

LE MÉDICAMENT DU MOIS

BIPRESSIL® :

Première association fixe bisoprolol et perindopril arginine

O. GACH (1), B. FALQUE (2), A. CANIVET (2), F. KRZESINSKI (2), J.-M. KRZESINSKI (3), P. LANCELLOTTI (4)

RÉSUMÉ : Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, de maladie coronaire, ou d'insuffisance cardiaque, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine jouent un rôle thérapeutique et préventif majeur. La maladie coronaire demeure actuellement la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Malgré des mesures préventives adaptées, notamment pharmacologiques, le taux d'événements cardiovasculaires reste élevé chez ces patients. Une des raisons de cet échec relatif réside dans le manque d'observance au traitement. Un traitement antihypertenseur consistant en une association en un seul comprimé de plusieurs molécules distinctes devrait permettre une plus grande adhérence au traitement et donc, efficacité. Cet article décrit les caractéristiques de la première double association fixe entre un bêta-bloquant cardio-sélectif, le bisoprolol, et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le perindopril arginine.

MOTS-CLÉS : *Bêta-bloquant - Bisoprolol - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Perindopril arginine - Maladie coronaire - Hypertension artérielle - Insuffisance cardiaque*

BIPRESSIL® : FIRST SINGLE-PILL COMBINATION OF BISOPROLOL AND PERINDOPRIL ARGININE

SUMMARY : In patients suffering from systemic arterial hypertension, coronary artery disease, or heart failure, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors play a major therapeutic and preventive role. Coronary artery disease remains the leading cause of mortality in industrialized countries. Unless adapted preventive strategy, notably pharmacological interventions, cardiovascular events in these patients remain high. One reason for this relative failure is represented by non-adherence to treatment. A treatment consisting in an association in one pill of several different molecules should confer a higher treatment compliance and thus efficacy. This article describes the characteristics of the first available dual association between a cardioselective beta-blocker agent, bisoprolol, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril arginine.

KEYWORDS : *Beta-blocker - Bisoprolol - Angiotensin-converting enzyme inhibitor - Perindopril arginine - Coronary artery disease - Arterial hypertension - Heart Failure*

INTRODUCTION

Malgré les avancées thérapeutiques effectuées ces dernières décennies, la prévalence des maladies cardiovasculaires reste en augmentation constante. Ainsi, entre 1990 et 2013, la prévalence de l'hypertension artérielle a augmenté de 113 %; celle de la maladie coronaire, de 65 %; et celle de l'insuffisance cardiaque, de 96 % (1).

Deux principaux systèmes sont impliqués dans ce continuum pathologique cardiovasculaire : le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Une association médicamenteuse, agissant sur ces deux systèmes, semble donc logique.

Cet article décrit les caractéristiques de la première association en un seul comprimé

d'un bêta-bloquant cardio-sélectif, le bisoprolol, et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le perindopril, commercialisé par la firme Servier sous le nom de Bipressil®.

PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS CHEZ LE PATIENT CORONARIEN

La maladie coronaire représente la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Elle tue chaque année plus de 7 millions de patients. La majorité des patients coronariens sont hypertendus (2). Chez ces patients coronariens, le contrôle de la pression artérielle est particulièrement difficile à obtenir (3), alors qu'un mauvais contrôle tensionnel aggrave significativement le risque d'événement cardio-vasculaire.

Une des raisons de cet échec relatif réside dans le manque d'observance au traitement. Le manque d'adhérence aux traitements conduit à des résultats cliniques médiocres, notamment en termes de mortalité, de revascularisation et de ré-hospitalisation, particulièrement onéreuse pour les systèmes de soins de santé (Figure 1) (4).

