Efficacité et innocuité du losartan dans la prise en charge de l'hypertension essentielle : Étude de cohorte prospective

1. Unité de recherche sur l'hypertension, Centre hospitalier de l'Université Laval, Sainte-Foy (Québec)
2. JSS Recherche médicale inc., Montréal (Québec)
3. Université McGill, Faculté de médecine, Montréal (Québec)
4. Merck Frosst Canada limitée, Kirkland (Québec)

Yves Lacourcière, M.D.[1], Eliofotisti Psaradellis, B.Sc.[2], Monica R. Joch, M.Sc.[2], Fotini Sampalis, M.D., Ph.D.[2], John S. Sampalis, M.Sc., Ph.D.[2,3] et Natacha Bastien, Ph.D.[4], pour le groupe TITRATION

Copyright © Vente et distribution commerciale interdites
L'utilisation non autorisée est prohibée. Les personnes autorisées peuvent télécharger, afficher, visualiser, imprimer une copie pour leur usage personnel

RÉSUMÉ

Prémisse : Le traitement d'association est souvent nécessaire pour prendre en charge l'hypertension de façon efficace.

Objectifs : Mesurer l'efficacité d'une approche thérapeutique ciblée comportant un réglage des doses, de 50 mg de losartan à 50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ), puis à 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ, chez des patients adultes atteints d'hypertension essentielle de grade I ou II.

Méthodes : Étude ouverte prospective multicentrique d'une durée de 14 semaines regroupant des patients hypertendus inscrits auprès de 253 centres canadiens. Les patients ont tout d'abord été traités au moyen de 50 mg/jour de losartan. Si la TA ciblée n'était pas atteinte après six ou dix semaines, les patients passaient à une dose de 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ, puis à une dose de 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ.

Résultats : Mille trois cent quarante patients s'y sont inscrits; l'échantillon final de l'étude comportait 1 319 d'entre eux et 1 175 ont terminé l'étude. Parmi ces derniers, 607 patients (46,0 %) ont obtenu une maîtrise de leur TA avec 50 mg de losartan, 468 (35,5 %) ont dû passer à la dose de 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ et 244 (18,5 %), à la dose de 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ. Après 14 semaines, des réductions moyennes significatives de la TAS et de la TAD de l'ordre de 22,1 et de 11,7 mm Hg, respectivement, ont été signalées et 81,4 % des patients dont la TA n'était pas maîtrisée auparavant ont atteint leur objectif. Les réactions indésirables souvent mentionnées ont inclu des troubles neurologiques (n = 36 [2,7 %]), surtout céphalées et étourdissements, et des troubles généraux (n = 15 [1,1 %]), surtout fatigue.

Conclusions : Un schéma posologique ciblé comportant un réglage des doses, de 50 mg de losartan, à 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ, puis à 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ s'est révélé sûr et efficace pour la prise en charge de l'hypertension essentielle de grade I ou II.

MOTS CLÉS :
hypertension, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, hydrochlorothiazide, losartan

INTRODUCTION

Selon l'Enquête canadienne sur la santé cardiovasculaire, on estime à 22 % la proportion de Canadiens adultes (26 % des hommes et 18 % des femmes) âgés de 18 à 74 ans, et à plus de 50 % la proportion de Canadiens de plus de 65 ans qui souffrent d'hypertension[1,2]. Or, 13 % seulement de cette population aurait reçu un diagnostic et serait traitée en fonction d'un objectif de tension artérielle (TA)[2]. Dans le cas de la population diabétique, la TA ne se situerait à l'intérieur des limites de la normale que chez 9 % des sujets. Les directives canadiennes actuelles pour la prise en charge de l'hypertension rappellent la nécessité d'obtenir une maîtrise de la TA correspondant aux chiffres tensionnels visés[3,4]. Ces objectifs thérapeutiques dépendent du risque athéroscléreux global du patient et de la présence ou non d'une atteinte des organes cibles et de comorbidités[3,4]. Plus spécifiquement, il est recommandé de ramener la tension artérielle systolique et la tension artérielle diastolique (TAS/TAD) sous la barre des 140/90 mm Hg chez la plupart des patients, y compris chez les gens âgés. L'objectif de TAS/TAD recommandé est inférieur à 130/80 mm Hg chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale[3,4] et encore plus bas chez les patients cardiaques[5]. Les recommandations de 2006 du Programme d'éducation canadien sur l'hypertension (PECH) pour la prise en charge de l'hypertension incluent les modifications au mode de vie et le traitement médicamenteux chez les patients dont la TAS/TAD moyenne se situe à 160/100 mm Hg et qui ne manifestent pas d'atteinte macrovasculaire des organes cibles ni de facteurs de risque cardiovasculaires[4]. Pour les patients dont la TAD moyenne est ≥ 90 mm Hg ou la TAS ≥ 140 mm Hg et qui présentent une atteinte macrovasculaire des organes cibles ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, le traitement antihypertensif est fortement recommandé[4].

La maîtrise de l'hypertension est cruciale si l'on tient compte du fait que chez les patients de 40 à 70 ans, le risque de maladie cardiovasculaire double chaque fois que la TAS/TAD augmente de 20/10 mm Hg au-dessus de 115/75 mm Hg[6,7]. Selon la littérature, le traitement d'association est souvent nécessaire pour atteindre la TA visée et pour la stabiliser[8-16]. Les traitements antihypertensifs d'usage courant incluent les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les bêtabloquants, les anticalciques et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (BRA)[4, 17, 18].

Le losartan potassique est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine AT1 sélectif, compétitif et réversible, qui bloque les effets de l'angiotensine II[19-22]. Le losartan est utilisé pour le traitement de l'hypertension au Canada depuis 1995. Lors d'études cliniques de phase II et de phase III, le losartan s'est révélé efficace comme antihypertenseur administré une fois par jour, en plus d'être doté d'un bon profil de tolérabilité et d'innocuité[9, 15, 23-28]. Les résultats des essais cliniques comparatifs confirment l'efficacité potentielle et l'innocuité de l'agent dans des conditions idéales. En revanche, l'application de ces résultats à la « vraie vie », pose souvent problème pour ce qui est de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité, parce que les conditions rigoureuses imposées aux essais cliniques ne sont pas toujours un reflet de la pratique clinique concrète. Il faut donc continuer de générer des données plus représentatives d'un contexte réel. Lorsqu'elles sont conçues avec rigueur, les études de phase IV ressemblent davantage à la réalité. La présente étude cherchait à combler cette lacune en recrutant des patients traités par des médecins de famille et des omnipraticiens canadiens regroupés dans un échantillon aléatoire. Cette étude a cherché à évaluer l'efficacité d'une approche antihypertensive ciblée en deux étapes pour la prise en charge de l'hypertension : elle comportait un réglage de la posologie, de 50 mg de losartan par jour en monothérapie à un traitement d'association de 50 mg de losartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) par jour, puis de 100 mg de losartan et 25 mg d'HCTZ par jour.

