

## **DISPONIBILITE DES TRITHERAPIES FIXES D'ANTIHYPERTENSEURS POUR CONTRIBUER A UN MEILLEUR CONTROLE TENSIONNEL DES HYPERTENDUS : PRISE DE POSITION DE LA SOCIETE FRANCAISE D'HYPERTENSION ARTERIELLE (SFHTA)**

### **AVEC LE SOUTIEN DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CARDIOLOGIE (SFC)**

**Rédacteurs** : Béatrice DULY-BOUHANICK, Théodora BEJAN-ANGOULVANT

**Relecteurs** : Laurence AMAR , Michel AZIZI, Jacques BLACHER, Jean Marc BOIVIN, Romain BOULESTREAU, Pierre Yves COURAND, Thierry DENOLLE, Jean-Pierre FAUVEL, Pierre FESLER, Xavier GIRERD, Dominique GUERROT, Jean Michel HALIMI, Olivier HANON, Guillaume LAMIRAULT, Pierre LANTELME, Benoît LEQUEUX, Marilucy LOPEZ-SUBLET, Claire MOUNIER VEHIER, Jean Jacques MOURAD, Atul PATHAK, Sébastien RUBIN, Brigitte SALLERIN, Philippe SOSNER, Emmanuelle VIDAL PETIOT, Jean-Philippe BAGUET (Invité Permanent), Edith DAUCHY (invitée permanente)

### **Chiffres de l'HTA**

- L'Hypertension artérielle (HTA) est le **1er facteur de risque de mortalité** dans le monde (1).
- Le **traitement antihypertenseur réduit le risque cardiovasculaire (CV)** : réduction des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 35 à 40 %, de l'infarctus du myocarde de 15 à 20%, de l'insuffisance cardiaque de plus de 50% et de démence de 13% (2,3).
- Une réduction, même modeste, de **5 mmHg de la pression artérielle (PA) systolique en mesure clinique se traduit en moyenne par une diminution du risque d'événements CV majeurs d'environ 10%**, quel que soit le niveau de PA initiale, et l'existence ou non d'une atteinte CV et quel que soit l'âge (4).
- Un adulte français sur 3 est hypertendu : **l'HTA, 1<sup>er</sup> motif de consultation en médecine générale, concerne 17 millions de français** (5).
- Cependant, **le contrôle de l'HTA reste alarmant** : parmi 104 millions de patients dans plus de 1200 études, l'HTA n'est contrôlée que chez seulement 18 à 20% des hypertendus (6). Ainsi, 4 hypertendus sur 5 ne sont pas aux objectifs tensionnels dans le monde (7).
- En France, les chiffres sont encore plus inquiétants avec 3 hypertendus sur 4 hors objectifs tensionnels selon les données les plus récentes (4) : **le contrôle tensionnel s'est ainsi détérioré en France et est moins bon que dans la plupart des autres pays de même niveau socio-économique** (5). Le pronostic des patients dépend pourtant du niveau tensionnel obtenu sous traitement antihypertenseur.

### **Recommandations claires des sociétés savantes pour une action immédiate dans l'HTA**

- Les **recommandations européennes 2023 définissent les seuils d'intervention pharmacologique, en même temps que les mesures hygiéno-diététiques, ainsi que les cibles de PA à atteindre** (8) : le seuil dès une PA  $\geq$  140/90 mmHg dans la grande majorité des cas ( $\geq$  130/80 mmHg chez les patients coronariens), avec une cible  $<$  130/80 mmHg pouvant varier selon l'âge ou les comorbidités.
- La **bithérapie à dose fixe et en un seul comprimé est recommandée d'emblée**, car elle est plus efficace que la monothérapie, et permet un contrôle de la PA plus rapide (lutte contre l'inertie thérapeutique) et persistant (lutte contre l'inobservance) de l'HTA, et avec peu d'effets indésirables (8).

