

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?



→ **X. GIRERD**

Service d'Endocrinologie
Métabolisme,
Unité de Prévention
Cardiovasculaire,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Deux essais randomisés précisent la prise en charge des sténoses des artères rénales chez l'hypertendu

La recherche d'une sténose des artères rénales est recommandée dans le bilan à réaliser chez l'hypertendu qui résiste aux traitements, chez celui qui dégrade sa fonction rénale et devant une hypertension de début brutale. La dilatation avec mise en place d'un stent est aujourd'hui l'action la plus souvent effectuée lorsqu'une sténose est observée chez un hypertendu. Cette attitude thérapeutique, bien que très fréquemment réalisée mais n'ayant jamais démontré un bénéfice indiscutable par comparaison aux effets des médicaments antihypertenseurs sur l'amélioration du contrôle tensionnel ou sur la

protection de la fonction rénale, des essais thérapeutiques avec randomisation des patients entre un traitement antihypertenseur isolé ou associé à une dilatation de la sténose de l'artère rénale ont été entrepris avec l'inclusion d'un nombre suffisant de patients pour posséder la puissance statistique permettant de conclure à l'éventuelle supériorité de la dilatation rénale.

Au cours de l'année 2009, deux études ont été publiées et leurs résultats apportent une information concordante :

>>> L'étude ASTRAL [1] réalisée en Grande-Bretagne a inclus 806 patients présentant une sténose athéromateuse d'une artère rénale et ayant une possible indication à une dilatation. Une adaptation du traitement antihypertenseur a été réalisée chez tous les sujets et une dilatation avec pose de stent a été réalisée chez la moitié des patients après randomisation. Le critère principal étant l'évolution de la fonction rénale après 5 années de suivi, il n'est pas observé de différence statistiquement significative dans l'évolution de la fonction rénale entre les deux moyens de traitement bien qu'une tendance en faveur du traitement par dilatation soit notée au seuil de $p = 0,06$. Concernant l'évolution de la pression artérielle, aucune différence significative n'est observée. De même, le nombre d'événements cardiovasculaires et la mortalité sont comparables pour les deux traitements. En revanche, des complications graves liées à la revascularisation sont survenues chez près de 9 %

des sujets soumis à la dilatation endoluminale. Les auteurs de cette étude concluent que la balance bénéfique/risque étant en défaveur de la dilatation, la revascularisation systématique des sténoses athéromateuses des artères rénales ne devrait plus être la règle.

>>> Une autre étude, l'étude STAR, a été réalisée en Europe chez 140 patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min et une sténose d'une artère de plus de 50 %. 64 patients ont eu une dilatation avec pose de stent et 76 patients un traitement médical [2]. Le traitement médical a consisté en la prescription d'un antihypertenseur adapté, d'une statine et d'aspirine. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la fonction rénale avec un seuil de 20 % de dégradation de la clairance de la créatinine. La dilatation a été possible chez 46 des 64 sujets inclus. Le critère d'aggravation de la fonction rénale a été atteint chez 16 % des sujets du groupe dilatation et chez 22 % des sujets du groupe par traitement médical. Avec un rapport de 0,73 (IC 95 % : 0,33-1,61), aucun bénéfice significatif n'a été mis en évidence en faveur du traitement par dilatation. Des complications sérieuses liées à la dilatation et ayant entraîné le décès ont été notées chez 3 % des patients. Les auteurs concluent que la dilatation suivie de la pose de stent sur l'artère rénale ne permet pas de modifier l'évolution défavorable observée sur la fonction rénale, mais s'accompagne d'un excès de complications lié à la procédure.

