

UNE LEÇON GRATUITE DE FORMATION CONTINUE



**DONNE DROIT À
1 UNITÉ DE FC**

Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie a accordé 1 unité de FC à cette leçon. Dossier n° 727-0408. Valable jusqu'au 24 avril 2011.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir suivi cette leçon, les pharmaciens seront en mesure de :

1. discuter de l'importance de la maîtrise de l'hypertension.
2. décrire les recommandations actuelles du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) concernant le traitement de l'hypertension.
3. comprendre le mode d'action de l'aliskirène et discuter de l'efficacité et de l'innocuité de ce produit dans le traitement de l'hypertension.
4. comprendre le rôle que peut jouer l'aliskirène dans le traitement de la néphropathie diabétique tel que l'a montré l'étude AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabète).
5. donner des conseils quant à l'administration de l'aliskirène et au suivi du traitement.

INSTRUCTIONS

1. Après avoir attentivement lu cette leçon, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Encercler la lettre sur la carte-réponse ci-jointe ou répondez en ligne sur www.monportailpharmacie.ca dans la section FC en ligne, «Autres FC approuvées par le CCEPP».
2. La note minimale pour recevoir les UFC est de 70 % (ou 14 bonnes réponses sur 20). Si vous réussissez, vos UFC seront enregistrées auprès de l'Ordre provincial pertinent. (Remarque: dans certaines provinces, il incombe aux pharmaciens eux-mêmes de notifier l'Ordre.)

COMMENT RÉPONDRE?

- A. Pour connaître vos résultats immédiatement, répondez en ligne sur le site www.monportailpharmacie.ca.
- B. Faites-nous parvenir votre carte-réponse par courrier ou télécopieur au 416-764-3937. Votre carte-réponse sera notée et les Éditions Rogers vous enverront vos résultats par la poste dans un délai de six à huit semaines.

Cette leçon de FC est publiée par le Groupe des publications d'affaires et professionnelles Rogers Media, One Mount Pleasant Rd., Toronto (Ontario) M4Y 2Y5. Tél.: 416-764-3916 - Téléc. : 416-764-3931. Aucune partie de cette leçon de FC ne peut être reproduite partiellement ou intégralement sans autorisation écrite préalable de l'éditeur. ©2008

LE GROUPE PHARMACIE

Québec Pharmacie  actualité pharmaceutique
pharmacy practice PharmacyPost



Les inhibiteurs directs de la rénine : une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de l'hypertension

Par Edward Wassef, R.Ph., Pharm D

JUIN 2008

L'auteur, les réviseurs experts et Les Éditions Rogers déclarent ne pas être en conflit d'intérêts réel ou potentiel avec le commanditaire de cette leçon de formation continue.

INTRODUCTION

Malgré les nombreux médicaments antihypertenseurs qui sont à notre disposition, l'hypertension artérielle demeure le principal risque sous-jacent de décès dans le monde¹. Les complications de l'hypertension mènent à l'accident vasculaire cérébral (AVC), à la maladie cardiovasculaire et à l'insuffisance rénale terminale (IRT), ce qui représente un lourd fardeau pour le système de santé. On estime que 22 % de la population canadienne de 18 à 70 ans et 50 % des Canadiens de plus de 65 ans font de l'hypertension. De ce nombre, 22 % savent qu'ils sont hypertendus, mais ne reçoivent pas de traitement et 21 % sont traités, mais leur pression artérielle (PA) demeure trop élevée². Les occasions sont donc nombreuses pour les cliniciens d'améliorer la prise en charge de l'hypertension.

Depuis les années 1990, avec l'apparition des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est une des cibles privilégiées des antihypertenseurs. Une nouvelle classe d'antihypertenseurs ciblant le SRAA, les inhibiteurs directs de la rénine (IDR), a été mise au point afin de procurer aux hypertendus un autre moyen de maîtriser leur PA. Dans cette leçon, nous parlerons de l'aliskirène, le premier inhibiteur direct de la rénine par voie orale et nous

verrons comment son mode d'action unique, son efficacité et son innocuité permettent de traiter l'hypertension et les complications rénales qu'elle entraîne.

IMPORTANCE DE MAÎTRISER L'HYPERTENSION

Non traitée ou mal maîtrisée, l'hypertension cause des lésions aux organes cibles que sont les yeux, le cerveau, le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins périphériques. L'AVC, la coronaropathie et l'insuffisance rénale terminale sont les principales causes de la morbidité et de la mortalité associées à l'hypertension³.

Il est bien connu que l'hypertension augmente les risques d'AVC et de problèmes cardiovasculaires. Par exemple, une élévation de la pression artérielle diastolique (PAD) soutenue de 5-6 mm Hg augmente de 34 % le risque d'AVC et de 21 % le risque de coronaropathie⁴. Chez les patients présentant une légère hypertension (140-159/< 100 mm Hg), une réduction de 12 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS) maintenue sur 10 ans prévient 1 décès sur 11 patients traités et en présence de maladie cardiovasculaire ou de dommages à un organe cible, c'est 1 décès sur 9 patients traités qu'on pourra éviter de la même façon⁵. Selon une méta-analyse d'études observationnelles, une réduction de seulement 2 mm Hg de la PAS entraînerait une

LEÇON BÉNÉFICIAIRE D'UNE SUBVENTION À VISÉE ÉDUCATIVE DE :

 NOVARTIS

baisse de 10 % de la mortalité par AVC et d'environ 7 % de la mortalité par cardiopathie ischémique ou autre affection vasculaire chez les personnes d'âge mûr⁵. L'analyse d'essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo portant sur les IECA et les inhibiteurs calciques (IC) a révélé que ces agents permettent de réduire les AVC de 20 % à 30 % et les événements cardiovasculaires de 30 % à 40 %⁶. Une étude comparant des stratégies de réduction de la PA de diverses intensités a montré que les traitements les plus énergiques faisaient diminuer de 15 % à 20 % les risques d'AVC et de coronaropathie ainsi que les principaux événements cardiovasculaires⁶.

L'hypertension est aussi un important facteur de risque indépendant d'IRT. Klag et coll. ont évalué le développement de l'IRT chez 332 544 hommes admis à l'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial)⁷. Les auteurs ont observé une relation forte et progressive entre la PA tant systolique que diastolique et l'IRT, indépendamment de l'âge, de la race, du revenu, de la prise de médicaments contre le diabète de type 2, des antécédents d'infarctus du myocarde, du cholestérol sérique et du tabagisme. Dans cette étude, les hommes atteints au départ d'hypertension légère (140-159/<100 mm Hg), modérée (160-179/<110 mm Hg), élevée (180-209/<120 mm Hg) et très élevée ($\geq 210/120$ mm Hg) avaient respectivement un risque relatif ajusté de faire de l'IRT de 3,1, 6,0, 11,2 et 22,1 ($p < 0,001$).

Les recommandations de 2008 du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH)², du JNC VII⁸ et de la Société européenne d'hypertension⁹ indiquent toutes que la maîtrise efficace de la PA repose sur des traitements d'association comportant habituellement deux médicaments ou plus. Cela est particulièrement vrai dans le cas des hypertendus diabétiques ou des personnes souffrant de néphropathie. Une analyse de six essais cliniques a révélé que les patients présentant un diabète ou une affection rénale devaient prendre en moyenne 3,2 antihypertenseurs différents par jour pour atteindre les valeurs cibles de PA¹⁰.