- En cas de **non-contrôle tensionnel sous bithérapie, une trithérapie à dose fixe et en un seul comprimé est recommandée** ; elle sera suivie d'une quadrithérapie en cas d'HTA résistante à 3 médicaments (8). L'objectif est d'atteindre un contrôle tensionnel rapide (3-6 mois), facteur de meilleur pronostic. La **multiplicité des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'HTA**, le constat d'un mauvais contrôle tensionnel dans les populations hypertendues, la **nécessité d'avoir recours à plusieurs classes d'antihypertenseurs** pour obtenir un contrôle tensionnel adéquat, et la **non-adhésion des patients** aux traitements, ont plaidé pour le développement puis les recommandations d'utilisation des bithérapies d'emblée suivies rapidement des trithérapies fixes en un seul comprimé.

### **Les avantages indiscutables pour l'utilisation de la trithérapie fixe en un seul comprimé**

- **La trithérapie a été pour la première fois utilisée dans les années 1960-70 dans l'étude des Vétérans.** Fin des années 2000, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a autorisé la mise sur le marché de 2 trithérapies fixes associant un inhibiteur calcique (amlodipine) à un ARA2 (valsartan ou olmesartan) et à un diurétique thiazidique (HCTZ).
- **Plusieurs médicaments de classes thérapeutiques différentes à effet additif (voire synergique) sont nécessaires pour contrôler l'HTA chez la majorité des patients.** Le nombre moyen de médicaments antihypertenseurs nécessaires pour contrôler la PA a été  $\geq 3$  dans la plupart des essais cliniques de l'HTA au fur et à mesure de la réduction des objectifs tensionnels à atteindre : 2/3 des patients du groupe intensif ont eu besoin d'au moins 3 antihypertenseurs dans l'essai SPRINT (9).
- **L'adhésion thérapeutique, élément clé du contrôle tensionnel, s'améliore avec la diminution des prises médicamenteuses et du nombre de comprimés** : comme recommandé par toutes les sociétés savantes, **il est indispensable de simplifier les schémas thérapeutiques**, en particulier chez les patients hypertendus dont le profil a changé avec **plus souvent des comorbidités** (diabète, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, maladie rénale chronique, etc..) **nécessitant des traitements supplémentaires. Une trithérapie fixe en un seul comprimé réduit d'autant le poids du traitement dans la maladie chronique.** L'adhésion au traitement a été estimée à 32% pour 3 comprimés, 40 % pour 2 comprimés et 55 % pour un seul comprimé après 12 mois de suivi (10,11). Depuis 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ainsi inclus dans sa liste de médicaments essentiels des bithérapies fixes antihypertensives (12).
- **L'adhésion thérapeutique et la persistance au traitement antihypertenseur sont meilleures sous trithérapie fixe en un seul comprimé que sous la même trithérapie en association libre.**
  - Des études de vie réelle ont montré une meilleure adhésion (86% vs. 77%) et une meilleure persistance (47% vs. 24%) que la même trithérapie libre à 12 mois (13), une meilleure adhésion chez les patients non observants lorsqu'on passe de la trithérapie libre à la trithérapie fixe en seul comprimé (14).
  - Un essai clinique randomisé a montré que l'adhésion à 3 mois était meilleure avec une trithérapie fixe en un seul comprimé (85% vs 58%) qu'avec une trithérapie en association libre, malgré l'utilisation d'un pilulier électronique (15). Les années à venir vont voir l'avènement du dosage des médicaments (adhésion chimique). La trithérapie fixe en un seul comprimé, de par l'obligatoire présence de trois molécules, sera plus facilement détectable que lors des dosages des traitements isolés.
  - Une méta-analyse d'études observationnelles ayant inclus des patients ayant une HTA et/ou une dyslipidémie, a montré **qu'une thérapie fixe en un seul comprimé double la probabilité d'avoir une bonne adhésion thérapeutique et une bonne persistance** au traitement (16).
- **Une trithérapie libre ou fixe est plus efficace qu'une bithérapie.**
  - Une bithérapie permet le contrôle de la PA chez 33% à 50% des patients alors qu'une trithérapie permet de contrôler jusqu'à 90 % des patients (8,17). La baisse tensionnelle sous trithérapie ne dépend pas de la sévérité de l'HTA, ni de l'âge, du sexe ou de l'existence d'une obésité (18).
- **La trithérapie fixe est plus efficace sur le contrôle tensionnel que la bithérapie et sans événement indésirable grave.**
  - L'essai pragmatique TRIUMPH, évaluant la trithérapie fixe telmisartan/amlodipine/chlortalidone contre les soins standards, a démontré un meilleur contrôle tensionnel à 6 mois (70% vs 55%) au prix de plus de sensations vertigineuses (5,2% vs 2,8%) ce qui était attendu mais sans événement indésirable grave (19)
  - Il y a plus de patients à la cible (56% vs 30%) pour amlodipine/losartan/chlortalidone vs losartan/amlodipine au prix d'une augmentation attendue des sensations vertigineuses (4,8% vs 0,6%) (20) ;

