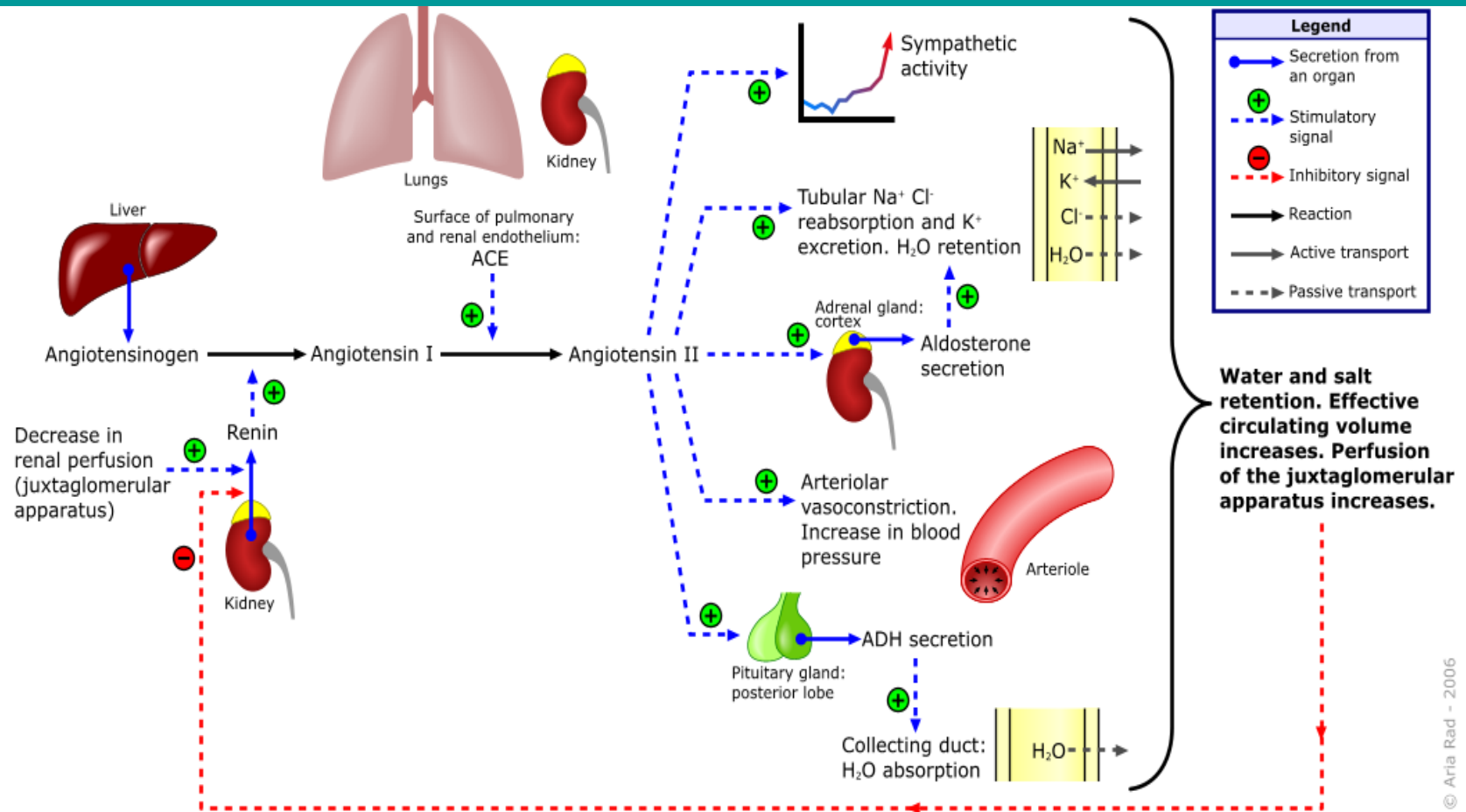
Événement clinique

Antécédent d'AVC	Tous les antihypertenseurs
Antécédent d'infarctus	BB, IEC, ARA
Angor	BB, AC
Insuffisance cardiaque	D, BB, IEC, ARA , Spironolactone
Fibrillation auriculaire	
Paroxystique	IEC, ARA
Permanente	BB, AC (non-DHP)
Insuffisance rénale/Protéinurie	IEC, ARA , Diurétiques de l'anse
Artériopathie périphérique	AC

Situations particulières

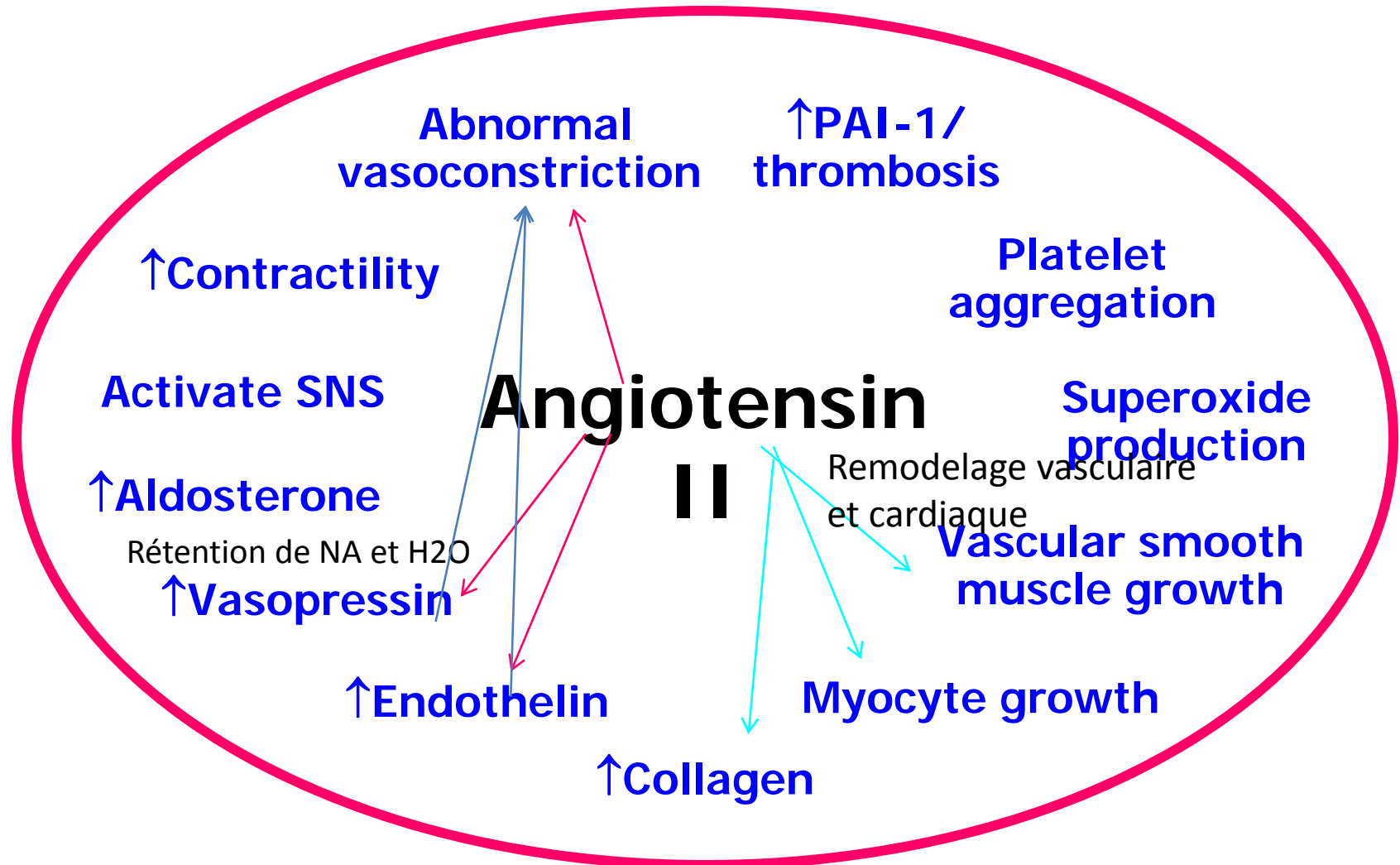
HSI (sujet âgé)	D, AC
Syndrome métabolique	IEC, ARA , AC
Diabète	IEC, ARA
Grossesse	AC, méthyldopa, BB
Sujets noirs	D, AC

Renin-angiotensin-aldosterone system



- Rôle majeur dans la régulation du système cardio-vasculaire
- Son altération participe largement à la physiopathologie de l'HTA, l'Insuffisance rénale et l'Insuffisance cardiaque

Effets physiopathologiques de l'Angiotensine II



Effects of Angiotensin II at AT₁ and AT₂ Receptors

AT₁

Blocked by ARBs

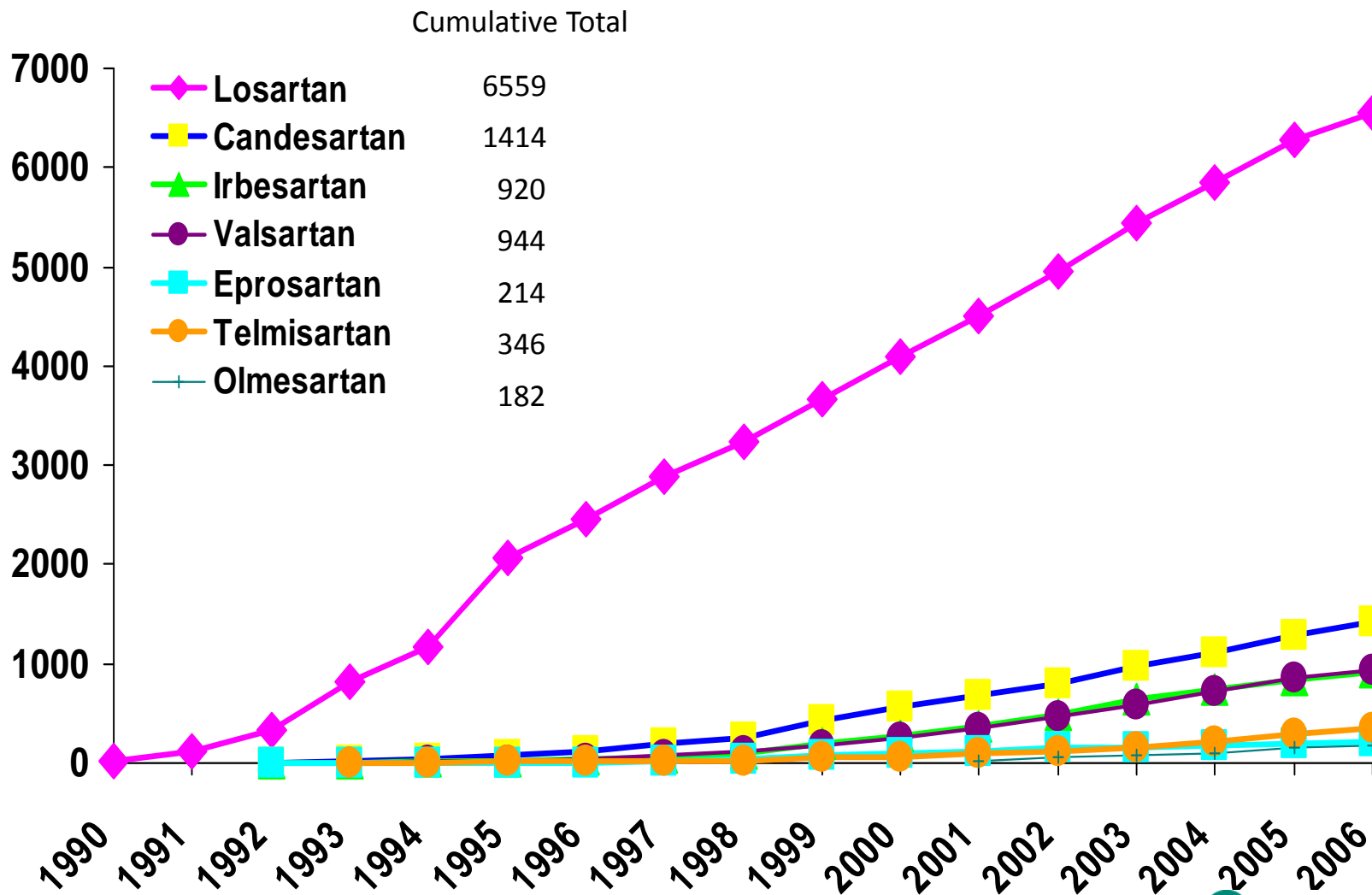
- Vasoconstriction
- Aldosterone release
- Oxidative stress
- Vasopressin release
- SNS activation
- Inhibits renin release
- Renal Na⁺ and H₂O reabsorption
- Cell growth and proliferation

