

# Bisoprolol et perindopril, une nouvelle association originale et utile pour de nombreux patients

Agnès Pasquet

Combining bisoprolol and perindopril proves to be an original and useful novelty for numerous patients

This article presents the association bisoprolol/perindopril (Bipressil®), along with its indications and advantages, in the cardiovascular disease setting.

## KEY WORDS

Bisoprolol, perindopril, coronary artery disease

**Cet article présente l'association bisoprolol/perindopril (Bipressil®), ses indications, son positionnement et ses avantages dans le cadre des pathologies cardiovasculaires.**

Que nous apporte cet article ?

Cet article présente une nouvelle association thérapeutique : bisoprolol/perindopril ses indications, son intérêt.

Même si la mortalité cardiovasculaire a diminué ces dernières années, le traitement optimal de la maladie coronaire stable reste un défi. Selon les recommandations européennes, il devrait comprendre d'une part un bêta-bloquant pour son rôle dans le traitement et la prévention des épisodes ischémiques ouverts ou occultes, ainsi que dans l'amélioration de la capacité physique. D'autre part, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ACE inhibiteur), chez les patients avec des comorbidités comme l'hypertension, l'insuffisance rénale, le diabète ou encore une insuffisance cardiaque (1).

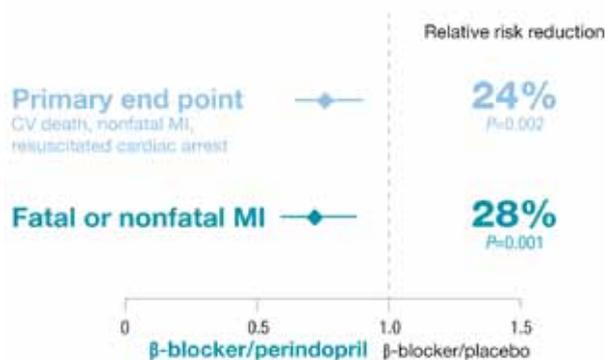
## Y A-T-IL UN INTÉRÊT À ASSOCIER UN TRAITEMENT PAR UN ACE INHIBITEUR ET PAR UN BÊTA-BLOQUANT CHEZ UN PATIENT CORONARIEN ?

L'étude multicentrique EUROPA (2) avait démontré le bénéfice de la prise d'un ACE inhibiteur, le perindopril en l'occurrence, sur le devenir des patients coronariens à faible risque. Le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire, défini comme un décès cardiovasculaire, un infarctus ou un arrêt cardiaque, était réduit de 20% sur une période de 4 ans dans le groupe perindopril par rapport au groupe placebo. De même dans le groupe traité, le nombre d'infarctus mortels ou non mortels était réduit de 24% et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 41%.

Sur les 12.218 patients inclus dans Europa, près de 62%, soit 7.534 prenaient également des bêta-bloquants. Cette large population permet d'analyser l'effet de l'addition d'un ACE inhibiteur (le perindopril) à un traitement par bêta-bloquant sur le pronostic des patients. Le devenir des patients

avec bêta-bloquant et perindopril (3.789) est comparé à celui des 3.745 patients sous bêta-bloquant et placebo. Le traitement par l'association bêta-bloquant/perindopril permet de réduire de 24% le risque relatif d'un événement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus non fatal, arrêt cardiaque ressuscité) par rapport au groupe bêta-bloquant/placebo. L'ajout de perindopril au bêta-bloquant réduit le risque d'infarctus mortel ou non mortel de 28% et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 45% (Figure 1). De même, les effets secondaires graves sont rares dans les deux groupes, les décès cardiovasculaires et les hospitalisations sont moins fréquents dans le groupe bêta-bloquant/perindopril. Les auteurs concluent que l'addition du perindopril à un traitement par bêta-bloquant ne s'accompagne pas d'une majoration des effets secondaires et entraîne une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité par rapport à un traitement standard comprenant des bêta-bloquants (3).

**Figure 1 :** L'association de perindopril au bêta-bloquant permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde (2)