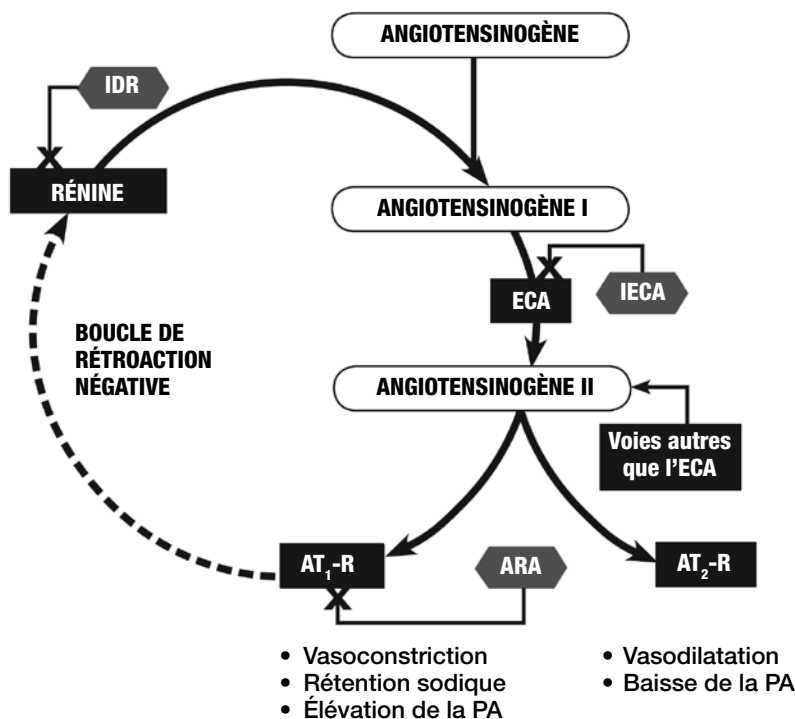
RECOMMANDATIONS DU PECH

Le Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) de 2008 recommande des valeurs cibles de PA de <140/90 mm Hg dans les cas d'hypertension sans complication et de <130/80 mm Hg en présence de diabète ou de néphropathie chronique. Les changements de mode de vie tels que la réduction de l'apport en sodium, l'adoption d'une alimentation saine, l'activité régulière, la consommation modérée d'alcool, l'abandon du tabac et le contrôle du poids font partie intégrante de la maîtrise de la PA. La surveillance régulière de la PA à domicile doit être envisagée dans le cas des hypertendus atteints de diabète ou de néphropathie chronique et chez ceux que l'on soupçonne de ne pas respecter leur traitement. Voir le tableau 1 pour un résumé des différentes techniques de mesure précise de la PA².

Un traitement médicamenteux doit être entrepris quand la PAD moyenne est ≥ 100 mm Hg ou lorsque la PAS moyenne est ≥ 160 mm Hg³. En présence de

FIGURE 1

Système rénine-angiotensine-aldostérone et lieux d'action de l'inhibiteur direct de la rénine (IDR), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)



L'IDR agit au point d'activation du SRAA et empêche la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I en inhibant l'activité de la rénine. Les IECA ne peuvent inhiber la production de l'angiotensine II que par les voies de l'ECA. Les ARA n'agissent que sur les récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT₁-R). La stimulation de l'AT₁-R entraîne une vasoconstriction, une sécrétion d'aldostérone, une rétention sodique, l'activation du système nerveux sympathique, la croissance cellulaire et l'hypertrophie du muscle lisse. La stimulation des récepteurs de type 2 de l'angiotensine II (AT₂-R) neutralise l'activité des AT₁-R en causant la vasodilatation et l'apoptose, et active la différenciation cellulaire.

TABEAU 1: Technique pour mesurer la pression artérielle avec précision²

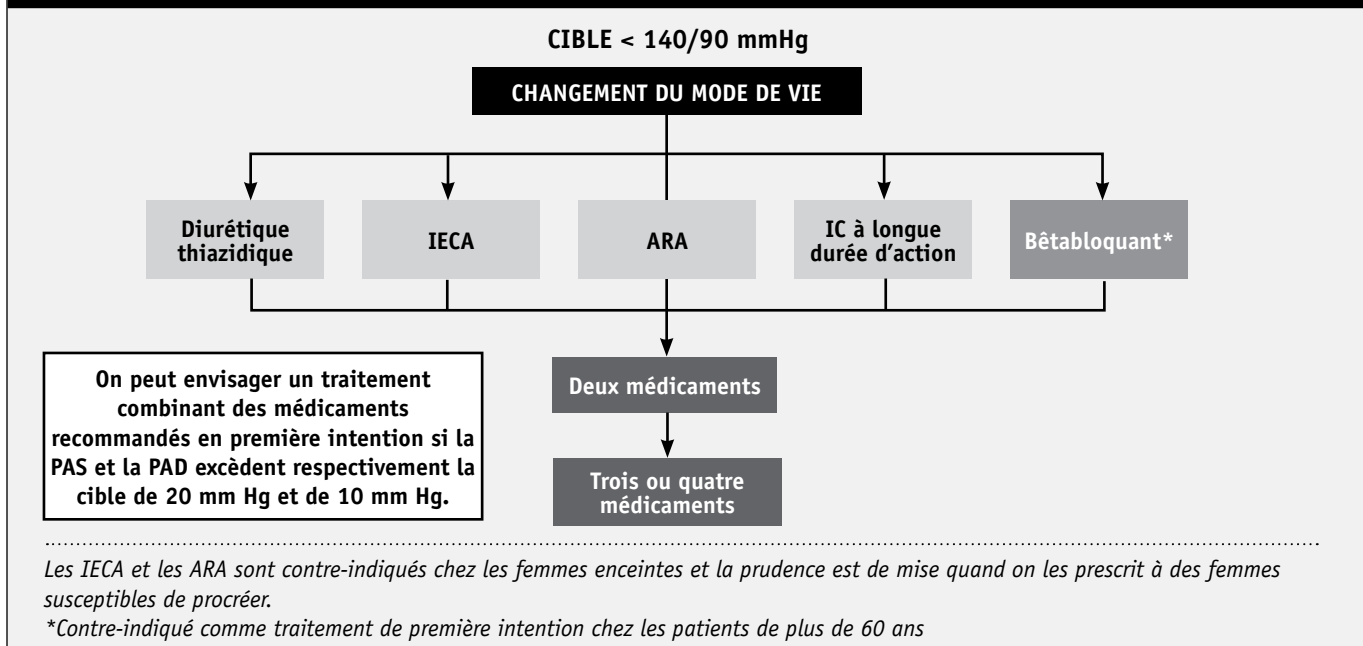
À faire par le patient	À ne pas faire par le patient
<ul style="list-style-type: none"> • Rester calmement assis pendant au moins cinq minutes • S'appuyer au dossier du siège • Tenir les bras au niveau du cœur • Avoir les pieds à plat par terre • Porter des vêtements confortables • Ne pas être stressé ou ressentir de douleur • Ne pas avoir besoin d'aller aux toilettes 	<ul style="list-style-type: none"> • Boire des boissons caféinées dans l'heure précédant la mesure • Fumer au cours des 30 minutes précédant la mesure • Consommer toute substance contenant un stimulant adrénergique (comme la pseudoéphédrine)

lésions macrovasculaires à un organe cible, une intervention est fortement recommandée lorsque le patient affiche une PAD moyenne ≥ 90 mm Hg ou une PAS moyenne ≥ 140 mm Hg. On recommande de commencer par prescrire en monothérapie un diurétique thiazidique, un bêtabloquant, un IECA, un ARA ou un IC à action prolongée en présence d'hypertension diastolique (avec ou sans hypertension systolique) sans autre affection concomitante. Le PECH déconseille le recours aux bêtabloquants chez les personnes de 60 ans et plus. En outre, les IECA ne sont pas recommandés en traitement de première intention chez les sujets de race noire souffrant d'hypertension non compliquée. Les bêtabloquants et les IECA peuvent toutefois être

utilisés chez les patients ayant des affections concomitantes ou dans le cadre d'un traitement d'association².