Les recommandations européennes préconisent, d'une part, l'emploi d'un bêta-bloquant

(1) Chef de clinique, Professeur de clinique, (2) Assistant, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie. GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic. Université de Liège. Responsable du Service des Soins intensifs cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

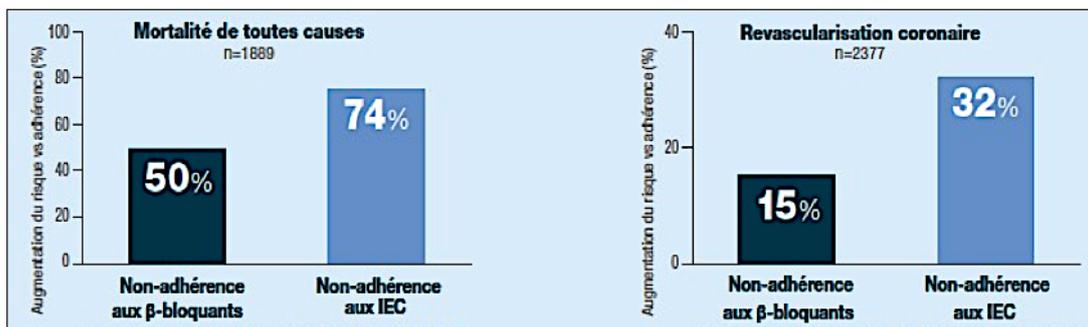


Figure 1. Influence de la non-adhérence aux traitements par bêta-bloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) sur la mortalité globale et sur les taux de revascularisation dans l'étude EUROPA.

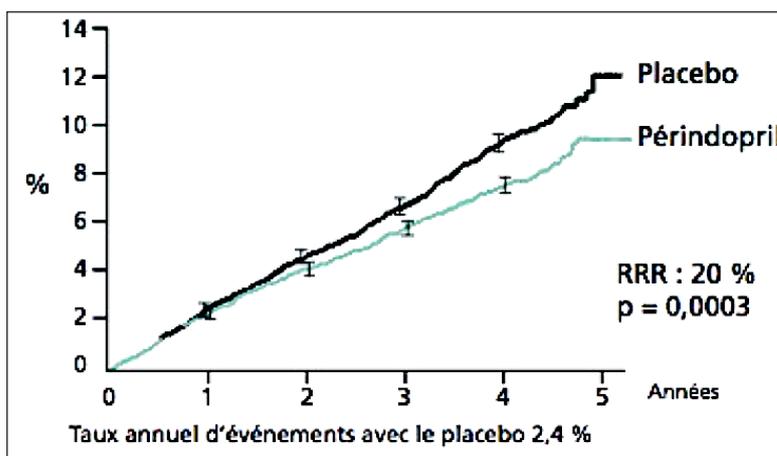


Figure 2. Etude EUROPA : critère composite d'évaluation primaire (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, arrêt cardiaque suivi d'une réanimation réussie).

afin de contrôler l'angor à l'effort et de prévenir les événements ischémiques, qu'ils soient symptomatiques ou non. D'autre part, elles recommandent un IEC chez les patients souffrant de comorbidités comme l'hypertension artérielle, le diabète ou l'insuffisance cardiaque (5).

En pratique, environ 82,6 % des patients coronariens sont traités par un bêta-bloquant et 75,1 % par un IEC (6). Ces deux classes thérapeutiques sont, en effet, incontournables pour une prévention adéquate car elles agissent sur les deux systèmes-clés du continuum cardiovasculaire, représentés par le système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibé par l'IEC) et le système nerveux sympathique (inhibé par le bêta-bloquant).

EUROPA («EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators»), une étude multicentrique, contrôlée *versus* placebo, réalisée en double-aveugle, a démontré que le périndopril réduit le risque cardio-vasculaire dans une population de 12.218 patients coronariens stables dépourvus de signes de décompensation cardiaque (7) (Tableau I). Les caractéristiques de la population étudiée dans EUROPA et les principaux

résultats obtenus ont été commentés dans un article de la Revue médicale de Liège dans la rubrique «L'étude clinique du mois» en 2003 (8). Près de 62 % des patients d'EUROPA recevaient également un bêta-bloquant. Chez ces patients, l'addition de périndopril au bêta-bloquant permettait une réduction de 24 % du risque relatif du critère d'évaluation primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et arrêt cardiaque réanimé) par rapport au groupe placebo / bêta-bloquant (hasard ratio [HR], 0,76; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,64-0,91; P = 0,002) (Figure 2). De surcroît, l'addition du périndopril a également réduit l'incidence de l'infarctus du myocarde fatal ou non fatal de 28 % (HR, 0,72; IC à 95 %, 0,59-0,88; P = 0,001) ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 45 % (HR, 0,55, IC 95 %, 0,33-0,93, P = 0,025). Les effets indésirables graves étaient rares. L'addition de périndopril à un bêta-bloquant chez les patients coronariens stables entraîne donc une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité par rapport à la thérapie standard incluant un bêta-bloquant seul.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS ÉTUDIÉS DANS L'ÉTUDE EUROPA

