



J. AMAR
Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, CHU, TOULOUSE.

L'hypertension artérielle : vers une nouvelle ère

Le congrès de l'ACC 2009 a constitué un tournant dans le domaine de l'hypertension artérielle. Après l'étonnante session de 2008 où se sont succédées au cours de la même matinée les présentations des études ACCOMPLISH, HYVET et ONTARGET, la période des grands essais opposant tête contre tête et à coup de dizaines de milliers de patients les antihypertenseurs entre eux semble révolue. Elle se termine sur une conclusion assez plate : la majeure partie du bénéfice des antihypertenseurs en prévention primaire est générée par la baisse de la pression artérielle.

■ UNE NOUVELLE ÈRE : EVALUATION DES STRATEGIES D'UTILISATION DES ANTIHYPERTENSEURS

La présentation des résultats de l'étude TIPS par Selim Yusuf inaugure cette nouvelle période. Le chantre du bénéfice "au-delà de la baisse de la pression artérielle" des bloqueurs du système rénine-angiotensine – Selim Yusuf est "l'inventeur" des études HOPE et ONTARGET – s'est mué en promoteur de la baisse de la pression artérielle et du LDL-cholestérol. Toutefois, à y regarder de plus près, il y a une continuité dans la démarche. En effet, au-delà des éléments scientifiques qui habillaient la théorie du blocage du système rénine-angiotensine chez les patients à haut risque, il s'agissait dans HOPE et ONTARGET, et maintenant dans TIPS, d'abolir les seuils de définition de l'hypertension artérielle.

Les postulats qui fondent l'étude TIPS sont simples :
– les définitions de l'hypertension artérielle comme celles de l'hypercholestérolémie sont arbitraires et sans fondement scientifique. En effet, il existe un lien continu entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire,
– la monothérapie échoue à contrôler la plupart de nos patients hypertendus, en particulier, parmi ceux à haut risque,

la stratégie de titration des antihypertenseurs proposée par la plupart des recommandations, c'est-à-dire un passage progressif d'une monothérapie à une bi- puis une trithérapie, est une stratégie coûteuse et peu opérante y compris dans des pays développés comme la France où l'accès aux soins est libre : dans notre pays, 50 % d'hypertendus traités ne sont pas contrôlés au seuil de 140/90 mmHg.

Se fondant sur ces données, Selim Yusuf a évalué l'impact dans un pays émergent – l'Inde – d'une polythérapie associant 50 mg d'aténolol, 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, 5 mg de ramipril, 20 mg de simvastatine et 100 mg d'aspirine. Pour cela, 2000 patients ayant un facteur de risque cardiovasculaire ont été tirés au sort et répartis en 9 groupes (*tableau I*) de 200 patients.

L'objectif primaire de l'étude TIPS était de déterminer si la combinaison des trois antihypertenseurs au sein de cette poly-pill intégrant cinq éléments permettait de sauvegarder l'impact sur la pression artérielle du ramipril, de l'hydrochloro-

1. Aspirine (100 mg/j) : n = 200
2. Simvastatine (20 mg/j) : n = 200
3. Hydrochlorothiazide (12,5 mg/j) : n = 200
4. Hydrochlorothiazide (12,5 mg/j) + aténolol 50 mg : n = 200
5. Hydrochlorothiazide (12,5 mg/j) + ramipril (5 mg) : n = 200
6. Ramipril (5 mg) + aténolol (50 mg) : n = 200
7. Aténolol 50 mg + ramipril (5 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg) : n = 200
8. Ramipril (5 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg) + aténolol 50 mg + aspirine (100 mg/j) : n = 200
9. Ramipril (5 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg) + aténolol 50 mg + aspirine (100 mg/j) + simvastatine 20 mg : n = 200

Tableau I : Détail des groupes évalués dans l'étude TIPS.

thiazide et de l'aténolol. De la même manière, il s'agissait aussi d'envisager les effets de cette polypill sur la fréquence cardiaque, le LDL-cholestérol et le thromboxane A2 par rapport à chacun des éléments pris séparément.

