

## LE DOSSIER

## HTA : les avancées et les changements de 2011

# Hypertension artérielle en 2011 : beaucoup de questions, quelques réponses

**RÉSUMÉ :** Un nombre important d'études majeures dans le domaine de l'hypertension artérielle a été publié lors du premier semestre 2011. Ces études sont pour la plupart des méta-analyses des études disponibles et ont été élaborées pour répondre à des questions importantes.

Elles n'y sont pas toujours arrivées, mais elles n'en apportent pas moins des avancées ou des éléments nouveaux pour la réflexion concernant la prise en charge de cette maladie. Il est impossible de rendre compte de toutes les études parues lors de ce premier semestre ; aussi un choix sélectif autour de questions importantes a-t-il été fait.

→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## Quelles cibles tensionnelles ?

### 1. Y a-t-il un bénéfice à diminuer la pression artérielle (PA) même en l'absence d'hypertension ?

Sachant qu'il y a un lien puissant et indépendant entre la valeur des chiffres tensionnels et le risque d'événements cardiovasculaires ; sachant que ce risque d'événements cardiovasculaires augmente dès des valeurs de PA de 115/75 mmHg ; sachant que, par consensus, l'hypertension artérielle (HTA) est définie par une PA supérieure à 140/90 mmHg (voire > 130/80 mmHg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux), sachant qu'un nombre important d'AVC et d'IDM survient chez des patients dont la PA est comprise entre 115 et 140 mmHg, une question émerge : **faut-il proposer un traitement antihypertenseur ou, pour être plus précis, une diminution de la PA aux patients à risque cardiovasculaire élevé mais dont la PA est inférieure à 140/90 mmHg ?** Ce qui peut aussi s'exprimer par la question suivante : est-il globalement

bénéfique (avec un bénéfice clinique qui l'emporterait sur le risque éventuel) d'abaisser la PA nettement en dessous de 140/90 mmHg ? Corollaire : est ce que les cibles tensionnelles de 130/80 mmHg proposées chez les diabétiques et les insuffisants rénaux sont des cibles validées comme bénéfiques pour ces patients ?

Le débat est d'importance pour plusieurs raisons, la principale étant celle de la santé des patients concernés. Au-delà, il en va aussi de la crédibilité de sociétés savantes qui proposent des objectifs de prise en charge parfois non validés, bien qu'admis par consensus. Cependant, qui dit non validés dit aussi à risque potentiel. Il en va aussi de la crédibilité de toutes les enquêtes publiées rendant compte de l'atteinte ou non des objectifs par les médecins. Si les objectifs ne sont pas validés, faut-il blâmer les médecins de ne pas les atteindre ?

### 2. Faut-il abaisser la PA en dessous de 130/80 mmHg chez le diabétique ?

#### La réponse est probablement NON.

Dans ce contexte, la **méta-analyse** publiée en ligne le 31 mai 2011 dans le journal *Circulation* est assez dérangeante concer-

nant la cible tensionnelle à proposer aux diabétiques. En effet, afin d'évaluer la pertinence d'un objectif tensionnel inférieur à 130 mmHg, les auteurs de cette méta-analyse ont recherché les études ayant permis de comparer le pronostic de patients diabétiques ou ayant une hyperglycémie à jeun, selon que leur PA systolique était abaissée en dessous de 140, en dessous de 135 ou en dessous de 130 mmHg. 13 études ayant enrôlé 37 736 patients et répondant à ces critères ont pu être identifiées.

#### ● Résultats de la méta-analyse

Les auteurs ont pu analyser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et d'effets indésirables majeurs et construire des droites de régression en fonction du niveau de pression artérielle systolique (PAS) atteint dans les groupes comparés. Le groupe contrôle a été celui dont la PAS était restée entre 135 et 140 mmHg et les deux groupes évalués ceux dont la PAS avait été abaissée soit entre 135 et 130 mmHg, soit en dessous de 130 mmHg.

Le résultat est que plus la PAS diminue, plus le risque d'AVC diminue, et ce de façon très nette (avec une réduction de 3 % du risque d'AVC pour toute dimi-

nution de 1 mmHg de PAS) et plus le risque d'infarctus du myocarde semble diminuer, mais de façon moins ample et non significative, et plus le risque de néphropathie semble diminuer, mais de façon encore moins ample et toujours non significative. Mais, plus la PAS diminue, plus le risque d'événements indésirables majeurs augmente de façon significative, avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (non significative) et une augmentation légère de la mortalité totale (non significative) lorsque la PAS est abaissée en dessous de 130 mmHg par rapport à son maintien en dessous de 140, voire 135 mmHg.

