

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Kinzalkomb[®], une association fixe de telmisartan et d'hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension artérielle

H. KULBERTUS (1)

RÉSUMÉ : Le Kinzalkomb[®], commercialisé en Belgique par la firme Bayer, est une association de telmisartan 80 mg et d'hydrochlorothiazide 125 mg destinée au traitement de l'hypertension. Des directives nouvelles tant américaines qu'euro péennes relatives à la prise en charge de l'hypertension artérielle ont été publiées au cours des derniers mois (voir article de J.M. Krzesinski dans ce numéro). Elles permettent le recours aux associations médicamenteuses même comme thérapeutique de première ligne. L'hydrochlorothiazide à dose faible est un composant sûr, efficace et fréquent de ces associations. Le telmisartan, quant à lui, est un bloqueur hautement spécifique des récepteurs AT1 à l'angiotensine II (ou "sartans"); il est au moins aussi actif que les agents antihypertenseurs classiques; sa demi-vie, la plus longue du groupe des sartans, lui permet d'assurer une couverture adéquate, même au cours des 6 dernières heures qui précèdent la prochaine prise de médicament. Son profil de tolérance est comparable à celui du placebo. L'association du telmisartan à l'hydrochlorothiazide manifeste une action antihypertensive supérieure à celle de ses deux composants utilisés en monothérapie; le telmisartan possède une action d'épargne potassique qui atténue ou annihile l'effet kaliurétique de l'hydrochlorothiazide quand les deux médicaments sont associés.

Plusieurs grands essais en cours (ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS, PROTECTION, DETAIL) qui impliquent ensemble près de 50.000 patients jetteront, sans aucun doute une lumière nouvelle sur la place exacte à donner dans le futur au telmisartan parmi les différentes options thérapeutiques requérant une intervention sur le système rénine-angiotensine.

INTRODUCTION

La firme Bayer commercialise ce mois-ci deux antihypertenseurs : le Kinzalmono[®] et le Kinzalkomb[®]. Il ne s'agit pas à proprement parler de nouveaux médicaments; le Kinzalmono[®] ou telmisartan, un bloqueur spécifique des récepteurs AT1 à l'angiotensine II, est déjà commercialisé en Belgique sous le nom de Micardis[®] et a été présenté comme Médicament du Mois dans cette revue en 2000 (1); le Kinzalkomb[®] auquel nous consacrons cet article, correspond à l'association d'hydrochlorothiazide et de telmisartan, association elle-même connue depuis février 2003 sur notre marché sous le nom de Micardis Plus[®]. Le Kinzalkomb[®] sera commercialisé en Belgique et dans différents pays européens par Bayer dans le cadre d'un accord de licence de distribution avec la firme Boehringer-Ingelheim, détentrice du brevet. Pour quelles rai-

KINZALKOMB[®], A FIXED TELMISARTAN - HYDROCHLOROTHIAZIDE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

SUMMARY : Kinzalkomb[®] marketed in Belgium by Bayer is a fixed combination of telmisartan 80 mg and hydrochlorothiazide 125 mg for the treatment of hypertension. New guidelines for the treatment of hypertension were recently released both in Europe and the United States (see article by J.M. Krzesinski in this issue). They offer the choice of using a fixed bitherapy even as first line treatment. Hydrochlorothiazide at low dose is a frequent component of such bitherapies: it is efficacious and secure. Telmisartan is a highly selective blocker of angiotensin II AT1 receptors ("sartans"); it is at least as effective as the classical antihypertensive agents; thanks to its half-life, the longest of all sartans', it provides adequate antihypertensive coverage throughout the whole 24-hour postdose interval and particularly over the last 6 hours of the dosage interval. Its tolerability profile is equivalent to placebo. The combination telmisartan - hydrochlorothiazide is more effective than each agent alone at lowering blood pressure; furthermore telmisartan possesses a potassium-sparing effect that when the two drugs are coadministered attenuates the kaliuretic effect of hydrochlorothiazide. Various large trials are currently under way (ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS, PROTECTION, DETAIL). These studies which together involve some 50000 patients will hopefully help to further specify the role of telmisartan in conditions which require an intervention on the renin-angiotensin system. **KEYWORDS :** Hypertension - Bitherapy - Telmisartan - Hydrochlorothiazide.

sons en reparler ici et en faire le sujet d'un médicament du mois ?

