

20 ans de recherche clinique en hypertension artérielle

En 2010 comme en 1990, il est nécessaire de mesurer régulièrement la pression artérielle de toute personne qui consulte. Il est toujours utile et bénéfique de lui proposer des conseils hygiéno-diététiques pour maintenir spontanément une pression artérielle aussi basse que possible mais supérieure à 115/75 mmHg et de lui proposer un traitement pharmacologique si, malgré ces mesures, sa pression artérielle est en moyenne le plus souvent supérieure à 140/90 mmHg afin de l'abaisser en dessous de ces valeurs.

Les différentes classes thérapeutiques étant quasi équivalentes en termes de protection cardiovasculaire, les éléments guidant le choix d'une classe par rapport à une autre sont donc :

- l'efficacité tensionnelle *a priori* supposée : c'est-à-dire le recours, en première intention, aux antagonistes calciques ou aux diurétiques chez le sujet âgé (bien que chez ce type de patients toutes les classes thérapeutiques permettent de diminuer les chiffres tensionnels), le sujet noir et en cas de composante systolique prédominante et le recours aux bêtabloquants ou aux bloqueurs du système rénine-angiotensine dans les autres cas,
- la tolérance et la facilité d'emploi d'un traitement : ce qui revient à favoriser les faibles doses, les monoprises quotidiennes et les associations fixes,
- et enfin, le terrain, faisant de certaines classes thérapeutiques des traitements préférentiels : comme par exemple les bêtabloquants en post-infarctus du myocarde, les IEC en cas de dysfonction ventriculaire gauche, les antagonistes calciques en cas de risque élevé d'AVC...



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Des données multiples et parfois des remises en causes

Au moins deux essais thérapeutiques importants, un texte de recommandations et une méta-analyse majeure, c'est ce que le médecin qui s'intéresse à l'hypertension artérielle doit analyser et assimiler en moyenne tous les ans depuis 20 ans (**tableau I**).

Une des difficultés de cette analyse est que, le plus souvent, ne sont publiées et surtout ne sont promues que les études allant dans le sens de la nouveauté, de ce qui est dénommé le progrès, avec leurs nombreux intérêts (financiers, académiques ou autres) sous-jacents. Les champs de réflexion plus controversés, voire les remises

en cause, sont plus rarement exposés, probablement dans un souci de simplicité et de cohérence des messages à délivrer. Mais force est aussi de reconnaître que si les remises en cause sont toujours difficiles, elles sont nécessaires ; la science n'est pas un processus d'acquisitions positives continues, mais de questionnement, d'hypothèses, d'évaluation et parfois de remises en cause des théories et pratiques.

Ainsi, par exemple, au cours des 20 dernières années, il a fallu admettre au milieu des années 1990 que certains antagonistes calciques pouvaient augmenter le risque d'infarctus du myocarde (IDM), puis, 7 ans plus tard, que cela n'était pas vrai lorsqu'étaient

20 ANS DE CARDIOLOGIE

| Année | Essais cliniques importants | Méta-analyses importantes | Recommandations |
|-------|---|--|---|
| 1990 | | Collins et Mc Mahon (in Lancet) | |
| 1991 | SHEP, STOP | | SF HTA France (mesure automatique) |
| 1992 | MRC OA | | |
| 1993 | | | OMS ISH Monde JNC 5 USA BHS II Angleterre SF HTA France (MAPA) |
| 1995 | | Furberg (sur les antagonistes calciques in Circulation) | |
| 1996 | STONE | | OMS ISH Monde |
| 1997 | Syst-Eur, HD FUP | Psaty (in JAMA) | JNC 6 USA ANAES France |
| 1998 | UKPDS 38, UKPDS 39, HOT | | |
| 1999 | STOP 2, CAPPP | INDANA (sur le sujet âgé in Lancet) | OMS ISH Monde BHS III Angleterre |
| 2000 | HOPE, ALLHAT (doxazosine), NORDIL, INSIGHT | BPLTT (1, in Lancet) | ANAES France |
| 2001 | RENAAL, IDNT, IRMA 2, PROGRESS, QUIET | Staessen (1, in Lancet) | |
| 2002 | LIFE, ALLHAT (2), AASK, ELSA | Prospective Studies Collaboration in Lancet | AFSSAPS France (poussées hypertensives) |
| 2003 | INVEST, COOPERATE, EUROPA, SCOPE, SHELL, CONVINC, ANBP 2, | BPLTT (2, in Lancet), Staessen (2, in J. of Hypertension) | OMS ISH Monde ESH Europe ESH Europe (mesure PA) JNC 7 USA |
| 2004 | VALUE, PEACE, CAMELOT | Bêta-bloquants (1, Lancet) | BHS IV Angleterre |
| 2005 | MOSES, ASCOT | Bêta-bloquants (2, in Lancet), BPLTT (sur les diabétiques in Arch Inter Med), Staessen (in Hypertension) | HAS France AHA USA (mesure PA) |
| 2006 | TROPHY | | NICE Angleterre |
| 2007 | ADVANCE PA, JIKEI | BPLTT (sur les IEC, in J of Hypertension), Risque de diabète (in Lancet) | ESH Europe |
| 2008 | ON TARGET, ACCOMPLISH, HYVET, IMAGINE, ProFESS, TRANSCEND | | |
| 2009 | TRANSCEND rein, DIRECT rein | Law (in BMJ), Cochrane (<i>traitement de première intention in Cochrane Database of Systematic Reviews</i>), Cochrane (<i>cible tensionnelle in Cochrane Database of Systematic Reviews</i>) | ESH Europe |
| 2010 | ACCORD PA | | Tous les ans, le Canada et aux USA l'ADA (<i>American Diabetes Association</i>) actualisent leurs recommandations sur l'HTA |