#### ● Commentaires

**Ce travail, obligatoirement imparfait du fait de la faiblesse des données disponibles permettant une réponse fiable à la question posée, ne peut que laisser perplexe** : si diminuer la PAS en dessous de 130 mmHg chez les patients diabétiques permet de prévenir les AVC – ce qui est un bénéfice notable –, diminuer la PAS en dessous de 130 mmHg augmente nettement le risque d'effets indésirables majeurs, et peut-être à un niveau tel que cela annulerait le bénéfice cardiovasculaire procuré par la diminution des AVC. Retenons le message principal de ce travail : une cible tensionnelle inférieure à 130 mmHg chez le diabétique n'est pas un objectif reposant sur les données validées de la science, et cela bien qu'il soit proposé dans la majorité des recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle et du diabète.

### 3. Y a-t-il un bénéfice à diminuer la PA en prévention cardiovasculaire secondaire ?

La réponse est MOUAIS...

#### ● Contexte

A la lecture des hypothèses ayant pré-ludé à la réalisation d'une méta-analyse

parue dans le JAMA en mars 2011, on retient le fait que dans une population 56 % des AVC et 46 % des infarctus du myocarde surviennent chez des patients n'ayant pas d'HTA. De ce fait, afin de savoir si la diminution de PA peut être bénéfique chez ces patients, il pourrait être utile d'analyser les études ayant évalué l'effet de traitements antihypertenseurs chez des normotendus. Une population cible idéale pour ce type d'études est représentée par les patients en prévention secondaire et/ou les diabétiques. Ce sont en effet des patients à risque cardiovasculaire élevé et de nombreuses études ont évalué l'effet de traitements ayant des propriétés antihypertensives dans ces populations.

#### ● Méthodes

Les auteurs de la méta-analyse du JAMA ont donc recherché les études ayant évalué des antihypertenseurs chez des patients sans HTA, en prévention cardiovasculaire secondaire et/ou chez des diabétiques non hypertendus. Leur objectif était donc d'évaluer l'effet clinique des traitements antihypertenseurs chez des patients à risque cardiovasculaire élevé non hypertendus.

#### ● Résultats

Les auteurs ont identifié 25 essais thérapeutiques répondant à leurs critères de sélection. Au terme de cette analyse, il a été conclu qu'utiliser des antihypertenseurs chez des patients à haut risque cardiovasculaire et/ou diabétiques, mais non hypertendus, est bénéfique sur les principaux critères évalués : réductions significatives des AVC (de 23 %), des IDM (de 20 %), des événements cardiovasculaires (de 29 %), de la mortalité cardiovasculaire (de 17 %) et de la mortalité totale (de 13 %). Pour renforcer leurs conclusions, les auteurs ont même rapporté la réduction absolue du risque obtenue dans leur travail (par exemple 14 décès évités pour 1 000 patients traités dans ce contexte).

La conclusion de ce travail est que les traitements antihypertenseurs sont bénéfiques chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, non hypertendus, et que des essais complémentaires sont nécessaires pour vérifier si ce résultat peut être étendu aux patients en prévention cardiovasculaire primaire, non hypertendus. Si l'on extrapole les conclusions de cet essai, il n'y aurait donc pas de courbe en J chez les patients théoriquement les plus exposés à ce phénomène : les coronariens.

#### ● Analyse

Peut-on retenir les conclusions de ce travail comme valides ?

Un premier élément utile pour l'analyse est de constater que les auteurs de cette méta-analyse ne concluent pas sur le fait que l'abaissement de la PA est bénéfique en prévention secondaire chez les sujets normotendus, mais que l'utilisation des traitements antihypertenseurs est bénéfique. La nuance est importante. Ce d'autant que les antihypertenseurs principalement évalués dans les études prises en compte ne sont pas que des antihypertenseurs et que la méta-analyse n'a pas établi de corrélation entre la baisse de PA observée dans les études et le pronostic cardiovasculaire. Ainsi, lorsqu'on analyse les études prises en compte dans cette méta-analyse, un nombre important évaluait l'effet d'un bêtabloquant (7 études) ou d'un IEC ou d'un ARA 2 (15 études) dans le post-infarctus ou l'insuffisance cardiaque. Seules 3 études évaluaient une autre classe thérapeutique : antagonistes calciques dans 2 cas, diurétiques dans 1 cas.