- Il y a une baisse plus importante de la PAS/PAD en mesure ambulatoire de la PA (MAPA) (-4,5/-2,0 mmHg) pour perindopril/amlodipine/ indapamide vs perindopril/indapamide, avec peu d'effets indésirables (21).
- La survenue d'événements indésirables était similaire sous trithérapie fixe (58,4% vs 52 à 59%) versus différentes bithérapies dans l'essai TRINITY, l'événement le plus fréquent étant l'asthénie dans 10 % des cas, avec 4% d'arrêt du traitement sous trithérapie vs. 2 % sous bithérapie (22).
- **La trithérapie fixe en un seul comprimé réduit aussi bien la PA que la même trithérapie en combinaison libre avec une incidence d'effets indésirables similaire mais avec une plus grande proportion de patients contrôlés (85% vs 53%) (23,24).**
- **Une trithérapie fixe en un seul comprimé permet de s'assurer que la combinaison comprend les 3 classes thérapeutiques recommandées (bloqueur du système rénine angiotensine + inhibiteur calcique + diurétique thiazidique)** alors qu'un grand nombre de patients sous trithérapie n'est pas sous ces 3 classes thérapeutiques.
- **La trithérapie fixe en un seul comprimé est associée à un meilleur pronostic cardiovasculaire des patients traités :**
  - Régression de la masse et de l'hypertrophie ventriculaire gauche à 14 mois associée à un meilleur contrôle tensionnel en MAPA dans un essai non randomisé comparant la trithérapie fixe (perindopril/amlodipine/indapamide) à la trithérapie libre (25,26).
  - Réduction des événements CV, de la mortalité totale et des hospitalisations dans 2 études sur bases de données administratives qui ont comparé la trithérapie ou la bithérapie fixes aux thérapies libres (27,28).
- **La trithérapie fixe en un seul comprimé est associée à une meilleure qualité de vie des patients**, l'obtention d'un bon contrôle tensionnel, et la réduction du nombre des comprimés jouant un rôle dans cette amélioration (29). Dans un essai japonais, 70 à 84 % des patients trouvaient plus facile de prendre un seul comprimé que plusieurs (30).
- **La trithérapie fixe en un seul comprimé pourrait réduire les coûts de santé** comparativement aux thérapies libres malgré des coûts des médicaments antihypertenseurs similaires (voire moindres) que les associations libres: réduction de 2039 \$ / personne / an dans une méta-analyse (31) ; diminution des événements cliniques (consultations aux urgences, hospitalisations) se traduisant par des coûts de santé moindres aussi bien dans des populations US (13) qu'en Europe (27,28,32,33).
- La trithérapie fixe constitue désormais « le standard of care » dans l'HTA résistante. L'absence de sa disponibilité empêchera la sélection de la France dans la plupart des essais industriels ou institutionnels. Pour de nombreux essais à venir évaluant l'intérêt d'une nouvelle classe (antagonistes des endothélines, MRA..) l'absence de trithérapie fixe comme socle des soins standard ne permettra pas l'inclusion de patients français et donc la mise à disposition de données nationales en prévision d'un éventuel remboursement.