TABLEAU I : 20 ans de publications importantes dans l'hypertension artérielle.

employées des molécules d'action lente et prolongée. De ce fait, il a fallu renoncer à une pratique pourtant courante au début des années 1990 en acceptant de ne plus utiliser la nifédipine sublinguale devant une élévation des chiffres tensionnels, les molécules d'action rapide et brève faisant probablement courir un risque d'IDM. Il a aussi fallu accepter, au début des années 2000, que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), puis les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), pouvaient apporter une protection cardiovasculaire et néphrologique spécifique. Puis, dans les 10 années écoulées, et devant le poids des contradictions, il a fallu reconnaître que ces effets avaient probablement été surestimés et tenter d'en comprendre les raisons.

La phase actuelle est celle où il faut admettre, ce qui constitue une remise en cause, que le blocage du système rénine-angiotensine, s'il est favorable dans l'insuffisance cardiaque, n'est probablement pas significativement supérieur aux autres mécanismes de diminution de la pression artérielle chez l'hypertendu, voire chez le patient à risque d'insuffisance rénale. C'est aussi celle où il faut reconnaître que, par rapport aux autres classes antihypertensives, les antagonistes calciques d'action prolongée apportent une protection supplémentaire envers le risque d'AVC alors que les bêtabloquants non vasodilatateurs apportent une protection moindre envers le risque d'AVC alors que toutes les classes antihypertensives sont équivalentes vis-à-vis du risque d'IDM.

Deux grands domaines de recherche pour la pratique

Pour la pratique, les éléments nous paraissant majeurs dans l'évolution du domaine de l'hypertension artérielle au cours des 20 dernières

années sont constitués par deux types de recherche :

- celle d'une **méthode de mesure de la pression artérielle** qui permettrait une meilleure évaluation pronostique et une meilleure adaptation de la prise en charge : si ce domaine est en constante évolution et fait l'objet de très nombreux travaux, force est de reconnaître sa faible portée pratique aujourd'hui,
- celle de **l'évaluation comparative des classes d'antihypertenseurs**. Cette évaluation a conduit en 2009 à la publication d'une méta-analyse de référence dont les résultats sont quasi superposables à ceux d'une autre méta-analyse de référence, publiée en 1990. De ces évaluations sont issues les réflexions et voies de recherche contemporaines.

Les nouveaux outils et méthodes

Si la mesure de la pression artérielle, occasionnelle, avec un manomètre à mercure (développée dès 1896 par Riva-Rocci), un manomètre anéroïde (développée dès 1897 par Hill et Barnard), où un appareil de mesure automatique a été et reste une méthode de référence, au cours des 20 dernières années, de nombreuses autres méthodes de mesure ont été développées, disponibles et évaluées. Certaines méthodes ont consisté à reproduire de façon répétée les mesures de pression artérielle (automesure, mesure ambulatoire...), d'autres à évaluer la pression artérielle ou ses déterminants à différents sites de l'arbre artériel (mesure de l'onde de pouls...). Ces différentes modalités de mesure ont permis de disposer de nouvelles données pour lesquelles il a été recherché une corrélation avec le pronostic. Ces recherches ont parfois produit des résultats favorables, parfois contredits ultérieurement par d'autres études et/ou un ajustement des méthodes de mesure.

1. Trop de critères pour être pratique et simple

L'exemple le plus marquant concerne **la mesure ambulatoire de la pression artérielle** pour laquelle ont été évaluées des corrélations avec le pronostic de multiples renseignements apportés par cette technique, et notamment :

- la charge tensionnelle ambulatoire, des 24 heures, de la nuit, de la journée,
- la différence de pression artérielle entre le jour et la nuit,
- le pic de montée tensionnelle du petit matin,
- la variabilité des chiffres tensionnels...

Une corrélation a parfois été trouvée entre un de ces critères et soit le pronostic de l'hypertension artérielle, soit un critère intermédiaire, comme l'atteinte d'un organe cible. Cette corrélation a pu fournir une explication potentielle à l'effet présumé différent d'un traitement donné de l'hypertension artérielle sur le pronostic des hypertendus.