Or les études prises en compte ont de fait validé un effet spécifique de classes thérapeutiques comme celles des bêtabloquants et des IEC et/ou des ARA 2, qui si, entre autres, ont un effet antihypertenseur, ont surtout des propriétés spécifiques, notamment un effet anti-neuro-humoral, les rendant

## LE DOSSIER

# HTA : les avancées et les changements de 2011

bénéfiques dans le post-infarctus et/ou l'insuffisance cardiaque, situations où les systèmes neuro-humoraux sont particulièrement activés. Les bénéfices d'autres classes thérapeutiques antihypertensives en prévention secondaire, bien que moins évalués (à l'exception de ceux des antagonistes calciques), n'ont pas été équivalents à ceux des bêtabloquants et des IEC et/ou ARA 2. Ainsi, parmi le nombre important d'études ayant évalué des antagonistes calciques chez des coronariens dans les années 1980, aucune n'est prise en compte dans la méta-analyse publiée. Probablement parce que les détails de leurs publications ne permettaient pas une analyse adaptée à la méta-analyse effectuée.

De plus, les études prises en compte dans la méta-analyse n'étaient peut-être pas adaptées à l'analyse qui en a été faite. Ainsi, par exemple, quand l'effet des traitements sur les AVC est analysé, seules 7 études sur les 25 retenues sont prises en compte. La plus importante d'entre elles, PROFESS, n'a montré aucun bénéfice sur ce critère en ayant pourtant totalisé un nombre important d'AVC, soit 529, chez des normotendus (avec une augmentation non significative du risque de 4 %), alors que d'autres ont montré des bénéfices amples sur ce critère, comme l'étude PEACE avec une diminution du risque de 46 %, mais avec seulement 79 AVC totalisés. Or l'analyse de la publication de 2004 de l'étude PEACE nous apprend que le critère AVC a été analysé *a posteriori*, il ne faisait pas partie des critères principaux de l'étude.

Les auteurs de la méta-analyse du JAMA précisent par ailleurs, qu'en excluant les données des études SOLVD, ABCD, PEACE, PROGRESS et PATS (soit en excluant 5 études sur les 7 prises en compte, et pour lesquelles les données sont à l'évidence imparfaites), la réduction du risque d'AVC n'est plus constatée.

### ● En pratique

Le résultat constaté dans cette méta-analyse résulte d'une prise en compte nécessairement biaisée des données disponibles et ne peut être retenu comme affirmant le bénéfice de la diminution d'une PA normale en prévention secondaire. Il ne permet pas de réfuter l'existence d'une courbe en J.

### L'effet des différentes classes est-il identique pour prévenir les différentes complications de l'HTA ?

#### 1. Tous les antihypertenseurs préviennent-ils de façon égale l'insuffisance cardiaque ?

#### La réponse est NON.

### ● Contexte

Les différentes méta-analyses disponibles concernant l'effet de la diminution de la PA sur la prévention des événements cardiovasculaires ont montré que la diminution du risque d'AVC est proportionnelle à la réduction de la PA mais que les antagonistes calciques ont un effet supérieur aux autres classes thérapeutiques pour prévenir le risque d'AVC, et les bêtabloquants un effet inférieur aux autres classes pour prévenir ce risque.

Concernant la prévention du risque d'infarctus du myocarde, elle est proportionnelle à la diminution de la PA, tout au moins jusqu'à des valeurs de 135 mmHg, et toutes les classes antihypertensives ont un effet équivalent sur cet objectif, sans effet spécifique des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA 2).

Les méta-analyses jusqu'ici disponibles ont cependant indiqué que la prévention de l'insuffisance cardiaque pourrait ne pas être proportionnelle à la réduction de PA et que les différentes classes d'antihypertenseurs pourraient exercer un effet différent sur ce critère.