Au total, les deux études publiées en 2009 sont concordantes pour légitimer l'arrêt des dilatations des sténoses athéromateuses des artères rénales sans réflexion préalable. Aucun bénéfice sur l'évolution de la fonction rénale ou sur le contrôle tensionnel n'est observé au décours des dilatations. Bien que le pourcentage de complications liées au geste de dilatation et de pose de stent observé dans ces deux études réalisées en Grande-Bretagne et en Europe du Nord paraît beaucoup plus élevé que celui observé en pratique quotidienne en France, il ne faut pas perdre de vue que la gestion par les médicaments de l'hypertension et de l'athérome est moins risquée que la revascularisation. Toutefois, les résultats des études ASTRAL et STAR ne doivent pas pour autant nous amener à ne plus dépister les sténoses des artères rénales chez l'hypertendu, car il existe encore des indications à la revascularisation chez les patients ayant des sténoses bilatérales athéromateuses et chez ceux ayant des sténoses par fibrodysplasie avec un retentissement hémodynamique. Le principal enseignement de ces études importantes est de confirmer que les artères rénales, comme les artères coronaires, ne doivent pas faire l'objet du fameux réflexe "oculo-sténotique", et que chaque image devrait faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire avec des spécialistes de l'hypertension afin de prendre la meilleure décision thérapeutique.

Une méta-analyse sur 147 études apporte des informations majeures

Cette méta-analyse, publiée en mai 2009, est un travail d'une importance majeure dont les conclusions vont probablement guider nos choix pendant les 20 prochaines années [3]. En effet, ce travail a analysé les données colligées de 147 études randomisées, réalisées entre 1966 et 2007, por-

tant sur plus de 460 000 patients en prévention primaire et secondaire et évaluant toutes les familles thérapeutiques usuellement utilisées en prévention cardiovasculaire.

>>> **Premier enseignement:** le bénéfice lié à l'intervention pharmacologique est de la même ampleur en prévention primaire et secondaire. Ce bénéfice est quantifiable selon la relation suivante: **une diminution de la pression artérielle systolique de 10 mmHg ou de la pression artérielle diastolique de 5 mmHg diminue l'incidence des événements coronariens de 22 % et celle des accidents vasculaires cérébraux de 41 %.**

>>> **Deuxième enseignement:** l'action de prévention de la maladie coronaire en prévention primaire est identique quelle que soit la famille pharmacologique utilisée mais, dans les suites immédiates de l'infarctus du myocarde, les bêtabloquants apportent un bénéfice sur la prévention de la récurrence et ce bénéfice est maximum dans les premières années suivant la prescription.

>>> **Troisième enseignement:** la prévention de l'accident vasculaire cérébral est plus hétérogène avec les antagonistes calciques qui sont plus efficaces que les autres traitements antihypertenseurs, alors que les bêtabloquants sont moins efficaces que les autres classes thérapeutiques.

Cette analyse fixe les connaissances sur les actions préventives des médicaments antihypertenseurs et les essais plus récents et non inclus dans cette analyse (ACCOMPLISH, NAVIGATOR, ACCORD) ne changeront pas les résultats de ce travail. Nos connaissances concernant les bénéfices des traitements antihypertenseurs ne vont plus changer jusqu'à ce que les nouvelles familles d'antihypertenseurs apportent, espérons-le, des connaissances nouvelles.

Une nouvelle famille d'antihypertenseurs en 2009 en France: l'inhibiteur direct de la rénine

Deux ans après les Etats-Unis, le lancement en France de Rasilez (aliskiren) en septembre 2009 a marqué l'arrivée d'une nouvelle classe d'antihypertenseurs, ce qui n'était pas arrivé depuis 15 ans! Nouvelle classe signifie mécanisme d'action nouveau au sein de la superfamille des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Cinq classes de médicaments agissent en bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone: les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA II), les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et la nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs directs de l'enzyme rénine, dont l'unique représentant est l'aliskiren.

Les inhibiteurs directs de la rénine ont un mécanisme spécifique. La rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine 1, cette réaction est une étape clef et limitante dans le SRAA. L'aliskiren a la capacité de se loger au sein même de l'enzyme qu'il empêche ainsi de fonctionner, limitant ainsi la production d'angiotensine 1 par conversion de l'angiotensinogène. A la différence de toutes les autres molécules qui bloquent le SRAA, l'aliskiren est le seul médicament capable de diminuer l'activité rénine plasmatique (ARP) puisqu'en se logeant dans le site catalytique actif de la rénine, ce médicament bloque l'activité de l'enzyme rénine. L'action antihypertensive de l'aliskiren est liée à la diminution de l'angiotensine 2 et à la baisse des résistances périphériques totales. De son action inhibitrice sur l'activité enzymatique de la rénine, la famille tire son nom de la classe pharmacologique d'Inhibiteur Direct de la Rénine (IDR).