MÉTHODES

Plan de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective multicentrique ouverte. Tous les patients potentiellement admissibles ont signé une formule de consentement éclairé avant la moindre intervention prévue dans le cadre de l'étude, y compris les tests d'admissibilité. Le suivi a duré 14 semaines et l'étude prévoyait un examen clinique au départ, puis aux semaines 6, 10 et 14. Au départ, les patients ont répondu à un questionnaire sur leurs antécédents médicaux et subi un bref examen médical. À chacune des visites, leur TA et leurs médicaments concomitants étaient notés. Les médecins participants ont été enjoints de vérifier la TA selon leur marche à suivre habituelle, c'est-à-dire, la moyenne de trois mesures obtenues au même bras, avec le même appareil, sur une période de cinq minutes. Lors des visites de suivi des semaines 6, 10 et 14, les détails relatifs aux réactions indésirables et à la fidélité au traitement ont été consignés. Les investigateurs ont été invités à exercer un suivi auprès de leurs patients 14 jours après la dernière dose du médicament de l'étude pour pouvoir noter les réactions indésirables, le cas échéant. Durant cette visite finale de l'étude, un autre examen physique était prévu.

Critères d'admissibilité

Un échantillon aléatoire et géographiquement représentatif d'omnipraticiens et de médecins de famille canadiens a été invité à participer à cette étude. Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués au moment du recrutement des sujets potentiellement admissibles à l'étude :

i. Être âgé d'au moins 18 ans;
ii. À l'exception de l'hypertension, être en bonne santé;
iii. Présenter un diagnostic d'hypertension essentielle de grade I ou II et répondre à au moins l'un des critères suivants :
   a. Diagnostic récent; sujet n'ayant encore jamais été traité par antihypertenseur; 140/90 mm Hg ≤ TAS/TAD ≤ 180/110 mm Hg
   b. Hypertension systolique isolée, définie comme suit : 140 mm Hg ≤ TAS ≤ 180 mm Hg et TAD < 90 mm Hg
   c. Diagnostic de diabète de type II et 130/80 mm Hg ≤ TAS/TAD ≤ 180/110 mm Hg
   d. Traitement antihypertensif en cours, mais TA non

maîtrisée, définie comme suit : 140/90 mm Hg ≤ TAS/TAD ≤ 160/100 mm Hg;

iv. Hypertension maîtrisée, définie par TAS/TAD ≤ 140/90 mm Hg sous traitement au moyen d'au plus deux antihypertenseurs, mais nécessitant un changement d'approche pharmacologique en raison de réactions indésirables ou d'insatisfaction du patient;

Les critères d'exclusion suivants s'appliquaient :

i. TA bien maîtrisée, définie comme suit : TAS < 140 mm Hg, TAD < 90 mm Hg et patient satisfait ou ne manifestant aucune réaction indésirable au traitement en cours;
ii. Hypertension secondaire connue, de toute étiologie;
iii. Intolérance à l'un ou l'autre des ingrédients du losartan ou de l'HCTZ;
iv. Œdème angioneurotique dans le passé, ou soupçonné;
v. Femme enceinte ou femme fertile sexuellement active n'utilisant aucune méthode contraceptive;
vi. Les patients qui présentaient l'une ou l'autre des affections suivantes ont aussi été exclus de l'étude :
   a. Antécédents d'insuffisance cardiaque (classes III et IV)
   b. Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC au cours des six derniers mois
   c. Angioplastie coronarienne percutanée ou pontage coronarien au cours des trois derniers mois
   d. Dysfonction rénale ou hépatique confirmée et/ou déséquilibre électrolytique, selon l'histoire de cas ou de récentes analyses de laboratoire (créatinine sérique > 150 µmol/L ou clairance de la créatinine < 30 mL/min, ASAT ou ALAT > 2 fois la limite supérieure de la normale, potassium sérique < 3,5 ou > 5,5 mEq/L);
vii. Participation à un programme ou à un essai clinique sur un médicament expérimental au cours des 30 jours précédant l'évaluation de départ;
viii. Prendre l'un ou l'autre des médicaments cardiovasculaires suivants au départ et être incapable d'en cesser l'emploi pendant l'étude : bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, BRA, anticalciques.

Traitement

Tous les patients admissibles et inscrits ont d'abord reçu 50 mg de losartan potassique (COZAAR®) une fois par jour pendant six semaines. Aux visites des semaines 6 et 10, les patients qui n'avaient pas atteint leur objectif de TA alors qu'ils prenaient 50 mg de losartan sont passés à la dose de 50 mg de losartan avec 12,5 mg d'HCTZ (HYZAAR®). À la visite de la semaine 10, la posologie était portée à 100 mg de losartan avec 25 mg d'HCTZ (HYZAAR®DS) chez les patients qui n'atteignaient toujours pas leur objectif tensionnel avec 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ.

Mesure des paramètres cliniques

Le paramètre clinique principal d'efficacité de l'étude était le changement absolu de TAS et de TAD entre les valeurs de départ et celles de la dernière visite de l'étude, à la semaine 14 du traitement. Les paramètres cliniques secondaires d'efficacité potentielle étaient le changement de la TAS et de la TAD aux semaines 6 et 10 du suivi et la proportion de patients ayant atteint leur objectif tensionnel. Le changement absolu de TA a été calculé comme suit : $\Delta TAS = TAS_0 - TAS_s$, et $\Delta TAD = TAD_0 - TAD_s$. Où TAS_0 = TAS au départ et TAS_s = TAS lors de la visite de suivi et TAD_0 = TAD de départ et TAD_s = TAD au moment de la visite de suivi. L'objectif de TA était défini comme suit : TAS/TAD ≤ 140/90 mm Hg chez les patients non diabétiques et TAS/TAD ≤ 130/80 mm Hg chez les patients atteints de diabète de type II.

D'autres paramètres cliniques ont été mesurés : la fidélité au traitement et l'innocuité. La fidélité au traitement a été vérifiée au moyen de questions adressées aux patients sur l'omission des doses. L'innocuité a été évaluée par l'incidence de réactions indésirables au traitement (lien avéré ou probable) et relatées par le patient à chacune des visites de l'étude et pendant les 14 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude. Le lien causal entre la réaction indésirable et le médicament de l'étude était déterminé par le médecin traitant. Les réactions indésirables ont été encodées et signalées conformément à la terminologie MeDRA (pour *Medical Dictionay for Regulatory Activities, version 8.1*)[29].

Méthodes statistiques

Des statistiques descriptives ont été générées pour toutes les variables de l'étude, y compris les caractéristiques des patients, le traitement et les paramètres mesurés. Dans le cas des variables continues, la moyenne, l'écart-type (É.-T.) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la moyenne ont été présentés. Dans le cas des variables catégoriques, les distributions de fréquence ont été présentées.

La signification statistique du changement de TA mesuré entre les valeurs de départ et les visites des semaines 6, 10 et 14 a été évaluée au moyen du test t de Student pour échantillons appariés. Des analyses stratifiées ont été réalisées pour des tranches déterminées, concordant avec le dernier traitement utilisé, plus précisément : i) 50 mg de losartan, ii) porté à 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ et iii) porté à 100 mg de losartan et 25 mg d'HCTZ. Une seconde analyse stratifiée a été réalisée pour des groupes de patients classés selon la gravité de leur hypertension au départ soit grade 1 (TAS : 140 – 159 mm Hg), grade II/III (TAS : 160 – 179 mm Hg / 180 – 209 mm Hg) ou TA maîtrisée avec le traitement en cours.