### ● Méthode et résultats

Dans les *Archives of Internal Medicine* est parue, le 14 mars, une méta-analyse comparant spécifiquement l'effet de prévention de l'insuffisance cardiaque des différentes classes antihypertensives. Cette méta-analyse a pris en compte les données de 26 études ayant enrôlé 223 313 patients.

En prenant comme comparateur le placebo, ce travail a montré que les alphabloquants et les bêtabloquants ne préviennent pas significativement le risque d'insuffisance cardiaque dans le traitement de l'hypertension artérielle.

En comparaison au placebo, les diurétiques ont un effet de prévention significatif et ample, avec une réduction du risque de 41 % (risque relatif: 0,59; IC 95 % : 0,47-0,73), les IEC un effet significatif mais moins ample, avec une réduction relative du risque de 29 % (risque relatif: 0,71; IC 95 % : 0,59-0,85) et il en est de même pour les ARA 2 (risque relatif: 0,76; IC 95 % : 0,62-0,90). Les antagonistes calciques, quant à eux, ont un effet peu ample et juste significatif (risque relatif: 0,83; IC 95 % : 0,67-0,99).

La comparaison entre diurétiques et IEC et/ou ARA 2 a montré que les diurétiques sont significativement supérieurs à ces deux classes thérapeutiques pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque dans le traitement de l'hypertension artérielle (avec une réduction supplémentaire du risque de l'ordre de 20 % en ampleur relative).

### ● Commentaires

Ainsi, tous les traitements de l'hypertension artérielle n'exercent pas un effet identique dans la prévention de l'insuffisance cardiaque. Ce résultat incite à rappeler quelques éléments importants.

Le premier est qu'un même traitement, agissant sur la PA, peut avoir un effet différent sur le pronostic d'un patient

en fonction de son stade clinique. Ainsi, les bêtabloquants ne diminuent pas le risque d'insuffisance cardiaque lorsqu'ils sont prescrits à des hypertendus sans insuffisance cardiaque mais, lorsque cette dernière est présente, ils constituent le traitement le plus efficace à diminuer la mortalité et le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Inversement, les antagonistes calciques prescrits dans l'hypertension artérielle diminuent le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque, mais, prescrits dans l'insuffisance cardiaque, ils n'en modifient pas le pronostic, voire pour certaines molécules, l'aggravent.

Cette double constatation rend relative la notion de continuum cardiovasculaire et donc celle de la possibilité qu'un traitement exerce les mêmes effets avant et après le passage d'un stade clinique à un autre. Elle rend aussi relative la part relevant à la diminution de la PA dans le bénéfice de certaines classes thérapeutiques prescrites lorsqu'une maladie cardiaque est présente.

### Efficacité, observance et effets indésirables : toutes les stratégies sont-elles équivalentes ?

#### 1. Quelle est l'efficacité de faibles doses d'hydrochlorothiazide sur la PA des 24 heures ?

**La réponse est TRES FAIBLE.**

Encore un travail dérangeant publié en février 2011 dans le *Journal of American College of Cardiology*: celui qui démontre que l'hydrochlorothiazide, prescrit à une posologie inférieure à 50 mg/j n'a que peu, voire pas d'effet, sur la PA des 24 heures.

#### ● Méthode et résultats

Pour arriver à cette conclusion, les auteurs ont conduit une méta-analyse

des études ayant évalué l'effet d'un traitement par hydrochlorothiazide, prescrit à 12,5 ou 25 mg/j sur la PA des 24 heures évaluée en MAPA. C'est parce qu'elles ont souvent servi aux dossiers d'évaluation/enregistrement de nombreux traitements antihypertenseurs pour lesquels était alors effectuées des études comparatives d'efficacité tensionnelle que 14 études de MAPA évaluant l'hydrochlorothiazide sont disponibles. Parmi ces études, 14 avaient évalué les doses de 12,5 à 25 mg/j et 5 la dose de 50 mg/j d'hydrochlorothiazide.

Cette méta-analyse a montré que l'hydrochlorothiazide, prescrit à 12,5 ou 25 mg/j, diminue la PAS des 24 heures de 6,5 mmHg en moyenne et la PAD de 4,5 mmHg en moyenne sur les 24 heures. Cette diminution de la PA a été inférieure à celle mise en évidence sous IEC (réduction moyenne de 12,9/7,7 mmHg de la PA des 24 heures), sous ARA 2 (réduction moyenne de 13,3/7,8 mmHg de la PA des 24 heures), sous bêtabloquants (réduction moyenne de 11,2/8,5 mmHg de la PA des 24 heures) et sous antagonistes calciques (réduction moyenne de 11,0/8,1 mmHg de la PA des 24 heures).