Comme on l'a mentionné précédemment, de nombreux hypertendus ne parviennent pas à atteindre les valeurs cibles de PA sans recourir à un traitement d'association. Le tableau 2 propose un résumé des recommandations du PECH concernant le traitement de l'hypertension. On y voit notamment que le PECH recommande d'éviter un traitement associant un IC non dihydropyridinique et un bêtabloquant afin d'éviter la bradycardie ou le bloc cardiaque². Il est conseillé de surveiller les taux de créatinine et de potassium sériques lorsqu'on combine un diurétique épargneur de potassium à un IECA ou à un ARA. Si la PA n'est toujours

TABEAU 2: PECH – Résumé du traitement de l’hypertension systolique-diastolique en l’absence de maladies concomitantes (adaptation du PECH de 2008)



TABEAU 3: Raisons expliquant une réponse insatisfaisante au traitement antihypertenseur²

Non-observance
<ul style="list-style-type: none"> • Alimentaire • Medicamenteuse
Problèmes de santé connexes
<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Tabagisme • Alcoolisme • Apnée du sommeil • Douleur chronique
Interactions médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> • AINS • Contraceptifs oraux • Corticostéroïdes et stéroïdes anabolisants • Sympathomimétiques et décongestionnants • Amphétamines • Érythropoïétine • Cyclosporine, tacrolimus
Surcharge volumique
<ul style="list-style-type: none"> • Consommation excessive de sel • Rétention rénale de sodium
Hypertension secondaire
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale • Maladie rénovasculaire • Troubles de la thyroïde • Hyperaldostéronisme • Phéochromocytome

pas maîtrisée malgré un traitement d’association ou si le traitement provoque des effets indésirables, il est possible de combiner d’autres classes d’antihypertenseurs avec les médicaments de première intention. Le tableau 3 énumère les raisons pour lesquelles un sujet pourrait ne pas répondre à un traitement antihypertenseur².

LE SRAA COMME CIBLE

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle précis dans la régulation de la PA, l’équilibre hydro-électrolytique et la croissance vasculaire par l’intermédiaire de l’action de l’angiotensine II (figure 1)^{11,12,13}. L’angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui favorise la sécrétion d’aldostérone, ce qui se traduit par une hausse de la PA¹³. L’inhibition du SRAA à l’aide d’un IECA ou d’un ARA s’est avérée bénéfique dans le traitement des troubles cardiovasculaires, notamment l’hypertension, l’hypertrophie ventriculaire gauche, l’infarctus du myocarde, l’AVC, l’insuffisance cardiaque, l’athérosclérose et la néphropathie^{11,12}. Toutefois, comme le montre la figure 1, l’inhibition du SRAA à l’aide d’un IECA ou d’un ARA est incomplète, car ces agents interrompent la boucle de rétroaction négative de l’angiotensine II, ce qui cause une hausse de la libération de rénine et de l’activité rénine plasmatique (ARP), qui est une mesure de la sécrétion d’angiotensine I^{11,13}. En outre, les IECA ne peuvent inhiber entièrement la sécrétion d’angiotensine II, car celle-ci peut aussi provenir d’autres voies que celles de l’ECA, comme celles qui sont médiées par la chymase et l’ECA à effet de chymotrypsine, donc par un phénomène d’«échappement à l’ECA»^{11,13}. L’aliskirène, le nouvel inhibiteur direct de la rénine, inhibe lui aussi la boucle de rétroaction négative du SRAA, mais il n’entraîne pas d’augmentation de l’ARP. Cette régulation de l’ARP est importante, car des taux élevés ont été associés à des lésions des organes cibles¹¹.

ALISKIRÈNE

Mécanisme d’action : L’aliskirène est le premier inhibiteur direct de la rénine par voie orale qui cible le SRAA à son point d’activation en se liant à la rénine, ce qui empêche la formation d’angiotensine I (figure 1)^{11, 14}.

La rénine est sécrétée par le rein en réponse à une diminution de la volémie et de l’irrigation rénale. Cette réponse déclenche un cycle qui englobe le SRAA et une boucle de rétroaction homéostatique. Bien qu’il cause une élévation dose-dépendante de la rénine plasmatique, l’aliskirène réduit l’ARP en inhibant l’action de la rénine, ce qui réduit la production d’angiotensine I, d’angiotensine II et d’aldostérone^{11,13}. On sait que l’aliskirène réduit l’ARP ou en empêche l’élévation lorsqu’il est associé à d’autres antihypertenseurs qui ont normalement pour effet d’accroître l’ARP, comme les IECA, les ARA et les diurétiques¹⁵. Il reste maintenant à déterminer si ces différences pharmacologiques vont se traduire par des différences significatives sur le plan clinique¹¹. On a observé que l’aliskirène entraîne une hausse plus marquée de la concentration plasmatique de rénine que ne le font les ARA ou l’hydrochlorothiazide (HCTZ)¹⁶. Certains chercheurs ont avancé que la hausse compensatoire du taux plasmatique de rénine pourrait entraîner une élévation de la PA chez les sujets dont le système rénine est hyperactif. Toutefois, rien n’indique que la sécrétion accrue de rénine consécutive à l’administration d’aliskirène soit néfaste. C’est ce qu’indiquent des données provenant de plus de 12 000 participants à divers essais cliniques puisqu’aucun d’entre eux n’a subi une hausse de la PA à la suite d’une augmentation du taux de rénine^{17,18}. Voir le tableau 4 pour une description des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de l’aliskirène.

Posologie : La dose initiale d’aliskirène recommandée est de 150 mg 1 fois par jour. Chez les personnes dont la PA n’est pas bien maîtrisée, on peut porter la dose quotidienne à 300 mg. L’absorption de l’aliskirène diminue considérablement lorsqu’il est pris avec un repas riche en matières grasses¹⁴. Le médicament peut donc être pris avec ou sans nourriture, mais toujours

de la même façon afin d'éviter les fluctuations de l'absorption¹¹. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les sujets âgés ou ceux qui présentent une atteinte rénale ou hépatique¹⁴.

Indication : L'aliskirène est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle de légère à modérée. Il peut être administré seul ou en concomitance avec un diurétique thiazidique, un IECA ou un IC dihydropyridinique¹⁴.

Pharmacocinétique : La biodisponibilité orale de l'aliskirène est d'environ 2,6 %, ce qui constitue une amélioration comparativement aux autres inhibiteurs directs de la rénine qui n'ont jamais été commercialisés^{11,14}. Ayant une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 40 heures, l'aliskirène peut être administré une fois par jour¹⁴. Il faut jusqu'à huit jours pour que les concentrations du médicament atteignent l'état d'équilibre et près de quatre semaines de traitement pour obtenir l'effet antihypertenseur maximal^{11,14}. Environ 90 % de la dose d'aliskirène est éliminée sans changement dans les selles et seulement 1,4 % de la dose absorbée est métabolisée par l'enzyme CYP3A4¹¹.

Interactions : L'aliskirène n'inhibe ni ne stimule les isoenzymes du cytochrome P450. Comme une petite quantité seulement de la dose administrée est métabolisée, cet agent est associé à un faible risque d'interactions médicamenteuses. L'administration concomitante d'aliskirène et d'amlopipine, de digoxine, d'hydrochlorothiazide, de furosémide, de metformine, de ramipril ou de valsartan n'a pas modifié de façon significative sur le plan clinique l'exposition à l'aliskirène. L'administration concomitante d'aliskirène et d'irbésartan a donné lieu à une réduction de jusqu'à 50 % de la concentration plasmatique maximale d'aliskirène, mais n'a eu que peu d'effet sur l'aire sous la courbe (ASC). L'administration concomitante de kétoconazole ou d'atorvastatine s'est traduite par une augmentation d'environ respectivement 80 % et de 50 % des concentrations plasmatiques d'aliskirène. En raison du profil d'innocuité de l'aliskirène et du fait que l'exposition est à peine multipliée par deux, l'ajustement de la dose initiale n'est habituellement pas requis dans ces cas. L'administration concomitante d'aliskirène et de furosémide s'est traduite par une réduction d'environ 30 % de l'ASC du furosémide. L'usage concomitant de cyclosporine et d'aliskirène n'est pas recommandé, car il multiplie environ par cinq l'ASC de l'aliskirène chez des sujets en bonne santé¹⁴.