La proportion de patients ayant obtenu la TA visée aux semaines 6, 10 et 14 a été calculée à partir du nombre de patients inscrits à l'étude au début de l'intervalle comme dénominateur. La méthode Kaplan-Meier d'estimation d'une fonction de survie a été utilisée pour décrire le taux global d'atteinte de l'objectif de TA durant l'étude et pour estimer le temps requis avant de maîtriser la TA.

Tous les patients qui recevaient le médicament de l'étude et qui se sont présentés à au moins une visite de suivi ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Conformément au caractère concret de l'étude, l'analyse a inclu des patients qui ne se sont pas présentés à toutes les visites de l'étude ou qui ont commis des infractions au protocole. Aucune opération d'imputation ou de remplacement des données manquantes n'a été appliquée.

Les patients qui ont abandonné avant la première visite de suivi de la semaine 6 ont été exclus de l'analyse d'efficacité puisqu'il était impossible de calculer leur changement de TA. Tous les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude ont été inclus dans l'analyse d'innocuité.

RÉSULTATS

En tout, 1 340 patients se sont inscrits à l'étude, 20 d'entre eux (1,5 %) ne faisaient pas partie de l'échantillon final de l'étude parce qu'ils n'ont pris aucune dose du médicament étudié. Un autre patient a été exclu parce qu'il s'est retiré avant la deuxième visite prévue à la semaine 6. Parmi les 1 319 patients de l'échantillon final de l'étude, 1 175 (89,1 %) se sont rendus aux trois visites de suivi. Parmi les 144 (10,9 %) patients qui ont été retirés de l'étude prématurément ou qui ont abandonné en cours de route, 55 (4,2 %) ont été perdus de vue, 52 (3,9 %) se sont retirés en raison d'une réaction indésirable, 21 (1,6 %), en raison d'une infraction au protocole, 11 (0,8 %) ont retiré leur consentement et 5 (0,4 %) ont été retirés par le médecin en raison de l'absence d'efficacité potentielle de l'agent. Parmi les 1 319 patients de l'échantillon final de l'étude, 118 (8,9 %) obtenaient déjà une maîtrise de leur TA avec l'(les) antihypertenseur(s) qu'ils prenaient au moment de leur adhésion à l'étude, mais manifestaient des réactions indésirables ou étaient insatisfaits de leur traitement. Les 1 201 autres patients ont été inscrits parce que leur TA n'était pas maîtrisée.

Le Tableau 1 énumère les caractéristiques démographiques des 1 319 patients de l'échantillon de l'étude. Durant l'étude, 607 (46,0 %) patients ont obtenu une maîtrise de leur TA avec 50 mg de losartan et n'ont pas eu besoin de changer leur posologie, 468 (35,5 %) sont passés à 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ et 244 (18,5 %) sont passés à 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ. La moyenne d'âge (É.-T.) des patients inscrits à l'étude était de 58 (12) ans. Les patients qui ont obtenu une maîtrise de leur TA avec 50 mg de losartan par jour étaient plus jeunes que ceux des deux autres groupes (p = 0,054). La majorité (73,5 %) des patients inscrits avaient plus de 50 ans, la plus importante proportion (32,7 %) appartenant au groupe des 50 à 59 ans. L'échantillon se composait à 51,7 % d'hommes et la grande majorité (87,6 %) des participants étaient de race blanche. Au départ, 786 patients (59,6 %) présentaient une hypertension de grade I, 398 (30,2 %), une hypertension de grade II, 17 (1,3 %), une hypertension de grade III et 118 (8,9 %) avaient une TA maîtrisée. La prévalence du diabète de type II était significativement plus grande chez les patients qui ont dû passer à la dose de 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ par jour, comparativement aux deux autres groupes de patients (p < 0,001). Ce groupe présentait également la plus forte prévalence d'hypercholestérolémie. Par contre, cette différence n'a pas été jugée statistiquement significative (p = 0,192).

Huit cent seize patients (61,9 %) n'avaient encore jamais pris d'antihypertenseurs lors de leur inscription à l'étude. Les médicaments cardiovasculaires les plus utilisés avant l'admission à l'étude étaient les inhibiteurs de l'ECA (15,8 %) et les diurétiques (14,8 %). Comparativement aux deux autres groupes, les patients qui sont passés à la dose de 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ/jour étaient beaucoup moins susceptibles de n'avoir jamais reçu de traitement (p < 0,001) et plus susceptibles d'être traités au moyen de diurétiques (p = 0,005) et d'anticalciques (p = 0,001) au départ.

La TAS moyenne au départ (É.-T.) pour l'ensemble des patients était de 153,4 mm Hg (12,4) (Tableau 2). Les patients qui ont obtenu une maîtrise de leur TA avec 50 mg de losartan avaient une TAS moyenne significativement moindre au départ (p = 0,001) comparativement aux sujets des deux autres groupes (Figure 1). La TAD moyenne au départ (É.-T.) pour l'ensemble de l'échantillon de l'étude était de 91,3 mm Hg (8,8) et semblable dans les trois groupes de sujets (p = 0,379) (Tableau 3). Aux visites des semaines 6, 10 et 14, les patients dont la TA était maîtrisée avec 50 mg de losartan par jour présentaient une TAS moyenne significativement inférieure à celle des patients des deux autres groupes (p < 0,001). Pour ces patients, la TAD moyenne était également significativement moindre à chaque visite de suivi, comparativement aux deux autres groupes (p < 0,001 aux semaines 6 et 10; p = 0,011 à la semaine 14) (Figure 1).

Les données des Tableaux 4 et 5 résument le changement des mesures de TAS et de TAD respectivement, à chaque visite de suivi par rapport aux valeurs de départ. Ces résultats montrent qu'à la sixième semaine de traitement, des réductions significatives ont été observées dans l'échantillon global de l'étude et dans tous les groupes de patients. Les patients dont la TA a été maîtrisée avec 50 mg de losartan présentaient des réductions significativement plus marquées de leur TAS et de leur TAD lors de l'examen de la semaine 6, comparativement aux patients des autres groupes. Par contre, au moment de l'évaluation finale, à la semaine 14, les changements de TAS et de TAD par rapport aux valeurs de départ pour tous les groupes étaient semblables et statistiquement significatifs (p < 0,001). Les patients atteints d'une hypertension de grade II/III ont connu une réduction moyenne significativement plus marquée de leur TAS (p < 0,001) et de leur TAD (p < 0,05) aux évaluations de toutes les visites, comparativement aux sujets qui avaient une hypertension de grade I (Tableaux 4 et 5).

Au moment de la visite finale, à la semaine 14, les patients qui présentaient une hypertension de grade II/III au départ manifestaient une réduction moyenne de leur TAS de -31,3 mm Hg (IC à 95 %, - 32,6 à -30,0) et de leur TAD de -12,9 mm Hg (IC à 95 %, -13,9 à -12,0), comparativement à des changements de TAS de -18,9 mm Hg (IC à 95 %, -19,8 à -18,1) et de TAD de -11,2 mm Hg (IC à 95 %, -11,8 à -10,6) pour les patients atteints d'hypertension de grade I. Tous les changements de TAS et de TAD par rapport aux valeurs de départ ont été statistiquement significatifs (p < 0,05) dans ces deux groupes de patients.