Ainsi, il a pu être envisagé qu'un traitement modifiant un paramètre de la pression artérielle enregistré en mesure ambulatoire, et ce dans un sens jugé favorable, serait garant d'un meilleur pronostic. Cependant, aucune démonstration probante n'est encore venue soutenir le bien-fondé de ce mode de raisonnement et les variables enregistrées en mesure ambulatoire ne peuvent être considérées comme des critères intermédiaires. En effet, dans les études comparatives de molécules ayant des actions très diverses sur les différents paramètres de pression artérielle, il n'a pas été mis en évidence de différence concernant la prévention des événements cliniques, sauf en ce qui concerne la prévention des AVC avec les antago-

Les explications avancées du résultat de l'étude ASCOT

L'étude ASCOT a montré qu'un traitement reposant sur un antagoniste calcique en première intention, éventuellement associé secondairement à un IEC, est supérieur à un bêtabloquant en première intention, éventuellement associé secondairement à un diurétique, pour prévenir les événements cardiovasculaires (et essentiellement les AVC) chez des hypertendus à risque cardiovasculaire élevé.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce résultat, rendant involontairement compte de la fragilité de chacune :

- l'effet hasard ou effet chance dans une étude arrêtée prématurément sans que le critère primaire n'ait été significativement modifié;
- un effet de moindre protection des bêtabloquants contre le risque d'AVC et un effet supérieur des antagonistes calciques;
- un effet différent des deux classes thérapeutiques sur la pression artérielle centrale comme cela a été montré dans l'étude CAFE, parue en 2006;
- un effet différent des deux classes thérapeutiques sur la pression artérielle diurne et nocturne, comme cela a été montré dans une étude complémentaire parue en 2009;
- un effet différent des deux classes thérapeutiques sur la variabilité de la pression artérielle entre chaque consultation comme cela a été montré dans une étude complémentaire parue en 2010...

nistes calciques d'action prolongée qui est supérieure à celle des autres traitements et avec les bêtabloquants non vasodilatateurs qui apportent une protection inférieure à celle des autres traitements concernant le risque d'AVC. Mais, là encore, plusieurs éléments et non un seul peuvent potentiellement expliquer la différence apportée par ces classes thérapeutiques : effets différents sur la pression centrale, sur la variabilité tensionnelle...

Les compléments de méthode de mesure de la pression artérielle sont donc encore un outil de recherche susceptible de conduire à des hypothèses explicatives de l'effet des traitements, mais qui sont de portée pratique encore faible.

2. Une portée pratique encore faible

Ainsi, même s'il est reconnu que la mesure occasionnelle de la pression artérielle a des limites, car elle n'apprécie qu'une faible partie d'une variable très dynamique, les études évaluant d'autres moyens et méthodes de mesure de la pression artérielle n'ont eu que peu d'incidences sur la pratique quotidienne.

Ces méthodes participent essentiellement à aider au diagnostic d'hypertension artérielle (tout en sachant que la conduite à tenir vis-à-vis de l'hypertension artérielle blouse blanche et de l'hypertension artérielle masquée ne fait pas l'unanimité) ou à surveiller l'efficacité d'un traitement, et ce essentiellement en ayant recours à l'automesure ou la mesure ambulatoire de pression artérielle.

Concernant les autres méthodes de mesure, même si elles apportent des renseignements physiologiques sur la pression centrale et sur la rigidité artérielle, permettant de mieux identifier les patients les plus à risque d'atteinte d'un organe cible, leur apport pratique à l'évaluation du pronostic et aux choix de la stratégie hypertensive reste encore du domaine de la recherche (voire de centres experts) et non de la pratique quotidienne.

Les traitements antihypertenseurs

L'évaluation des traitements antihypertenseurs a été marquée par quelques grandes phases lors des deux dernières décennies.

1. La synthèse de 1990 et ses conséquences

En 1990, dans le *Lancet*, étaient publiées deux méta-analyses complémentaires, produites par l'école d'Oxford : l'une compilait des données d'observation et l'autre des données d'intervention. La conclusion de ce travail était, d'une part, qu'à toute augmentation de 10 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) ou à toute augmentation de 5 mmHg de pression artérielle diastolique (PAD), est associée une augmentation relative du risque d'AVC de 40 % et du risque d'IDM de 25 %. Et d'autre part, qu'à toute réduction des mêmes valeurs de PAS ou de PAD est associée une diminution relative du risque d'AVC de 40 % et du risque d'IDM de 14 %. La réduction de la pression artérielle corrige donc parfaitement le risque d'AVC mais imparfaitement le risque d'IDM qui est associé à son augmentation.

Les études ayant servi de support à la méta-analyse des essais thérapeutiques de 1990 ayant essentiellement évalué des diurétiques et des bêtabloquants, il a été postulé que les effets métaboliques, lipidiques et/ou glycémiques de ces deux classes thérapeutiques expliquaient la correction imparfaite du risque d'IDM. Des classes thérapeutiques plus récemment commercialisées comme les antagonistes calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), n'ayant pas de tels effets, devaient apporter une meilleure protection contre le risque d'IDM. Cela restait à prouver et occupera l'essentiel de la recherche clinique thérapeutique d'envergure des deux décennies qui viennent de s'achever.