AT₂

- Vasodilation
- Antiproliferation
- Apoptosis
- Antidiuresis/antinatriuresis
- Bradykinin production
- NO release

EVIDENCE

All Antagonist Scientific/Clinical Publications



*Current Contents Database Updated 8/06

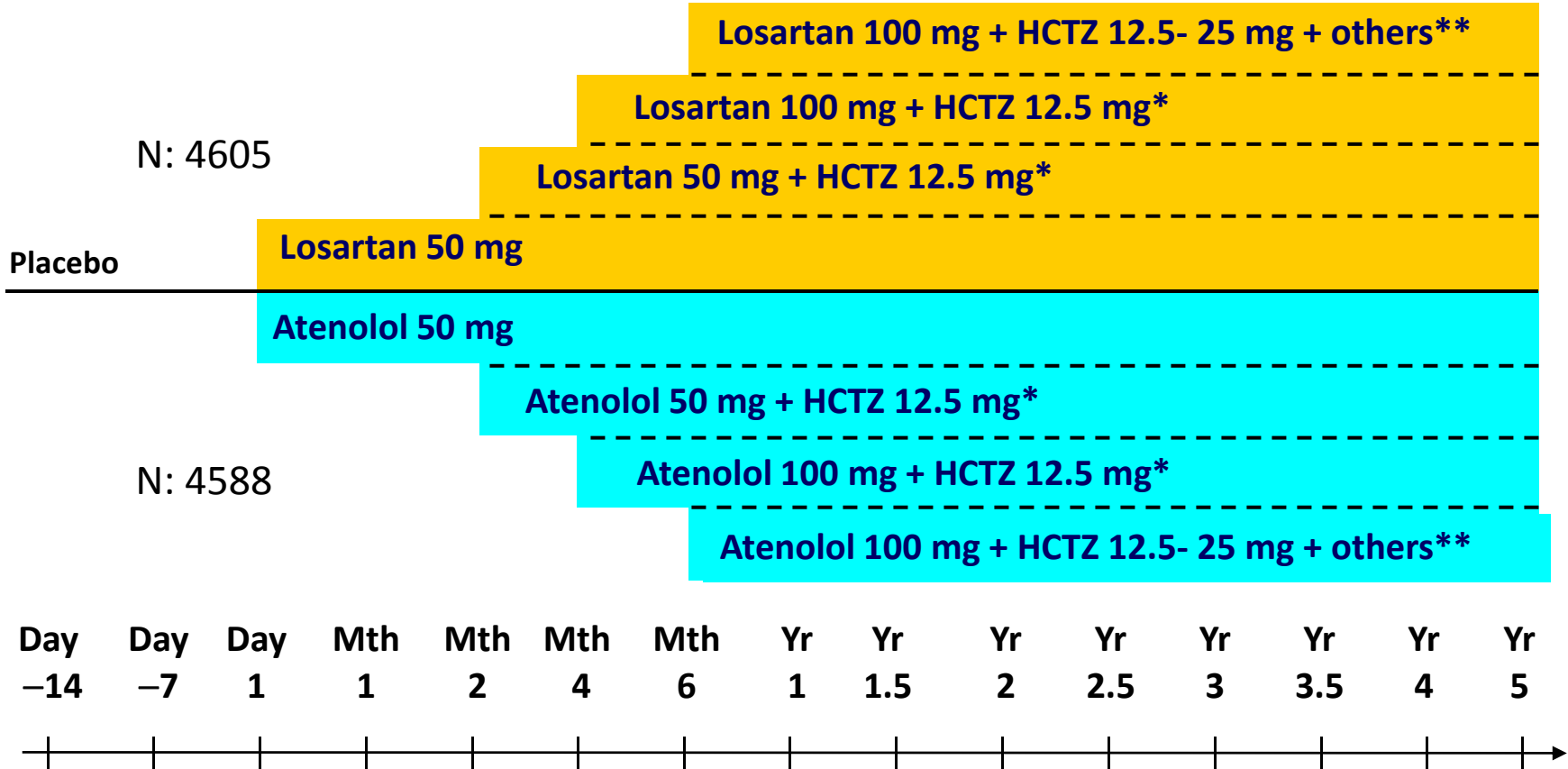




Design/Dosing Titration

N patients: 9193, HTA (PAS moy 174.4mmHg- PAD moy 97.8) +HVG

* Titration to target blood pressure: <140/90 mmHg



* Titration encouraged if SiDBP \geq 90 mmHg or SiSBP \geq 140 mmHg but was mandatory if SiBP \geq 160 / 95 mmHg

**Other antihypertensives excluding ACEIs, All antagonists, beta blockers

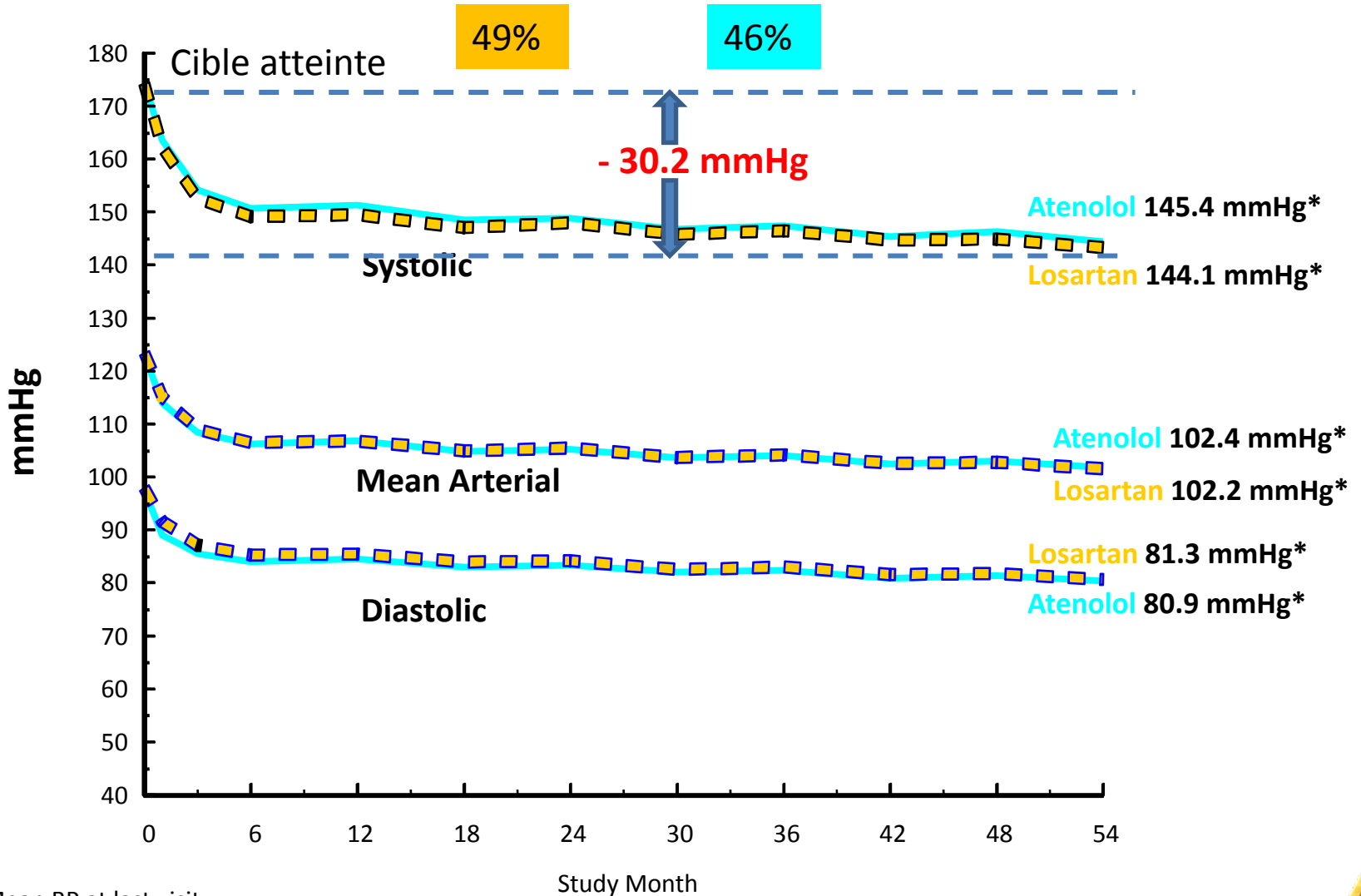
HCTZ=hydrochlorothiazide, SiDBP= sitting diastolic blood pressure, SiSBP=sitting systolic blood pressure

Dahlöf B et al *Am J Hypertens* 1997;10:705-713.