L'étude ne montre pas de différence d'action sur la pression artérielle selon que les antihypertenseurs sont pris isolément ou au sein de la polypill. De même, l'effet sur l'hémostase de l'aspirine, tel qu'il a été évalué par mesure de la thromboxane A2, est identique lorsque l'aspirine est utilisée seule ou dans le cadre de la polypill. En revanche, il est noté une légère réduction de l'effet de la simvastatine lorsqu'elle est intégrée dans la combinaison. Il ne semble pas y avoir eu d'effets indésirables majeurs sur les 12 semaines de suivi qu'a comporté l'étude. Cependant, cet essai n'était pas conçu pour évaluer la sécurité d'emploi à large échelle d'une telle stratégie.

En conclusion, il faut saluer cette étude innovante qui se focalise sur les stratégies d'emploi des antihypertenseurs sans ignorer la réalité des pays émergents. Elle pourrait ouvrir la voie à une utilisation optimisée de l'impressionnant arsenal thérapeutique mis à notre disposition par l'industrie pharmaceutique, avec à la clé des progrès majeurs dans le domaine de l'incidence des maladies cardiovasculaires dans les populations.

■ L'HYPERTENSION, UNE SPECIALITE INTERVENTIONNELLE ?

Jusqu'à présent, le monde de l'hypertension artérielle et celui de la cardiologie invasive se côtoyaient sans vraiment dialoguer. La cardiologie invasive, dans sa quête de nouveaux horizons d'intervention, songe maintenant à se déployer dans le domaine de la prévention. A cet égard, deux études étonnantes ont été rapportées dans le cadre de l'ACC 2009.

>>> Krum *et al.* ont imaginé de réduire l'innervation sympathique rénale par radiofréquence appliquée par cathétérisme en distalité de l'artère rénale. On connaît en effet l'impact du système sympathique rénal sur la synthèse de rénine. Cette étude de nature observationnelle a été conduite chez 50 sujets hypertendus résistants, sans groupe contrôle. La dénervation sympathique a été attestée par l'évaluation de la recapture de

la noradrénaline rénale dans un sous-groupe de sujets. Au terme du suivi, la procédure a été associée à une réduction de -24/-11 mmHg. 83 % des patients étaient répondeurs au sens d'une réduction d'au moins 10 mmHg de la PA et 17 % des sujets étaient non répondeurs. Il n'y a pas eu d'impact délétère sur la fonction rénale. La procédure s'est compliquée chez un patient d'une dissection de l'artère rénale. Il est bien entendu trop tôt pour déterminer la place de cette approche invasive dans la stratégie de prise en charge de l'HTA réfractaire. A cet égard, maintenant que le concept paraît validé, les auteurs prévoient de réaliser des essais d'intervention. On peut cependant d'ores et déjà saluer le caractère novateur de ce travail laissant espérer l'émergence d'un nouvel axe thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle réfractaire.

>>> Marcos Rothstein *et al.* ont présenté une étude de faisabilité sur l'implantation d'un dispositif de stimulation des récepteurs carotidiens sur la pression artérielle chez l'hypertendu. Ce dispositif, implanté au voisinage des carotides, génère un courant qui vient activer les barorécepteurs, et cette activation entraîne une réduction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le dispositif a été implanté par voie chirurgicale chez 61 patients ayant une HTA résistante. On dispose d'un recul de 2 ans de fonctionnement chez 38 sujets. Une réduction de 22 mmHg a été observée dans ce sous-groupe. Le pourcentage d'événements indésirables principalement liés à l'implantation a été de 20 %. Il s'agit, comme le soulignent les auteurs, d'une approche nouvelle de la prise en charge de l'HTA réfractaire. Bien entendu, comme dans l'étude précédente, beaucoup reste à faire pour préciser la place éventuelle de ce type de stratégie dans la prise en charge des hypertendus résistants. On ne peut cependant là aussi qu'être séduit par le caractère novateur de cette approche.

En conclusion, l'innovation, la vraie, était au rendez-vous de l'ACC 2009. Loin des essais d'intervention construits pour donner des réponses "préformées" à des questions qu'on ne se pose pas toujours, ce congrès a fait émerger des concepts nouveaux traitant du problème clé du contrôle de la pression artérielle dans la population. ■

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.