À leur admission à l'étude, 1 201 patients présentaient une TA non maîtrisée. À la fin du suivi de l'étude, soit à la semaine 14, 978 (81,4 %) de ces patients avaient atteint leur objectif tensionnel défini selon les directives du NCEP, soit TAS/TAD

TABLEAU I Caractéristiques démographiques et valeurs de départ

	Groupes au dernier réglage			
	Losartan 50 mg	**Losartan 50 mg/ 12,5 mg d'HCTZ**	**Losartan 100 mg/ 25 mg d'HCTZ**	**Groupes mixtes**
N	607	468	244	1 319
Âge (ans) : moyenne (É.-T.)	56,7 (12,3)	58,1 (12,6)	58,8 (11,5)	57,6 (12,3)
Sexe, n (%)				
Femmes	292 (48,1)	228 (48,7)	117 (47,8)	637 (48,3)
Hommes	315 (51,9)	240 (51,3)	127 (51,8)	682 (51,7)
Degré d'hypertension au départ, n (%)				
Grade I (TAS 140 – 159 mm Hg)	382 (62,9)	273 (58,3)	131 (53,7)	786 (59,6)
Grade II (TAS 160 – 179 mm Hg)	146 (24,1)	155 (33,1)	97 (39,8)	398 (30,2)
Grade III (TAS 180 – 209 mm Hg))	3 (0,5)	10 (2,1)	4 (1,6)	17 (1,3)
Hypertension maîtrisée (pt insatisfait ou effets secondaires)	76 (12,5)	30 (6,4)	12 (4,9)	118 (8,9)
Comorbidités, n (%)				
Dyslipidémie / hypercholestérolémie	220 (36,2)	156 (33,3)	98 (40,2)	474 (35,9)
Diabète de type II	69 (11,4)	60 (12,8)	53 (21,6)	182 (13,8)
Antihypertenseurs par le passé : n (%)				
Aucun traitement préalable	408 (67,2)	284 (60,7)	124 (50,8)	816 (61,9)
Bêtabloquants	33 (5,4)	32 (6,8)	16 (6,6)	81 (6,1)
Diurétiques	77 (12,7)	66 (14,1)	52 (21,3)	195 (14,8)
Inhibiteurs de l'ECA	82 (13,5)	78 (16,7)	48 (19,7)	208 (15,8)
Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA)	30 (4,9)	34 (7,3)	22 (9,0)	86 (6,5)
Anticalciques	26 (4,3)	36 (1,7)	27 (11,1)	89 (6,8)

TAD : Tension artérielle diastolique; HCTZ : Hydrochlorothiazide; TAS : Tension artérielle systolique

TABLEAU 2 **Tension artérielle systolique moyenne selon le degré d'hypertension, le groupe et la visite**

Gravité de l'hypertension au départ / groupe final	SEMAINE															
	Départ				Semaine 6				Semaine 10				Semaine 14			
	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.
Tous les groupes																
Losartan 50 mg	607	151,0 (12,6)	150,0	152,0	574	131,2 (10,6)	130,3	132,0	524	128,6 (8,9)	127,8	129,4	506	129,0 (10,0)	128,1	129,8
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	468	155,1 (12,1)	154,0	156,2	468	144,8 (12,1)	143,7	145,9	455	135,0 (11,0)	134,0	136,0	430	132,7 (10,5)	131,7	133,7
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	244	156,2 (11,0)	154,8	157,6	244	152,9 (12,8)	151,3	154,5	244	148,3 (11,1)	147,0	149,7	239	136,4 (13,3)	134,7	138,1
Total	1 319	153,4 (12,4)	152,7	154,1	1286	140,3 (14,4)	139,5	141,1	1223	134,9 (12,5)	134,2	135,6	1175	131,8 (11,3)	131,2	132,5
Grade I																
Losartan 50 mg	382	149,6 (5,3)	149,1	150,1	365	131,2 (9,7)	130,2	132,2	337	128,6 (8,8)	127,7	129,6	322	129,0 (9,4)	128,0	130,0
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	273	150,1 (5,5)	149,5	150,8	273	143,2 (11,7)	141,8	144,6	266	134,5 (10,7)	133,2	135,8	255	131,6 (9,8)	130,4	132,8
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	131	150,4 (5,2)	149,6	151,3	131	149,8 (11,3)	147,8	151,7	131	146,0 (10,2)	144,2	147,7	128	134,5 (12,2)	132,3	136,6
Total	786	149,9 (5,3)	149,5	150,3	769	138,6 (13,0)	137,7	139,5	734	133,8 (11,6)	133,0	134,7	705	130,9 (10,3)	130,2	131,7
Grade II / III																
Losartan 50 mg	149	166,1 (6,8)	165,0	167,2	134	135,2 (11,5)	133,2	137,1	116	132,2 (7,2)	130,9	133,5	113	131,9 (9,7)	130,0	133,7
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	165	167,7 (7,6)	166,6	168,9	165	149,4 (10,9)	147,7	151,0	159	137,1 (10,9)	135,4	138,8	148	135,3 (11,2)	133,5	137,1
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	101	166,3 (6,8)	165,0	167,7	101	157,7 (12,5)	155,2	160,2	101	151,8 (10,9)	149,6	153,9	101	139,1 (14,4)	136,3	142,0
Total	415	166,8 (7,2)	166,1	167,5	400	146,7 (14,5)	145,3	148,2	376	139,5 (12,5)	138,2	140,8	362	135,3 (12,1)	134,1	136,5
TA maîtrisée																
Losartan 50 mg	76	128,3 (8,4)	126,4	130,2	75	123,9 (9,3)	121,7	126,0	71	122,7 (8,7)	120,7	124,8	71	124,1 (11,5)	121,4	126,9
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	30	131,6 (6,3)	129,2	134,0	30	134,5 (11,6)	130,1	138,8	30	128,7 (10,8)	124,7	132,7	27	128,6 (10,5)	124,4	132,7
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	12	133,2 (6,5)	129,1	137,3	12	146,7 (17,6)	135,5	157,9	12	145,6 (14,0)	136,7	154,5	10	134,5 (11,9)	125,9	143,0
Total	118	129,6 (7,9)	128,2	131,1	117	128,9 (13,2)	126,5	131,3	113	126,7 (12,1)	124,5	129,0	108	126,2 (11,6)	124,0	128,4

HCTZ : Hydrochlorothiazide; IC : Intervalle de confiance

TABLEAU 3 Tension artérielle diastolique moyenne selon le degré d'hypertension, le groupe et la visite