La raison principale en est que des recommandations nouvelles ont été publiées au cours des dernières semaines, tant aux Etats-Unis (2) qu'en Europe (3), en ce qui concerne la prise en charge de l'hypertension artérielle. Ces nouvelles directives font l'objet d'une excellente mise au point dans ce numéro par J.M. Krzesinski (4). Entre autres, elles suggèrent la possibilité de recourir d'emblée à une bithérapie pour le traitement de l'hypertension. Ce point de vue est nouveau et nous perturbe quelque peu. Il nous pousse par exemple à chercher, parmi les associations possibles, celles qui seront les plus efficaces, les plus confortables, et entraîneront le moins d'effets secondaires, garantissant ainsi une bonne observance thérapeutique, l'une des clés du succès du traitement de l'hypertension.

Dans les lignes qui vont suivre, nous résumerons en quelques mots les raisons qui poussent les experts à envisager une bithérapie en première ligne. Nous discuterons ensuite les attraits

(1) Professeur Emérite à l'Université de Liège.

potentiels d'une association d'un sartan et d'hydrochlorothiazide. Nous verrons enfin quelles justifications on pourrait avoir à sélectionner le telmisartan comme composant d'une telle association.

POURQUOI UNE BITHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

Pendant de très nombreuses années, les praticiens ont entendu répéter le message que la thérapeutique de l'hypertension artérielle devait se programmer de façon étagée : au départ, mesures hygiéno-diététiques seules; dans la suite, si ces mesures restent inefficaces, monothérapie antihypertensive à dose modérée; enfin, en l'absence de réponse adéquate, monothérapie à dose accrue ou bithérapie par deux médicaments de classe différente, voire trithérapie.

La conviction régnait que cette façon de faire était la plus commode, la moins coûteuse, la mieux tolérée et qu'elle permettait l'identification la plus aisée des effets secondaires provoqués par le ou un des médicaments prescrits. Les observations récentes ont pourtant démontré sans conteste possible qu'une très large proportion des hypertendus requièrent, à terme, la prescription de plusieurs agents antihypertensifs pour atteindre les valeurs-cibles de pression artérielle qui leur sont fixées, afin que leur soit garantie une protection cardiaque et cérébrale optimale (2, 3, 5-9).

Des mécanismes physiopathologiques multiples interviennent dans la genèse de l'hypertension. On peut dès lors comprendre que des associations de médicaments appartenant à des classes différentes et possédant des modes d'action complémentaires puissent avoir des effets additifs, et même synergiques, sur le niveau de la pression artérielle (9). Les associations pharmaceutiques à doses faibles ou modérées sont également moins susceptibles d'engendrer les effets secondaires sérieux que l'on peut rencontrer parfois avec une monothérapie à fortes doses (9). De plus, l'un des agents de l'association peut supprimer ou atténuer les effets secondaires provoqués par le second. Ainsi, la déplétion potassique induite par les diurétiques est annihilée par l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (10) ou d'un bloqueur des récepteurs à l'angiotensine II (11); les oedèmes périphériques liés à la prise d'antagonistes du calcium sont également améliorés par les inhibiteurs de l'ACE (12). Enfin, si la préparation permet l'administration du traitement en une seule prise quotidienne, cette pro-

priété supplémentaire permet d'accroître l'observance thérapeutique avec, comme conséquence raisonnablement attendue, un meilleur contrôle tensionnel et, par conséquent, une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Disons, en outre, que contrairement à ce que l'on pourrait soupçonner, le traitement par deux produits combinés en une seule préparation à des doses bien tolérées n'est pas toujours plus onéreux qu'une monothérapie à haute dose (9, 13).

QUELLES BITHÉRAPIES FAUT-IL PRIVILÉGIER ?

Pour que deux médicaments puissent être utilisés en association, certaines conditions doivent être remplies : il ne peut exister aucune interaction indésirable entre les deux produits et chacun doit conserver sa propre biodisponibilité. Pour être envisagée comme traitement de première ligne, une association doit aussi avoir fait la preuve d'une efficacité supérieure et d'un moindre nombre d'effets secondaires que chacun de ses composants pris isolément. Sur notre marché, existent à l'heure actuelle des associations de bêta-bloquant + diurétique, bêta-bloquant + antagoniste du calcium, IECA + diurétique et bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II + diurétique.

On remarquera que nombre de ces associations comportent l'hydrochlorothiazide généralement à la dose de 12,5 mg. Une étude coopérative effectuée par la V.A. aux USA (8, 14) a analysé la réponse à 6 agents antihypertenseurs différents (hydrochlorothiazide, aténolol, captopril, clonidine, diltiazem-retard et prazosine) employés en monothérapie pour le traitement de l'hypertension légère à modérée. Les patients dont la pression diastolique était restée \geq 90 mmHg après monothérapie par deux agents antihypertenseurs différents reçurent ces deux médicaments en association. Une réponse systolique favorable ($<$ 140 mmHg) fut obtenue chez 76,9 % des patients traités par une association comportant l'hydrochlorothiazide (HCTZ) contre 46,0 % ($p=0,002$) de ceux soumis à une association ne comportant pas ce diurétique.

