

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire

A.J. SCHEEN (1), J.M. KRZESINSKI (2)

RÉSUMÉ : Coveram® est une nouvelle combinaison fixe associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le perindopril, et un antagoniste calcique, l'amlodipine. Cette spécialité est indiquée pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable. Cette combinaison fixe de deux molécules bien étudiées en médecine factuelle offre l'avantage d'une excellente efficacité, associée à une bonne tolérance, et favorise l'observance thérapeutique du patient. La commercialisation de différentes préparations de Coveram® combinant divers dosages permet un ajustement approprié et une titration aisée des posologies de chacun des composants selon les caractéristiques individuelles du patient.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle - Insuffisance coronaire - Amlodipine - Perindopril - Combinaison fixe

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle représente encore une cause majeure de mortalité et un des principaux facteurs de risque influençable des maladies cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénales. Dans les nouvelles directives pour le traitement de l'hypertension publiées en 2007 et déjà commentées dans la revue (1), la place des combinaisons thérapeutiques a été officiellement reconnue, même à un stade initial de la prise en charge. Ainsi, se pose de façon moins aiguë la question, parfois difficile, du premier choix pharmacologique tel qu'il avait été testé dans l'étude ALLHAT («Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial»), non sans soulever un certain nombre de controverses (2). Cette nouvelle approche, à condition de bien choisir les deux molécules associées dans la combinaison fixe, permet d'améliorer l'efficacité anti-hypertensive et de limiter les manifestations indésirables, tout en contribuant à accroître l'observance thérapeutique (1). Depuis les résultats de l'étude ASCOT («Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial») (3, 4) et, plus récemment, de l'étude ACCOMPLISH («Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension») (5, 6), l'in-

FIXED COMBINATION PERINDOPRIL-AMLODIPINE (COVERAM®) IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

SUMMARY : Coveram® is a new fixed combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, and a calcium antagonist, amlodipine. This new medication is indicated for the treatment of arterial hypertension and/or stable coronary heart disease. Such fixed combination of two molecules that have been extensively evaluated according to evidence-based medicine offers the advantage of an excellent efficacy, associated with a good tolerance profile, and favours patient's compliance. The marketing of different formulations of Coveram® combining various dosages allows easy adjustment and titration of each of the components according to the individual patient's characteristics.

KEYWORDS : Hypertension - Coronary heart disease - Amlodipine - Perindopril - Fixed combination

clusion d'un diurétique thiazidique dans toute combinaison thérapeutique pour traiter un sujet hypertendu a été remise en question, *a fortiori* si le patient est à haut risque cardio-vasculaire et coronarien, comme nous l'avons discuté récemment dans la revue (4, 6). Ceci a conduit à la mise sur le marché, au cours des deux dernières années, de nouvelles combinaisons fixes associant un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines (7).

Dans la maladie coronaire, un contrôle optimal de l'hypertension et une correction des autres facteurs de risque (tabagisme, cholestérol, agrégation plaquettaire, ...) sont, l'un et l'autre, nécessaires pour diminuer efficacement l'incidence de futurs événements coronariens et cardio-vasculaires (8). Compte tenu de la multiplicité des facteurs de risque à prendre en compte, une approche de type «polypill» a même été proposée, notamment pour offrir la meilleure protection, au prix le plus avantageux, tout en favorisant une bonne adhésion au traitement (9). Elle doit viser à traiter simultanément les différents facteurs susceptibles de favoriser l'athéromatose et à diminuer le travail cardiaque de façon à mieux mettre en harmonie les apports en oxygène avec les besoins énergétiques du myocarde.

Le présent article décrit les caractéristiques d'une nouvelle combinaison fixe entre un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (perindopril arginine) et un antagoniste

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

calcique (amlodipine bésilate), commercialisée par la firme Servier sous le nom de Coveram® (10). Cette combinaison est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de l'insuffisance coronaire stable. Le recours à une combinaison fixe devrait faciliter l'observance thérapeutique, point essentiel dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, mais, hélas, insuffisamment respectée (11).