Effets indésirables : L'aliskirène est généralement bien toléré, affichant un profil d'effets indésirables similaire à celui du placebo^{11,14}. Les effets indésirables fréquemment associés à l'aliskirène en monothérapie sont la céphalée, la rhinopharyngite et la diarrhée. La diarrhée et les autres symptômes gastro-intestinaux ont été plus fréquents à des doses supérieures à 300 mg ou chez les sujets de plus de 65 ans. Les effets indésirables, légers et passagers pour la plupart, n'ont que rarement nécessité l'arrêt du traitement. L'incidence de toux a été de 1,1 %, soit la moitié de celle qu'on a observée dans des essais similaires sur les IECA. Les cas d'œdème de

Tableau 4 : Principaux renseignements thérapeutiques sur l'aliskirène

MODE D'ACTION
• Se lie à l'enzyme rénine et empêche la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I
INDICATION
• Traitement de l'hypertension essentielle de légère à modérée
DOSE
• Initiale : 150 mg par jour • Maximale : 300 mg par jour
MÉTABOLISME
• 90 % du médicament est éliminé sans changement dans les selles • environ 1,4 % du médicament est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4
PRINCIPALES INTERACTIONS
• L'association cyclosporine-aliskirène n'est pas recommandée
EFFETS INDÉSIRABLES
Fréquents (1-10 %)
• Nasopharyngite, céphalée et diarrhée
Peu fréquents (<1 %)
• Toux, œdème de Quincke, hyperkaliémie et anémie
<i>Pour des renseignements complets sur l'aliskirène, consulter la monographie du produit la plus récente.</i>

Quincke ont été rares durant les essais cliniques. Les hausses du taux sérique de potassium étaient mineures et peu fréquentes (0,9 % vs 0,6 % pour le placebo). Toutefois, dans les cas où l'aliskirène était associé avec un IECA chez des patients diabétiques, la fréquence de l'hyperkaliémie a atteint 5,5 %. Une surveillance systématique du taux de potassium est donc conseillée dans ce type d'association médicamenteuse¹⁴.

Contre-indications et précautions : Comme tout agent qui cible directement le SRAA, l'aliskirène ne doit pas être administré aux femmes enceintes puisqu'il peut provoquer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales^{11,14}. On ne sait pas si l'aliskirène est excrété dans le lait maternel; il faut donc limiter l'utilisation de ce médicament chez les femmes qui allaitent. On doit faire preuve de prudence dans le cas des patients sous dialyse ou présentant un dysfonctionnement rénal grave (créatinine $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ chez les femmes et $\geq 176,8 \mu\text{mol/L}$ chez les hommes et/ou débit de filtration glomérulaire estimée $< 30 \text{ mL/min}$), un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire puisqu'ils ont été exclus des essais cliniques. Dans l'ensemble, on a observé peu de cas d'hypotension (0,1 %) lorsque l'aliskirène était administré seul ou en traitement d'association ($< 1 \%$). L'hypotension provoquée par les médicaments est plus susceptible de se produire chez des sujets qui ont un SRAA activé (p. ex., en présence d'hypovolémie et de déplétion sodée), chez les patients sous dialyse ou chez ceux qui ont subi une perte liquidienne causée par la diarrhée ou les vomissements¹⁴.

EFFICACITÉ DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

De nombreux essais cliniques ont été menés pour déterminer l'efficacité antihypertensive de l'aliskirène administré seul ou en association avec un diurétique, un IC, un IECA ou un ARA^{14,19,20,21,22,23}. Ces études faisaient généralement appel à des sujets adultes atteints d'hypertension de légère à modérée (les personnes ayant une PAD $\geq 110 \text{ mm Hg}$ et/ou une PAS $\geq 180 \text{ mm Hg}$ en étaient exclues). Plusieurs études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo ont fait état de réductions significatives de la PAD initiale à la suite d'un traitement de huit semaines par l'aliskirène 150 mg ou 300 mg, comparativement à un placebo ($p < 0,05$)^{14,24}.

Gradman et coll. ont mené une étude multicentrique de huit semaines à répartition aléatoire et à double insu, avec contrôle par placebo, comparateur actif et groupe parallèle ($n = 652$) afin d'évaluer l'efficacité de l'aliskirène administré à raison de 150 mg, 300 mg ou 600 mg une fois par jour, comparativement à l'irbésartan 150 mg¹⁹. Les résultats ont montré que l'effet antihypertenseur de l'aliskirène 150 mg était similaire à celui de l'irbésartan 150 mg ($p = 0,69$). Les doses plus élevées d'aliskirène (300 mg et 600 mg) ont eu pour effet d'abaisser la PAD moyenne en position assise de façon significativement plus marquée que l'irbésartan 150 mg, mais on n'a pas noté de différence significative en ce qui concerne la PAS moyenne en position assise.

Dans une autre étude multifactorielle de huit semaines à répartition aléatoire et à double insu ($n = 2776$), Villamil et coll. ont mesuré les effets de l'aliskirène (de 75 mg à 300 mg) administré seul ou en association avec l'hydrochlorothiazide (de 6,25 mg à 25 mg)²¹. Comparativement au placebo, toutes les doses d'aliskirène et d'hydrochlorothiazide en monothérapie ont entraîné une réduction significative de la PAD moyenne en position assise après huit semaines ($p < 0,05$). L'administration concomitante d'aliskirène et d'hydrochlorothiazide s'est révélée plus efficace pour réduire la PA que l'un ou l'autre des médicaments administrés seuls. Le taux de réponse (PAD $< 90 \text{ mm Hg}$ et/ou réduction $\geq 10 \text{ mm Hg}$) a été significativement plus élevé chez les sujets recevant l'aliskirène 300 mg (64 %) ou l'un des traitements d'association (de 58 % à 81 %) que chez ceux qui avaient reçu le placebo (46 %; $p < 0,05$ dans tous les cas)^{11,21,24}.

On a aussi comparé l'aliskirène et le valsartan, ces médicaments étant administrés seuls ou en association, dans le cadre d'une étude de huit semaines à double insu et à répartition aléatoire ($n = 1797$)²³. Les sujets ont été répartis en quatre groupes de traitement recevant, une fois par jour, l'aliskirène 150 mg, le valsartan 160 mg, l'aliskirène 150 mg et le valsartan 160 mg ou un placebo. Après quatre semaines de traitement, les doses administrées ont été doublées pour le reste de la durée de l'étude. Les chercheurs ont constaté que le traitement d'association conférait un effet antihypertenseur significativement plus marqué que l'un ou l'autre des médicaments administrés seuls ($p < 0,0001$). Les baisses les plus importantes de la PAS et de la PAD

moyennes, soit 17,2 mm Hg et 12,2 mm Hg respectivement, ont été observées dans le groupe recevant l'aliskirène 300 mg et le valsartan 320 mg²³.