Comparable Blood-Pressure Reductions



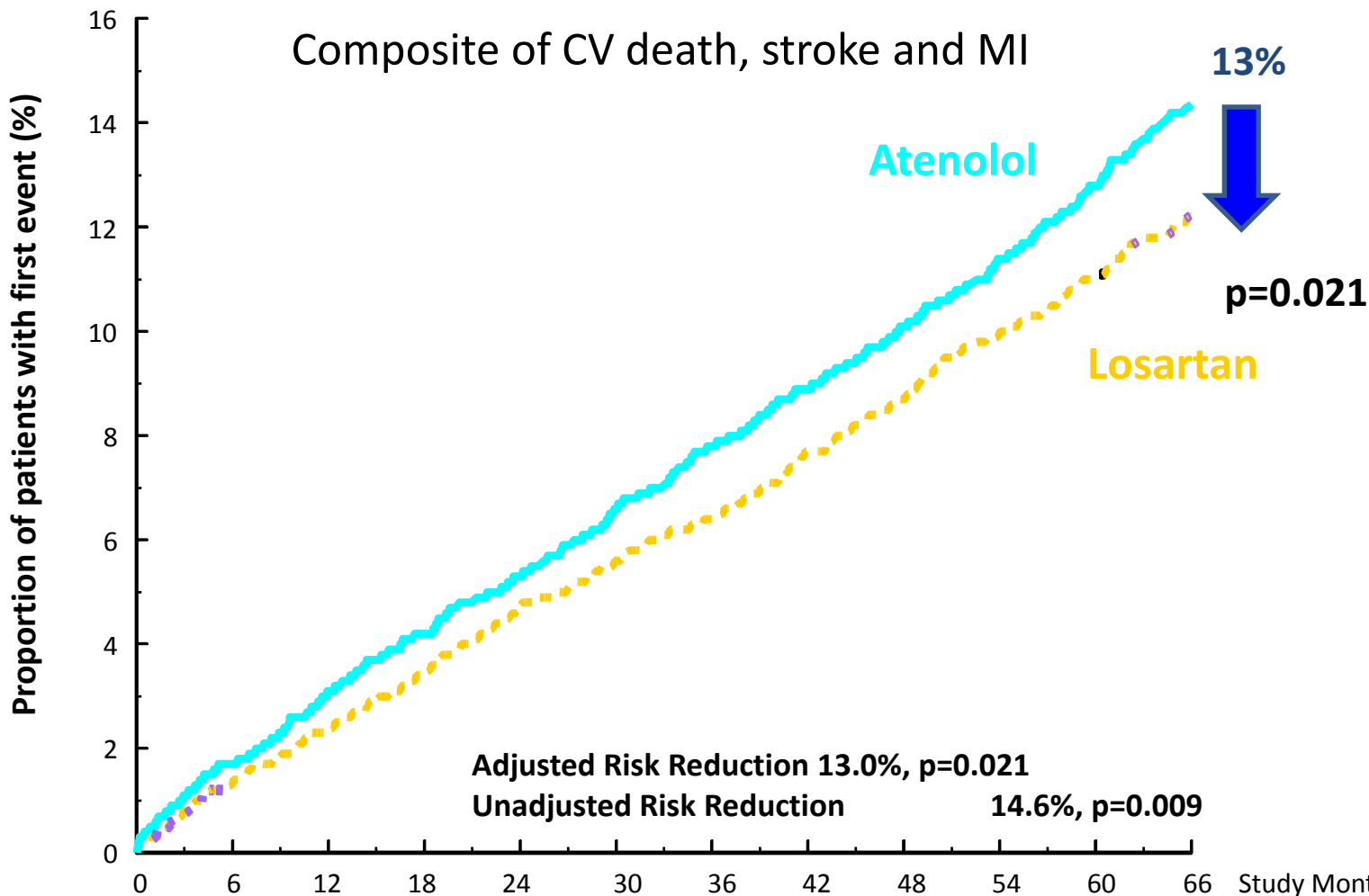
* Mean BP at last visit

Dahlöf B et al *Lancet* 2002;359:995-1003.



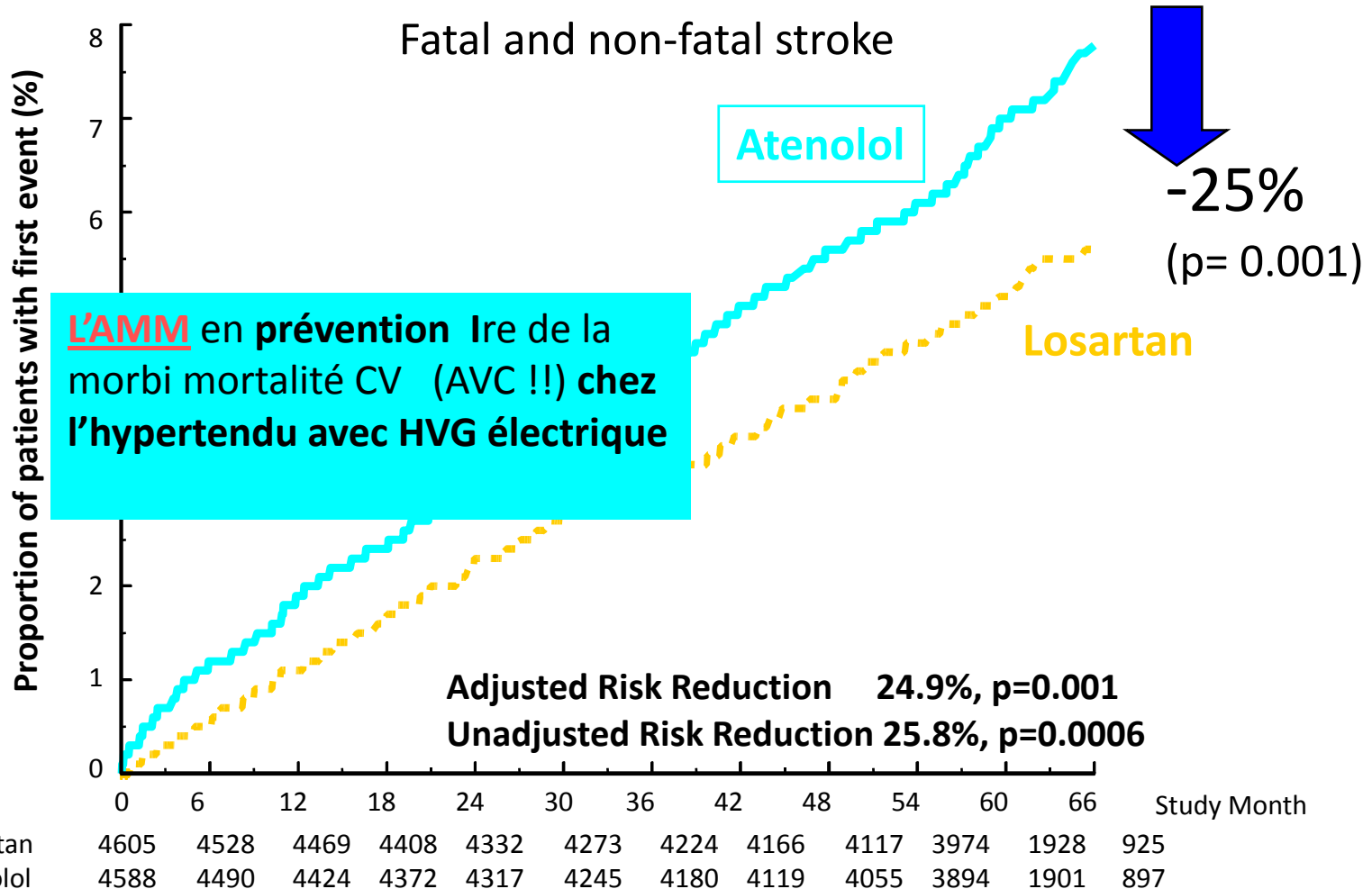


Primary Composite Endpoint



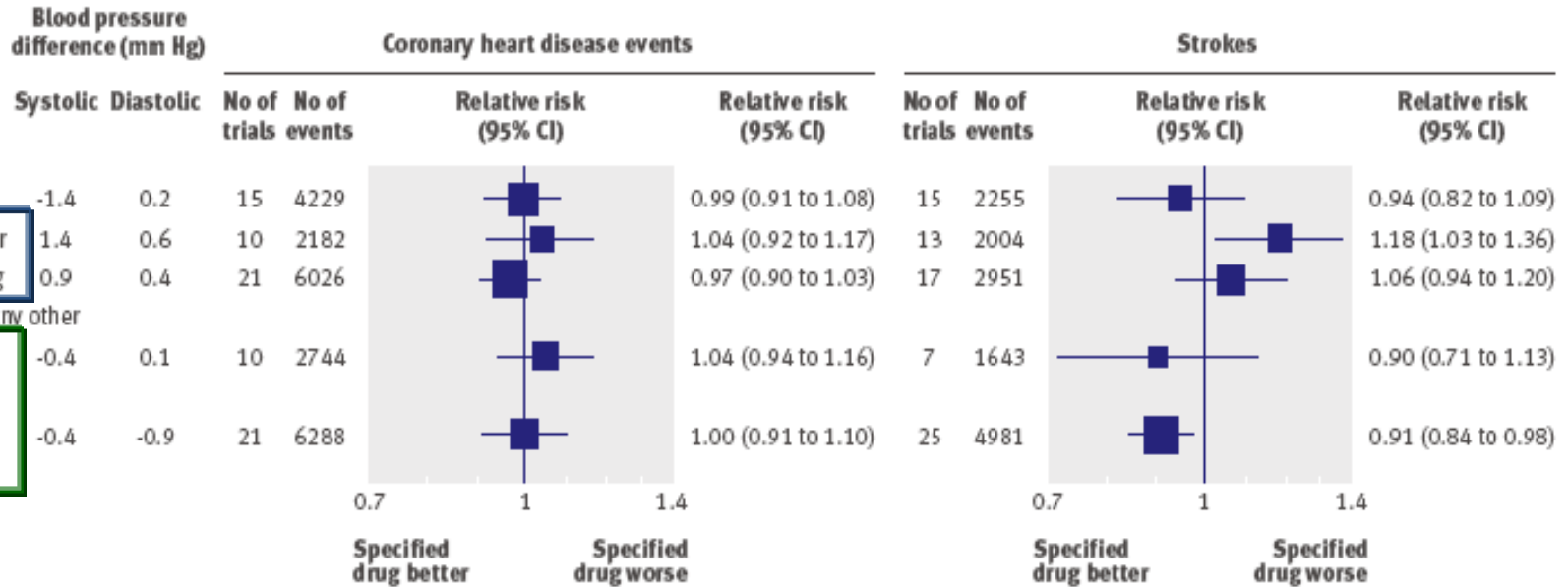
Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	Study Month
Losartan		4605	4524	4460	4392	4312	4247	4189	4112	4047	3897	1889	901	
Atenolol		4588	4494	4414	4349	4289	4205	4135	4066	3992	3821	1854	876	





Prospective meta-analysis of 147 randomised trials in the prevention of cardiovascular disease

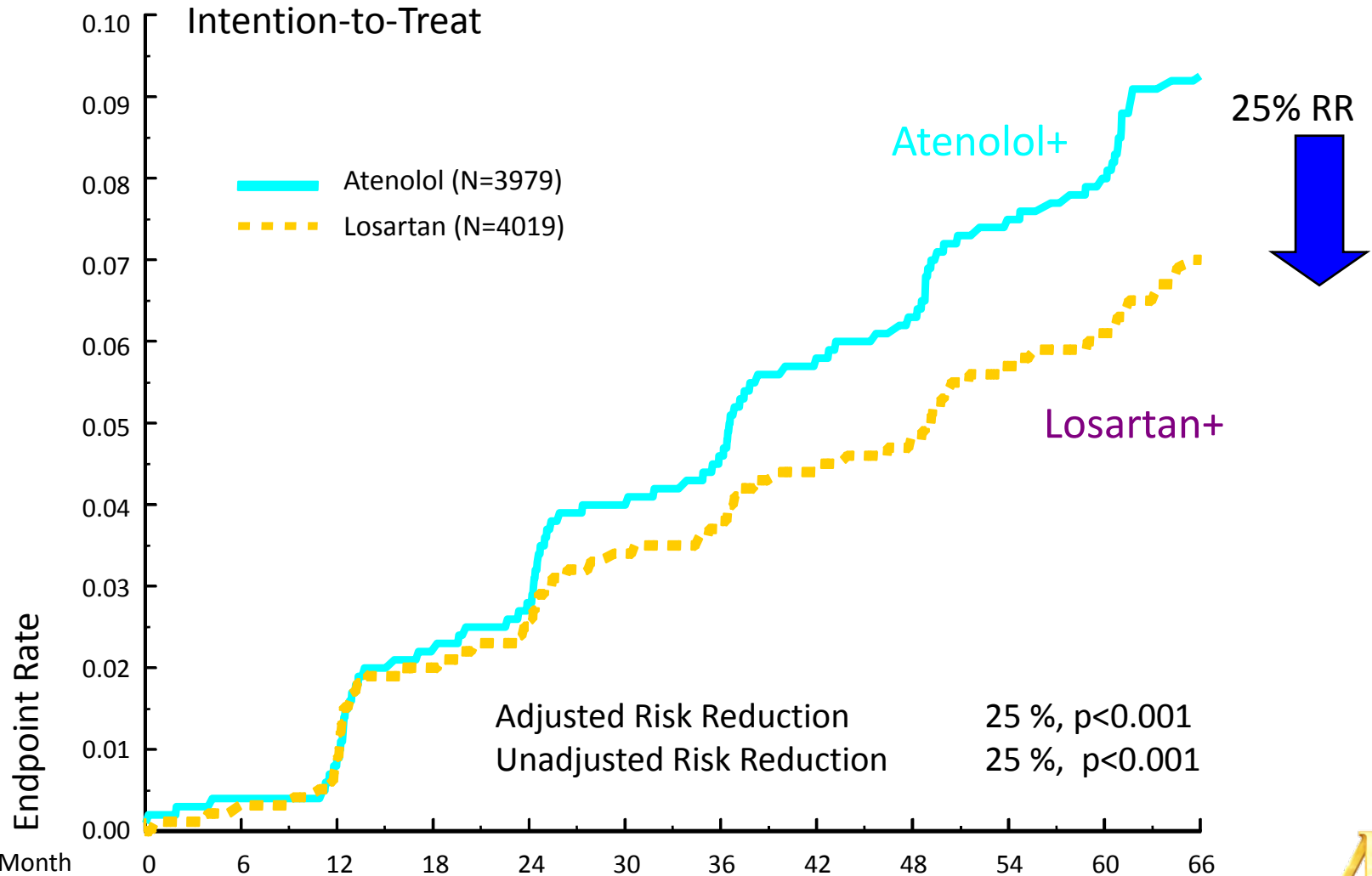
N: 958 000 patients



Les antagonistes calciques et les AA2 sont plus efficaces que les Bêtabloquants pour la prévention des AVC.