MÉCANISMES D'ACTION

PERINDOPRIL

Le perindopril (Coversyl®) est un inhibiteur bien connu de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (12). Cette enzyme de conversion est une exopeptidase qui a une double action : elle permet la conversion de l'angiotensine I, inactive, en angiotensine II, vasoconstrictrice, et provoque la dégradation de la bradykinine, vasodilatatrice, en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) (13) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et, par conséquent, aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer, en raison des effets vasodilatateurs, à l'action hypotensive des IEC, mais est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le perindopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle et de la post-charge cardiaque (Fig. 1). Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituellement inchangé. Le perindopril, inhibe également l'ECA tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur certains organes cibles comme le myocarde ou le rein (12, 14).

Les effets du perindopril sont potentialisés par l'adjonction d'un diurétique de type indapamide (Coversyl Plus®, Preterax®, biPreterax®) (15). Dans l'étude ADVANCE (16), l'association fixe perindopril-indapamide a démontré son efficacité pour réduire l'incidence cumulée des événements macro- et micro-vasculaires sévères (critère d'évaluation principal) et le risque

de décès, essentiellement d'origine cardio-vasculaire, chez des patients diabétiques de type 2. Comme nous l'avons déjà discuté dans la revue à propos d'ADVANCE (17), cet effet survient indépendamment du niveau de la pression artérielle initiale, ce qui plaide pour des effets protecteurs vasculaires propres de cette association pharmacologique dans la population étudiée.

AMLODIPINE

L'amlodipine (Amlor®) est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique); elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire (18).

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. L'effet anti-angineux de l'amlodipine peut s'expliquer par les deux mécanismes d'action suivants : 1) en dilatant les artérioles périphériques, l'amlodipine diminue la résistance périphérique totale, et donc la post-charge, ce qui contribue à diminuer le travail cardiaque, à abaisser la consommation énergétique du myocarde et ses besoins en oxygène (tant que la fréquence cardiaque reste stable); et 2) en provoquant une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques, l'amlodipine augmente l'apport myocardique en oxygène, notamment chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor) (Fig. 1).

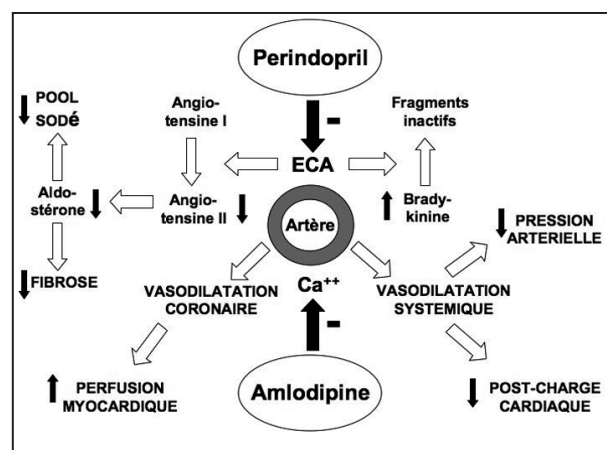


Figure 1. Illustration des effets complémentaires du perindopril et de l'amlodipine dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine. - : Inhibition.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux et la cinétique d'absorption du perindopril arginine et de l'amlodipine bésylate contenus dans Coveram® ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles. Le perindopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le perindoprilate (12). Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*. Compte tenu de la longue demi-vie des deux molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important tant du point de vue du contrôle de la pression artérielle que de celui de la prévention de l'ischémie coronarienne, en évitant notamment l'échappement nocturne. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas.

EFFICACITÉ DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le perindopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère (12). Une réduction des pressions systolique et diastolique est observée à la fois en décubitus et en orthostatisme. L'activité anti-hypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87-100 %. La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle. Le perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche. Dans l'étude PROGRESS, le perindopril (surtout en association avec l'indapamide) a permis de limiter significativement le risque de récurrence chez le patient ayant subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (19).