Cette observation a permis la conclusion que le diurétique est susceptible de jouer un rôle central dans la polythérapie antihypertensive et, associé à l'un ou l'autre des agents classiquement prescrits en monothérapie, pourrait constituer un excellent composant de base d'une bithérapie de première ligne.

Nous connaissons des associations β -bloquant-HCTZ. Leur emploi à long terme est

certaines efficaces mais se heurte parfois à quelques difficultés engendrées par les effets secondaires bien connus des β -bloquants. Il en va de même pour les associations antagoniste du calcium-diurétique.

Les associations d'un IECA ou d'un bloqueur des récepteurs à l'angiotensine II (sartan) avec l'hydrochlorothiazide, sont théoriquement attirantes. En effet, l'efficacité de l'HCTZ en monothérapie est, en soi, limitée car le diurétique induit une réduction du volume plasmatique à laquelle répond une augmentation des taux de rénine et d'angiotensine II, avec comme conséquences, une rétention d'eau et de sodium et une vasoconstriction. Il en résulte aussi une augmentation de la sécrétion de l'aldostérone aboutissant à un accroissement de la kaliurie et, secondairement, à une chute de la kaliémie. Ces effets secondaires sont annihilés par la prise concomitante d'un IECA ou d'un sartan (10, 11, 15). Les sartans ont la réputation de n'avoir guère plus d'effets secondaires qu'un placebo alors que les IECA inhibent aussi la dégradation de la bradykinine et peuvent ainsi induire une toux parfois très gênante (16). L'association sartan-hydrochlorothiazide est donc particulièrement attractive.

ACCENT SUR L'ASSOCIATION TELMISARTAN-HYDROCHLOROTHIAZIDE

Comme nous l'avions dit antérieurement dans ce journal (1), le telmisartan est une molécule non peptidique active sur les récepteurs AT1 à l'angiotensine II. Cette dernière est produite à partir de l'angiotensine I au cours d'une réaction catalysée de façon prépondérante par l'enzyme de conversion; elle est le principal agent vaso-presseur du système rénine-angiotensine et induit une vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération de l'aldostérone, une stimulation cardiaque, et la réabsorption rénale du sodium. Le telmisartan bloque la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT1 et son action est donc indépendante des voies de synthèse de l'angiotensine II. Le telmisartan n'est pas une prodrogue; il est fortement lipophile et réalise, par conséquent, une excellente pénétration tissulaire. Le blocage des récepteurs AT1 par le telmisartan est dit *insurmontable*, une propriété dont le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé, mais qui est sans doute en relation avec la lenteur de la dissociation de cet antagoniste d'avec les récepteurs. Cette lente dissociation pourrait aussi expliquer, partiellement, la durée d'action du médicament. Sa demi-vie est de près

de 24 heures, de loin la plus longue des sartans actuellement disponibles.

De nombreuses études ont démontré que le telmisartan est au moins aussi actif que les IECA les β -bloqueurs, les antagonistes du calcium, et les diurétiques pour le traitement de l'hypertension artérielle (17). Le délai d'action se situe endéans 3 heures après la prise d'une dose orale. Lors d'un traitement chronique, la réduction tensionnelle maximale est obtenue après 4 semaines. L'effet antihypertenseur n'est pas influencé par l'âge, le sexe, le poids, ou l'index de masse corporelle. Les mesures ambulatoires de pression artérielle (18) ont montré que le telmisartan est le sartan qui couvre le mieux le patient tout au cours de la période de 24 heures et qui reste notamment le plus efficace au cours des six dernières heures avant la prise de la prochaine dose. Cette caractéristique est potentiellement intéressante (quoique le fait ne soit pas formellement démontré) si l'on se souvient que les accidents cardiovasculaires ont une distribution circadienne favorisant les heures du matin au moment de l'à-coup tensionnel qui fait suite à l'éveil (19).