### **Risques évoqués de la thérapie fixe en un seul comprimé**

- ***Le risque de iatrogénie médicamenteuse serait plus élevé et une imputabilité liée à une des classes médicamenteuses difficile à identifier au sein de la combinaison.*** Il n'y a pas de démonstration d'une augmentation du risque iatrogène dans la littérature disponible. L'expérience des essais cliniques et leur méta-analyses montre qu'au contraire, les effets indésirables sont moindres quand on associe un 2<sup>ème</sup> ou un 3<sup>ème</sup> autre antihypertenseur à mi-dose plutôt qu'augmenter la dose d'une mono- ou une bithérapie (34). Le maniement de la bithérapie, aujourd'hui généralisé, n'a pas démontré de sur-risque et les molécules incluses sont utilisées depuis plus de 30 ans par les praticiens qui en connaissent les effets indésirables potentiels : **pourquoi n'en serait-il pas de même pour la trithérapie fixe en seul comprimé, par rapport aux patients qui sont déjà sous trithérapie en combinaison libre ?** De plus, les Rapports Annuels de Sécurité des laboratoires commercialisant dans le monde depuis plusieurs années les trithérapies fixes n'ont pas montré de sur-risque de iatrogénie médicamenteuse. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté au niveau européen.
- ***Le risque d'élévation de la PA en cas d'arrêt prolongé pourrait être supérieur à celui consécutif à l'arrêt d'un seul des composants.*** Ce risque est très théorique, car il est probablement **largement compensé par le bénéfice d'une meilleure adhésion et persistance** liées à la trithérapie fixe, surtout si elle remplace une trithérapie libre, **comme en attestent des bénéfices cliniques** observés sur les très larges bases de données

administratives. De plus, dans les essais cliniques, aucun phénomène de rebond n'a été rapporté lors de l'arrêt des trithérapies à fixes en un seul comprimé.

- ***L'adaptation des doses quotidiennes pourrait être moins souple qu'avec une bithérapie fixe associée à un troisième médicament, et a fortiori qu'avec 3 médicaments en combinaison libre individuels.*** La réponse est dans les grands essais cliniques. Ceux-ci ont démontré le bénéfice des traitements en une monoprise, l'adaptation thérapeutique étant possible par la mise à disposition de trithérapies en un seul comprimé avec plusieurs combinaisons de doses de chacun des principes actifs, comme c'est le cas déjà avec les bithérapies.

## **Conclusion : Appel à action**

Le mauvais contrôle tensionnel des 3/4 des hypertendus traités en France contribue à la morbi-mortalité de l'HTA, un des premiers motifs de consultation en médecine générale. Ses causes sont multifactorielles mais **le manque d'adhésion au traitement qui touche 60 % des hypertendus traités est un écueil sur lequel il faut agir prioritairement. Une simplification des traitements chez des patients souvent polymédiqués est un point clé de la stratégie thérapeutique pour améliorer l'adhésion** et donc le contrôle tensionnel. **Cette simplification passe par un accès à des trithérapies fixes en un seul comprimé prises en charge par l'Assurance Maladie** comme cela est le cas dans de nombreux pays européens. **Les trithérapies ont été associées à un meilleur contrôle tensionnel et un meilleur pronostic CV** très probablement liés à une meilleure adhésion thérapeutique au prix d'un nombre limité d'effets indésirables peu graves. Une amélioration de la qualité de vie est suggérée. Une **réduction des coûts de santé** a été montrée dans plusieurs pays en Europe. Toutes **les recommandations internationales plaident pour une simplification du traitement** avec l'utilisation des bithérapies puis des trithérapie fixes en un seul comprimé. Leur disponibilité permettrait en théorie que plus de 70% des patients hypertendus seraient traités par 1 comprimé matinal en mono, bi ou trithérapie, **leur offrant ainsi la possibilité d'avoir accès, à l'instar de la majorité des populations européennes, à une approche de soins en phase avec les dernières recommandations**, et qui a pour objectif de lutter contre les deux freins principaux du contrôle tensionnel, l'inertie thérapeutique, et la non-adhésion.