## TRAITEMENTS MULTIPLES ET ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

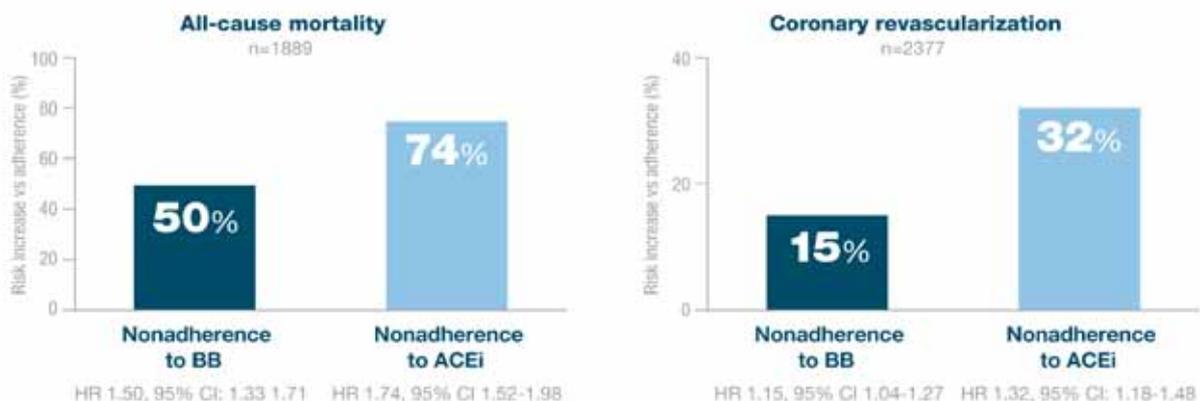
L'arsenal thérapeutique proposé aux patients coronariens comporte encore d'autres médicaments comme l'aspirine et un traitement hypolipémiant, auxquels s'ajoutent des traitements ciblant les facteurs de risque comme l'hypertension ou le diabète. Comme médecins, nous sommes tous convaincus que nos patients suivent les traitements prescrits. Malheureusement, la réalité est bien différente et la compliance thérapeutique ou la non-adhérence thérapeutique est un réel problème. Une étude réalisée par P.M. Ho chez des patients coronariens montrait un taux de non-observance au traitement prescrit de 28,8% pour les bêta-bloquants, de 21,6 % pour les ACE inhibiteurs et de 26% pour les statines. En clair, un patient coronarien sur cinq ne prend pas le traitement qui lui a été prescrit. Plus grave pour les patients, cette non-compliance au traitement s'accompagne d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, du nombre d'hospitalisations et de revascularisations myocardiques en comparaison avec les patients qui suivent leur traitement (4) (Figure 2).

Il n'y a pas que les patients coronariens qui « prennent quelques libertés avec le suivi de leur traitement ». Le problème de la compliance thérapeutique est un des problèmes majeurs dans le suivi de nombreux patients polymédiqués. C'est pourquoi l'amélioration de la compliance thérapeutique doit être une des cibles principales pour améliorer le devenir des patients. Une des solutions est de diminuer le nombre de médicaments « à avaler » par le patient chaque jour. Ceci peut être obtenu par l'utilisation de l'association de plusieurs substances actives dans le même comprimé.

## BÊTA-BLOQUANT ET ACE INHIBITEUR UNE ASSOCIATION LOGIQUE !

Le rôle bénéfique des bêta-bloquants et en particulier du bisoprolol dans la maladie coronaire, dans l'hypertension et dans l'insuffisance cardiaque n'est plus à démontrer. Sa sélectivité (pas de modification de la résistance des voies

**Figure 2 :** Chez les patients coronariens la non-compliance au traitement s'accompagne d'une augmentation du risque d'événements (4)



aériennes, absence d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2), l'absence d'effet inotrope négatif et sa longue durée d'action (une prise par jour est suffisante) en font un bêta-bloquant de premier choix. D'autre part, le perindopril et les ACE inhibiteurs ont également démontré un effet positif dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, et l'étude EUROPA évoquée plus haut a confirmé l'intérêt du perindopril chez les patients coronariens stables. L'étude EUROASPIRE IV, qui reprend le traitement des patients coronariens dans 24 pays, montre que 86% reçoivent un traitement par bêta-bloquant et 65% un traitement par ACE inhibiteurs (5) (Figure 3).

Il existait déjà des associations fixes d'un bêta-bloquant et d'un diurétique thiazidé, mais celles-ci ne pouvaient être prescrites que dans l'hypertension artérielle. Bipressil® est la première association d'un bêta-bloquant, le bisoprolol, et d'un ACE inhibiteur, le perindopril (Figure 4).

Les deux molécules ont une longue durée d'action autorisant une seule prise quotidienne. Les 4 dosages disponibles associent bisoprolol 5mg ou 10mg avec perindopril 5mg ou 10mg. Les comprimés contenant bisoprolol 5mg sont sécables afin d'élargir les possibilités cliniques avec les dosages de 2,5mg/2,5mg et 2,5mg/5mg, soit 6 dosages au total.

L'utilisation d'une association en un seul comprimé, comme le Bipressil®, pourrait avoir les avantages suivants :

- une synergie entre les deux molécules donnant une efficacité plus élevée qu'en monothérapie ;
- les effets secondaires seraient moins importants puisque chaque molécule est utilisée à une dose plus faible qu'en monothérapie ;
- une meilleure compliance thérapeutique puisque le nombre de médicaments à prendre est moindre ;
- les préparations combinées sont moins chères.