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, avec contrôle par témoin actif et groupe parallèle, on a évalué l'efficacité antihypertensive de l'aliskirène comme traitement d'appoint à l'amlodipine²². Les effets de l'aliskirène ont été comparés à ceux de l'amlodipine à dose simple ou double. Après quatre semaines, les sujets qui n'avaient pas répondu à l'amlodipine 5 mg (leur PAD n'avait pas été réduite à ≤ 90 mm Hg) ont été répartis au hasard pour recevoir durant six semaines l'un ou l'autre des traitements suivants : ajout d'aliskirène 150 mg, maintien de l'amlodipine 5 mg ou prise d'amlodipine 10 mg. Drummond et coll. ont constaté que l'ajout d'aliskirène 150 mg à l'amlodipine 5 mg a entraîné des baisses de la PAD et de la PAS moyennes en position assise plus marquées que le maintien de l'amlodipine 5 mg en monothérapie ($p < 0,0001$). En outre, les baisses de la PA obtenues à l'aide du traitement d'association étaient similaires à celles qu'on a observées dans le groupe recevant l'amlodipine 10 mg. La proportion de sujets qui ont bien répondu au traitement (PAD moyenne en position assise < 90 mm Hg et/ou diminution de ≥ 10 mm Hg) était significativement plus importante dans le groupe traitement d'association (64,2 %) que dans le groupe amlodipine 5 mg (45,2 %; $p \leq 0,005$) et similaire à celle du groupe amlodipine 10 mg^{22,24}.

Sica et coll. ont évalué l'efficacité et la tolérabilité à long terme de l'aliskirène, avec ajout facultatif d'hydrochlorothiazide, dans le cadre d'une étude ouverte à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de un an, avec groupe parallèle et augmentation progressive de la dose²⁵. Les sujets affichant une PAD moyenne en position assise de 90-109 mm Hg ont été répartis au hasard pour recevoir l'aliskirène 150 mg ou 300 mg une fois par jour. On a ensuite fait passer les sujets dont la PA était toujours $\geq 140/90$ mm Hg après deux mois de traitement à la dose d'aliskirène de 150 mg à 300 mg, ou bien on a augmenté la dose d'hydrochlorothiazide (augmentation de 12,5 mg à 25 mg au besoin) en plus de leur dose de 300 mg d'aliskirène²⁵. Cette étude a montré l'efficacité de l'aliskirène en monothérapie ou en association avec l'hydrochlorothiazide^{24,25}. L'effet de l'aliskirène s'est également maintenu après l'arrêt du traitement. Dans cette étude à long terme, un sous-groupe de sujets qui continuaient à prendre l'aliskirène seul au 11^e mois a été réparti au hasard en deux groupes, l'un poursuivant le traitement par l'aliskirène, l'autre prenant un placebo durant une phase de sevrage à double insu de quatre semaines. Les chercheurs ont noté une différence significative sur le plan statistique entre les deux groupes (5,99/3,87 mm Hg [$p < 0,0001$] pour la PAS et la PAD moyennes en position assise), ce qui indique qu'après 11 mois de traitement l'aliskirène continuait à être efficace pour réduire la PA. Par ailleurs, ils n'ont observé aucun signe d'hypertension rebond dans le groupe placebo après le retrait de l'aliskirène²⁵.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Plusieurs analyses des données regroupées d'études à répartition aléatoire contrôlées par placebo ont confirmé l'efficacité antihypertensive de l'aliskirène indépendamment de l'âge ou du sexe²⁶. D'autres analyses de données regroupées ont révélé que l'aliskirène était également efficace chez les patients obèses, diabétiques ou présentant une atteinte rénale^{27,28,29}.

Dans une étude à double insu de huit semaines, Uresin et coll. ont réparti au hasard des sujets diabétiques hypertendus dans trois groupes de traitement : aliskirène 150 mg, ramipril 5 mg et association aliskirène-ramipril 150/5 mg³⁰. Après quatre semaines, les chercheurs ont doublé la dose de tous les sujets pour une autre période de quatre semaines. Ils ont constaté que l'aliskirène seul et le traitement d'association étaient plus efficaces que le ramipril pour réduire la PAS moyenne en position assise (14,7/16,6/12,0 mm Hg, respectivement; $p < 0,05$). En ce qui concernait la PAD moyenne en position assise, les réductions ont été similaires dans les groupes aliskirène et ramipril en monothérapie. Comparativement aux deux médicaments pris seuls, le traitement d'association a produit des baisses significatives de la PAD moyenne en position assise. Les taux de réponse pour ce paramètre ont été significativement plus élevés chez les sujets recevant le traitement d'association (74,1 %) ou l'aliskirène en monothérapie (73,1 %) que chez ceux qui étaient traités par le ramipril seul (65,8 %; $p < 0,05$)³⁰.

ÉTUDE DE CAS

J. N. est un homme obèse de 48 ans présentant un diabète de type 2 depuis cinq ans. Lors des dernières consultations, sa PA était en moyenne de 125/90 mm Hg. J. N. et son médecin s'inquiètent de l'aggravation de sa néphropathie. Sa protéinurie est en hausse et sa filtration glomérulaire estimée est passée de 52 à 45 mL/min/1,73 m² au cours des six derniers mois. Les autres valeurs de laboratoire sont normales. Il prend les médicaments suivants :

- Insuline à action intermédiaire : 20 unités bid
- Atorvastatine : 10 mg hs
- AAS à enrobage entérosoluble : 81 mg die am
- Valsartan : 160 mg die am
- Fumarate ferreux : 300 mg hs
- Alfacalcidol : 0,25 µg tid
- Carbonate de calcium : 500 mg au souper
- Replavite® : 1 co hs

J. N. a déjà essayé le ramipril et l'énalapril, mais il a abandonné ces deux médicaments parce qu'ils lui provoquaient une toux sèche. Il n'a pas d'autres antécédents médicaux notables. Son médecin vous appelle pour vous demander ce que vous recommanderiez pour ralentir l'évolution de la néphropathie de son patient.

Lequel des médicaments suivants recommanderiez-vous?

- a) Lisinopril
- b) Hydrochlorothiazide
- c) Métoprolol
- d) Amlodipine

Plusieurs lignes directrices indiqueraient que l'un ou l'autre de ces médicaments peut être utilisé pour traiter la protéinurie^{2,30,32}. Les IECA ou les ARA sont à privilégier pour ralentir l'évolution de la néphropathie^{2,31} et les associations de ces médicaments ne causent généralement pas d'effets hypotenseurs additionnels³². Toutefois, il est probable que l'ajout de lisinopril provoquerait une toux (puisque ce symptôme s'est déjà manifesté chez J. N. avec deux autres IECA). L'hydrochloro-thiazide pourrait s'avérer inefficace dans le cas de J. N., car la perfusion rénale du médicament est limitée quand la filtration glomérulaire estimée est inférieure à 50 mL/min/1,73 m²³³. L'ajout de métoprolol ou d'amlodipine pourrait poser un problème avec ce patient, car il n'est pas question d'abaisser davantage sa PA. Mais il pourrait toutefois y avoir une autre possibilité.

ÉTUDE AVOID

Il été démontré que, chez les patients hypertendus, l'albuminurie est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et rénales³⁴. La prévalence de l'albuminurie chez les diabétiques est d'environ 30 %^{24,34}. De plus en plus de données semblent indiquer que le traitement de l'albuminurie entraîne une réduction du profil de risque des patients. On définit la microalbuminurie comme la présence d'entre 30 mg et 300 mg d'albumine dans les urines recueillies sur 24 heures et la macroalbuminurie comme la présence de plus de 300 mg d'albumine dans les urines recueillies sur 24 heures. Comme l'albumine représente environ 40 % de l'ensemble des protéines excrétées dans l'urine, les patients qui présentent une macroalbuminurie ou une albuminurie présenteront également une protéinurie manifeste³⁴.

L'étude AVOID (Aliskirène in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes) a examiné l'effet de l'aliskirène chez les patients atteints d'hypertension, de protéinurie et de diabète de type 2³⁵. Il s'agit d'une étude de 24 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo portant sur 599 patients. Les sujets ont d'abord reçu du losartan à raison de 100 mg une fois par jour pendant 12 à 14 semaines, avec ajout optionnel d'un autre antihypertenseur au besoin afin d'atteindre la PA cible de 130/80 mm Hg. Les sujets ayant une PA $< 150/95$ mm Hg après la période de 12 à 14 semaines ont été répartis au hasard pour recevoir l'aliskirène 150 mg ou un placebo en plus du traitement initial. Au bout de 12 semaines, les chercheurs ont doublé la dose d'aliskirène pendant une autre période de 12 semaines. Le principal objectif de l'étude était d'évaluer le changement en pourcentage du rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) par rapport aux valeurs de départ. Les objectifs secondaires étaient la proportion de patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du RACU, l'effet du traitement sur la PA, l'effet du traitement sur le taux d'excrétion urinaire d'albumine et sur le taux de filtration glomérulaire estimé ainsi que l'innocuité et la tolérabilité du traitement³⁵.

