



J. AMAR

Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, CHU, TOULOUSE.

Hypertension artérielle : patients à haut risque et blocage du SRA : deux concepts à revisiter ?

La vaste étude ONTARGET [1] avec ses 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire et ses nombreuses branches continue à faire l'actualité des congrès de cardiologie. Nous nous focaliserons sur l'analyse détaillée des effets rénaux du double blocage du système rénine-angiotensine chez les patients inclus dans ONTARGET [2] et sur l'étude TRANSCEND [3]. Les résultats de ces deux études interpellent les cardiologues, les néphrologues, les hypertensiologues et au-delà les "riskologues" de tout poil, car ils conduisent à rediscuter le concept même de patients à haut risque et de blocage du système rénine-angiotensine (SRA).

■ LES RESULTATS

Pour la solidité du message, nous avons choisi de limiter l'énoncé des résultats au critère principal d'évaluation défini a priori et de ne pas aborder les très nombreuses analyses en sous-groupe.

Une analyse prédéfinie sur les événements rénaux des patients inclus dans ONTARGET a été rapportée [2]. Il s'agissait de comparer l'impact de la combinaison telmisartan + ramipril par rapport au telmisartan et au ramipril en monothérapie sur le critère suivant : doublement de la créatinine, décès et dialyse (aiguë ou chronique). Ce critère survenait plus fréquemment dans le bras affecté à la combinaison comparé aux deux autres bras. Il n'y avait pas de différence entre les deux monothérapies telmisartan ou ramipril.

L'étude TRANSCEND [3] avait comme objectif de comparer l'impact du telmisartan et d'un placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire intolérants aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le critère primaire d'évaluation était le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident

vasculaire cérébral et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'effectif était calculé pour disposer a priori d'une puissance de 94 % de détecter une réduction de 19 % du critère primaire. Il n'a pas été montré de différence sur ce critère entre telmisartan et placebo au terme de l'étude. La puissance réelle de l'essai au terme du suivi n'est pas mentionnée.

■ CONTEXTE

Depuis les résultats de l'étude HOPE [4] en 2000, très largement relayés, la communauté cardiologique, ou tout au moins ses représentants, avaient adopté l'idée que le blocage du système rénine-angiotensine par lui-même, au-delà de la baisse de la PA qu'il génère, était bénéfique sur le pronostic cardiovasculaire des patients à haut risque.

Les raisons physiopathologiques soutenant cette assertion sont nombreuses. Les effets pro-inflammatoires et fibrosants de l'angiotensine II avec des conséquences délétères sur le remodelage microvasculaire, macrovasculaire, cardiaque, la stabilité de la plaque et sur le métabolisme glucidique ont été largement démontrés.

Les cliniciens ont-ils su traduire ces données physiopathologiques : autrement dit, a-t-on identifié les patients qui tirent bénéfice de ces propriétés ? Pour aborder cette question et mieux comprendre ainsi les apports de TRANSCEND et d'ONTARGET, nous allons évoquer quelques-uns des essais qui ont contribué à l'actualité cardiologique de ces vingt dernières années.

1. – Les études conduites chez l'hypertendu avec comparateur actif

- Chez les diabétiques hypertendus inclus dans l'étude UKPDS [5], le captopril n'était pas supérieur à l'aténolol sur le pronostic cardiovasculaire. L'étude, en revanche, démon-

trait le bénéfice d'un contrôle strict de la PA sur les événements micro- et macro-vasculaires.

- L'étude CAPPP [6] ne montrait pas de différence entre l'IEC et le bêtabloquant. Cependant, la fiabilité de cette étude a été mise en cause.
- Chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche inclus dans l'étude LIFE [7], la combinaison losartan + hydrochlorothiazide protégeait mieux (essentiellement de l'AVC) que l'association aténolol + hydrochlorothiazide.
- Chez les hypertendus à haut risque inclus dans l'étude VALUE [8], la stratégie amlodipine faisait jeu égal sur le critère primaire avec la stratégie valsartan et semblait plus efficace pour certains critères secondaires.
- Dans l'étude ALLHAT [9] conduite aux Etats-Unis, l'IEC combiné avec des molécules inusitées en Europe n'était pas supérieur aux autres classes sur le critère primaire cardiovasculaire.

2. – Les études IEC contre placebo chez le patient à haut risque cardiovasculaire

Les études QUIET [10], HOPE [4], PEACE [11] et EUROPA [12] étaient conçues pour évaluer l'impact bénéfique sur le pronostic cardiovasculaire d'un blocage du système rénine-angiotensine par du quinapril, du ramipril, du perindopril ou du trandolapril versus placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire : patient en prévention secondaire de la maladie coronaire et/ou diabétiques avec facteurs de risque. Deux études : QUIET [10] et PEACE [12] n'ont pas mis en évidence d'effet significatif de l'IEC comparé au placebo sur le critère primaire. Deux études HOPE [10] et EUROPA [11] ont montré un effet bénéfique de l'IEC sur le critère primaire.

3. – Synthèse

Au terme de cette brève revue, il apparaît que l'effet bénéfique spécifique au-delà de la baisse de la pression artérielle du blocage du SRA n'a pas été mis en évidence chez les hypertendus, diabétiques inclus. En effet, lorsqu'on oppose un bloqueur du SRA à un comparateur actif, la balance a penché le plus souvent vers le bras où la baisse tensionnelle était la plus prononcée qu'y figurât ou non un IEC ou un ARA 2.