La diminution de PA tant systolique que diastolique des 24 heures n'a pas été différente entre la dose de 12,5 mg et celle de 25 mg par jour d'hydrochlorothiazide. En revanche, la dose de 50 mg/j a permis une réduction supérieure de PA (12,0/5,4 mmHg), comparable en ampleur à celle des autres classes thérapeutiques.

#### ● Commentaires

Ainsi, une des stratégies régulièrement proposées comme traitement de première intention de l'HTA, l'hydrochlorothiazide à faible posologie, n'a qu'un effet modique et en tout cas inférieur à celui des autres classes antihypertensives sur la PA des 24 heures. La posologie efficace de l'hydrochlorothiazide semble donc être de 50 mg/j, mais, à cette

posologie, les effets indésirables sont plus fréquents.

Mais quelle importance a ce travail, pourrait-on objecter, puisque plusieurs études ont démontré que les diurétiques à faible posologie sont des traitements efficaces et aussi utiles que les autres classes thérapeutiques pour prévenir les événements cardiovasculaires dans la prise en charge de l'HTA ? Faut-il donc, sur la seule foi de cette méta-analyse, "condamner" les diurétiques à faible posologie ? **La réponse à cette question est non, mais il faut probablement distinguer les diurétiques.**

Ainsi, parmi les grandes études ayant démontré le bénéfice des diurétiques soit contre placebo, soit comparative-ment aux autres classes thérapeutiques, c'est la chlortalidone et non l'hydrochlorothiazide qui a été utilisée dans les études SHEP et ALLHAT et c'est l'indapamide et non l'hydrochlorothiazide qui a été utilisé dans l'étude HYVET. Or la durée d'action de l'hydrochlorothiazide est relativement courte, très inférieure à 24 heures, alors que celle de la chlortalidone est prolongée, de plus de 48 heures en moyenne, ce qui peut expliquer le bénéfice clinique observé lorsque cette dernière a été évaluée. Et il est possible que les résultats enregistrés avec la chlortalidone ne soient pas extrapolables à l'hydrochlorothiazide.

Un autre élément intéressant rapporté par la méta-analyse du JACC est que la différence de PA entre l'hydrochlorothiazide et les autres classes antihypertensives n'apparaît pas lorsque la PA est mesurée selon la méthode clinique. Cette dernière est en effet mesurée pendant la journée, or, la durée d'action de l'hydrochlorothiazide étant faible, c'est essentiellement sur les pressions artérielles nocturnes que sont constatées les différences avec les autres classes antihypertensives. Cet élément renforce l'utilité de la MAPA pour l'évaluation de l'efficacité des traitements antihyperten-

## LE DOSSIER

# HTA : les avancées et les changements de 2011

seurs et potentiellement aussi pour leur surveillance.

### 2. Quel est l'effet respectif de l'aliskiren et des ARA 2 sur la PA ?

**La réponse est : LE MEME.**

Parce qu'il agit très en amont dans la cascade métabolique du système rénine-angiotensine, l'aliskiren, inhibiteur direct de la rénine, pourrait avoir une efficacité tensionnelle supérieure aux molécules agissant plus en aval comme les ARA 2. C'est ce qui est parfois envisagé par certains médecins qui font de l'aliskiren une option thérapeutique en cas d'inefficacité tensionnelle relative des ARA 2. Cette hypothèse et ce choix sont-ils valides ? C'est à cette question qu'a voulu répondre une méta-analyse parue en mai 2011, dans l'*American Journal of Hypertension*.

Les auteurs de ce travail ont donc analysé les 10 études disponibles ayant inclus 3 732 patients et permettant de comparer l'efficacité tensionnelle de l'aliskiren et des ARA 2. Ce travail a montré qu'il n'y avait pas de différence d'effet significative entre l'aliskiren et les ARA 2 en termes de diminution tant de la PAS que de la PAD. De même, les taux de patients jugés répondeurs sous ARA 2 ont été équivalents à ceux jugés répondeurs sous aliskiren. De plus, les taux d'événements indésirables et d'arrêt de traitement pour effet indésirable n'ont pas été différents sous ARA 2 et sous aliskiren. L'aliskiren est donc aussi efficace sur les chiffres tensionnels et aussi bien toléré que les principaux ARA 2 disponibles.