La recherche des doses optimales de telmisartan et d'hydrochlorothiazide à réunir pour obtenir l'association la plus adéquate, a été particulièrement bien menée par McGill et Reilly (11). Ils se sont adressés à des patients(e)s âgés de 18 à 80 ans, souffrant d'une HTA légère à modérée (pression artérielle diastolique moyenne en position couchée de 95 à 114 mmHg pendant les deux dernières semaines d'une période d'observation sous placebo, et pression systolique de 114 à 200 mmHg juste avant la randomisation). Les comparaisons portèrent en double aveugle sur une monothérapie au telmisartan (20, 40, 80, ou 160 mg), une monothérapie à l'hydrochlorothiazide (6,25, 12,5 ou 25 mg), douze associations de ces doses de telmisartan et d'hydrochlorothiazide et le placebo. En tout, 818 patients participèrent (âge moyen 53 ans, 60,3 % d'hommes). Les effets du telmisartan et de l'HCTZ sur les chiffres tensionnels furent additifs et les associations produisirent des effets supérieurs à ceux de chaque composant pris individuellement. La proportion optimale de répondeurs au traitement fut obtenue pour l'association telmisartan 80 mg / HCTZ 12,5 mg (tableau I). Comme attendu, une diminution dose-dépendante du potassium sérique fut observée lorsque l'HCTZ fut administré en monothérapie. La prescription concomitante de telmisartan eut tendance à annihiler cet effet secondaire (tableau II). De façon générale, l'association telmisartan / HCTZ fut fort bien tolérée et sans risque sérieux. Ces résultats

TABLEAU I. PROPORTIONS DE PATIENTS AVEC : (A) RÉPONSE DIASTOLIQUE (PAD) OU (B) SYSTOLIQUE (PAS) FAVORABLE. (D'APRÈS MCGILL ET REILLY RÉF. 11)

	Telmisartan		
	0 mg	40 mg	80 mg
A. % de réponses diastoliques positives			
HCTZ			
0 mg	29	67	69
12,5 mg	47	63	79
B. % de réponses systoliques favorables			
HCTZ			
0 mg	29	60	66
12,5 mg	36	81^s	85^s

HCTZ = hydrochlorothiazide.

Réponse diastolique : PAD au maximum d'effet en position couchée \leq 90 mmHg et/ou réduction \geq 10 mmHg à partir de la ligne de base.

Réponse systolique : réduction \geq 10 mmHg à partir des données de départ au niveau du point le plus bas de la courbe de pression systolique.

^s P= $<$ 001 pour la comparaison par test de Mantel-Haenszel entre associations et monothérapies.

furent confirmés par plusieurs essais réalisés selon les règles les plus exigeantes de la médecine factuelle (17).

CONCLUSIONS

Les nouvelles directives relatives à la prise en charge de l'hypertension artérielle invitent aujourd'hui à recourir largement à des associations médicamenteuses pour atteindre l'objectif thérapeutique avec sûreté et sans effets secondaires gênants. L'association telmisartan-chlorothiazide possède des qualités qui lui assurent une place de choix dans cette thérapeutique. Aujourd'hui, elle se situe parmi les médicaments qui, dans notre pays, font l'objet d'un remboursement de type Bf, conditionné à l'absence d'efficacité ou à l'apparition d'effets secondaires lors de l'essai d'une thérapeutique antihypertensive conventionnelle (diurétique, β -bloquant, antagoniste du calcium, ou inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Cette limitation qui place, en deuxième ligne, les sartans et leurs associations à d'autre(s) molécule(s), pourrait peut-être mériter une révision dans un proche avenir lorsque seront connus les résultats d'importantes études en cours dans le domaine de l'hypertension artérielle.

Parmi les essais relatifs au telmisartan, citons en juste quelques-uns. ONTARGET (20) (23.400 patients; durée de 5,5 années) compare le bénéfice d'un traitement par telmisartan, par

VARIATIONS MOYENNES DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE EN POTASSIUM (MEQ/L) OBSERVÉES APRÈS DEUX SEMAINES DE TRAITEMENT (D'APRÈS MCGILL ET REILLY, RÉF. 11)

	Telmisartan				
	0 mg	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg
HCTZ					
0 mg	0,072	0,005	0,123	0,131	0,057
6,25 mg	- 0,025	0,084	0,065	0,021	0,160
12,5 mg	- 0,150	0,037	- 0,064	0,009	0,069
25 mg	- 0,232	- 0,235	- 0,064	- 0,159	0,013