Caractéristiques de l'étude EUROPA	Perindopril n = 3.789	Placebo n = 3.745	p
Démographie			
Homme	3.214 (85 %)	3.182 (85 %)	0,86
Age (années)	59,3 ± 9,4	59,5 ± 9,2	0,22
Fréquence cardiaque (bpm)	64,1 ± 9,8	64,0 ± 9,5	0,78
Pression artérielle systolique (mmHg)	128,2 ± 15,6	128,6 ± 15,8	0,27
Pression artérielle diastolique (mmHg)	77,9 ± 8,3	78,0 ± 8,5	0,52
Histoire de maladie coronaire			
Infarctus du myocarde	2.539 (67 %)	2.513 (67 %)	0,88
Revascularisation (percutanée ou chirurgicale)	1.931 (51 %)	1.920 (51 %)	0,79
Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	124 (3 %)	117 (3 %)	0,71
Artériopathie périphérique	246 (7 %)	249 (7 %)	0,78
Hypertension artérielle*	1.194 (32 %)	1.223 (33 %)	0,29
Diabète	438 (12 %)	502 (13 %)	0,0154
Hypercholestérolémie**	2.469 (65 %)	2.415 (65 %)	0,54
Angor (grade)			0,86
Classe I	3.008 (93 %)	2.956 (79 %)	
Classe II	714 (19 %)	716 (19 %)	
Classe III	64 (2 %)	71 (2 %)	
Classe IV	3 (<1 %)	2 (<1 %)	
Antiplaquettaire	3.522 (93 %)	3.508 (94 %)	0,21
Hypolipidémiant	2.254 (60 %)	2.194 (59 %)	0,43
Dérivés nitrés	1.782 (47 %)	1.761 (47 %)	0,99
Antagonistes calciques	947 (25 %)	941 (25 %)	0,89
Diurétiques***	306 (8 %)	318 (9 %)	0,51
* Pression artérielle > 160/95 mmHg ou patient recevant un traitement anti-hypertenseur			
** Cholestérolémie > 6,5 mmol/l (260 mg/dl) ou traitement par hypocholestérolémiant			
*** Diurétique d'épargne potassique ou autres diurétiques			

LE DÉFAUT D'OBSERVANCE

En Europe, on estime qu'un cas de maladie cardiovasculaire sur 10 peut être attribué à une mauvaise adhérence aux traitements cardio-protecteurs (6, 7, 9). La non-adhérence au traitement semble fréquente en pratique clinique (10). Elle génère une majoration des hospitalisations et des procédures de revascularisation, alors que l'adhérence optimale confère une amélioration significative du pronostic individuel. Chez les patients coronariens, la non-adhérence au traitement par bêtabloquant ou IEC

est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes et de revascularisation coronaire (Figure 1). L'étude de cohorte rétrospective du KPCO a évalué l'adhérence à différents traitements médicamenteux chez 15.767 patients coronariens, avec un suivi médian de 4,1 ans (10). Le taux de non-adhésion était de 28,8 % pour les bêtabloquants, et de 21,6 % pour les IEC. La non-adhérence à chaque classe de médicament était associée à une majoration de la mortalité cardiovasculaire. La non-adhé-

rence aux bêtabloquants s'accompagne d'une augmentation de la mortalité toutes causes.

La mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur est un phénomène bien connu qu'il est important de combattre (11). Un traitement antihypertenseur associant un bêtabloquant et un IEC dans un seul comprimé devrait permettre une plus grande adhésion au traitement, et donc une meilleure efficacité. Les autres avantages potentiels d'une telle association sont : un spectre thérapeutique plus large via des mécanismes d'action complémentaires, une durée d'action plus longue grâce à une meilleure pharmacodynamique, une réduction des effets indésirables, un coût moindre pour le patient et la société.