L'étude ASCOT a spécifiquement testé l'efficacité et la sécurité de l'amlodipine associée au perindopril chez des personnes hypertendues âgées de 40 à 79 ans et présentant au moins 3 facteurs de risque supplémentaires (3, 4). Par comparaison à une combinaison classique d'un bêta-bloquant sélectif (aténolol) et d'un thiazide, l'association amlodipine-perindopril a entraîné, après 5 années de suivi, une diminution de la mortalité totale (-11 %, $p = 0,02$), de la mortalité cardio-vasculaire (-24 %, $p = 0,001$), des événements coronariens de tous types (-13 %, $p = 0,007$) et des accidents vasculaires cérébraux (-23 %, $p = 0,003$). Le meilleur pronostic pour-

rait résulter d'un meilleur contrôle de la pression aortique centrale (alors qu'il n'y avait qu'une faible différence de 2,7 mm Hg pour la systolique et de 1,9 mm Hg pour la diastolique au niveau du bras) avec la combinaison amlodipine-perindopril, plutôt qu'avec la combinaison aténolol-thiazide, comme l'a suggéré la sous-étude CAFE de l'étude ASCOT (20). Une autre explication avancée serait le meilleur profil de tolérance métabolique (dyslipidémie, syndrome métabolique, diabète de type 2) avec la combinaison amlodipine-perindopril qu'avec l'association aténolol-thiazide (3). Comme discuté précédemment dans la revue, cette étude ASCOT, ayant inclus des sujets avec hypertension systolique, a fourni la première démonstration d'une supériorité des agents antihypertenseurs «modernes» par rapport aux molécules plus anciennes (bêta-bloquants et diurétiques thiazides) dans la prévention cardio-vasculaire (4). Cette évolution s'est vue confortée récemment par les résultats de l'étude ACCOMPLISH (5), également déjà présentée dans la revue (6).

EFFICACITÉ DANS L'INSUFFISANCE CORONAIRE

L'efficacité des antagonistes calciques, en général, et de l'amlodipine, en particulier, dans le traitement de l'insuffisance coronaire est bien démontrée (21). Celle des IEC est, sans doute, moins connue des non-spécialistes. L'étude multicentrique contrôlée *versus* placebo et réalisée en double-aveugle EUROPA («European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease») avait pour but d'analyser si le perindopril, à haute dose, réduit le risque cardio-vasculaire dans une population avec une insuffisance coronarienne stable et dépourvue de signes apparents de décompensation cardiaque (22, 23). Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit du perindopril 8 mg en une prise par jour, soit un placebo. Après un suivi moyen de 4,2 années, une réduction relative du risque de 20 % ($p = 0,0003$) a été observée en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (combinaison des décès cardio-vasculaires, des infarctus du myocarde et des arrêts cardiaques) dans le groupe traité par perindopril par comparaison au groupe placebo. Environ 50 patients doivent être traités pendant une période de 4 années pour prévenir un accident cardio-vasculaire majeur. Ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

Le profil de tolérance et de sécurité des deux molécules composant la combinaison fixe Coveram® est bien connu. Le perindopril peut causer les manifestations indésirables classiquement reconnues aux IEC, dont la toux et le risque d'angio-œdème (12). Sur le plan biologique, il convient de surveiller la kaliémie et la fonction rénale, en particulier chez les sujets fragilisés (personnes âgées, sténose méconneue d'artère rénale, ...) ou dans certaines circonstances à risque (déshydratation, comédications néphrotoxiques, diurétiques d'épargne potassique, ...). L'amlodipine, quant à elle, peut causer des œdèmes des membres inférieurs, voire plus exceptionnellement un flush. Plus rarement, elle peut aggraver une insuffisance cardiaque en raison de son effet inotrope négatif (18).

L'avantage d'une combinaison fixe, outre qu'elle facilite l'observance thérapeutique (1, 11), est qu'elle permet de limiter certains des effets indésirables attribués à l'une ou l'autre molécules. Ainsi, par exemple, le risque éventuel d'œdème des membres inférieurs et d'insuffisance cardiaque lié à l'amlodipine est réduit par l'administration concomitante de l'IEC perindopril.