**La trithérapie fixe en un seul comprimé dans l'HTA, c'est : plus d'observance, plus d'efficacité, plus de protection CV, et moins de coûts de santé.**

**Ainsi, la Société Française d'HTA demande que les trithérapies fixes en un seul comprimé soient prises en charge par l'Assurance Maladie afin de les mettre à disposition du corps médical et des patients français comme leurs homologues dans de nombreux pays européens, et à l'instar de ce qui est fait depuis plusieurs années pour le traitement du VIH où les trithérapies fixes en un seul comprimé ont bouleversé le traitement des patients.**

## **Références**

- 1 [Death rate from cardiovascular diseases by risk factor, World, 2019 \(ourworldindata.org\)](https://ourworldindata.org)
- 2 Neal B et al. Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64.
- 3 Peters R et al. Eur Heart J. 2022;43(48):4980-4990
- 4 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2021;397:1625–1636.
- 5 Olié V et al. BEH N° 8 - 16 mai 2023
- 6 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet 2021 Sep 11;398(10304):957-980.
- 7 Global report on hypertension: the race against a silent killer. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>
- 8 Mancia G et al. J Hypertens 2023 Jun 21
- 9 King JB et al. Hypertens 2023,80 :1749-58
- 10 Xie L et al. Curr Med Res Opin. 2014 Dec;30(12):2415-22.
- 11 Borghi C et al. Adv Ther. 2023 Apr;40(4):1765-1772.
- 12 Bruyn E et al. Global Heart. 2022; 17(1): 6.
- 13 Machnicki G et al. Curr Med Res Opin 2015;31(12):2287-96.
- 14 Wang TD et al. Hypertension 2014;63(5):958-67.
- 15 Sung J et al. Clin Transl Sci 2021;14(3):1185-1192.
- 16 Weisser B et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2): 157–164.
- 17 Gradman AH. J Clin Hypertens 2010 Nov;12(11):869-78.
- 18 Kreutz R et al. J Clin hypertension 2014,16 : 729-40.
- 19 Webster R et al. JAMA 2018;320(6):566-579.
- 20 Hong SJ et al. Clin Ther 2017;39(10):2049-2060.
- 21 Mourad JJ et al. J Hypertens 2017;35(7):1481-1495.
- 22 Oparil S et al. Clin Ther 2010;32(7):1252-69.
- 23 Nedogoda SV, Stojanov VJ. Cardiol Ther 2017; 6:91–104.
- 24 Koval SM et al. Biomedical Research and Therapy, 6(11):3501-3512
- 25 Mazza A et al. Biomed Pharmacother 2019; 120:109539.
- 26 Mazza A et al. Adv Ther 2017; 34(4):975-985.
- 27 Schmieder RE, et al. Hypertension 2023;80(5):1127-1135.
- 28 Snyman JR et al. J Hypertens 2023 Sep 20.
- 29 Da Silva PM et al. Health Qual Life Outcomes 2015 Feb 21;13:24.
- 30 Rakugi H et al. Blood Press.2018;27(3):125-133.
- 31 Sherrill B et al. J Clin Hypertens. 2011;13(12):898–909.
- 32 Wilke T et al. J Comp Eff Res 2022;11(6):411-422.
- 33 Rea F et al. J Hypertens 2023 1;41(9):1466-1473.
- 34 Law MR et al. BMJ. 2003 Jun 28;326(7404):1427.