L'hypothèse d'une meilleure protection contre le risque d'IDM conférée par les antagonistes calciques et les IEC était alors soutenue par des éléments issus de la recherche fonda-

mentale et/ou clinique et reposant sur l'évaluation de critères intermédiaires ayant montré que ces classes ont un effet jugé favorable sur la dysfonction endothéliale et sur l'évolution de la maladie athéromateuse... et ce jusqu'à ce que plusieurs éléments viennent la remettre en cause.

2. Chute et gloire des antagonistes calciques

Le premier élément est survenu en 1995 avec ce qui a été appelé la controverse calcique. En faisant la synthèse d'études assez diverses, une méta-analyse a en effet montré que les antagonistes calciques augmentent le risque d'IDM de façon dose-dépendante. Ce travail a essentiellement concerné des antagonistes calciques d'action rapide, intense et brève. Cette constatation a conduit à des mises en garde sur l'utilisation de ces molécules et à une modification de la pratique, conduisant progressivement et probablement à juste titre, à ne plus traiter toute élévation des chiffres tensionnels par une capsule de nifédipine sublinguale... Dans les années qui suivirent cette controverse, de nombreux essais thérapeutiques conduits avec des antagonistes calciques d'action prolongée ont alors démontré que ce groupe de molécules n'augmente pas le risque d'IDM, voire permet de diminuer plus encore le risque d'AVC par rapport aux autres classes thérapeutiques, comme cela a été démontré dans l'étude ASCOT comparant un antagoniste calcique à un bêtabloquant.

3. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine

Le second élément marquant s'est produit en 1999 avec la présentation des résultats de l'étude HOPE (publiés début 2000). Cette étude a montré, qu'alors que la baisse des chiffres tensionnels paraissait modique, un IEC

à forte posologie permettait, par rapport au placebo, de diminuer le risque d'IDM, d'AVC et de décès cardiovasculaire chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, qu'ils soient ou non définis comme hypertendus.

Le résultat de cet essai a été conforté en 2003, lors de la publication des résultats de l'étude EUROPA, montrant qu'un autre IEC, lui aussi à forte posologie, prescrit chez des coronariens stables, hypertendus ou non, permettait, par rapport au placebo, de réduire le risque d'IDM, de décès cardiovasculaire et d'arrêt cardiaque, sans toutefois avoir d'influence sur le risque d'AVC. En parallèle, en 2002 ont été publiés les résultats de l'étude LIFE qui ont montré qu'un ARA2 est supérieur à un bêtabloquant pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires de patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, et ce essentiellement en diminuant significativement le risque d'AVC.

Ces trois études positives resteront en fait assez isolées et un nombre important de travaux vont montrer que les bloqueurs du système rénine-angiotensine, pris dans leur ensemble, n'apportent pas de "cardioprotection spécifique" ou supplémentaire par rapport à d'autres classes antihypertensives. Ces travaux vont également tenter d'apporter des explications aux résultats favorables de ces trois études. Il est à ce sujet intéressant que l'hypothèse développée par S. Yusuf et V. Dzau selon laquelle les bloqueurs du système rénine-angiotensine apporteraient un effet de prévention du risque d'IDM semble pouvoir être mise en difficulté par les résultats même des études : dans l'étude HOPE, les AVC et les IDM sont réduits, dans l'étude EUROPA, ce sont les IDM et pas les AVC qui sont réduits, et dans l'étude LIFE, ce sont les AVC et pas les IDM qui sont réduits.

4. L'évolution vers les associations fixes

Deux études ont eu des résultats indiquant l'intérêt potentiel d'une stratégie d'association particulière.

>>> L'étude ADVANCE PA a évalué l'effet d'une association fixe d'un IEC et d'un diurétique chez des diabétiques de type 2 et a montré un bénéfice cardiovasculaire global de ce traitement. Mais la comparaison ayant été faite contre placebo, elle ne permet pas de tirer des conclusions en termes de comparaison des différentes stratégies thérapeutiques.

>>> L'étude ACCOMPLISH a comparé les effets d'une association fixe d'un IEC et d'un antagoniste calcique et celle de ce même IEC et d'un diurétique. Elle indique que la première stratégie serait supérieure à la seconde pour prévenir les événements cardiovasculaires associés à l'hypertension artérielle.

Ainsi, il serait possible que certaines associations fixes soient supérieures à d'autres. L'étude ACCOMPLISH dont le protocole devait permettre de répondre précisément à cette question a eu des modalités ne permettant pas de conclusions fermes (voir encadré).

En revanche, les associations fixes sont, en pratique, un moyen de simplifier le traitement des hypertendus et de favoriser l'observance, avec cependant un risque d'oubli d'un comprimé d'une association fixe qui conduit alors à ne pas prendre les deux traitements qu'elle contient.