EFFICACITÉ DANS L'HYPERTENSION

Une majorité des patients hypertendus doivent être traités par plusieurs molécules anti-hypertensives pour pouvoir atteindre les objectifs tensionnels. Les recommandations européennes préconisent d'ailleurs l'emploi d'une association en cas de mauvais contrôle tensionnel. Tant les bêtabloquants que les IEC peuvent être utilisés en initiation ou en maintenance du traitement, que ce soit en monothérapie ou en association (12).

Les bêtabloquants et les IEC sont recommandés préférentiellement chez les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, chez les patients touchés par des comorbidités telles que l'angine de poitrine et l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en prévention de la fibrillation auriculaire (12).

L'association de bisoprolol et perindopril semble logique puisque ces deux molécules agissent sur des voies différentes impliquées dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle. Le perindopril réduit la mortalité chez les patients hypertendus (13). Tant le bisoprolol que le perindopril ont une longue durée d'action, ce qui permet une seule prise quotidienne sur 24 heures.

Il faut cependant reconnaître qu'une telle association d'un bêtabloquant et d'un IEC a été moins étudiée que celles utilisant un IEC avec soit un diurétique, soit un antagoniste calcique (14). Cependant, si l'hypertension s'accompagne d'une comorbidité cardiaque ou d'un rythme cardiaque rapide, le recours à la combinaison entre un IEC et un bêtabloquant est tout à fait justifiée pour contrôler au mieux ces complications cardiaques. L'efficacité moindre

dans le contrôle de la pression artérielle s'explique par un chevauchement entre leurs mécanismes d'action (tous les deux bloquent l'axe rénine-angiotensine et le système sympathique) (15); c'est pourquoi cette association est moins recommandée dans les combinaisons visant principalement le contrôle de la pression artérielle (12).

EFFICACITÉ DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les recommandations européennes préconisent l'emploi d'un bêtabloquant en association avec un IEC chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une fraction d'éjection réduite, afin de réduire le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (16).

L'efficacité de cette association a été démontrée dans l'étude CIBIS II (13). Son objectif était d'évaluer l'efficacité du bisoprolol auprès de 2.647 patients insuffisants cardiaques de classe NYHA II-IV avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, dont 96 % prenaient un IEC. Chez ces patients, le bisoprolol réduisait la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire ainsi que les hospitalisations d'origine cardiovasculaire (17). L'association en un seul comprimé de bisoprolol et de perindopril pourrait donc favoriser l'adhérence au traitement; elle semble particulièrement intéressante chez les patients stables.

MÉCANISMES D'ACTION

PERINDOPRIL

Le perindopril est un IEC à longue durée d'action très bien étudié dans l'hypertension artérielle (18-20). Il agit en bloquant la formation de l'angiotensine II et de l'aldostérone et donc, leurs actions indésirables sur les vaisseaux et le cœur. Le perindopril, comme tout inhibiteur du SRAA (Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone), diminue les résistances vasculaires périphériques et l'expansion de la volémie (via la baisse de la rétention hydrosodée induite par le SRAA). Par l'ensemble de ces mécanismes, il diminue la pression artérielle et la post-charge cardiaque. En conséquence, on assiste à une majoration du débit sanguin périphérique, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. En règle générale, le débit sanguin rénal augmente aussi, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituel-

lement inchangé (ou très légèrement diminué au début). Le perindopril inhibe également l'angiotensine convertase tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur certains organes cibles comme le myocarde ou le rein.