New-Onset Diabetes

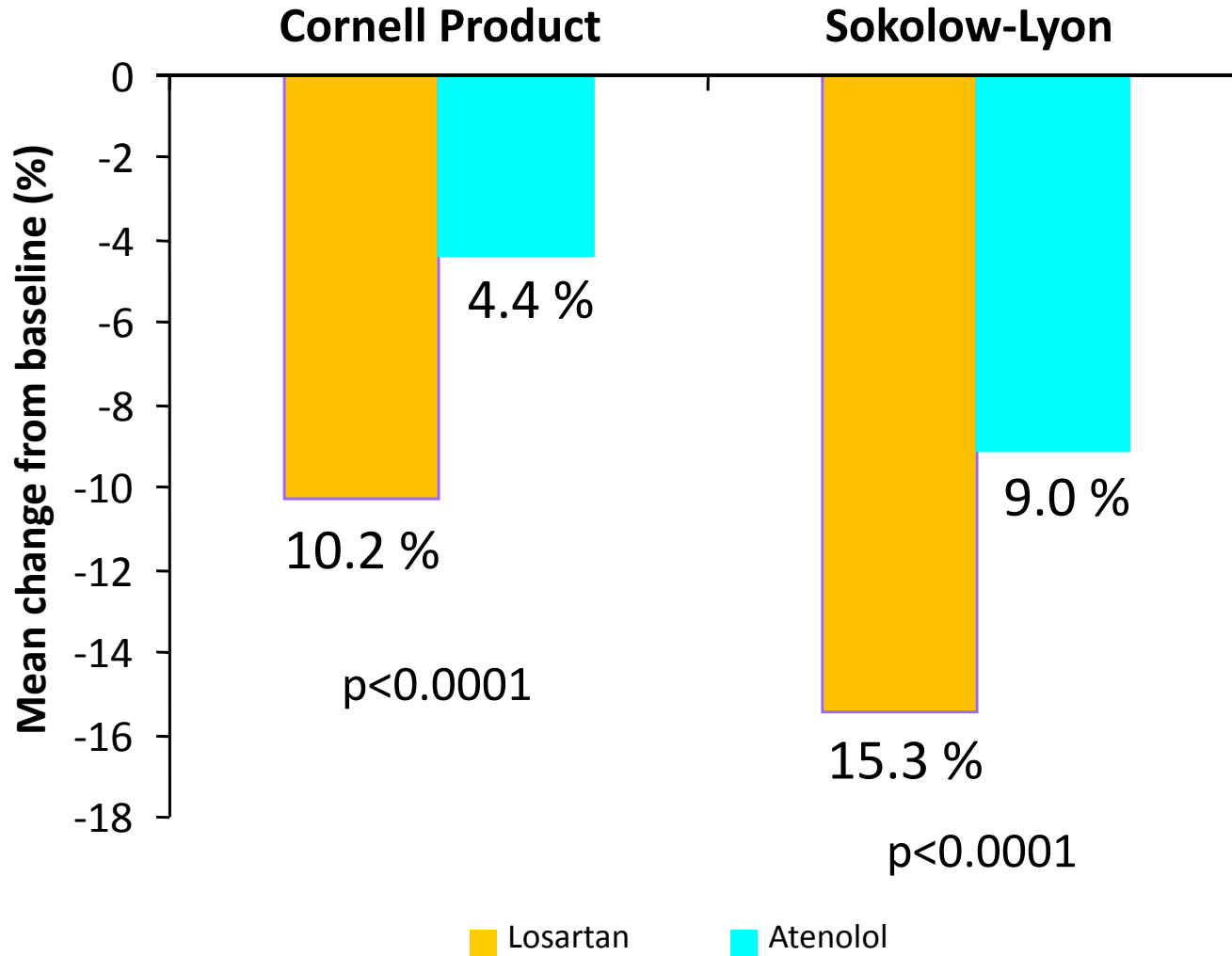


B. Dahlöf at the American College of Cardiology, Atlanta, GA, March 17-20, 2002.



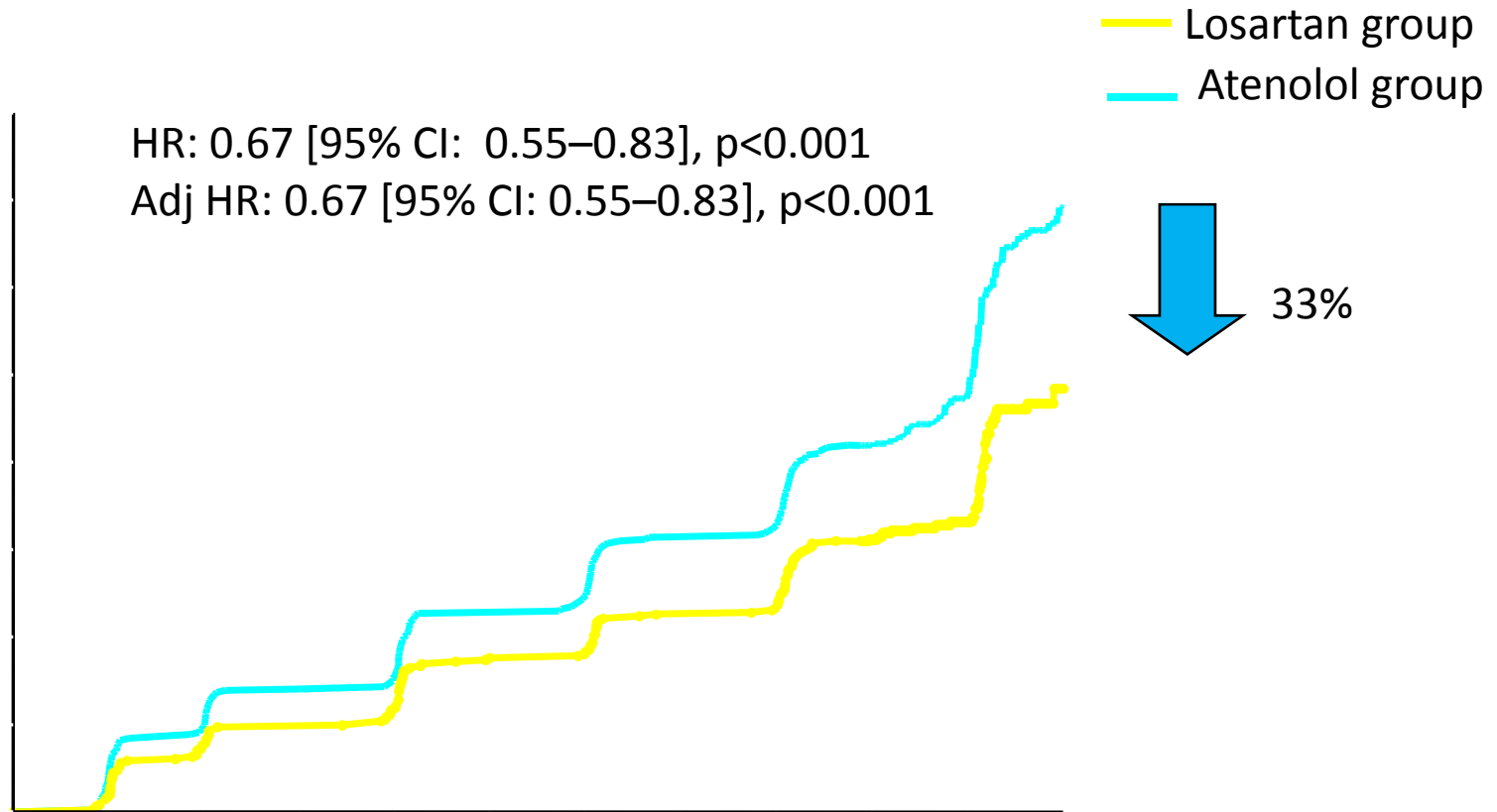
Change from Baseline in LVH Regression

Régression de l'HVG est indépendante de l'effet hypotenseur





Losartan Significantly Reduced the Risk of New-Onset AF by 33%



HR = hazard ratio; CI = confidence interval

Adapted from Wachtell et al *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.



Etude RENAAL

Réduction des Critères d'Évaluation du DNID par le Losartan, Antagoniste de l'Angiotensine II

Etude multicentrique, en double insu, randomisée, contrôlée contre placebo, mise en place pour évaluer les effets du losartan sur la protection rénale chez des patients avec **un diabète de type 2 et une atteinte rénale, hypertendus ou non** (sans égards à ses effets sur l'hypertension)

N=1513 Patients ; H et F de 31 à 70ans; 250 Centres; 28 pays

Critère primaire de jugement Losartan, comparé au placebo, augmenterait le délai de survenue d'un de ces 3 évènements d'un critère composite: : Taux de créatinine sg X 2
Insuffisance Rénale Terminale
Décès

Critères secondaires:

Diminution de la morbimortalité CV

Ralentissement de l'évolution de la Mie Rénale

Réduction de la protéinurie

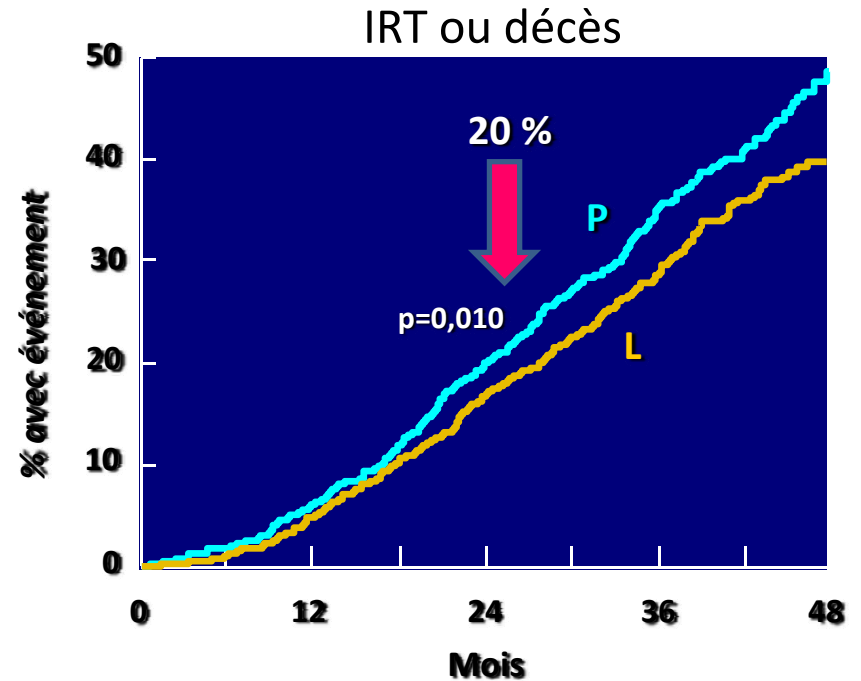
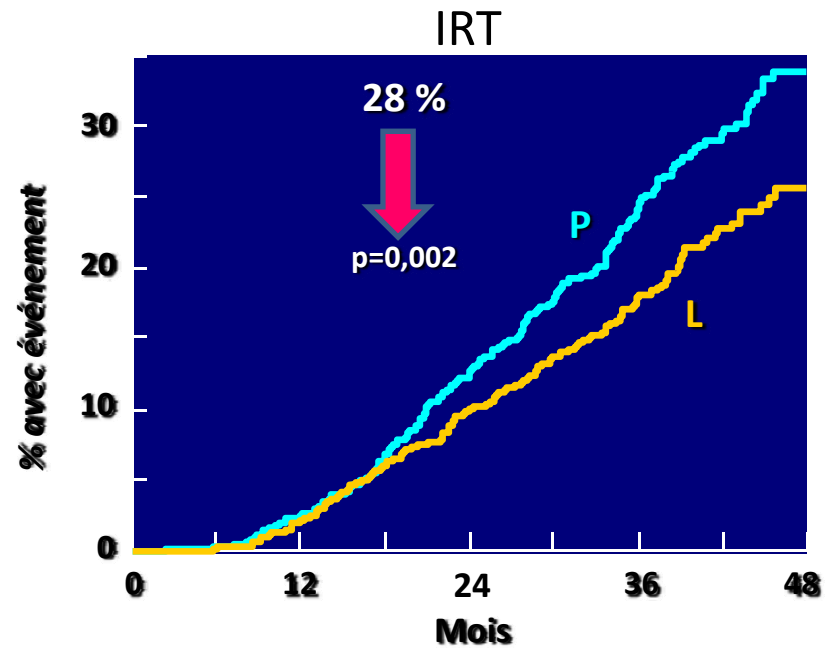
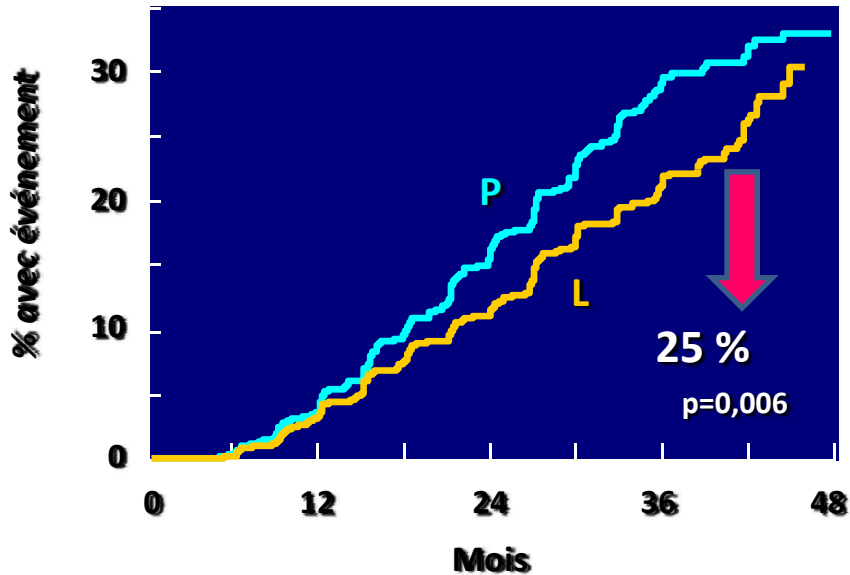
Sûreté et tolérabilité du Losartan

Brenner BM et col. *J Renin-Angio-Aldo System* 2000 ; 1(4):328-335

Etude RENAAL

Composants du critère d'évaluation combiné

Doublement de la créatininémie



Etude RENAAL

Etude de protection rénale avec le losartan

Les résultats de l'étude RENAAL montrent que le losartan :

- a une excellente tolérance

- a prouvé une protection rénale ainsi qu'un effet cardio-protecteur



risque d'IRT de 28 %

risque d'hospitalisation pour insuf. Cardiaque de 32 %

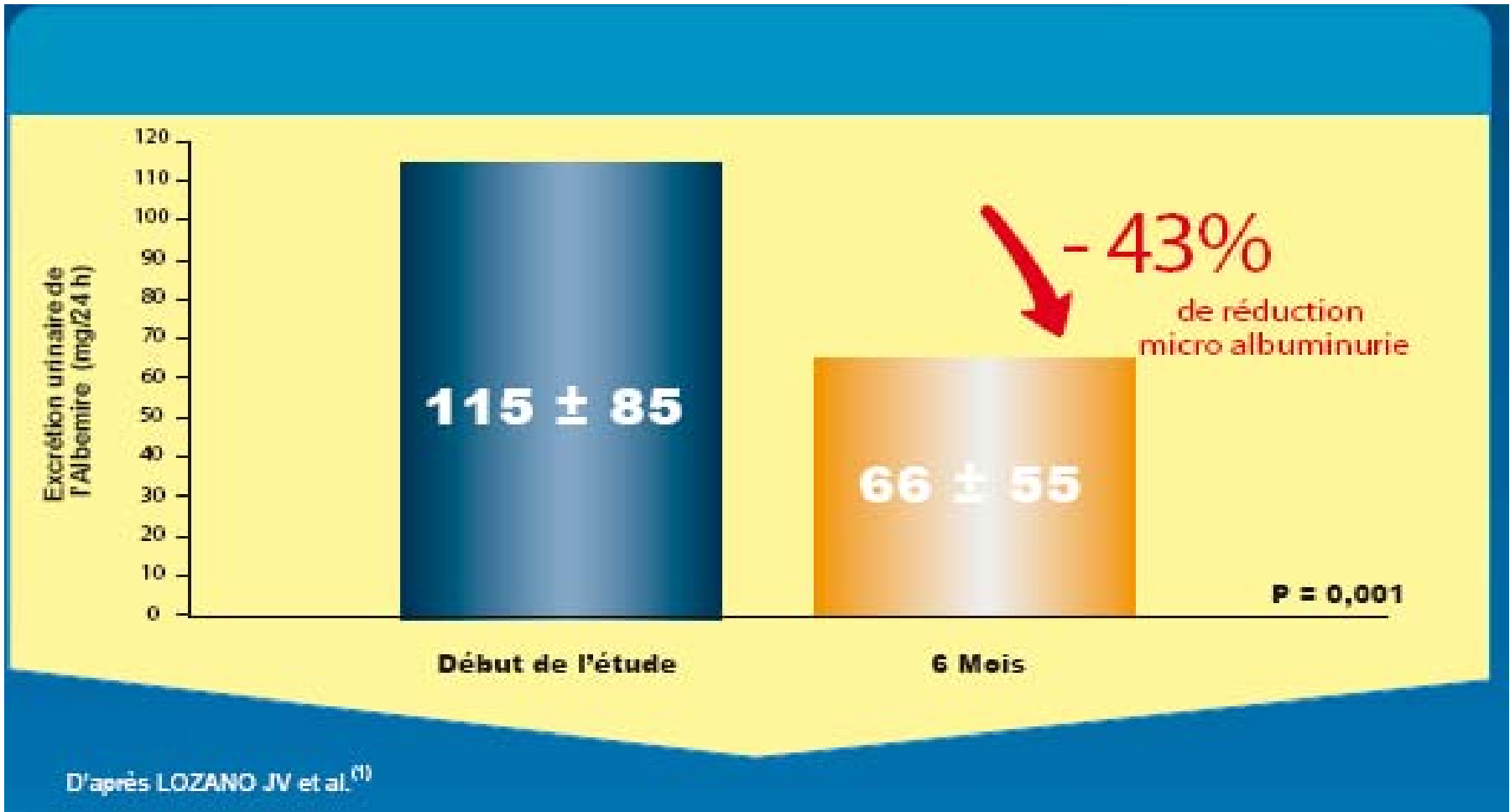
protéinurie de 35 %

- Permet des économies substantielles

Etude LOZANO JV et al

- Etude ouverte, prospective, multicentrique d'une durée de **6 mois**
- **Population: 422 patients avec diabète T2, HTA** (PAS en position assise ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg) **et microalbuminurie** (EUA: 30-300 mg/jour)
- **Méthodologie de l'étude:**
 - Après 2 sem. de run in, les patients sont mis sous **losartan 50 mg une fois /j**
Si la PA n'atteignait pas les valeurs cibles ($< 140/90$ mmHg) après 4 sem., **la dose du losartan était doublée.**
 - En l'absence de contrôle de la PA, l'association **losartan 50 mg/j + HCTZ 12,5 mg/j** était alors administrée
 - Les paramètres suivants (PA, EUA, HbA1c et autres paramètres de la fonction rénale) **étaient évalués au début du traitement puis aux semaines 12 et 24**

Résultats



- Cette étude a démontré l'efficacité du losartan dans la réduction de la micro albuminurie chez des patients avec un diabète T2 et HTA.
- **La micro albuminurie est revenue à la normale chez 25% des patients.**