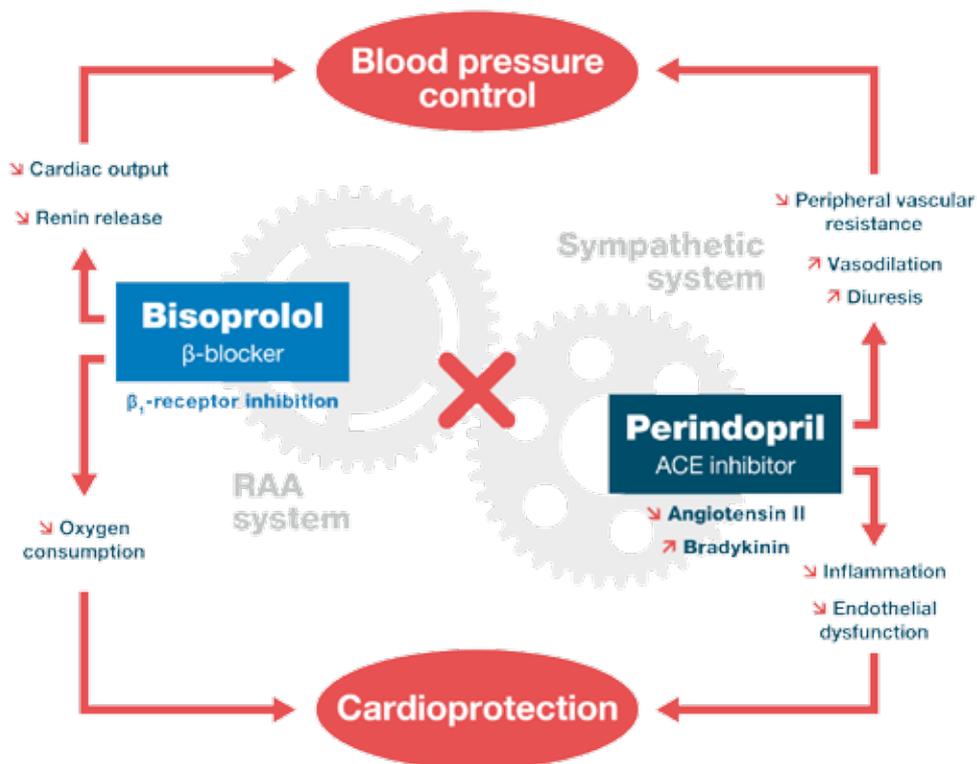
**Figure 3 : Taux de traitement par bêta-bloquant et par ACE inhibiteurs chez les patients coronariens stables dans l'étude EUROASPIRE IV (5)**



**Figure 4 : Modes d'action complémentaires du bisoprolol et du perindopril**

Graphe réalisé à partir des données de:

- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd edition. Oxford, UK: OUP; 2009:395-396.
- Reiter MJ. Prog Cardiovasc Dis. 2004;47(1):11-33.
- Taddei S. Curr Med Res Opin. 2015;31(7):1245-1256.
- Ferrari R et al. Int J Cardiol. 2013;166:286-288.



## AUSSI POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ...

Le traitement adéquat de l'hypertension artérielle est un autre défi. Or c'est l'un des facteurs de risque principaux de la maladie coronaire et de l'atteinte cardiovasculaire. Selon l'étude EUROASPIRE IV, 50% des patients coronariens n'atteindraient pas les objectifs thérapeutiques en matière de contrôle tensionnel (6). Plusieurs voies sont activées dans l'hypertension, dont le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas de contrôle tensionnel imparfait, les recommandations européennes, proposent l'utilisation d'une bithérapie (7). Parmi celles-ci, l'association bêta-bloquant et ACE inhibiteur a été peu étudiée. Elle semble toutefois logique puisqu'elle crée une inhibition de deux voies impliquées dans l'hypertension et pourrait surtout être utile chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques hypertendus.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est axé sur deux piliers importants : d'une part les bêta-bloquants pour freiner l'activation sympathique, et d'autre part les ACE inhibiteurs et la spironolactone pour bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, dans les recommandations actuelles de l'ESC, les ACE inhibiteurs, la spironolactone et les bêta-bloquants sont considérés comme des traitements-clés dans le cadre de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (8). Dans ce cas également, chez les patients stables, l'association bisoprolol/perindopril pourrait être intéressante.

## RÉFÉRENCES

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
3. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons M, Fox KM : Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis *Am Heart J* 2015;170:1092-1098.
4. Ho MP, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox ThM, Peterson PN, *et al.* Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008 ; 155:772-779.
5. Kotseva K *et al*; EUROASPIRE Investigators. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6):636-648.
6. Gyberg, V. *et al.* Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14, 133.
7. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31, 1281-1357.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-2200.

## CONCLUSION

Bisoprolol/perindopril (Bipressil®) est l'association originale d'un bêta-bloquant et d'un ACE inhibiteur à longues durées d'action autorisant une seule prise journalière. L'association de ces deux molécules dans le même comprimé est certainement un argument majeur pour favoriser la compliance des patients et maximaliser les bénéfices pour les patients. De nombreux patients pourraient en bénéficier car les indications de cette association sont : le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol. Bipressil® est donc indiqué tout au long du continuum cardiovasculaire : hypertension, maladie coronaire et insuffisance cardiaque.

## RECOMMANDATION PRATIQUE

L'association bisoprolol/ perindopril (Bipressil®) est une nouvelle arme thérapeutique chez les patients coronariens, hypertendus et en insuffisance cardiaque stable. Sa formule « deux en un » devrait augmenter la compliance thérapeutique.

## CORRESPONDANCE

Pr AGNÈS PASQUET

Cliniques universitaires Saint-Luc - Cardiologie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
Agnes.pasquet@uclouvain.be