BISOPROLOL

Le bisoprolol est un bêtabloquant cardio-sélectif à forte affinité pour les récepteurs bêta-1, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans les régulations métaboliques, notamment l'homéostasie de la glycémie (21). Les bêtabloquants sont indiqués pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (même si ce n'est plus considéré comme un premier choix actuellement pour la plupart des sujets hypertendus), et comme traitement prophylactique des crises d'angor stable. Ceci repose sur leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. Ils sont associés à une diminution du débit et du travail cardiaque, ce qui diminue les besoins myocardiques en oxygène, bénéfiques dans la prévention des crises d'angor, et à une diminution de la pression artérielle. L'effet antihypertenseur repose aussi sur l'inhibition de la libération de rénine. Le bisoprolol a également une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique chronique stable. Son efficacité dans cette indication semble liée à une diminution du débit cardiaque et du remodelage myocardique.

PHARMACOCINÉTIQUE

La co-administration de bisoprolol et perindopril ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques individuelles. Compte tenu de la longue demi-vie des deux molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important du point de vue du contrôle de la pression artérielle et de l'observance thérapeutique.

PRÉSENTATION ET INDICATIONS

Bipressil® est disponible sous forme de comprimés pelliculés bicouches, sécables. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronaire stable (chez les patients avec antécédent d'infarctus

du myocarde et/ou de revascularisation) et de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par bisoprolol et perindopril. Les quatre dosages disponibles associent bisoprolol 5 mg ou 10 mg avec perindopril 5 mg ou 10 mg. Les comprimés contenant le bisoprolol 5 mg sont sécables. Au total, 6 dosages sont donc disponibles, ce qui élargit les ajustements posologiques possibles en pratique clinique.

Les contre-indications sont celles des composés séparés : bradycardie, asthme, grossesse, sténose d'artère rénale bilatérale significative ou sur rein unique, hyperkaliémie vérifiée, angio-œdème.

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, plusieurs études ont démontré les avantages des associations en un seul comprimé de deux ou trois antihypertenseurs. De telles associations permettent de simplifier le traitement de nombreux patients, en réduisant le nombre total de comprimés pris par jour, dans le but d'améliorer l'observance médicamenteuse et, *in fine*, le pronostic. Le Bipressil® est la seule association actuellement disponible d'un bêta-bloquant, le bisoprolol, et d'un IEC, le perindopril. Ces deux classes, largement utilisées en clinique, figurent en première ligne dans les recommandations actuelles, en raison de leur action au cœur du continuum de la pathologie cardiovasculaire, via le blocage des systèmes nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steg G, Ferrari R, Ford F, et al.— Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One*, 2012, **7**, e36284.
2. Komajda M, Weidinger F, Kerneis M, et al.— Eurobservational Research Programme: the chronic ischaemic cardiovascular disease registry. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 152-160.
3. Wong ND, Victor A, Lopez BS et al.— Inadequate control of hypertension in US adults. *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 2431-2436.
4. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege*, 1999, **54**, 914-920.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.— ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013, **34**, 2949-3003.

6. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al.— Medication adherence : its importance in cardiovascular outcomes. *Am Heart J*, 2008, **155**, 772-779.
7. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in 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.
8. Scheen AJ, Legrand V.— L'étude EUROPA: protection cardio-vasculaire avec le perindopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 713-716.
9. Scheen AJ, Diet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 239-245.
10. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al.— Medication non adherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary disease. *Am Heart J*, 2008, **155**, 772-779.
11. Krzesinski JM, Krzesinski F.— Importance de la mauvaise adhésion au traitement anti-hypertenseur dans la population hypertendue : comment l'améliorer ? *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 278-284.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.— The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2013, **34**, 2159-2221.
13. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012, **33**, 2088-2097.
14. Xhignesse P, Krzesinski JM.— Quoi de neuf pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en 2013 ? Nouvelles directives des Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 511-520.
15. Wing LM, Chalmers JP, West MJ, et al.— Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypotensive effects in combination. *Clin Exp Hypertens*, 1988, **10**, 119-133.
16. Ponikowski P, Voors AA, Ankers SD, et al.— ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2129-2200.
17. CIBIS II.— The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 9-13.
18. Scheen AJ, Lancellotti P, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 565-570.
19. Hurst M, Jarvis B.— Perindopril: an updated review of its use in hypertension. *Drugs*, 2001, **61**, 867-896.
20. Ghiadoni L.— Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 1633-1642.
21. Brodde OE.— The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother*, 1997, **8**, 21-33.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be