Treatment Guidelines Support Combination Therapy

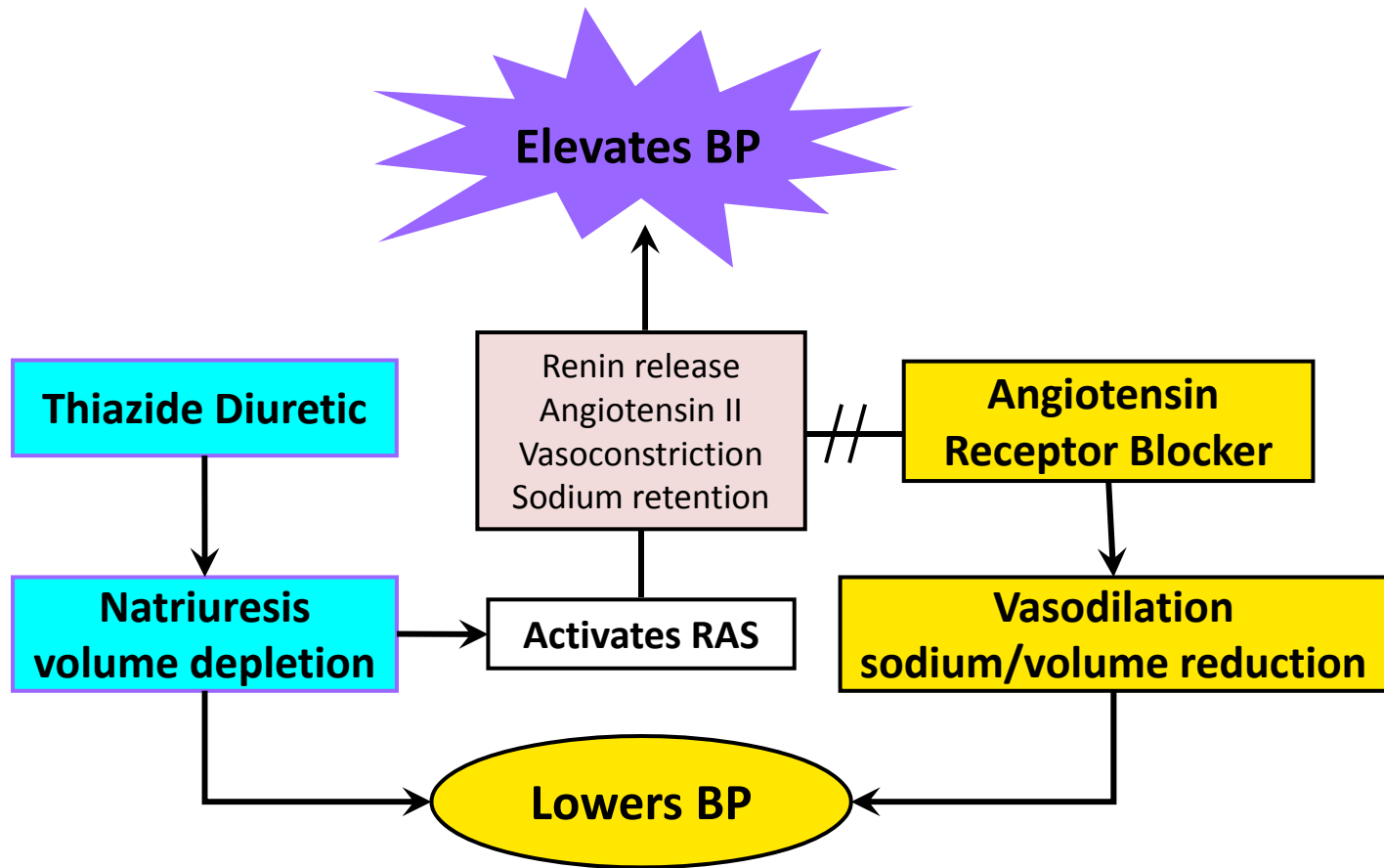
ESH/ESC

- L'Utilisation de plus d'un agent est nécessaire pour atteindre l'objectif tensionnel chez la majorité des patients
- **La combinaison de 2 médicaments à faible dose doit être préférée comme traitement de première intention quand la tension initiale est de grade 2 ou 3 ou que le RCV est très élevé**
- Les associations fixes peuvent simplifier le programme de traitement

JNC 7

- L'association de **2 antihypertenseurs** est à envisager de 1ère intention si la **PAS \geq à 20 mmHg** ou la **PAD \geq à 10 mmHg** par rapport aux valeurs cibles soit en prescriptions distinctes ou en associations fixes
- **L'initiation de la thérapie avec plus d'une drogue accroît la probabilité d'atteindre la cible dans un temps plus opportun**

L'association ARA II/HCTZ : approche rationnelle pour un meilleur traitement



ARB=angiotensin II receptor blocker

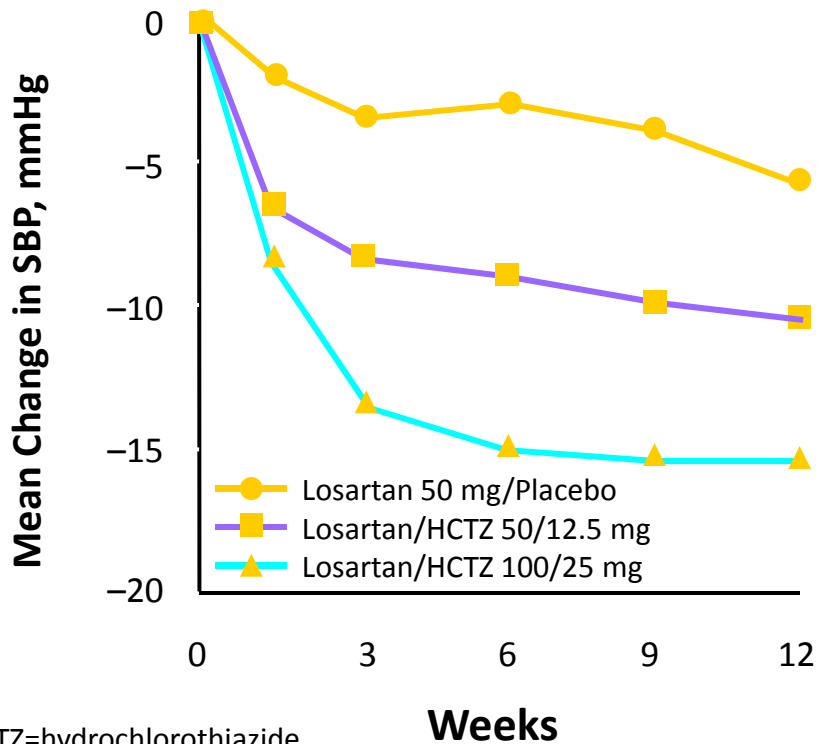
RAS=renin-angiotensin system.

Adapted from Nash DT. *South Med J.* 2007;100(4):386–392.

L'association Losartan/HCTZ améliore le contrôle des chiffres tensionnels

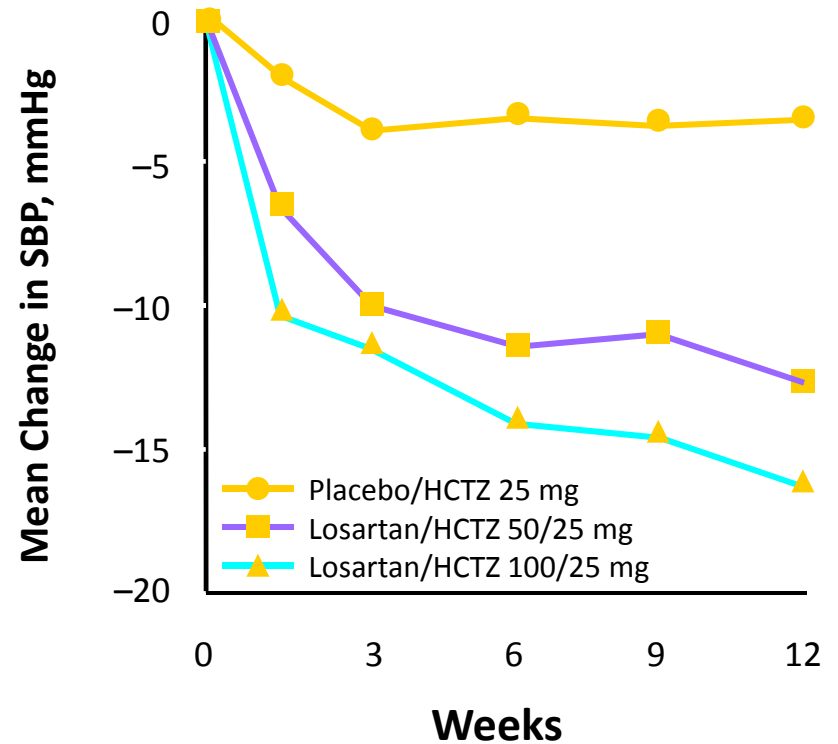
Study 1

Patients avec HTA modérée non contrôlés avec Losartan 50 mg



Study 2

Patients non contrôlés avec HCTZ 25 mg seul

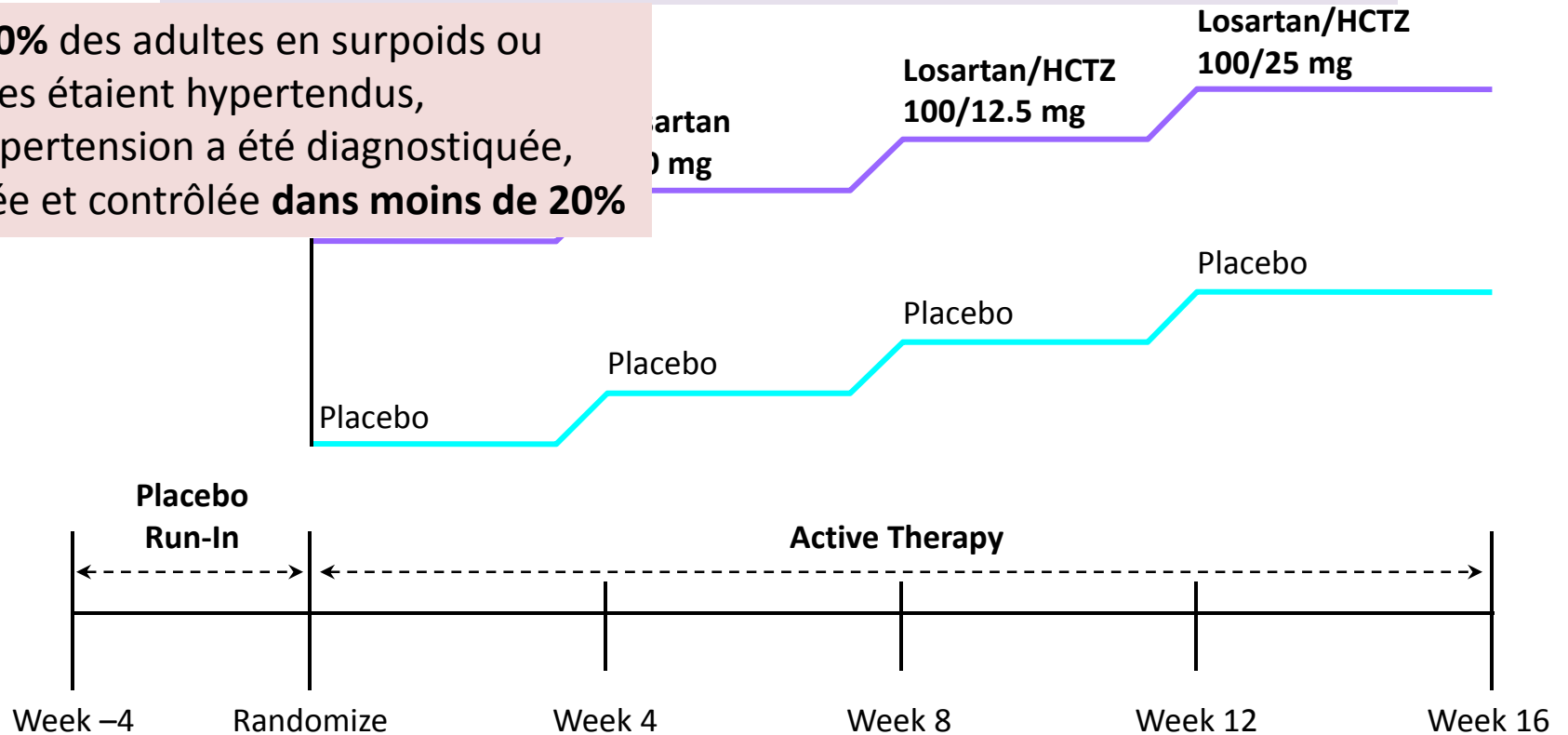


HCTZ=hydrochlorothiazide.