En France, depuis 2009, l'aliskiren est disponible en monothérapie aux doses de 150 et 300 mg et, en 2010, en association fixe avec l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg ou 25 mg (RasilezHCT 150/12,5, RasilezHCT 300/12,5, RasilezHCT 300/25) [4].

L'action antihypertensive de l'aliskiren est supérieure à celle de l'hydrochlorothiazide pour le contrôle de la PAS, en particulier chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Par comparaison aux autres familles d'antihypertenseurs qui agissent en bloquant le SRA, l'aliskiren démontre une plus grande efficacité antihypertensive par comparaison à un IEC (ramipril), en particulier chez l'hypertendu diabétique et chez l'hypertendu âgé. Au dosage de 300 mg, l'aliskiren est plus efficace qu'un ARA2 (irbésartan), en particulier chez l'hypertendu métabolique. Les études réalisées en association ont montré un effet antihypertenseur additif de l'aliskiren en association à l'HCTZ, au ramipril, à l'amlodipine et au valsartan.

La tolérance clinique et biologique est comparable à celle d'un ARA2 et une accélération du transit intestinal peut rarement survenir au dosage de 300 mg (2,4 % des cas). La surveillance biologique (créatinine, kaliémie) est identique à celle des autres bloqueurs du SRA.

Dans son utilisation individuelle, la prise du médicament à distance d'un repas favorisera son efficacité car la biodisponibilité de l'aliskiren est faible. Cette faible biodisponibilité peut parfois conduire à une absence de réponse hypotensive à la dose de 150 mg, le doublement de la dose et/ou la prise du traitement à jeun permettant d'obtenir habituellement l'efficacité antihypertensive.

En France [4], la commission de transparence a recommandé l'usage de

l'aliskiren en deuxième intention. Compte tenu de sa bonne tolérance clinique et biologique, comparable à celle des ARA 2, l'aliskiren trouve sa place en deuxième intention, soit en monothérapie en substitution d'un autre antihypertenseur mal toléré en monothérapie ou insuffisamment efficace, soit en bithérapie de deuxième intention, notamment en association à un diurétique thiazidique ou un inhibiteur calcique.

Comme l'indique la Haute Autorité de Santé dans sa fiche de bon usage de septembre 2009, l'aliskiren représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Les résultats d'études de morbi-mortalité réalisées chez l'hypertendu ayant une néphropathie diabétique indiqueront s'il existe une spécificité à l'usage de l'aliskiren associé à un IEC ou à un ARA 2 dans le but de réduire la protéinurie et de lutter contre la détérioration de la fonction rénale. Les résultats de cette étude sont attendus en 2012.

L'analyse des nouveaux essais thérapeutiques entrepris chez les diabétiques fait reconsidérer l'objectif tensionnel à atteindre dans cette population

Le diabète est reconnu pour être associé à un risque plus élevé de complications cardiovasculaires, mais c'est avec la publication de S. Haffner en 1998 que le diabétique est passé de la catégorie "d'un patient avec un facteur de risque" à celle "d'un malade en prévention secondaire". Malgré la popularité de ce concept, les résultats de cette étude basée sur le suivi d'une petite population de 890 diabétiques pendant 7 années, n'avaient pas été confirmés dans l'étude ARIC menée chez 13790 sujets ayant été suivis au moins 10 ans. C'est finalement de l'étude MRFIT,

avec un suivi de diabétiques de type 2 pendant 25 ans, qu'est venue la confirmation d'un risque cardiovasculaire plus faible chez le diabétique comparativement à des patients en prévention secondaire d'une coronaropathie lorsque le diabète évolue depuis moins de 10 ans. En revanche, quand le diabète évolue depuis plus de 15 ans, le risque de complications cardiovasculaires devenait proche de celui d'un patient en prévention secondaire.

Des preuves concordantes indiquent que l'abaissement de la pression artérielle exerce un effet significatif de prévention des complications cardiovasculaires chez le diabétique hypertendu. Depuis la recommandation de 2003 des experts nord-américains du JNC 7 fixant un objectif tensionnel < 130/80 mmHg chez le diabétique, les instances nationales ou internationales qui édictent des recommandations pour la prise en charge de l'hypertension et/ou du diabète ont fixé un objectif tensionnel abaissé chez le diabétique (< 130/80 mmHg) par comparaison au non diabétique (< 140/90 mmHg).