HCTZ = hydrochlorothiazide

ramipril, ou par leur association chez des patients avec des antécédents d'AVC, une maladie coronarienne démontrée, une artériopathie périphérique, ou un diabète compliqué de lésions organiques. Une étude parallèle (TRANSCEND) (20) s'intéresse, elle, à des malades (6.000) incapables de tolérer un IECA et qui recevront par randomisation, soit du telmisartan, soit un placebo. Dans ces deux études, le point de comparaison primaire est composite et comprend les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus, les AVC, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. PROFESS (21) est, à ce jour, le plus grand essai (15.500 patients) de prévention secondaire de l'AVC. Randomisé, contrôlé en double aveugle et organisé selon un schéma factoriel 2x2, il compare des patients ayant fait un AVC et randomisés en deux groupes recevant respectivement, soit l'association dipyridamole + aspirine, soit l'association clopidrogel + aspirine. Au sein de ces deux groupes, les patients, qu'ils soient hypertendus ou non, sont à nouveau randomisés pour recevoir soit du telmisartan, soit un placebo. Le point de comparaison primaire porte sur le temps qui s'écoulera jusqu'à la survenue d'une première récurrence d'AVC. Le vaste programme PROTECTION (22) (+/- 6.000 patients), dont on attend les résultats dans le courant de 2004, comporte neuf essais ayant pour but de caractériser, notamment chez des sujets hypertendus âgés et/ou diabétiques, l'effet protecteur du telmisartan sur les organes-cibles, le cœur, les reins, et le cerveau. Limitée, elle, à un relativement petit nombre de patients (= 252), l'étude DETAIL (23) s'adresse spécifiquement à des hypertendus diabétiques de type II qui recevront, par randomisation, en double aveugle, et en groupes parallèles, soit du telmisartan, soit de l'énalapril dont on comparera à 5 ans l'effet sur la fonction rénale.

Ces recherches qui impliquent des nombres extrêmement élevés de malades (en tout, près

de 50.000) permettront, à coup sûr, de mieux déterminer au sein de l'ensemble des affections cardio-vasculaires la place que doit occuper le telmisartan parmi les différentes options thérapeutiques agissant sur le système rénine-angiotensine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kulbertus H.— Le médicament du mois : le telmisartan (Micardis®). *Rev Méd Liège*, 2000, **55**, 57-60.
2. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.— The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003, **289**, 2560-2572.
3. Guidelines Committee.— 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension*, 2003, **21**, 1011-1053.
4. Krzesinski JM.— Nouvelles directives américaines et européennes pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Méd Liège*, 2003, **58**,
5. Hansson L Zanchetti A Corruthers SG, et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
6. Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension.— Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, **17**, 151-183.
7. Materson BJ Reda DJ Cushman WC, et al.— Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 914-921.
8. Materson BJ Reda DJ Cushman WC for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents.— Department of Veterans Affairs single drug therapy of hypertension study.Revised figures and new data. *Am J Hypertens*, 1995, **8**, 189-192.
9. Lacourcière Y.— A new fixed - dose combination for added blood pressure control : telmisartan and hydrochlorothiazide. *J Intl Med Res*, 2000, **30**, 366-379.
10. Weinberger MH.— Angiotensin converting enzyme inhibitors enhance the antihypertensive efficacy of diuretics and blunt or prevent metabolic effects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, **13** (Suppl 3), S1-S4.
11. McGill JB Reilly PA.— Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group trial. *Clin Ther*, 2001, **23**, 833-850.
12. Guazzi MD De Cesare N Galli C et al.— Calcium-channel blockade with nifedipine and angiotensin converting-enzyme inhibition with captopril in the therapy of patients with severe primary hypertension. *Circulation*, 1984, **70**, 279-284.
13. Hillerman D.— Cost effectiveness of combination therapy. *Am J Manag Care*, 1999, **5** (Suppl II), S449-S453.
14. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents.— Results of combination therapy after failure of each of the components. *J Human Hypertens*, 1982, **248**, 1465-1477.
15. Soffer BAWright JT Pratt JH, et al.— Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension*, 1995, **26**, 112-117.
16. Gabriel Khan M.— Cardiac Drug Therapy. WB Saunders Company Ltd, London, 5th Edition, 2000, p. 53.
17. Sharpe M Jarvis B Goa KL.— Telmisartan. A review of its use in hypertension. *Drugs*, 2001, **61** (10), 1501-1529.
18. Neutel JM, Smith DHG.— Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: metaanalysis of a clinical database. *J Clin Hypertens*, 2003, **5** (1), 58-63.
19. Weber MA.— The 24-hour blood pressure pattern : does it have implications for morbidity and mortality ? *Am J Cardiol*, 2002, **89** (suppl) 27A-33A.
20. Yusuf S.— From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies; challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (suppl) 18A-26A.
21. www.profess.com : site consulté le 20 août 2003.
22. www.boehringer-ingenelheim.ca/francais/news/2003-03-19.asp : site consulté le 22 août 2003.
23. Rippin J Bain SC Barnett AH.— Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2002, **16**, 195-200.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Avenue L. Piedboeuf, 12, 4053 Embourg.