5. La grande synthèse de 2009

Les données apportées par les trois études (HOPE, LIFE et EUROPA) et qui ont paru importantes ne peuvent pas être considérées isolément de la

ACCOMPLISH: Explications possibles d'un résultat favorable

L'étude ACCOMPLISH a comparé l'effet d'une association fixe d'un IEC et d'un antagoniste calcique à celui de l'association fixe du même IEC à un diurétique chez 11 506 patients. Parmi ceux-ci, 23,5 % avaient un antécédent d'IDM, 11,5 % un antécédent d'hospitalisation pour angor instable et 35 % avaient eu une revascularisation coronaire par pontage ou angioplastie.

Le critère primaire évalué comprenait les décès de cause cardiovasculaire, les IDM (fatals ou non), les AVC (fatals ou non), les hospitalisations pour angor instable, les revascularisations coronaires et les arrêts cardiaques ressuscités.

Au terme d'une analyse intermédiaire et de 30 mois de suivi moyen, l'étude a été arrêtée avant son terme, car l'incidence de survenue d'un événement du critère primaire était significativement moindre de 20 % en valeur relative dans le groupe ayant reçu l'association comprenant l'antagoniste calcique par rapport au groupe ayant reçu l'association comprenant le diurétique (risque relatif : 0,80 ; IC 95 % : 0,72-0,90 ; $p < 0,001$).

Comment expliquer ce résultat ? Une association fixe d'un certain type est-elle fondamentalement supérieure à une autre association fixe d'un autre type ? Il semble, de fait, y avoir une explication au résultat de cette étude qui ne permet pas d'affirmer que dans le traitement de l'hypertension artérielle une association IEC-diurétique soit inférieure à une association IEC-antagoniste calcique, sauf en ce qui concernerait la prévention des AVC, si la puissance d'une étude permettait une comparaison fiable. Ainsi, selon les méta-analyses disponibles, les antagonistes calciques diminuant de façon plus importante que les diurétiques le risque d'AVC, il était raisonnable de postuler que dans le groupe de l'étude ACCOMPLISH ayant reçu un antagoniste calcique, l'incidence des AVC serait moindre que dans celui ayant reçu le diurétique. Ce fut bien le cas, avec une réduction relative de 16 % du risque d'AVC, non significative, mais contribuant au résultat global (245 AVC comme premier événement ; risque relatif : 0,84 ; IC 95 % : 0,65-1,08 ; $p = 0,17$).

Surtout, trois éléments sont importants : le fait que les patients enrôlés étaient en grande partie des coronariens (dont un tiers de revascularisés), le fait que, dans le critère de jugement certains éléments n'étaient pas des événements cliniques majeurs mais la résultante d'un jugement médical et le fait que 36 % des patients inclus recevaient avant leur randomisation un antagoniste calcique, qui, s'ils étaient randomisés dans le groupe devant avoir l'association IEC-diurétique, était arrêté.

Or quels ont été les premiers événements cliniques les plus importants en nombre dans cette étude ? Sur un total de 1231 événements cliniques, 720 ont été des revascularisations coronaires et 103 des hospitalisations pour angor instable, soit 823 événements et donc 67 % du total des événements de l'étude. Et que sont les antagonistes calciques ? Des antiangineux permettant d'influer sur un élément majeur du jugement médical chez le coronarien, la douleur thoracique.

Dès lors, il est possible de penser que, d'une part, arrêter un antagoniste calcique chez un coronarien pour le remplacer par un diurétique peut augmenter sa probabilité d'avoir un angor conduisant à une hospitalisation ou une revascularisation, et que, d'autre part, l'absence d'antagoniste calcique chez un coronarien peut aboutir au même résultat. Qu'en aurait-il été du résultat d'ACCOMPLISH si, en place d'un diurétique, les patients du groupe contrôle avaient reçu un bêtabloquant ?

totalité des données acquises au préalable, en parallèle et depuis. En effet, l'ensemble des données disponibles, regroupées en diverses méta-analyses dont la plus importante a été publiée en 2009, a montré que les cinq principales classes anti-hypertensives évaluées (diurétiques, bêtabloquants, IEC, ARA2 et antagonistes calciques) diminuent de façon équivalente le risque d'IDM, et que le bénéfice est proportionnel à la diminution de pression artérielle obtenue. Il n'y a donc pas une classe thérapeutique qui prévient mieux le risque d'IDM qu'une autre.

En revanche, il existe une différence en termes d'effet des antihypertenseurs sur le risque d'AVC : par rapport aux autres classes thérapeutiques, les antagonistes calciques apportent une protection sup-

plémentaire, avec une réduction relative du risque d'AVC de 9 % et les bêtabloquants apportent une protection moindre avec une moindre réduction relative du risque d'AVC de 18 % (**tableau II**).

6. Explications actualisées

Comment dès lors expliquer les quelques données indiquant que, dans un essai, un traitement, et/ou une association thérapeutique ait pu paraître supérieure à un ou une autre ?

Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer les résultats parfois positifs d'essais thérapeutiques, parmi lesquelles :

>>> Dans les études LIFE (ayant évalué un ARA2) et ASCOT (ayant évalué un

antagoniste calcique), le comparateur actif était un bêtabloquant, en l'occurrence l'aténolol. Dès lors que ce traitement procure une moindre efficacité contre la réduction des AVC, quel qu'en soit le mécanisme, il était logique que le traitement évalué (un ARA2 et un antagoniste calcique) puisse lui paraître supérieur. Et c'est ce qui a été constaté dans ces deux essais : le bénéfice principal de l'étude ASCOT s'est exprimé sur un critère secondaire, la réduction des AVC, sans effet significatif sur la réduction des IDM, et c'est la réduction des AVC qui explique le résultat positif de l'étude LIFE.

>>> Dans l'étude HOPE, pour valider l'hypothèse d'une "cardioprotection" spécifique des IEC, les investigateurs ont choisi une posologie d'IEC inha-

| Classes évaluées | Effets sur les IDM | | | Effets sur les AVC | | |
|--|--------------------|-------------|---------------------|--------------------|-------------|-----------------------------------|
| | Nbre d'études | Nbre d'évts | Risque relatif | Nbre d'études | Nbre d'évts | Risque relatif |
| Thiazidiques vs autres classes | 15 | 4 229 | 0,99 (0,91-1,08) | 15 | 2 255 | 0,94 (0,91-1,08) |
| Bêtabloquants vs autres classes | 10 | 2 182 | 1,04 (0,92-1,17) | 13 | 2 004 | 1,18 (1,03-1,36) |
| IEC vs autres classes | 21 | 6 026 | 0,97 (0,90-1,03) | 17 | 2 951 | 1,06 (0,94-1,20) |
| ARA2 vs autres classes | 10 | 2 744 | 1,04 (0,94-1,16) | 7 | 1 643 | 0,90 (0,71-1,13) |
| Antagonistes calciques vs autres classes | 21 | 6 288 | 1,00 (0,91-1,10) | 25 | 4 981 | 0,91 (0,84-0,98) |

TABLEAU II : Résultats de la méta-analyse de Law, Morris et Wald, parue en 2009 dans le BMJ et ayant évalué l'effet respectifs des différentes classes antihypertensives sur le risque d'IDM et d'AVC.

bituellement élevée pour l'époque (10 mg de ramipril) afin d'obtenir un blocage puissant et soutenu du système rénine-angiotensine. Ce traitement étant puissant et proposé à des patients n'ayant, pour certains, pas d'élévation de pression artérielle, a été administré le soir, afin probablement de minimiser les effets symptomatiques d'une diminution de pression artérielle. Et ainsi, si la pression artérielle enregistrée dans la journée, plus de 12 heures après la prise du traitement, n'était pas très différente de celle constatée dans le groupe placebo, en mesure ambulatoire de la pression artérielle, la pression artérielle nocturne des patients ayant pris le ramipril était nettement plus basse que celle des patients ayant reçu le placebo (soit en moyenne 19,7 mmHg). Il ne peut donc être exclu que cette différence explique le résultat de l'essai ;

>>> Enfin, l'effet hasard : malgré toutes les précautions prises, il ne peut en effet être exclu que le résultat d'un essai clinique soit positif "par chance". Voir par les modalités particulières de conduite de l'essai. Ainsi, par exemple, si l'essai ACCOMPLISH a montré qu'une association d'un IEC à un antagoniste calcique est supé-

rieure à celle de ce même IEC à un diurétique pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, ce résultat pourrait s'expliquer par les modalités de l'étude (**voir encadré**).

Si un essai isolé peut avoir une grande influence sur le raisonnement, il doit à la fois être soumis à une analyse de ses méthodes et une évaluation de ses biais potentiels et il doit être jugé à l'aune de l'ensemble des données disponibles lorsqu'elles apparaissent, même si elles remettent en cause l'essai initial. Rappelons qu'un essai positif a plus de probabilités d'être publié et promu qu'un essai négatif, notamment si ce dernier remet en cause un mode de pensée. Ce n'est que la répétition des essais qui permettra de juger de la concordance des résultats et la prise en compte de l'ensemble des données disponibles qui permettra d'aboutir à des conclusions valides.

7. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine rediscutés

● **Cardioprotection et blocage du système rénine-angiotensine**

En matière d'évaluation des molécules bloquant le système rénine-angioten-

sine, en 2010, il n'y plus de concordance solide pour affirmer qu'il y a une "cardioprotection" spécifique de ce groupe thérapeutique. En effet, si deux essais contre placebo (les études HOPE et EUROPA) et un contre un comparateur actif (LIFE) ont montré un effet potentiellement spécifique de réduction du risque cardiovasculaire d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, une multitude d'autres essais n'ont pas montré de bénéfice. Il en est ainsi :

- dans la maladie coronaire : des études QUIET, PEACE et IMAGINE...
- dans la prévention secondaire des AVC : des études PROGRESS (en ne considérant que les patients traités par l'IEC seul, les résultats étant toutefois positifs chez les patients recevant l'association de l'IEC et d'un diurétique) et PROFESS (qui a inclus 20 000 patients pour évaluer un ARA2 par rapport à un placebo)...
- dans l'hypertension artérielle : des études ALLHAT, VALUE, STOP 2....
- chez les patients à risque cardiovasculaire élevé : de l'étude TRANSCEND, voire de la branche de l'étude ON TARGET comparant un IEC à une association d'IEC et d'ARA2 (l'absence de supériorité du double blocage du système rénine-angiotensine paraît un

argument fort contre l'hypothèse sous-jacente à cet essai...),

– chez les diabétiques ou sujets à risque de diabète: des études DREAM (avec 15 mg de ramipril), NAVIGATOR, DIRECT...