Plus troublantes, les études contre placebo menées chez le patient à haut risque donnent des résultats non concordants. Malgré la baisse tensionnelle associée à l'utilisation de ces

molécules et l'effet supposé du blocage du SRA sur le système cardiovasculaire, il n'est pas observé de façon claire et concordante d'amélioration du pronostic cardiovasculaire.

■ QU'AMENENT LES RESULTATS D'ONTARGET ET DE TRANSCEND ?

Le résultat principal d'ONTARGET est rassurant. L'effet du telmisartan sur le pronostic cardiovasculaire n'est pas différent de celui du ramipril chez des patients à haut risque avec une tolérance meilleure. Ce résultat est important pour la pratique quotidienne de tous les praticiens amenés à prendre en charge les hypertendus.

Au-delà : qu'en est-il du blocage du système rénine angiotensine chez le patient à haut risque ?

Les résultats d'ONTARGET et de TRANSCEND sont là aussi très importants à prendre en compte. Un blocage a priori plus complet du SRA par l'association telmisartan + ramipril n'est pas associé à l'effet bénéfique escompté, mais au contraire à une mauvaise tolérance, en particulier rénale. L'analyse en sous-groupe des patients insuffisants rénaux inclus dans ONTARGET confirme le risque rénal issu du double blocage. De plus, chez les patients à haut risque intolérants aux IEC inclus dans l'étude TRANSCEND, le telmisartan n'a pas infléchi de façon significative le critère primaire décrivant le pronostic cardiovasculaire. Ces résultats paraissent de nature à remettre en cause le concept du bénéfice associé au blocage du système rénine-angiotensine ou le concept du patient à haut risque ou les deux.

Focalisons-nous sur le concept du patient à haut risque. C'est un concept très utile pour le clinicien pour énumérer et ne pas oublier les différents facteurs de risque dont on sait qu'en les modifiant on peut améliorer le pronostic. Au-delà du rôle d'aide mémoire, c'est un concept sans doute intéressant pour ajuster les seuils d'intervention à atteindre, à l'image de ce qui a été proposé pour le LDL, et à un moindre degré pour la pression artérielle.

Peut-on en revanche définir un traitement universel pour tous les patients à haut risque cardiovasculaire et les bloqueurs du SRA sont-ils ce traitement ? C'est ce qu'ont tenté de démontrer les études citées plus haut telles que HOPE, EUROPA, QUIET, TRANSCEND et PEACE. Les divergences de résultats renvoient certainement aux différences que recouvre la notion de haut risque.

Prenons des exemples :

Il est clair pour le médecin qu'un patient à haut risque d'accident vasculaire cérébral parce qu'il est en fibrillation auriculaire ne ressemble pas au patient à haut risque d'accident vasculaire cérébral parce qu'il présente une maladie des petites artères liée à un passé d'HTA ou de diabète. A son tour, ce patient ne ressemble pas au patient à haut risque d'accident vasculaire cérébral parce qu'il présente une sténose carotidienne athéromateuse serrée. Des exemples identiques peuvent bien entendu être donnés pour les événements cardiaques. Tous ces patients relèvent, à l'évidence, de réponses thérapeutiques spécifiques. Recourir aux bloqueurs du système rénine-angiotensine chez tous ces patients de façon systématique n'est peut-être pas approprié. Proposer à tous ces patients un double blocage du système rénine-angiotensine c'est s'exposer à des effets secondaires sérieux comme l'a montré ONTARGET.

■ CONCLUSION

Un ARA2 – le telmisartan – fait jeu égal avec un IEC – le ramipril – en termes de pronostic cardiovasculaire, avec une meilleure tolérance.

Un blocage du système rénine-angiotensine chez tous les patients à haut risque en l'absence de dysfonction systolique ventriculaire gauche ou de néphropathie n'est pas associé de façon claire et concordante dans la littérature à un bénéfice sur le pronostic cardiovasculaire.

L'étude ONTARGET démontre que proposer un double blocage du SRA à tous les patients à haut risque est associé à un risque rénal.

Le concept d'un traitement universel à proposer chez tous les patients à haut risque de faire un événement cardiaque, coronaire, vasculaire cérébral (ischémique, hémorragique ou embolique), ou vasculaire périphérique reste à valider. ■

Bibliographie

1. ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO KK, POGUE J, DYAL L, COPLAND I, SCHUMACHER H, DAGENAIS G, SLEIGHT P, ANDERSON C. Telmisartan, ramipril, or both, in people at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1 547-59.
2. MANN JF *et al.* ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 547-53.
3. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. [Epub ahead of print]
4. YUSUF S *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 145-53.
5. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998 ; 317 : 713-20.
6. HANSSON L *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999 ; 353 : 611-6.
7. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FAIRE U, FYHRQUIST F, IBSEN H, KRISTIANSSON K, LEDERBALLE-PEDERSEN O, LINDHOLM LH, NIEMINEN MS, OMKVİK P, OPARIL S, WEDEL H, LIFE Study Group. 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.
8. JULIUS S, KJELDSEN SE, WEBER M, BRUNNER HR, EKMAN S, HANSSON L, HUA T, LARAGH J, MCINNES GT, MITCHELL L, PLAT F, SCHORK A, SMITH B, ZANCHETTI A, VALUE trial group. 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.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002 ; 288 : 2981-97.
10. PITT B *et al.* QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*, 2001 ; 87 : 1058-63.
11. BRAUNWALD E, DOMANSKI MJ, FOWLER SE, GELLER NL, GERSH BJ, HSIA J, PFEFFER MA, RICE MM, ROSENBERG YD, ROULEAU JL. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 2058-68.
12. FOX KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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 : 782-8.