Gravité de l'hypertension au départ / groupe final	Départ				Semaine 6				Semaine 10				Semaine 14			
	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.
Tous les groupes																
Losartan 50 mg	607	91,0 (8,6)	90,3	91,7	574	80,2 (7,2)	79,6	80,8	524	79,0 (6,7)	78,5	79,6	506	79,5 (7,1)	78,9	80,1
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	468	91,7 (8,9)	90,9	92,5	468	86,6 (8,9)	85,8	87,4	455	81,6 (8,0)	80,9	82,4	430	80,3 (7,6)	79,5	81,0
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	244	91,6 (9,2)	90,5	92,8	244	88,5 (9,2)	87,3	89,6	244	87,0 (9,1)	85,8	88,1	239	81,3 (8,7)	80,2	82,4
Total	1 319	91,3 (8,8)	90,9	91,8	1286	84,1 (9,0)	83,6	84,6	1223	81,6 (8,2)	81,1	82,1	1175	80,1 (7,6)	79,7	80,6
Grade I																
Losartan 50 mg	382	91,2 (7,7)	90,4	92,0	365	80,2 (6,9)	79,5	80,9	337	78,9 (6,7)	78,2	79,7	322	79,6 (7,2)	78,8	80,4
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	273	91,3 (8,7)	90,3	92,3	273	87,1 (8,7)	86,0	88,1	266	81,7 (7,9)	80,8	82,7	255	80,4 (7,3)	79,5	81,3
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	131	90,8 (8,8)	89,3	92,4	131	89,0 (9,9)	87,3	90,7	131	87,5 (9,0)	86,0	89,1	128	81,3 (8,5)	79,8	82,8
Total	786	91,2 (8,3)	90,6	91,7	769	84,2 (9,0)	83,5	84,8	734	81,5 (8,2)	80,9	82,1	705	80,2 (7,5)	79,6	80,7
Grade II / III																
Losartan 50 mg	149	93,4 (8,7)	92,0	94,8	134	80,6 (7,8)	79,3	81,9	116	79,6 (6,9)	78,3	80,9	113	79,4 (6,7)	78,2	80,7
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	165	93,2 (8,5)	91,9	94,5	165	85,8 (9,2)	84,4	87,2	159	81,6 (7,6)	80,4	82,8	148	80,1 (7,2)	78,9	81,3
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	101	93,2 (9,4)	91,3	95,0	101	88,0 (8,5)	86,3	89,7	101	86,3 (8,8)	84,6	88,1	101	81,2 (9,0)	79,5	83,0
Total	415	93,3 (8,8)	92,4	94,1	400	84,6 (9,0)	83,7	85,5	376	82,3 (8,2)	81,4	83,1	362	80,2 (7,6)	79,4	81,0
TA maîtrisée																
Losartan 50 mg	76	85,1 (9,9)	82,9	87,4	75	79,5 (7,4)	77,8	81,2	71	78,7 (6,1)	77,2	80,1	71	79,3 (7,5)	77,5	81,1
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	30	86,9 (11,3)	82,7	91,2	30	86,2 (9,1)	82,8	89,6	30	80,9 (10,4)	77,0	84,8	27	79,8 (11,3)	75,3	84,2
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	12	87,3 (9,1)	81,5	93,1	12	86,8 (8,7)	81,3	92,4	12	86,1 (11,4)	78,9	93,3	10	82,3 (8,6)	76,1	88,4
Total	118	85,8 (10,1)	84,0	87,7	117	82,0 (8,6)	80,4	83,5	113	80,0 (8,3)	78,5	81,6	108	79,7 (8,7)	78,0	81,3

HCTZ : Hydrochlorothiazide; IC : Intervalle de confiance

TABLEAU 4 **Changement absolu de la tension artérielle systolique selon le degré d'hypertension, le groupe et la visite**

Gravité de l'hypertension au départ / groupe final	Semaine 6				Semaine 10				Semaine 14			
	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.
Tous les groupes												
Losartan 50 mg	574	-19,4 (13,4)	-20,5	-18,3	524	-21,5 (12,8)	-22,6	-20,4	506	-21,1 (13,9)	-22,3	-19,8
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	468	-10,3 (13,7)	-11,6	-9,1	455	-20,0 (14,2)	-21,3	-18,7	430	-22,3 (14,1)	-23,6	-20,9
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	244	-3,3 (13,0)	-4,9	-1,6	244	-7,8 (12,2)	-9,4	-6,3	239	-19,9 (15,2)	-21,9	-18,0
Total	1 286	-13,0 (14,8)	-13,8	-12,2	1 223	-18,2 (14,2)	-19,0	-17,4	1 175	-21,3 (14,3)	-22,1	-20,5
Grade I												
Losartan 50 mg	365	-18,4 (10,4)	-19,4	-17,3	337	-20,8 (9,9)	-21,9	-19,8	322	-20,4 (10,1)	-21,5	-19,3
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	273	-6,9 (12,0)	-8,3	-5,5	266	-15,7 (11,3)	-17,0	-14,3	255	-18,5 (10,9)	-19,9	-17,2
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	131	-0,7 (11,4)*	-2,6	1,3	131	-4,5 (10,3)	-6,3	-2,7	128	-15,9 (12,9)	-18,2	-13,7
Total	769	-11,3 (13,2)	-12,2	-10,4	734	-16,0 (12,0)	-16,9	-15,2	705	-18,9 (11,0)	-19,8	-18,1
Grade II / III												
Losartan 50 mg	134	-30,5 (12,1)	-32,6	-28,4	116	-33,2 (8,8)	-34,8	-31,5	113	-33,6 (11,2)	-35,7	-31,5
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	165	-18,4 (12,3)	-20,2	-16,5	159	-30,4 (11,7)	-32,2	-28,6	148	-32,3 (12,5)	-34,3	-30,3
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	101	-8,6 (11,6)	-10,9	-6,3	101	-14,5 (9,7)	-16,5	-12,6	101	-27,2 (14,2)	-30,0	-24,4
Total	400	-20,0 (14,7)	-21,4	-18,5	376	-27,0 (12,8)	-28,3	-25,7	362	-31,3 (12,8)	-32,6	-30,0
TA maîtrisée												
Losartan 50 mg	75	-4,5 (12,2)	-7,3	-1,7	71	-5,3 (11,6)	-8,1	-2,6	71	-3,9 (13,6)	-7,1	-0,7
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	30	2,9 (13,5)*	-2,2	7,9	30	-2,9 (12,7)*	-7,6	1,8	27	-2,7 (12,2)*	-7,5	2,2
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	12	13,5 (17,8)	2,2	24,8	12	12,4 (14,4)	3,2	21,5	10	1,8 (14,4)*	-8,5	12,1
Total	117	-0,8 (14,3)*	-3,4	1,8	113	-2,8 (13,2)	-5,3	-0,3	108	-3,1 (13,3)	-5,6	-0,5

*Tous les changements par rapport aux valeurs de départ ont été statistiquement significatifs ($p < 0,05$) sauf mention (*), HCTZ : Hydrochlorothiazide; IC : Intervalle de confiance.

≤ 140/90 mm Hg chez les patients non diabétiques et TAS/TAD ≤ 130/80 mm Hg chez les patients atteints de diabète de type II. Les proportions cumulatives de sujets ayant atteint leur objectif tensionnel aux semaines 6, 10 et 14 ont été respectivement de 41,9 %, 68,4 % et 81,4 %. L'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier montre que le temps moyen estimé d'atteinte de l'objectif de TA a été de 8,9 semaines (IC à 95 %, 8,66 à 9,09) avec une médiane de dix semaines (IC à 95 %, 9,63 à 10,37). Résumés à la Figure 3, les résultats de cette analyse et des modèles de risque proportionnel de Cox montrent que la première étape du réglage posologique a fait augmenter de 63 % la probabilité d'atteindre l'objectif tensionnel (rapport des cotes = 1,63, IC à 95 %, 1,43 à 1,87, $p < 0,001$) et la seconde étape du réglage posologique a accentué de 153 % la probabilité d'atteindre l'objectif tensionnel (rapport des cotes = 2,53, IC à 95 %, 2,14 à 3,15, $p < 0,001$). Les résultats présentés à la Figure 4 font état d'un temps moyen estimé d'atteinte de l'objectif de TA de 8,9 semaines (IC à 95 %, 8,67 à 9,16), avec une médiane de dix semaines (IC à 95 %, 9,58 à 10,42) pour les patients présentant une hypertension de grade I au départ et de 10,2 semaines (IC à 95 %, 9,82 à 10,48) pour les sujets atteints d'hypertension de grade II et de grade III au départ.