En lisant la liste incomplète de ces essais, il est d'ailleurs probablement possible de constater que le nom des trois essais positifs est mieux mémorisé que ceux des essais négatifs...

● **Protection rénale et blocage du système rénine-angiotensine**

Pour résumer l'ensemble d'un dossier complexe, il n'y a pas de preuves solides en 2010, constantes et concordantes, que, d'une part, la diminution importante de la pression artérielle et d'autre part l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine permettent, dans toutes les situations cliniques, de diminuer le risque d'insuffisance rénale, de passage en dialyse ou de recours à la transplantation rénale. Il reste toutefois possible que la diminution de pression artérielle ou l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine permette une protection rénale dans certaines circonstances cliniques dépendant du stade de l'atteinte rénale notamment, mais cela n'est pas encore parfaitement démontré.

L'ensemble des études et méta-analyses disponibles est cependant concordant pour démontrer que l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine est supérieur à un placebo ou aux autres classes antihypertensives (et notamment aux antagonistes calciques) pour diminuer l'évolution d'une excrétion rénale anormale de protéines chez les sujets à risque. Mais l'élément manquant est celui qui permettrait de conclure au bénéfice rénal réel de ce groupe pharmacologique en termes d'événements majeurs: c'est-à-dire la démonstration que ce groupe thérapeutique permet

de réduire le risque d'insuffisance rénale terminale.

Quelques études récentes sont venues rappeler cette donnée:

>>> La première a été la publication en 2008 de l'évaluation des effets rénaux de trois stratégies de blocage du système rénine-angiotensine dans l'étude ON TARGET, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. La comparaison la plus intéressante a été celle ayant permis d'évaluer respectivement l'association d'un IEC à un ARA2 (chez 8 502 patients) à un IEC seul (chez 8 576 patients). En effet, les investigateurs de l'étude avaient envisagé que l'association ARA2-IEC serait supérieure à un IEC seul, notamment en termes de protection rénale, puisque le blocage du système rénine-angiotensine est plus complet avec l'association. Et, bien qu'il y ait une baisse de pression artérielle supplémentaire dans le groupe ayant reçu l'association IEC-ARA2, dans ce groupe par rapport au groupe sous IEC seul, la diminution du taux de filtration glomérulaire a été significativement plus importante, l'incidence des dialyses ou des doublement de créatininémie a été significativement plus importante (RR: 1,24; IC 95 % : 1,01-1,51; p = 0,038), de même que l'incidence des dialyses aiguës (RR: 2,19; IC 95 % : 1,13-4,22; p = 0,20).

>>> La seconde a été la publication en 2009 de l'évaluation de l'effet rénal d'un ARA2 dans l'étude TRANSCEND menée contre placebo chez 5 927 patients ayant une maladie cardiovasculaire ou un diabète et n'ayant pas de macro-albuminurie. Au terme d'un suivi moyen de 56 mois, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence du critère primaire rénal de jugement (survenue d'une dialyse, d'un doublement de la créatininémie, d'une modification du taux de filtra-

tion glomérulaire et de modifications de l'albuminurie: risque relatif: 1,29; IC 95 % : 0,87-1,29; p = 0,20). Dans le groupe ayant reçu l'ARA2, il y a eu significativement plus de patients dont la créatininémie a doublé (soit 56 patients) que dans le groupe sous placebo (soit 36 patients) et dont la diminution du taux de filtration glomérulaire a été plus importante, alors que l'augmentation de l'albuminurie a été significativement moindre sous ARA2 que sous placebo.

>>> Enfin, la troisième a été la publication de l'effet rénal d'un autre ARA2 contre placebo chez 5 231 diabétiques de types 1 et 2, dans le cadre des essais DIRECT. Ces patients avaient en moyenne une pression artérielle à 118/72 mmHg à l'inclusion. Le critère primaire de cette étude était l'incidence de la micro-albuminurie au terme de 4,7 ans. L'étude n'a pas montré d'effet significatif de l'ARA2 sur l'apparition d'une microalbuminurie chez ces diabétiques (risque relatif: 0,95; IC 95 % : 0,78-1,16; p = 0,60).