Evaluation des effets du losartan / HCTZ chez les hypertendus obèses

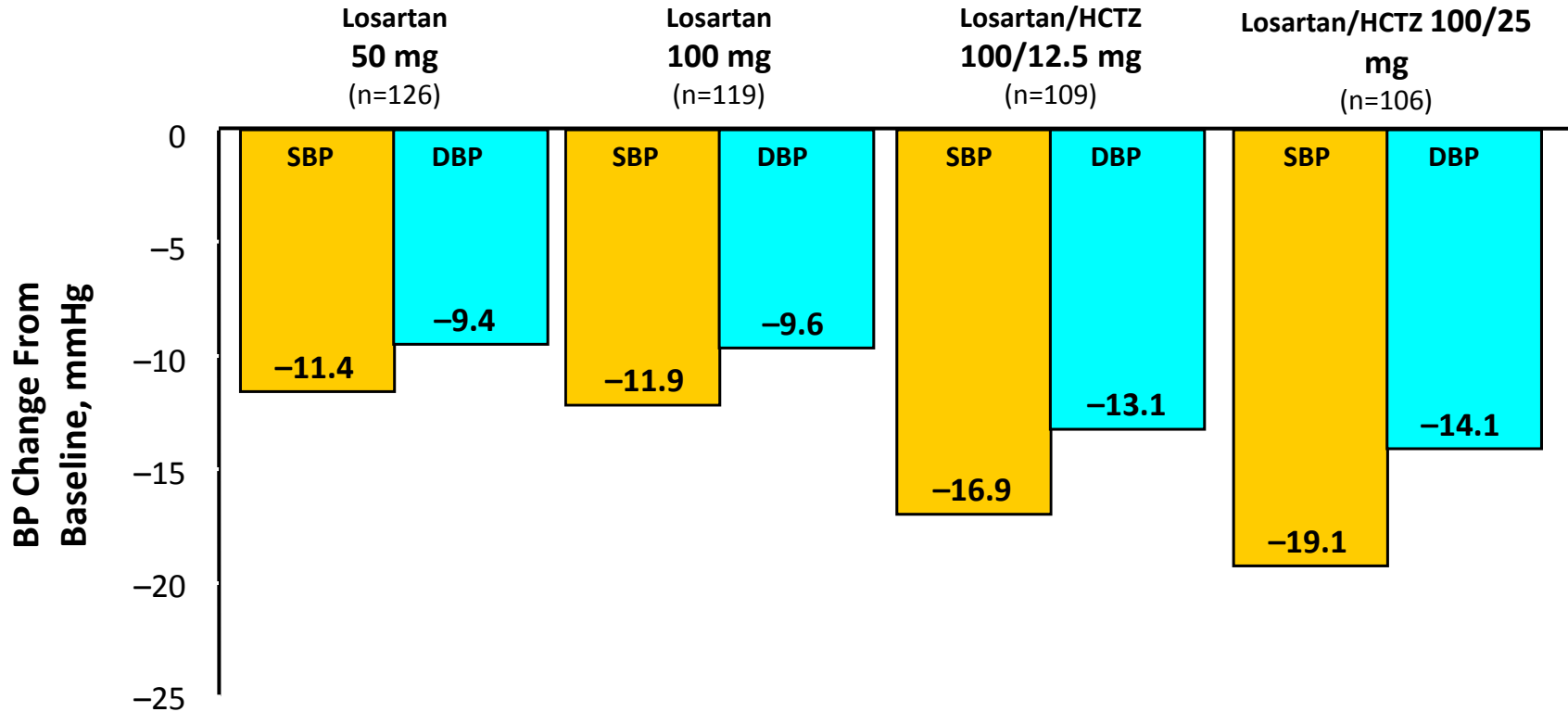
“The Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness”

- $\geq 60\%$ des adultes en surpoids ou obèses étaient hypertendus,
- l'hypertension a été diagnostiquée, traitée et contrôlée **dans moins de 20%**



Patients with sitting SBP >180 mmHg and/or sitting DBP >115 mmHg (sitting DBP >110 mmHg after week 8) discontinued from the study.

Des réductions importantes de la PA avec le losartan / HCTZ chez les patients obèses

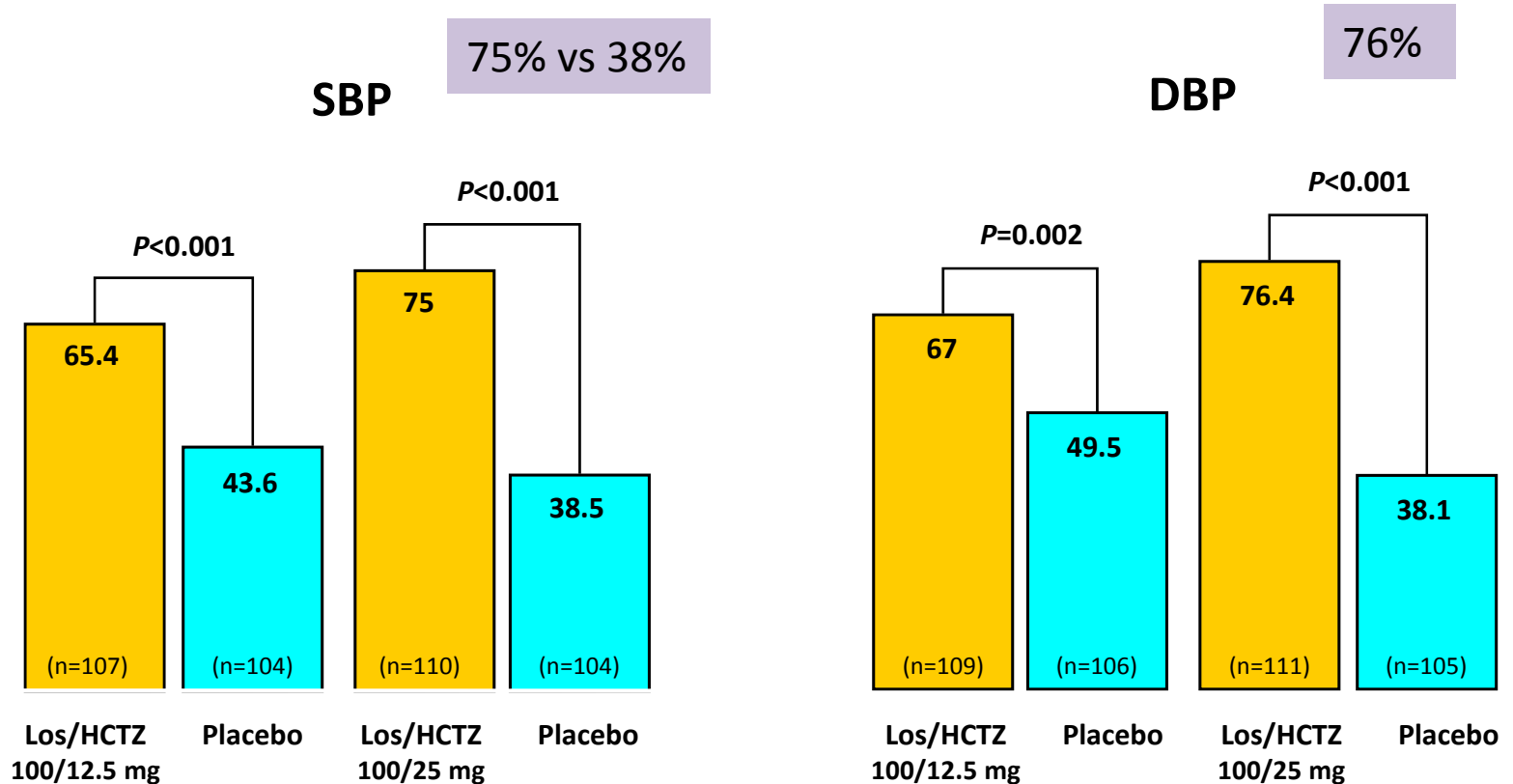


Losartan initiated at 50 mg once daily and force titrated to 100 mg once daily, losartan/HCTZ 100/12.5 mg, and losartan/HCTZ 100/25 mg. Please see full prescribing information for recommended titration.

All changes were statistically significant vs baseline ($P < 0.001$).

In a Post Hoc Analysis

Les patients obèses ont atteint l'objectif tensionnel avec Losartan/HCTZ



Ref

Losartan initiated at 50 mg once daily and force titrated to 100 mg once daily, losartan/HCTZ 100/12.5 mg, and losartan/HCTZ 100/25 mg. Please see full prescribing information for recommended titration.

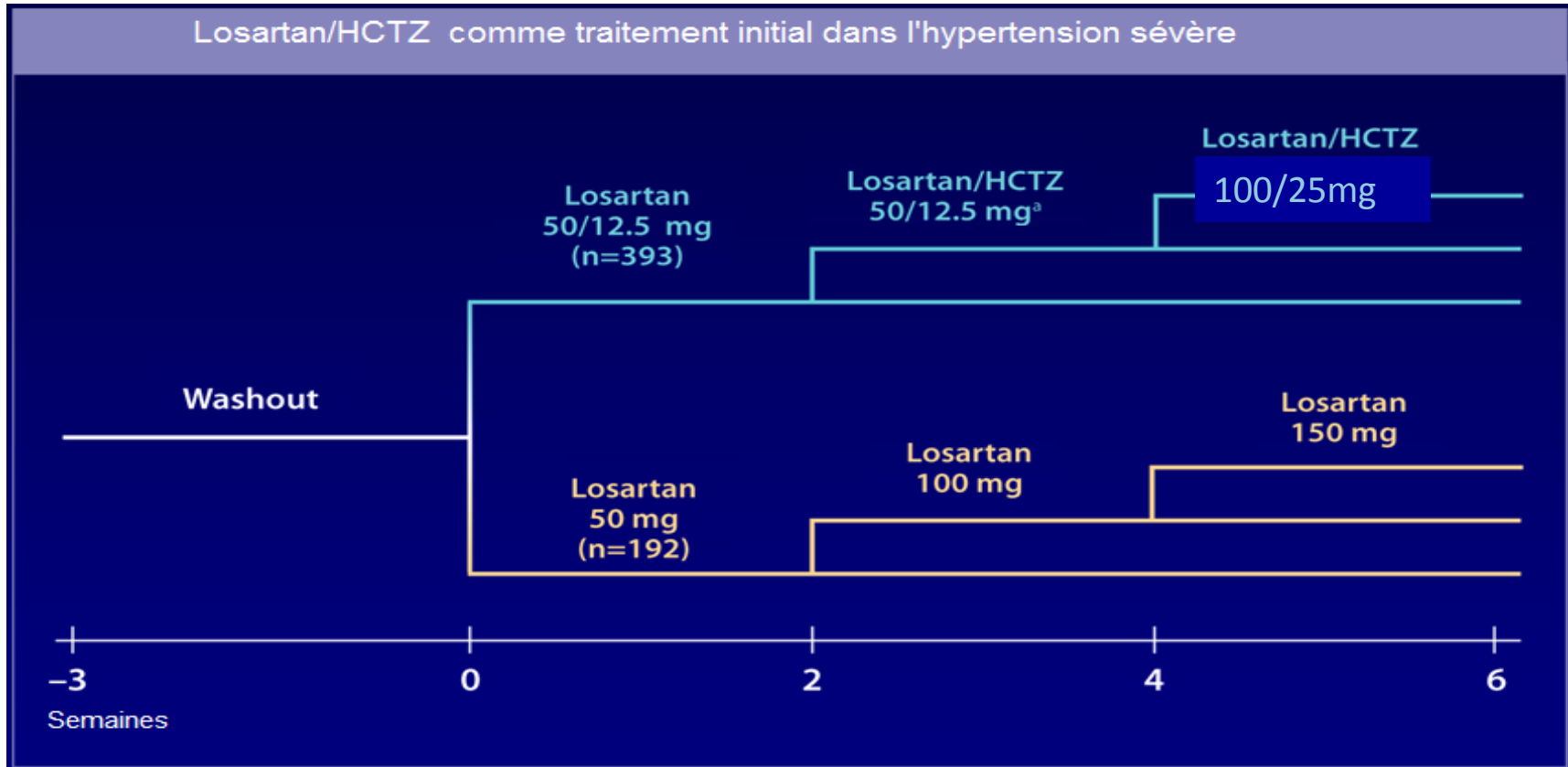
Amélioration du contrôle de la PA par Losartan/HCTZ au cours d'une HTA sévère

Losartan/HCTZ comme thérapie initiale dans l'HTA sévère(1)

- **Objectif de l'étude**
 - **Comparer l'efficacité antihypertensive et l'innocuité du Losartan/HCTZ avec le Losartan seul comme thérapie initiale durant 6 semaines de traitement**
- **Patients**
 - Hommes et femmes porteurs d'une **HTA sévère**
(PAD moyenne \geq à **110 mmHg** et PAS moyenne \geq à **220mmHg**)
- **Critère primaire**
 - **Proportion de malades atteignant la PAD cible (< 90mmHg) après 4 sem. de traitement**