La majorité des patients (93,4 %) se sont déclarés fidèles à plus de 90 % au traitement de l'étude. La distribution des doses omises a été similaire entre les trois groupes de l'étude. Cent trente-quatre réactions indésirables bénignes ont été signalées par 102 patients (7,7 %) et ont été jugées en lien avéré ou probable avec le traitement de l'étude, de l'avis du médecin traitant. On a signalé une réaction indésirable non dangereuse

TABLEAU 5 **Changement absolu de la tension artérielle diastolique selon le degré d'hypertension, le groupe et la visite**

Gravité de l'hypertension au départ / groupe final	Semaine 6				Semaine 10				Semaine 14			
	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.	N	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 % Min.	IC à 95 % Max.
Tous les groupes												
Losartan 50 mg	574	-10,6 (8,3)	-11,3	-9,9	524	-11,9 (8,4)	-12,7	-11,2	506	-11,5 (8,7)	-12,3	-10,8
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	468	-5,1 (8,3)	-5,9	-4,4	455	-10,0 (9,1)	-10,8	-9,1	430	-11,4 (8,7)	-12,2	-10,6
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	244	-3,1 (7,9)	-4,1	-2,1	244	-4,7 (7,7)	-5,6	-3,7	239	-10,4 (9,0)	-11,5	-9,3
Total	1 286	-7,2 (8,8)	-7,7	-6,7	1 223	-9,8 (9,0)	-10,3	-9,2	1 175	-11,2 (8,8)	-11,7	-10,7
Grade I												
Losartan 50 mg	365	-10,9 (7,4)	-11,7	-10,1	337	-12,5 (7,5)	-13,3	-11,7	322	-12,0 (7,5)	-12,8	-11,2
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	273	-4,2 (7,8)	-5,1	-3,3	266	-9,6 (9,4)	-10,7	-8,5	255	-10,9 (8,4)	-11,9	-9,8
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	131	-1,8 (8,3)	-3,3	-0,4	131	-3,3 (6,9)	-4,5	-2,1	128	-9,7 (8,3)	-11,2	-8,2
Total	769	-7,0 (8,6)	-7,6	-6,4	734	-9,8 (8,8)	-10,4	-9,2	705	-11,2 (8,0)	-11,8	-10,6
Grade II / III												
Losartan 50 mg	134	-12,5 (9,1)	-14,0	-10,9	116	-13,8 (8,7)	-15,4	-12,2	113	-13,9 (9,6)	-15,7	-12,1
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	165	-7,4 (7,9)	-8,6	-6,2	159	-11,4 (8,2)	-12,6	-10,1	148	-12,9 (8,9)	-14,3	-11,4
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	101	-5,2 (6,8)	-6,5	-3,8	101	-6,8 (7,5)	-8,3	-5,3	101	-11,9 (9,4)	-13,8	-10,1
Total	400	-8,5 (8,6)	-9,4	-7,7	376	-10,9 (8,6)	-11,8	-10,0	362	-12,9 (9,3)	-13,9	-12,0
TA maîtrisée												
Losartan 50 mg	75	-5,7 (9,2)	-7,9	-3,6	71	-6,2 (9,7)	-8,5	-3,9	71	-5,6 (9,6)	-7,9	-3,3
Losartan 50 mg/ HCTZ 12,5 mg	30	-0,7 (11,2)*	-4,9	3,4	30	-6,0 (10,8)	-10,1	-2,0	27	-8,2 (10,1)	-12,2	-4,2
Losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg	12	-0,5 (9,3)*	-6,4	5,4	12	-1,2 (11,5)*	-8,5	6,1	10	-4,0 (10,3)*	-11,4	3,4
Total	117	-3,9 (10,0)	-5,7	-2,1	113	-5,6 (10,2)	-7,6	-3,7	108	-6,1 (9,8)	-8,0	-4,2

*Tous les changements par rapport aux valeurs de départ ont été statistiquement significatifs ($p < 0,05$) sauf mention (*). HCTZ : Hydrochlorothiazide; IC : Intervalle de confiance.

mais intense (œdème du visage et prurit aux mains) qui a été jugée en lien avéré avec le médicament de l'étude et cinq réactions indésirables ont été jugées en lien probable avec le médicament de l'étude. Il s'agissait de céphalées (deux patients), d'évanouissements, de palpitations cardiaques et d'hyponatrémie. Les réactions indésirables bénignes le plus souvent signalées ont été d'ordre neurologique chez 36 patients (2,7 %), soit céphalées et étourdissements, et d'ordre général chez 15 patients (1,1 %); il s'agissait surtout de fatigue. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée en lien avec le médicament de l'étude.

DISCUSSION

La présente étude cherchait à évaluer, selon un modèle prospectif, l'efficacité et l'innocuité d'un schéma de réglage posologique ciblé qui permettait aux patients de passer d'une dose 50 mg de losartan à une dose 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ, puis à une dose de 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ pour la prise en charge de leur hypertension essentielle. Les patients de cet échantillon présentaient une forte incidence de comorbidités, principalement dyslipidémie et diabète, et sont de ce fait représentatifs de la population cible exposée à de multiples facteurs de risque et nécessitant une intervention antihypertensive énergique. Au cours de cette étude de 14 semaines, le traitement ciblé en deux étapes a donné lieu à un taux de maîtrise de la TA de 81,4 %, de même qu'à des réductions cliniquement et statistiquement significatives de la TAS et de la TAD de l'ordre de 22,1 mm Hg et de 11,7 mm Hg, respectivement. Ces réductions de la tension artérielle se

sont révélées importantes sur le plan clinique et donneraient lieu à une réduction du risque cardiovasculaire, ce qui confirme l'efficacité thérapeutique de cette intervention antihypertensive dans la « vraie vie », au moyen de paliers posologiques. Le temps médian d'atteinte de l'objectif tensionnel a été de dix semaines. Lors de la visite finale, tous les sous-groupes de patients avaient atteint leurs objectifs de TAS/TAD moyennes avec des intervalles de confiance sous les 140/90 mm Hg. La fidélité au traitement a été élevée et la faible incidence des réactions indésirables pour la plupart bénignes confirme la tolérabilité et l'innocuité des médicaments de l'étude. Les résultats de la présente étude concordent en général avec ceux de publications précédentes attestant de l'efficacité clinique du losartan dans la prise en charge de l'hypertension[9, 23-27, 30]. Les essais cliniques prospectifs ont aussi montré que le losartan donne lieu à une réduction du risque de mortalité et de morbidité et/ou à une protection accrue des organes cibles[23].