Parving et coll. ont constaté que, chez les patients recevant le losartan 100 mg en plus d'un traitement antihypertenseur optimal, l'ajout d'aliskirène 300 mg

a produit des réductions significatives du RACU après 24 semaines de traitement ($p < 0,001$)³⁵. Globalement, l'étude a montré que, comparativement au placebo, l'aliskirène a entraîné une baisse de 20 % du RACU, soit mieux qu'un traitement par un ARA. Comparativement au groupe placebo, une proportion significativement plus élevée de sujets du groupe aliskirène 300 mg a affiché une diminution ≥ 50 % du RACU (24,7 % vs 12,5 %; $p < 0,0005$). Chez les patients recevant l'aliskirène en plus d'un traitement antihypertenseur optimal, on a observé une baisse du taux de filtration glomérulaire estimé par rapport au groupe placebo. Toutefois, cette baisse n'était pas statistiquement significative³⁵.

Pour revenir à J. N., une autre possibilité dans son cas serait d'ajouter l'aliskirène à son traitement actuel. L'extrapolation des données de l'étude AVOID, de même que le mécanisme d'action de l'aliskirène sur le SRAA permet de penser qu'un tel traitement pourrait ralentir l'évolution de la maladie rénale de J. N. et donc s'avérer bénéfique pour lui.

AUTRES ÉTUDES (TERMINÉES OU EN COURS)

L'aliskirène comporte plusieurs caractéristiques qui en font un antihypertenseur optimal¹¹. Le programme Aspire Higher consiste en une série d'essais cliniques visant à comparer à des traitements établis l'utilisation de l'aliskirène dans le traitement ou la prévention des maladies cardiovasculaires et rénales (figure 2).

L'un de ces essais, l'étude ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), d'une durée de 12 semaines, visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'aliskirène ajouté au traitement standard (un bêtabloquant plus un IECA ou un ARA) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque^{11,24}. L'étude ALLAY (Aliskiren Left ventricular

TABLEAU 5 : Autres études				
Nom	Sujets	Nbre de participants	Durée	Statut
ALOFT	• Insuffisance cardiaque	302	12 semaines	Terminée
ALLAY	• HVG	480	36 semaines	Terminée
ASPIRE	• Infarctus du myocarde	800	36 semaines	En cours
AVANT GARDE	• Syndrome coronarien aigu	1100	8 semaines	En cours
ALTITUDE	• Diabète de type 2 • Antécédents de MCV • Maladie rénale*	8600	4 ans	En cours

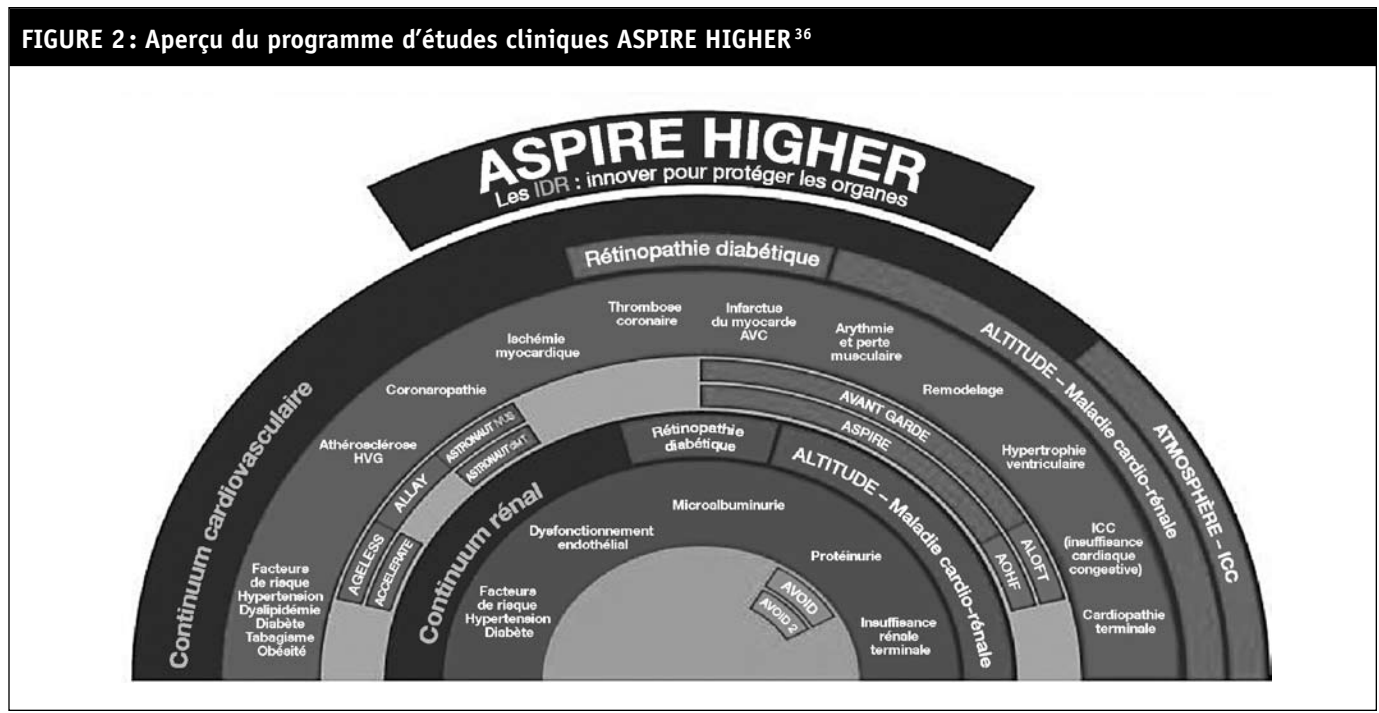
HVG = hypertrophie ventriculaire gauche, MCV = maladie cardiovasculaire
*Maladie rénale = taux de filtration glomérulaire entre 30-60 mL/min/1,73 m²

Assessment of hYPertrophy), d'une durée de 36 semaines, avait pour but de déterminer l'effet de l'association aliskirène-losartan sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'étude de 36 semaines ASPIRE (Aliskiren Study in Post-MI patients to Reduce Remodelling) compare l'aliskirène au traitement standard (un bêtabloquant plus un IECA ou un ARA, une statine et un antiplaquettaire) dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu. L'étude de huit semaines AVANT-GARDE, qui évalue l'emploi de l'aliskirène et du valsartan pour réduire le taux de NT-proBNP par un blocage du SRAA, vise à déterminer si l'un ou l'autre de ces agents permet effectivement de réduire le taux de NT-proBNP. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints), d'une durée de quatre ans, a pour but de déterminer si l'aliskirène, quand il est ajouté au traitement standard, retarde la survenue de complications cardiovasculaires et rénales chez les diabétiques de type 2^{11,24}. Le tableau 5 fait un résumé de ces études sur l'aliskirène.

RÉSUMÉ

Malgré tous les progrès réalisés, le traitement de l'hypertension demeure un défi de taille. Les pharmaciens doivent encourager leurs clients à jouer un rôle actif dans la prise en charge de l'hypertension et surveiller leur PA ainsi que promouvoir l'observance thérapeutique et l'adoption d'un mode de vie sain. Il est important de maîtriser l'hypertension, car on peut ainsi prévenir des lésions aux organes cibles, notamment l'AVC, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance rénale. Dans bien des cas, un traitement d'association réunissant des antihypertenseurs de différentes classes sera indispensable afin d'atteindre et de maintenir les valeurs cibles de PA établies par le PECH. Quand on sait qu'un Canadien sur cinq est hypertendu, nul doute que des traitements novateurs et efficaces sont nécessaires.