### 3. Faut-il débiter d'emblée ou de façon différée une association d'antihypertenseurs ?

**La réponse est : Parfois d'emblée.**

C'est ce que démontre ou rappelle l'étude ACCELERATE parue dans le *Lancet* en janvier 2011.

#### ● Contexte

L'étude ACCELERATE a été construite après analyse des résultats de l'étude VALUE. Cet essai thérapeutique avait montré qu'un traitement par de l'amlo-dipine permettait de diminuer plus précocement et amplement les chiffres tensionnels qu'un traitement par du valsartan chez des hypertendus à risque cardiovasculaire élevé. Cette différence initiale de PA avait eu deux avantages dans cet essai thérapeutique : diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC et mortalité totale) et permettre d'obtenir une PA plus basse dans le groupe amlo-dipine à long terme.

Les auteurs de l'étude ACCELERATE, postulant qu'il pouvait donc y avoir un bénéfice à une diminution rapide et ample de la PA, ont donc comparé deux grandes stratégies de traitements de l'HTA : utiliser d'emblée une association d'antihypertenseurs à dose usuelle, ou utiliser d'abord une monothérapie, puis secondairement une association d'antihypertenseurs, sachant qu'à échéance régulière, les doses des traitements étaient majorées.

#### ● Méthodes

L'étude ACCELERATE a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité tensionnelle et la tolérance à moyen terme de deux stratégies de prise en charge de l'HTA. La première était d'utiliser deux monothérapies (amlo-dipine ou aliskiren) à dose usuelle chacune, doublée à 8 semaines, puis l'association de ces deux molécules à 16 semaines, à dose ensuite doublée à 24 semaines. La seconde était d'utiliser d'emblée l'association de ces deux molécules à dose usuelle, doublée à 8 semaines et à laquelle de l'hydrochlorothiazide pouvait être associé à 24 semaines.

L'hypothèse évaluée était qu'un traitement initial avec deux molécules

d'action complémentaire devait permettre une diminution plus précoce, plus ample et plus prolongée de la PA par rapport à un traitement basé sur une stratégie séquentielle. Les 1 254 patients inclus devaient avoir une PAS comprise entre 150 et 180 mmHg et une PAD inférieure à 110 mmHg, 40 % de ces patients ne devaient pas avoir reçu antérieurement un traitement antihypertenseur, 60 % devaient recevoir un traitement antihypertenseur et celui-ci était alors interrompu. L'essai a été mené en double aveugle, double placebo avec une évaluation du critère principal (la supériorité de l'association thérapeutique sur les monothérapies) à 24 semaines.

#### ● Résultats

L'étude a validé l'hypothèse testée : entre la 8<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine, la PAS a été moindre de 6,5 mmHg dans le groupe ayant reçu d'emblée l'association thérapeutique (réduction moyenne de 25,9 mmHg) que dans les groupes ayant reçu initialement la monothérapie ( $p < 0,0001$  pour la différence).

Par ailleurs, les incidences des effets indésirables, notamment des œdèmes des membres inférieurs (24,1 % sous amlo-dipine, 21,4 % sous aliskiren + amlo-dipine et 16,8 % sous aliskiren), n'ont pas été significativement différentes entre les groupes comparés.

#### ● Commentaires

Par rapport aux autres études du même type, les principaux atouts de cette étude sont d'avoir inclus plus de patients, dont un grand nombre n'avait pas de traitement antihypertenseur préalable, et d'avoir eu un suivi plus prolongé.

Les résultats de ce travail en acquièrent une plus grande force et doivent aussi permettre de rassurer sur la bonne tolérance d'une bithérapie d'emblée chez des patients préalablement non traités pour une hypertension.

#### 4. Quelle classe thérapeutique est associée à la meilleure observance à long terme ? Et à la moins bonne observance ?