Pour fixer l'objectif tensionnel à atteindre chez l'hypertendu diabétique, c'est le résultat de l'étude *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) qui a permis de proposer les valeurs de 130/80 mmHg. En effet, dans cette étude qui avait comme objectif la randomisation d'hypertendus en trois groupes ayant chacun à atteindre un objectif tensionnel différent pour la PAD (< 90, < 85, ou < 80 mmHg), il a été montré dans une analyse *a posteriori* que, dans le sous-groupe des 1501 hypertendus diabétiques, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs était diminuée de 51 % ($p < 0,005$) dans le groupe dont l'objectif de PAD était < 80 mmHg par comparaison à celui dont l'objectif était < 90 mmHg avec une PAS/PAD atteinte en moyenne de 144/81 mmHg et de 148/85 mmHg dans les deux

groupes respectivement. Il faut noter que le nombre absolu d'événements est resté faible (22 comparé à 45), et que le bénéfice observé dans le sous-groupe des diabétiques ne l'a pas été sur l'ensemble des 18 790 participants de l'étude.

La réalisation d'études effectuées chez des diabétiques de type 2 (ONTARGET, ADVANCE) utilisant des médicaments antihypertenseurs mais sans qu'aucun objectif sur la baisse tensionnelle ne soit imposé a conduit à réévaluer récemment les bénéfices de la baisse tensionnelle pour les valeurs de PAS inférieures à 140 mmHg. Cette analyse des essais récents a conduit la Société Européenne d'Hypertension à statuer, dans une mise à jour des recommandations du traitement de l'HTA en 2009, que [5]:

- "Chez le diabétique, un traitement antihypertenseur doit toujours être débuté lorsque la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg, mais qu'il n'existe pas suffisamment de preuves du bénéfice de l'instauration d'un traitement médicamenteux lorsque la pression artérielle est dans la catégorie normale haute (entre 130/80 et 140/90 mmHg) en l'absence de microalbuminurie".

- "L'objectif tensionnel traditionnellement recommandé chez le diabétique (< 130/80 mmHg) n'est pas basé sur des résultats d'essais de morbi-mortalité et reste très difficile à atteindre chez la majorité des patients. Ainsi, il paraît réaliste de recommander d'obtenir la meilleure baisse tensionnelle possible sans fixer un seuil particulier à atteindre".

La récente publication des résultats de l'étude ACCORD BP [6] chez plus de 4 700 diabétiques à haut risque, ayant initialement une HTA contrôlée par au moins 3 antihypertenseurs (139/76 mmHg en moyenne), montre qu'un contrôle plus strict de la PA (< 120/80 mmHg), c'est-à-dire en deçà des objectifs recommandés, est délétère. Dans cet essai, les patients pris en charge de manière intensive ont eu davantage d'événements indésirables cardiovasculaires graves (syncopes, bradycardies, hypokaliémie, hypotension) et une détérioration plus prononcée de la fonction rénale pour une PAS de 119 mmHg comparativement aux patients du groupe témoin (PAS 134 mmHg). Il est probable qu'une adaptation des recommandations sur l'objectif tensionnel à atteindre chez le diabétique va être effectuée. Au vu des données des essais d'intervention, il est aujourd'hui montré que l'objec-

tif du contrôle de la PA chez le diabétique doit être identique à celui de l'hypertendu non diabétique, c'est-à-dire < 140/90 mmHg.

Bibliographie

1. BAX L, WOITTEZ AJJ, KOUWENBERG HJ *et al.* Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 840-8.
2. ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1953-62.
3. LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338: b1665.
4. Quelle place pour l'aliskiren (Rasilez) dans le traitement antihypertenseur? septembre 2009. Fiche de bon usage HAS. www.has-sante.fr
5. MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27: 2121-58.
6. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]

L'auteur déclare avoir au cours des douze derniers mois assuré des activités d'expertise ou de formation pour les Laboratoires Novartis, Ipsen, Daiichi-Sankyo, BMS, Sanofi-Aventis.