Amélioration du contrôle de la PA par Losartan/HCTZ au cours d'une HTA sévère

Losartan/HCTZ comme traitement initial dans l'hypertension sévère (2)

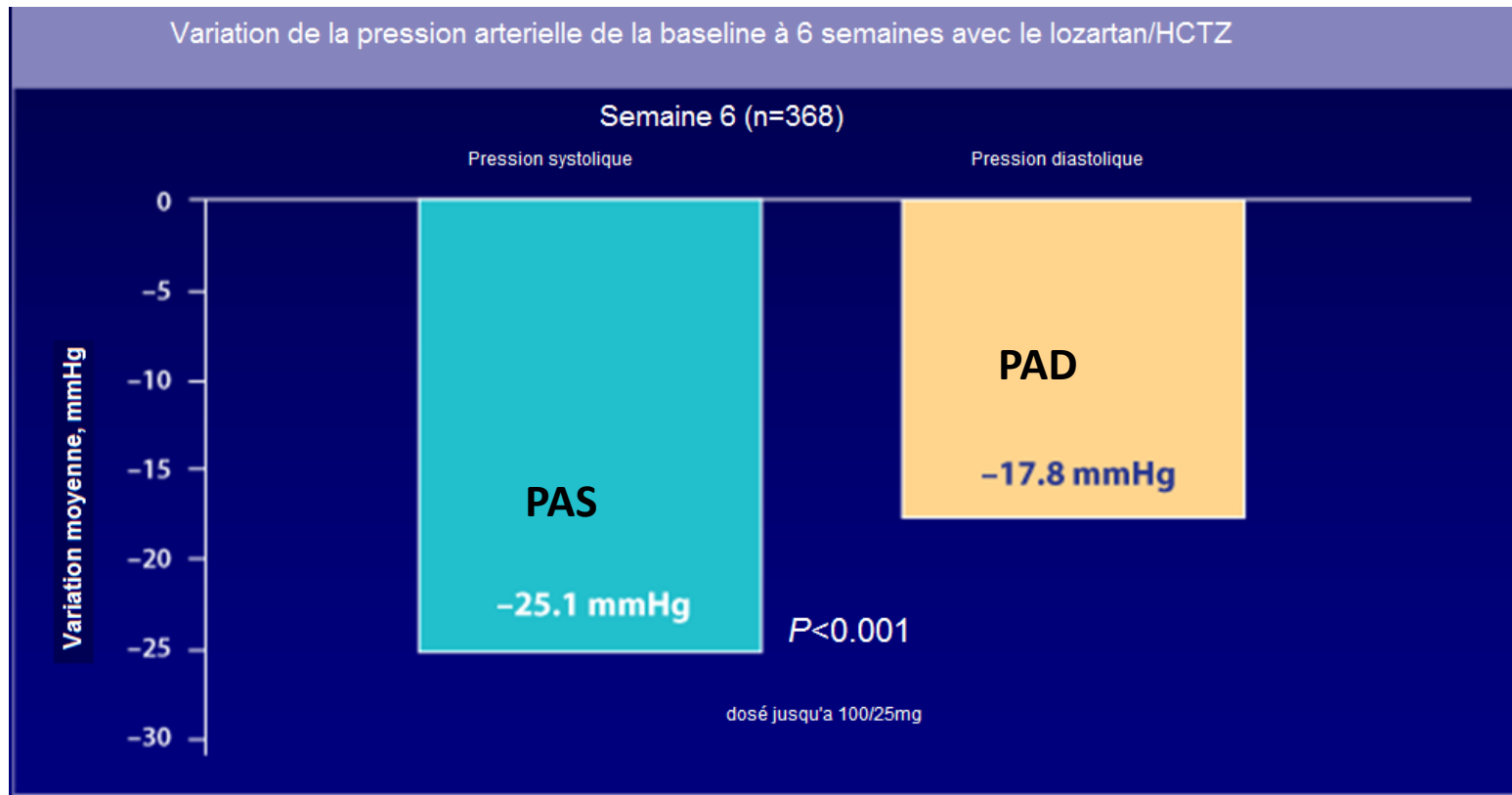


^a Patients with DBP ≥ 110 mmHg in the combination therapy arm were titrated to losartan/HCTZ 100/25 mg at week 2.

HCTZ=hydrochlorothiazide; BP=blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

Amélioration du contrôle de la PA par le Losartan/HCTZ au cours d'une HTA sévère

Losartan/HCTZ comme traitement initial dans l'hypertension sévère (3)

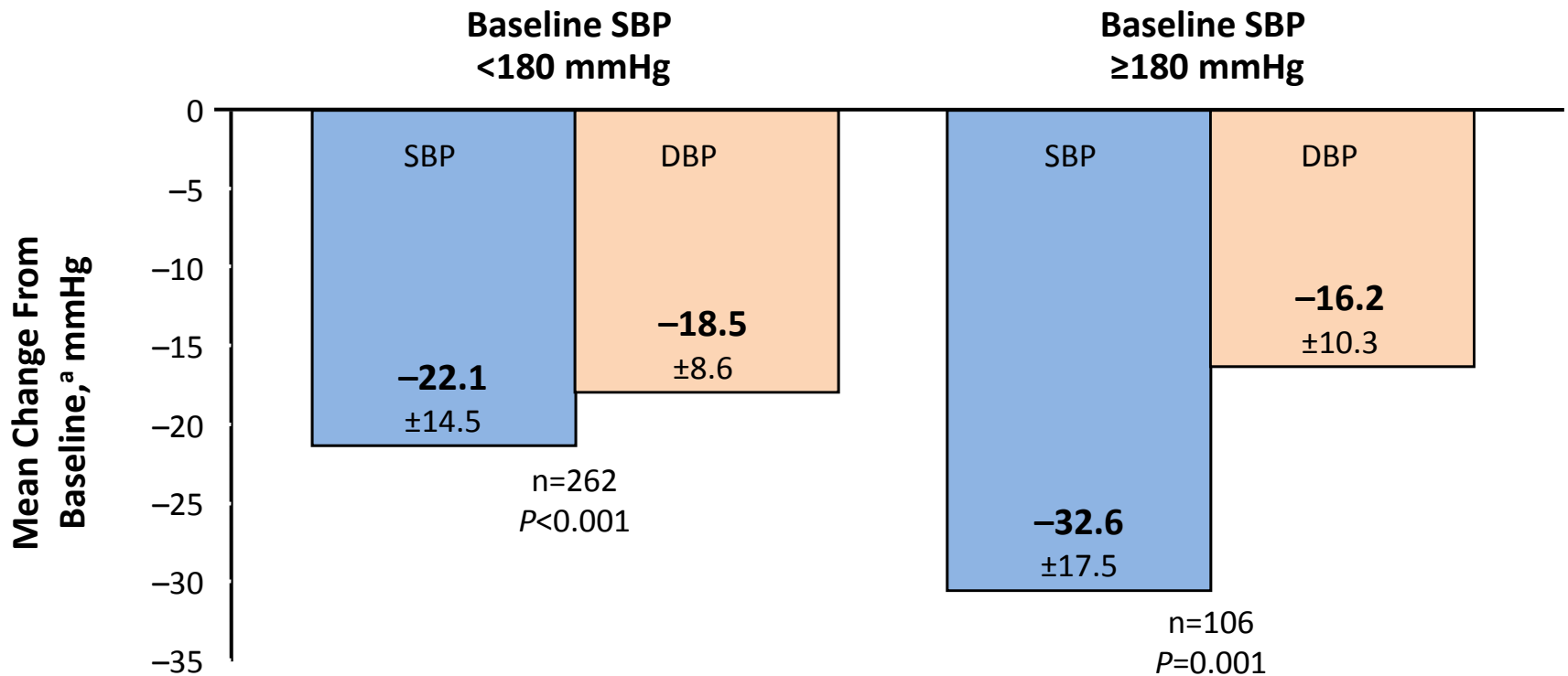


HCTZ=hydrochlorothiazide; BP=blood pressure; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

Adapted from Salerno CM, et al. *J Clin Hypertens*. 2004;6(11):614–620.

Réductions significatives avec Losartan/HCTZ dans l'HTA sévère

BP Changes at Week 6



Primary end point: DBP <90 mmHg in 19.6% of losartan/HCTZ patients vs 9.9% with monotherapy at week 4 (P=0.002)

^aMean at baseline was 171/113 mmHg in the losartan/HCTZ group.

Adapted from Salerno CM, et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11):614–620.

Indication exclusive du Losartan/HCTZ 50/12.5 mg

Traitement *initial* de l'Hypertension artérielle sévère:

Pression Artérielle Diastolique en position assise ≥ 110 mm Hg *



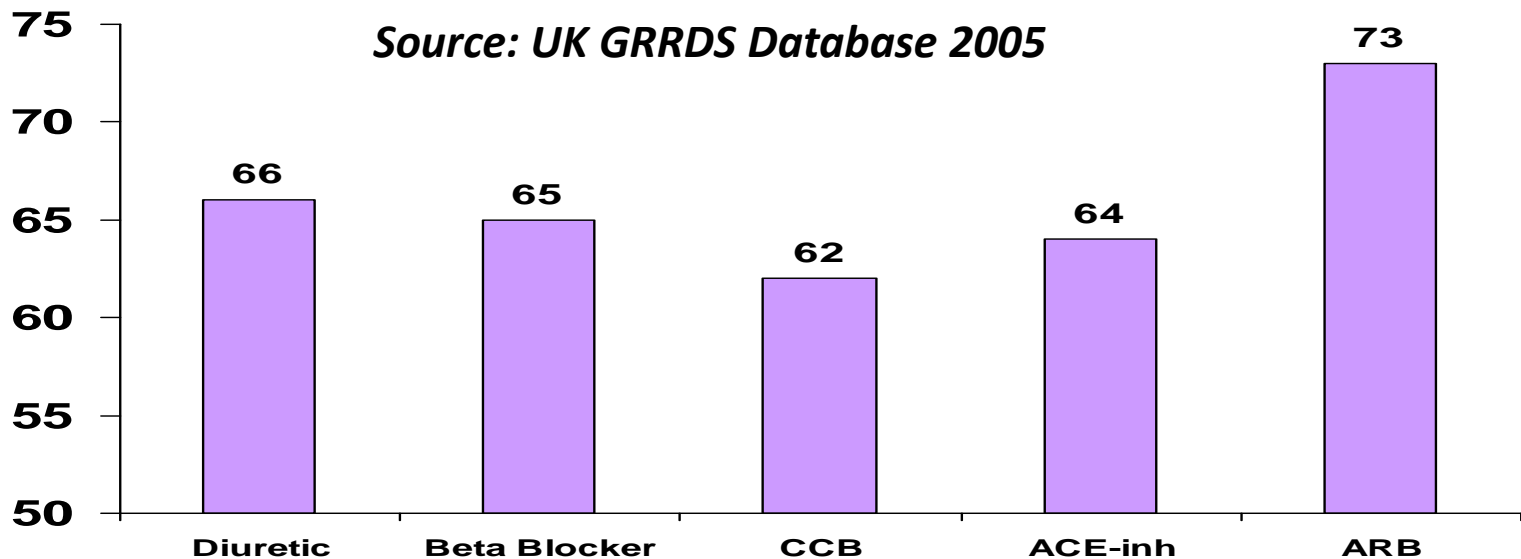
Source: UK GRRDS Database 2005

*: Mentions légales HYZAAR

Conclusion

- Traitement individualisé de l'HTA
- Améliorer l'observance pour mieux couvrir nos patients car l'observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel progrès biomédical

« OMS: Adherence to long therapies, time for action- 2003 »



Persistence with BP-lowering therapy after 1 year – UK data
(sample n = 5.505.875)