**Réponse: Les ARA 2 pour la meilleure observance, les DIURETIQUES pour la moins bonne.**

Dans un programme de recherche destiné à évaluer l'observance des traitements antihypertenseurs et des hypoglycémifiants oraux, des médecins américains ont effectué une méta-analyse afin d'évaluer si l'observance pouvait être influencée par la classe thérapeutique antihypertensive prescrite. Ils ont donc fait une recherche des études prospectives ayant évalué, de façon fiable, l'observance respective des différentes classes antihypertensives. Ils ont trouvé 17 études répondant aux critères prédéfinis et permettant de comparer l'observance respective des différents traitements de l'HTA. Du fait des modalités des études disponibles, des comparaisons entre toutes les classes n'ont pas pu être analysées.

Le résultat de ce travail a été de montrer que, quelle que soit la classe thérapeutique considérée en face, les ARA 2 sont la classe associée à la meilleure observance à moyen terme. Les analyses complémentaires ont indiqué que, dans l'ordre, les traitements associés à la meilleure observance sont les ARA 2 et les IEC, sans *a priori* de différence majeure entre ces deux classes, puis viennent les antagonistes calciques, puis les bêtabloquants et les diurétiques, sans *a priori* de différence majeure entre ces deux classes.

#### 5. Associer un bloqueur du système rénine-angiotensine à un antagoniste calcique diminue-t-il les œdèmes des membres inférieurs induits par ce dernier ?

**La réponse est: OUI.**

Le travail paru en février 2011 dans l'*American Journal of Medicine* est

simple dans son principe : faire la synthèse des études ayant comparé, de façon fiable, l'incidence des œdèmes des membres inférieurs sous antagonistes calciques seuls et sous l'association d'un antagoniste calcique et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA 2 ou aliskiren). 25 essais contrôlés ayant enrôlé 17 206 patients et répondant aux critères prédéfinis d'analyse ont été individualisés. Le suivi moyen a été de 9,2 semaines.

Le résultat du travail est aussi simple que son principe : lorsqu'un bloqueur du système rénine-angiotensine est associé à un antagoniste calcique, l'incidence des œdèmes des membres inférieurs induits par ces derniers est significativement diminuée de 38 % ( $p < 0,00001$ ) et la probabilité de devoir interrompre le traitement par antagoniste calcique du fait d'œdèmes des membres inférieurs est significativement réduite de 62 %.

L'effet de l'aliskiren n'a pu être évalué que dans une étude de faible puissance (comme le fait envisager l'intervalle de confiance du résultat enregistré) et il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de réduction des œdèmes des membres inférieurs lors de l'association à un antagoniste calcique (risque relatif : 0,64 ; IC 95 % : 0,18-2,22).

#### ● Commentaires

Les antagonistes calciques sont une classe majeure du traitement de l'hypertension artérielle car ils permettent de réduire de façon supérieure aux autres classes thérapeutiques le risque d'AVC. Ils doivent parfois être interrompus du fait de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. Les diurétiques n'ont pas d'effet de prévention ou de diminution des œdèmes des membres inférieurs sous antagonistes calciques. La méta-analyse de 2011 prouve l'utilité d'associer un bloqueur du système rénine-angiotensine pour réduire l'incidence des œdèmes

des membres inférieurs lorsque l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée par un antagoniste calcique.

#### **En pratique : un ensemble cohérent**

Les recommandations du NICE en 2011 ont proposé des choix thérapeutiques originaux : soit bloqueurs du système rénine-angiotensine en première intention chez les Blancs de moins de 55 ans, soit antagonistes calciques en première intention chez tous les sujets de plus de 55 ans et chez les Noirs. Puis l'association d'emblée de ces deux classes en seconde intention.

Si les propositions faites par le NICE reposent principalement sur des données économiques, les travaux importants parus en 2011 semblent conforter ces choix en leur apportant un niveau de preuves supplémentaires, comme par exemple, l'absence d'effet préventif de l'insuffisance cardiaque des bêtabloquants et la moins bonne observance au traitement sous diurétiques et/ou bêtabloquants...

Ainsi, une grande partie des publications récentes paraît justifier les choix fait par les experts du NICE et de la Société britannique d'hypertension artérielle.

En France, de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle sont en cours d'élaboration et, aux Etats-Unis, un JNC 8 devrait être publié d'ici quelques semaines ou mois : quels seront les choix faits dans ces nouvelles recommandations par rapport aux choix anglais à l'issue de l'analyse de l'importante littérature récente ?

Quels que soient ces choix, ils seront probablement à l'origine de nombreuses discussions et réflexions dans les mois à venir.