Pour atteindre leur objectif tensionnel, de nombreux patients ont besoin d'un traitement d'association[8, 13, 31, 32]. On recommande en général des associations d'antihypertenseurs dotés de modes d'action différents pour bloquer tout mécanisme compensatoire (p. ex., rétention hydrique et sodique, activation du système nerveux sympathique ou activation du système rénine-angiotensine) susceptible d'être déclenché en réponse à l'agent concomitant. Les diurétiques à faible dose sont depuis longtemps reconnus pour leur innocuité et leur efficacité dans le traitement de l'hypertension[6, 15-17, 33]. Au Canada, l'administration concomitante d'un BRA et d'un diurétique est reconnue par le PECH comme l'une des polythérapies antihypertensives les plus efficaces[4].

Les résultats de la présente étude, qui atteste de l'efficacité de cette stratégie d'association, concordent de manière générale avec les résultats d'une méta-analyse récente qui évaluait l'efficacité antihypertensive potentielle des médicaments de la classe des BRA administrés avec l'HCTZ[34]. Cette méta-analyse a révélé que l'ajout d'HCTZ à un traitement en cours donnait lieu à une réduction additionnelle de 40 à 60 % de la TA et qu'environ 40 % plus de patients atteignaient leur objectif tensionnel après l'ajout d'HCTZ comparativement au doublement de leur dose initiale de BRA. Le taux global de réponse au traitement d'association BRA/HCTZ se situerait entre 56 et 70 %. Lacourcière et Poirier ont montré qu'en doublant les doses de losartan et d'HCTZ, on obtenait une réduction significative de la TAS et de la TAD[15]. De plus, l'ajout d'HCTZ au losartan n'a pas influé sur le nombre de réactions indésirables aux médicaments, comparativement au losartan seul ou au placebo. Dans la présente étude, la stratégie d'augmentation des doses en deux étapes a donné lieu à des réductions significatives de la TA, 81 % des patients ayant atteint leur objectif tensionnel à la 14e semaine, et les médicaments de l'étude se sont révélés très sûrs et bien tolérés.

Au cours de la présente étude, les patients qui ont dû passer au traitement d'association ou augmenter leur posologie de losartan et de diurétique étaient plus âgés, présentaient une prévalence plus élevée de diabète et étaient moins susceptibles de n'avoir jamais été traités. Cela donne à penser que les sujets qui n'ont pas atteint leur objectif tensionnel avec une dose inférieure de losartan présentaient soit une maladie plus prononcée, soit un profil pathologique différent associé à une hypertension plus résistante. Cette observation a d'importantes retombées pour la pratique clinique : on en déduit que ces groupes de patients à risque cardiovasculaire élevé devraient être étroitement surveillés et seraient de bons candidats pour un traitement d'association plus énergique et rapide, lorsque la TA ciblée n'est pas atteinte au moyen de la monothérapie.

La fidélité au traitement varie selon le médicament et selon la maladie, mais certaines tendances générales se dégagent. Par exemple, on sait que près de la moitié des patients à qui des médicaments sont prescrits pour des maladies chroniques ne les prennent pas correctement. Dans le cas de l'hypertension, qui ne s'accompagne pas de symptômes particulièrement ennuyeux, l'observance thérapeutique laisse à désirer[35]. C'est pourquoi il faut privilégier les antihypertenseurs qui s'accompagnent d'effets secondaires minimes et qui sont ainsi plus susceptibles d'être pris rigoureusement[36]. Au cours de cette étude, la bonne observance thérapeutique notée avec le schéma thérapeutique recommandé confirme l'avantage potentiel du losartan et du losartan avec HCTZ du point de vue des patients. Le profil de tolérabilité et d'innocuité favorable du losartan a été confirmé lors d'études cliniques antérieures[37, 38]. Les résultats d'innocuité de la présente étude concordent avec ceux de la littérature qui mentionnent aussi une bonne tolérabilité et une faible incidence de réactions indésirables, surtout bénignes, chez cette population de patients.

La faiblesse potentielle de la présente étude réside dans son protocole ouvert appliqué à une cohorte simple. Par contre, le choix d'un tel protocole était justifié puisqu'on cherchait à évaluer l'efficacité d'un schéma réglable pour la prise en charge de l'hypertension dans un contexte non contrôlé, et partant, plus conforme à la réalité de tous les jours. Cette simulation de la « vraie vie » et la capacité d'appliquer les résultats à la réalité sont les principaux atouts de l'étude. En révélant aux médecins et aux patients la nature du traitement, on se rapproche de la pratique médicale courante et l'extrapolation des résultats se trouve ainsi validée. De plus, en choisissant les patients d'un échantillon aléatoire provenant de cabinets de médecine générale des quatre coins du Canada, il est possible d'extrapoler les résultats à la population canadienne cible.

CONCLUSION

À la fin de la période de traitement de 14 semaines, plus de 80 % des patients dont la TA n'était pas maîtrisée au moment de leur inscription à l'étude ont atteint leurs objectifs tensionnels, définis par les directives du NCEP. De plus, le schéma en deux étapes a donné lieu à des réductions cliniquement importantes de la TAS et de la TAD. Les résultats de cette étude confirment qu'une approche thérapeutique ciblée par paliers au moyen de 50 mg de losartan, 50 mg de losartan/12,5 mg d'HCTZ et 100 mg de losartan/25 mg d'HCTZ est une méthode sûre et efficace de prise en charge de l'hypertension chez cette population de patients.

Liste des investigateurs

COLOMBIE-BRITANNIQUE

Cho, Kenneth M.C.; Chow, Walter; Eng, Aik-Ping; Ezekiel, Daniel; Gill, Sukhdev S.; Goodchild, Steven R.; Hii, Ting H.; Horner, Richard H.; Kooy, Jack; Lam, Charles; Liew, Kim L.; Luke, Edward; Macdonald, John J.; Marais, Cilliers; Nirwan, Amar; Phillips, Rowland; Rasool, Meenaz; Wagenaar, Johannes M.B.; Wong, Danny; Wong, Wilfred

Alberta: Bradley, John Scott; Chiu (Hum), Janet; Geonzon, Rose Marie E.; Hardy, Chris; Jablonski, Ted; Karia, Narendra; Kelly, Allan J.; Khullar, S.K.; Lam, S.Y.; Liu, Edmond; Liu, Edmond K.H.; Lo, George Y.K.; Melling, Gordon; Papp, Edward W.; Ramji, Zulfikar; Sackman, Paul G.; Tam, Christopher; Thiessen, Arnold; Vu, Trevor T.C.; Wong, Andrew; Wong, Paul K.; Yong, Paul C.K.

SASKATCHEWAN

Balakrishna, Rangappa; Crawford, David J.; Enweani, Cyprian C.; Klassen, Ernest H.; Kontsiotis, Akatereny; Lipsett, William G.C.; Lok, Winston A.