L'aliskirène, le premier inhibiteur direct de la rénine, constitue une nouvelle option efficace dans le traitement de l'hypertension, qu'il soit administré seul ou en association avec un diurétique thiazidique, un IECA, un ARA ou un IC. Cet agent a été par ailleurs bien toléré et s'est avéré sécuritaire, ne présentant qu'un faible risque



d'interactions médicamenteuses. Il semble que, comparativement aux IECA et aux ARA, le mécanisme d'action particulier de l'aliskirène assure une inhibition plus complète du SRAA. La réduction de l'activité rénine plasmatique pourrait s'avérer bénéfique, au-delà de la régulation de la PA, pour la prévention des lésions aux organes cibles. D'après les résultats de l'étude AVOID, des essais comparatifs avec le ramipril chez des diabétiques et d'autres données regroupées, l'aliskirène pourrait être bénéfique pour les personnes souffrant de néphropathie diabétique. Compte tenu de son effet sur le SRAA, l'aliskirène peut constituer un traitement efficace des maladies cardiovasculaires et rénales. Les résultats d'autres études de grande envergure contrôlées et à répartition aléatoire vont apporter un nouvel éclairage sur l'importance thérapeutique de cet agent.

RÉFÉRENCES

- Ezzati M et coll. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002;360:1347-60.
- Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2008. Accessible sur <http://www.hypertension.ca/chep/en/slidekits.asp>. Consulté le 7 mars 2008.
- Saseen JJ and Carter BL. Hypertension. In: DiPiro JT et coll., éd. *Pharmacotherapy – a pathophysiologic approach*. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2005;185-217.
- Nally JV Jr. Essential Hypertension. In: Greenberg A, ed. *Primers on Kidney Diseases*, 2nd ed. San Diego: National Kidney Foundation, 1998;496-500.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et coll. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002;360:1903-13.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium channel antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results

- of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000;356:1955-64.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et coll. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, 1996;334:13-18.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et coll. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003;42:1206-52.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003;21:1011-53.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L et coll. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*, 2000;36:646-61.
- Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in management of hypertension. *Drugs*, 2007; 67(12):1767-92.
- Ferrario CM, Straw WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2006;98:121-28.
- Reid IA. Vasoactive peptides. In: Katzung BG, eds. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2007;277-93.
- Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Rasilez (aliskiren fumarate), monographie de produit. Dorval (QC); 28 février 2008.
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J et coll. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*, 2007;49:276-84.
- Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens*, 2007;20:587-97.
- Hollenberg NK. A brief response to Sealey and Laragh. *JRAAS*, 2007;8(2):63.
- Menard J, Azizi M. The difficult conception, birth and delivery of renin inhibitor: controversies around aliskiren. *J Hypertens*, 2007;25:1775-82.
- Gradman AH, Schieder RE, Lins RL et coll. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 2005;111:1012-18.
- Oh B-H, Mitchell J, Herron JR et coll. Aliskiren, an oral renin inhibitor provides dose dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1157-63.
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et coll. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*, 2007;25:217-26.
- Drummond W, Munger MA, Essop MR et coll. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients

- not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens*, 2007;9:742-50.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S et coll. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension. *Lancet*, 2007;370:221-29.
- Uresin Y, Bozkurt MM, Sabirli S et coll. Aliskiren, the future of renin-angiotensin system blockade? *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007;5(5):835-49.
- Sica D, Gradman A, Lederballe O et coll. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52 weeks) treatment of hypertension. *Eur Heart J*, 2006;25(Suppl),121 (Abstract P797).
- Dahlof B, Anderson DR, Arora V et coll. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability of age or gender in patients with hypertension. *J Clin Hypertens*, 2007;9(Suppl A):(Abstract P376).
- Pescott MF, Bush C, Arora V et coll. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides effective BP lowering with placebo-like tolerability in obese patients with hypertension. *Int J Obes*, 2007;31(Suppl 1):S99 (Abstract P88).
- Taylor AA, Anderson DR, Arora V et coll. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren in patients with diabetes: pooled analysis of 10 randomized trials. Affiche 0483 présentée aux 67th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 22-26 juin 2007, Chicago (IL), États-Unis.
- Weir MT, Anderson DR, Arora V et coll. Safety and blood pressure-lowering efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension and impaired renal function. WCN 2007 Book of Abstracts: 384 T-PO-1162.
- Yonker Y, Taylor A, Kilo C et coll. Aliskiren, a novel renin inhibitor has a greater BP lowering than ramipril and additional lowering when combined ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens*, 2006;24(Suppl 4):S82(Abstract P269).
- American Diabetes Association (ADA) Recommendations 2007. Available at: <http://www.diabetes.org/for-health-professional-and-scientists/cpr.jsp>. Consulté le 21 janvier 2008.
- Caring for Australians with Renal Impairment (CARI) Guidelines. Accessible sur <http://www.cari.org.au/Reducing%20proteinuria.pdf>. Consulté le 21 janvier 2008.
- Micromedex. Accessible sur <http://www.micromedex.com/products/subscribers>. Consulté le 25 janvier 2008.
- Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis*, 2006;47(6):927-46.
- Parving H-H et coll. (comité directeur de l'étude AVOID). Exposé oral à l'ASN, San Francisco, États-Unis. le 4 novembre 2007.
- Aspire Higher Program. Publications Novartis, 8 mars 2008.

QUESTIONS - Répondez en ligne sur www.monportailpharmacie.ca, dans la section FC en ligne, «Autres FC approuvées par le CCEPP»

1. Quel est le pourcentage de Canadiens dont l'hypertension n'est pas maîtrisée malgré un traitement antihypertenseur?

- 8 %
- 11 %
- 21 %
- 22 %
- 28 %

2. À quel organe cible l'hypertension non traitée ou mal maîtrisée peut-elle causer des lésions?

- Cœur
- Yeux
- Reins
- Cerveau
- Toutes ces réponses

3. Une réduction aussi minime que 2 mm Hg de la pression artérielle systolique se traduirait par une baisse de 10 % de la mortalité par AVC et d'environ 7 % de la mortalité par cardiopathie ischémique.

- Vrai
- Faux

4. Lequel/Lesquels des énoncés suivants concernant le Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) est/sont vrai(s)?

- La cible de PA pour l'hypertension sans complication est de < 140/90 mm Hg.

b) La cible de PA pour les patients diabétiques ou souffrant de néphropathie est de < 130/80 mm Hg.

c) La cible de PA pour l'hypertension est de < 120/90 mm Hg.

d) La cible de PA pour l'hypertension est de < 110/70 mm Hg.

- a et b

5. Lequel/Lesquels des énoncés suivants concernant le PECH est/sont faux?

a) Les bêtabloquants constituent le traitement de première intention chez les patients de 60 ans ou plus.

b) Les alphabloquants ne sont pas recommandés comme agents de première intention pour le traitement de l'hypertension sans complication.

c) Les IECA et les ARA sont contre-indiqués chez les femmes enceintes.

d) Le traitement d'association faisant appel aux médicaments recommandés en première intention peut être amorcé lorsque la PAS dépasse d'au moins 20 mm Hg la valeur cible.