Comme attendu, l'utilisation de Coveram® est contre-indiquée durant la grossesse, essentiellement en raison de la présence de l'IEC pour lequel un effet tératogène est suspecté. La combinaison fixe n'est pas recommandée dans les états hémodynamiques instables (hypotension sévère, infarctus aigu, angor instable, ...), ni en cas d'insuffisance rénale avancée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

INDICATIONS RECONNUES ET PRÉSENTATIONS

Coveram® est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec perindopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. Dans la situation actuelle en Belgique, l'association à dose fixe n'est pas recommandée en première intention de traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de Coveram® peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée (Tableau I). Comme toujours, chez la personne hypertendue, il faut débiter le traitement médicamenteux après échec des mesures hygiéno-diététiques, ou d'emblée, si le risque cardio-vasculaire est élevé. Dans tous les cas, il

TABLEAU I : INDICATIONS ET PRÉSENTATIONS DU COVERAM®

Indications (*)		
1) Traitement de l'hypertension artérielle essentielle 2) Traitement de la maladie coronaire stable		
Présentations	Perindopril	Amlodipine
Dosages	5 mg	5 mg
	5 mg	10 mg
	10 mg	5 mg
	10 mg	10 mg
(*) substitution chez les patients contrôlés avec les 2 composants pris simultanément		

faut commencer par une posologie faible et titrer pour atteindre les objectifs thérapeutiques.

Coveram® est disponible sous 4 présentations: 5/5 mg, 5/10 mg, 10/5 mg et 10/10 mg. A titre indicatif, dans la présentation Coveram 5/5 mg, un comprimé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 6,935 mg d'amlodipine bésilate soit 5 mg d'amlodipine. Les dosages sont ajustés de façon proportionnelle dans les autres présentations. Cette large diversité de la gamme facilite une prescription optimisée de la part du praticien.

CONCLUSION

Les nouvelles recommandations internationales du traitement de l'hypertension artérielle ont mis en avant le recours aux associations fixes et les résultats de grandes études récentes ont démontré la supériorité d'une combinaison associant un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique sur celle combinant le même inhibiteur avec un diurétique thiazide. Coveram®, une nouvelle combinaison fixe associant le perindopril et l'amlodipine, s'inscrit dans cette dynamique. Elle offre l'avantage de combiner deux des molécules les mieux étudiées en médecine factuelle («Evidence-Based Medicine»), par ailleurs parmi les plus prescrites dans notre pays. Les deux molécules exercent, en outre, des effets complémentaires pour soulager le travail cardiaque et améliorer la perfusion coronaire. La combinaison fixe devrait permettre de faciliter l'observance thérapeutique chez des patients, hypertendus ou coronariens, généralement obligés de prendre une polymédication de façon quotidienne pour bénéficier de la meilleure protection cardio-vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
2. Scheen AJ, Krzesinski JM.— L'étude clinique du mois : quel antihypertenseur en première intention ? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
3. 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.
4. Krzesinski JM.— Première démonstration d'une supériorité des agents antihypertenseurs modernes par rapport aux molécules plus anciennes dans la prévention cardio-vasculaire : résultats du bras «abaissement de pression artérielle» de l'étude ASCOT. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 820-826.
5. Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al.— Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
6. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Etude ACCOMPLISH : Remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-108.
7. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Le médicament du mois. Exforge® : première association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 688-694.
8. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.
9. Scheen AJ, Lefebvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «Polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.
10. Ferrari R.— Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 3543-3557.
11. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
12. Curran MP, McCormack PL, Simpson D.— Perindopril : a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. *Drugs*, 2006, **66**, 235-255.
13. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite ... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
14. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
15. Krzesinski JM.— Preterax®, la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 601-606.
16. ADVANCE Collaborative Group.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
17. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
18. Haria M, Wagstaff AJ.— Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*, 1995, **50**, 560-586.
19. Scheen AJ.— Protection secondaire de l'accident vasculaire cérébral par le périndopril : l'étude PROGRESS. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 792-795.
20. The CAFE investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) investigators.— Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, **113**, 1213-1225.
21. Mason RP.— Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*, 2002, **165**, 191-199.
22. The EUROpean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators.— Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, **362**, 782-788.
23. Scheen AJ, Legrand V.— L'étude EUROPA : protection cardio-vasculaire avec le perindopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 713-716.