MANITOBA

Chung, Louis; Patel, Jayshree; Patel, Praful

ONTARIO

Abramson, Norman; Alizadeh-Khiavi, Kamel; Alsaffar, Heytham; Ang, Vivienne; Aylett, Alan A.A.; Bartlett, John Malcolm; Bell, Barbara Ann; Brubacher, Lloyd E.; Chung, Chin K.; Chung, Pin; Conway, Robin J.; Cziffer, Andras; Doyle, William L.; Forrester, Dennis; Giddens, David J.; Glatt, Benjamin; Goldberg, Bernard; Goldman, Howard; Henein, Sam; Hirsch, Andrei E.; Ho, Michael; Hong, Tommy; Isenstein, Norman G.; Jagan, Nigel; Kanani, Subodh D.; Karalis, Peter; Karmali-Rawji, Shameela; Khithani, Anil Kanayalal; Kozak, Joseph H.; Kuchtaruk, Andrew; Kwong, T-Y Paul; Lam, Ming Y.; Lee, Randall T.; Leung, Max; Leung, Michael C.C.; Li, Gene; Liang, Wallace H.C.; Liang, William S.; Lloyd, Ronald M.; Lostracco, Robert; Luton, Robert G.; Lyons, Jerome; Mah, Douglas; Mawji, Altaf; Merali, Shamsh Y.; Morar, Champaklal; Neal, Douglas A.; Ng, Albert P.; Ng, Ken H.M.; Nguyen, Phuong; O'Mahony, Michael F.J.; Olsheski, Wayne; Papastergiou, Derek; Petrov, Ivan; Quon, David W.A.; Rabb, Roderick H.; Rajani, Mohamed G.; Rana, Ranjit S.; Rose, Edward J.; Rosenberg, David S.; Rossman, Lloyd H.; Rudner, Howard L.; Saeed, Tariq; Sewchand, Lionel S.; Steer, Robert Karel; Strang, John D.; Sunderji, Salim; Tham, Lin; Tsang, Jim; Vandenberg, Alison P.; Vaughan, Edward D.; William, Hany; Wong, Albert See Chee; Yu, Norman Bau-Min; Zajner, Michael W.J.

QUÉBEC

Auger, Jacques; Baribeau, Sylvia; Barrière, Ginette; Bélisle, Pierre; Belle-Isle, Jasmin; Bernucci, Bruno; Bertolo, Luigia; Bouchard, André; Bouchard, Clermont; Bouffard, Lyne; Bourkas, Angelo-Édouard; Bouthet, Jean-Yves; Breton, Jeannot; Brière, Raymond; Charbonneau, Jacques; Chouinard, Guy; Ciricillo, D.; Côté, Robin; D'ignazio, Joseph; Daigle, Alain; Dang, Angela; Desroches, Jacques; Duchaine, Claude; Dumais, Michelle; Émond, Sylvie; Filteau, Pierre; Fruchtermann, Lucien; Garneau, Valérie; Gaudet, Céline; Godbout, Jean; Godin, André; Gougoux, François; Habib, Nader H.; Habra, Magdi Y.; Hamann, Richard; Harvey, Normand; Heisler, Stanley; Houde, Danielle; Houde, René; Hudon, André; Jast, Zygmunt M; Jolicoeur, André; Kalash, Joseph; Karellis, Nicolas; Lafrance, Gilles; Lalonde, Alain-Paul; Lambert, Rock; Laporte, Hélène; Lavoie, Régis; Lawless, John; Lazzara, Frank T.; Leblanc, Daniel; Leclair, Marcel; Legault, Louis; Liboiron, Pierre; Martel, Jean Marie; Mazza, Guiseppe; Morin, Gilles P.J.; Naim, Maurice; Noël, Denis; Ouellet, Alain; Payer, Pierre; Picard, Jean-Pierre; Proulx, Denis; Quirion, Karen; Roberge, Claude; Ross, Julie; Rouse, Danielle; Sasseville, Richard; Savard, Claude; Savard, Gilles; Serfaty, Samuel; Shahin, David R.; Shields, Jean; Soowamber, Mohunlall; Tardif, Alain; Tessier, Jean-Francois; Thériault, Lyne; Tran, Tri-Minh; Tremblay, Alain; Turcotte, Chantal; Vartanian, Astghik; Varvarikos, Pierre; Zaphiratos, Thomas A.

NOUVEAU-BRUNSWICK

Anand, Sanjiv; Boucher, Daniel; LeBlanc, Paulette M.

NOUVELLE-ÉCOSSE

Booth, William; Chow, Carlyle; D'Eon, Jacqueline; Genge, Roland J.; Kazimerski, Mark; Nault, Yvonne; Seaman, Donald M.; Vohra, Manoj

ÎLE-DU-PRINCE-ÉDOUARD

Morais, Alfred J.

TERRE-NEUVE

Adams, Lorne; Carrim, Brian; Govender, Moonsamy; Janes, John; McComiskey, Alan; Powell, Calvin; Riche, Cyril; Rideout, Gary; Robbins, Peter

Références :

1. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG et coll. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997;10:1097-102.
2. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'Italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001; 14:1099-105.
3. Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S et coll. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the man¬agement of hypertension: Part I--Blood pressure measurement, diag¬nosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2006;22:573-81.
4. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW et coll. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the man¬agement of hypertension: Part II -Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22:583-93.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et coll. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and nor¬mal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
6. 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.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;3 17:703-13.

9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et coll. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et coll. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
11. Lithell H, Hansson L, Skoog I et coll. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
12. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326: 1427.
13. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et coll. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et coll. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE):a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;36 1:117-24.
15. Lacourciere Y, Poirier L. Antihypertensive effects of two fixed-dose combinations of losartan and hydrochlorothiazide versus hydrochlorothiazide monotherapy in subjects with ambulatory systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:1036-42.
16. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et coll. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents:a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
17. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
18. Chalmers J. Comparison of various blood pressure lowering treatments on the primary prevention of cardiovascular outcomes in recent randomised clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:709-19.
19. Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs* 2005;65:2657-74.
20. Timmermans PB. Angiotensin II receptor antagonists:an emerging new class of cardiovascular therapeutics. *Hypertens Res* 1999;22:147-53.
21. McIntyre M, Caffe SE, Michalak RA, Reid JL. Losartan, an orally active angiotensin (AT 1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacology &Therapeutics* 1997;74:181-94.
22. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium:a review of its pharmaco-lo¬gy, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996;51:820-45.
23. Brenner BM, Cooper ME, de ZD et coll. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
24. Devereux RB, Dahlof B, Kjeldsen SE et coll. Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease:a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:169-77.
25. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB et coll.Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
26. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et coll. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE):a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004-10.
27. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M et coll.Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation:The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.
28. Wilson TW , Lacourciere Y, Barnes CC.The antihypertensive efficacy of losartan and amlodipine assessed with office and ambulatory blood pressure monitoring. Canadian Cozaar Hyzaar Amlodi pine Trial Study Group. *CMAJ* 1998;159:469-76.
29. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*.(7.1). 2004.
30. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-60.
31. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
32. McKelvie RS, Rouleau JL,White M et coll. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1727-34.
33. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic:The Antihypertensive and Lipid-LoweringTreatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
34. Conlin PR, Spence JD, Williams B et coll. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *American Journal of Hypertension* 2000;13:418-26.
35. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference. *Arch Intern Med* 2001;161:880-5.
36. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20:671-81.
37. Laeis P, Puchler K, Kirch W.The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens Suppl* 2001;19:S21-S32.
38. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et coll.Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.