- a et c

6. Le PECH recommande les traitements d'association suivants, sauf :

- félotidine et amlodipine
- valsartan et hydrochlorothiazide

c) amlodipine et lisinopril

d) diltiazem et métoprolol

- a et d

7. Lequel des énoncés suivants concernant l'évaluation de la pression artérielle est faux?

a) Rester calmement assis durant au moins cinq minutes

b) Ne pas boire de boisson caféinée dans l'heure qui précède

c) Garder les bras à la hauteur des épaules

d) Ne pas fumer au cours des 30 minutes qui précèdent

8. Lequel ou lesquels des énoncés suivants est/sont vrai(s)?

a) L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui favorise la sécrétion d'aldostérone.

b) Les IECA, les ARA et l'aliskirène interrompent la boucle de rétroaction de l'angiotensine II.

c) Les IECA et les ARA entraînent une hausse de l'activité rénine plasmatique (ARP), tandis que l'aliskirène la fait diminuer.

d) L'aliskirène se lie à l'enzyme rénine, ce qui empêche la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I.

- Toutes ces réponses

9. Toutes ces classes de médicaments augmentent l'ARP, sauf

- a) les IECA
- b) les ARA
- c) les diurétiques thiazidiques
- d) les inhibiteurs directs de la rénine
- e) c et d

10. Lequel ou lesquels des énoncés suivants est/sont vrai(s)?

- a) Les IECA inhibent toutes les voies de production de l'angiotensine II.
- b) Les ARA n'agissent que sur les AT₁-R.
- c) L'alisiskirène se lie à la rénine, ce qui empêche la production d'angiotensine I.
- d) b et c
- e) toutes ces réponses

Les questions 11 à 14 s'appliquent au cas d'un patient.

S. V. se présente à votre pharmacie avec une ordonnance d'alisiskirène 150 mg die. Il prend actuellement les médicaments suivants :

- AAS à enrobage entérosoluble, 81 mg die
- Metformine, 500 mg bid
- Hydrochlorothiazide, 25 mg die am
- Énalapril, 10 mg die
- Simvastatine, 20 mg hs
- Célécoxib, 100 mg die
- Ranitidine, 150 mg bid

Il vous dit que sa PA, mesurée dans le cabinet du médecin, est de 148/95 mm Hg.

11. La ou les explications possibles de la PA non maîtrisée de S. V. est/sont :

- a) le non-respect des modifications de son mode de vie ou de son traitement.
- b) la prise de célécoxib.
- c) la prise de simvastatine.
- d) a et b
- e) a et c

12. S. V. se demande pourquoi on lui a prescrit un troisième médicament antihypertenseur. Que lui répondriez-vous?

- a) Je vais appeler votre médecin, car il a probablement fait une erreur.
- b) Votre PA n'a toujours pas atteint la valeur cible et beaucoup de patients ont besoin de trois antihypertenseurs en moyenne pour atteindre cette valeur cible.
- c) L'hypertension est impossible à maîtriser quel que soit le nombre de médicaments que l'on prend.

- d) Vous devez mal respecter votre traitement, car un seul médicament suffit habituellement.
- e) Votre PA serait maîtrisée si vous suiviez mes conseils ou ceux de votre médecin.

13. Lequel des énoncés suivants concernant l'administration de l'alisiskirène est vrai?

- a) On doit prendre l'alisiskirène avec des aliments.
- b) Il est possible qu'on doive prendre l'alisiskirène deux fois par jour pour obtenir l'effet maximal.
- c) On peut prendre l'alisiskirène avec ou sans nourriture, mais toujours de la même façon.
- d) On doit prendre l'alisiskirène à jeun.
- e) On doit prendre l'alisiskirène au coucher.

14. S. V. vous demande quels sont les effets indésirables associés à ce nouveau médicament qu'il doit prendre. Laquelle des réponses suivantes est exacte?

- a) Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la vision floue et la diarrhée.
- b) Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la céphalée et l'enflure des extrémités.
- c) Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la céphalée et la diarrhée.
- d) Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la toux et l'acouphène.
- e) Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la douleur thoracique et l'enflure des extrémités.

15. Lequel ou lesquels des énoncés suivants concernant les interactions médicamenteuses avec l'alisiskirène est/sont faux?

- a) L'alisiskirène a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses, car seule une petite partie du médicament est métabolisée et il est en grande partie excrété sous forme inchangée.
- b) L'administration concomitante d'irbésartan et d'alisiskirène n'entraîne pas de changement notable sur le plan clinique de l'aire sous la courbe (ASC) de l'alisiskirène.
- c) Il faut ajuster la dose initiale d'alisiskirène quand il est administré en association avec l'atorvastatine ou le kétoconazole.
- d) L'association d'alisiskirène et de cyclosporine n'est pas recommandée.
- e) b et c

16. Lequel ou lesquels des énoncés suivants concernant l'alisiskirène est/sont vrai(s)?

- a) Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les sujets présentant une atteinte rénale ou hépatique.

- b) Comme l'alisiskirène a une courte demi-vie, on doit le prendre à raison de deux fois par jour.
- c) Environ 90 % du médicament est métabolisé par l'enzyme CYP 3A4.
- d) a et c
- e) Toutes ces réponses

17. Lequel ou lesquels des énoncés suivants est/sont vrai(s)?

- a) L'alisiskirène en monothérapie s'est avéré aussi efficace, sinon plus efficace, en tant qu'antihypertenseur que les diurétiques thiazidiques, les IECA, les ARA ou les IC.
- b) L'alisiskirène a fait preuve d'une efficacité antihypertensive plus marquée chez les hommes de plus de 65 ans.
- c) L'alisiskirène n'a pas causé d'hypertension rebond après l'arrêt du traitement.
- d) a et c
- e) Toutes ces réponses

18. Lequel ou lesquels des énoncés suivants concernant l'étude AVOID est/sont vrai(s)?

- a) L'alisiskirène a procuré une réduction additionnelle de 20 % du rapport albumine/créatinine urinaire par rapport au traitement par le losartan.
- b) Par comparaison au groupe recevant le losartan, une proportion significativement plus élevée de sujets du groupe traité par l'alisiskirène 300 mg a affiché une diminution ≥ 50 % du rapport albumine/créatinine urinaire.
- c) Les sujets traités par le losartan ont affiché une réduction significativement plus élevée de la PA comparativement au groupe recevant l'alisiskirène.
- d) a et b
- e) a et c

19. Le terme « échappement à l'ECA » désigne la production d'angiotensine II à partir d'autres voies que celles de l'ECA, comme les voies médiées par la chymase et l'ECA à effet de chymotrypsine, ce qui limite les effets pharmacologiques des IECA.

- a) Vrai b) Faux

20. En ciblant le SRAA, l'alisiskirène, les IECA et les ARA inhibent :

- a) la sécrétion d'aldostérone
- b) l'activation du système nerveux sympathique.
- c) l'hypertrophie du muscle lisse.
- d) la vasoconstriction.
- e) Toutes ces réponses

COMITÉ DE RÉDACTION : Les inhibiteurs directs de la rénine : une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de l'hypertension

À PROPOS DE L'AUTEUR

Edward Wassef, RPh, Pharm D

Edward Wassef a obtenu son doctorat en pharmacie du Massachusetts College of Pharmacy de Boston (Massachusetts) en 2004. Le Dr Wassef travaille en pharmacie communautaire à Scarborough (Ontario), où il conseille quotidiennement ses clients sur diverses maladies chroniques et sur l'autogestion de la santé, dont la prise en charge des affections cardiovasculaires. Il a également une expérience de chercheur, de conférencier

et de pharmacothérapeute au sein de l'équipe de néphrologie, d'endocrinologie et de santé cardiovasculaire du York Central Hospital de Richmond Hill (Ontario).

RÉVISION

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens pour assurer la précision, l'intégralité et la pertinence du contenu conformément à l'exercice actuel de la pharmacie.

GESTIONNAIRE DE PROJETS

Sheila McGovern, Toronto (Ontario)

Cette information est publiée par Les Éditions Rogers Limitée, One Mount Pleasant Rd., Toronto, (Ontario) M4Y 2Y5. Tél.: 416-764-2000. Télécopieur : 416-764-3931.

Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur. ©2008