8. Néphroprotection et diminution de la pression artérielle

Plus troublant encore, alors qu'il est proposé d'abaisser en dessous de 130/80 mmHg la pression artérielle de patients ayant une atteinte rénale (traduite par une protéinurie), les trois essais ayant évalué l'effet d'une diminution de pression artérielle sur le pronostic rénal ont eu des résultats divergents: deux essais, y compris après prolongation de la période d'observation à 10 ans, ont eu des résultats négatifs (les études REIN 2 et AASK) et l'un a eu un résultat positif (l'étude MDRD). Et pourtant, la pression artérielle a été abaissée de façon plus importante dans l'étude AASK que dans l'étude MDRD, la protéinurie initiale était plus importante dans l'étude REIN 2 que dans l'étude MDRD et le nombre de patients et le suivi moyen

ont été plus importants dans l'étude AASK que dans l'étude MDRD...

Quelles perspectives ?

1. La recherche de la cible tensionnelle

Lorsqu'il est apparu que l'abaissement de la pression artérielle procure un bénéfice cardiovasculaire proportionnel à son ampleur, c'est-à-dire que la pression artérielle est un critère intermédiaire permettant de garantir l'effet bénéfique d'un traitement, un modèle théorique a été construit (initié par l'école de Geoffrey Rose) et ayant abouti à deux concepts : celui de la polypill et celui postulant que plus bas seront les chiffres tensionnels, meilleur sera le pronostic, notamment chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé.

Le principe de ces deux démarches est que, s'il y a une diminution du risque cardiovasculaire proportionnelle à la diminution de la pression artérielle, diminuer celle-ci, même si elle est peu élevée, chez un patient à risque cardiovasculaire élevé doit permettre de diminuer son risque cardiovasculaire. C'est le principe de la polypill, proposant une association de 3 antihypertenseurs faiblement dosés à partir de l'âge de 50 ans même si la pression artérielle n'est pas élevée. Et c'est le principe ayant conduit à promouvoir une cible de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg chez le diabétique et à promouvoir un abaissement de la pression artérielle, même si elle n'est pas élevée, chez les patients à très haut risque dans les recommandations européennes pour la prise en charge de l'hypertension en 2007. Cependant, ces modèles théoriques n'ont pas été évalués quant à leur pertinence, notamment en termes de bénéfice et de sécurité. Les données disponibles sont ainsi discordantes et l'existence d'une courbe en J chez

les sujets les plus à risque est encore débattue. Ainsi, en 2009, la Société européenne d'hypertension a corrigé ses recommandations de 2007, en proposant une cible de pression artérielle comprise entre 130 et 140 mmHg chez les patients à risque et non plus inférieure à 130 mmHg.

2. La prise en compte des risques du traitement

La publication en 2010 des résultats de l'étude ACCORD pression artérielle illustre le débat en cours : cette étude a évalué l'effet d'une diminution de pression artérielle en dessous de 120 mmHg de PAS par rapport à son maintien juste en dessous de 140 mmHg chez des diabétiques de type 2. Elle n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire significatif de l'attitude thérapeutique la plus intensive. Toutefois, elle a mis en évidence une diminution significative du risque d'AVC avec cette attitude, au prix de plus nombreux effets indésirables, notamment rénaux.

Les questions à résoudre dans le débat devant conduire à proposer des cibles très basses de pression artérielle sont : – y a-t-il un réel bénéfice à diminuer pharmacologiquement et de façon importante (en termes de cible à atteindre) la pression artérielle ? Ce bénéfice s'exprimera-t-il en termes de prévention des AVC uniquement ou aussi en termes de protection rénale et de prévention des IDM ?

– y a-t-il un type de patients chez lequel un abaissement trop important de la pression artérielle peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires, notamment d'IDM ?

– quel est l'effet sur la fonction rénale d'un abaissement important de la pression artérielle ?

– enfin, l'élévation de la pression artérielle étant le plus souvent asymptomatique, quel niveau d'effets indésirables symptomatiques est-il tolérable

pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires ?

3. Le traitement ciblé

C'est dans ces interrogations que se rejoignent les deux grands types de recherche évoqués dans cet article. S'il est admis que la diminution de pression artérielle, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée, procure un bénéfice cardiovasculaire proportionnel à son ampleur, et ce potentiellement jusqu'à une certaine cible, n'y a-t-il pas des éléments spécifiques au type de pression artérielle d'un sujet donné qui puissent permettre d'adapter son traitement afin d'augmenter le bénéfice cardiovasculaire et de diminuer les risques et effets indésirables potentiels du traitement ?

Est-ce que, par exemple, prendre en compte une des caractéristiques de l'hypertension d'un sujet (absence de baisse de pression artérielle durant la nuit...) et prendre en compte une caractéristique d'un traitement (efficacité prolongée, efficacité sur la pression centrale...) ne permettrait pas d'adapter le traitement au profil du patient pour une plus grande efficacité clinique ?

C'est une des grandes interrogations actuelles, sans parler de l'approche génétique. Cependant, l'évaluation de la réponse à ces questions justifiera d'effectuer des essais cliniques, moyen le moins mauvais pour connaître la réponse à une question médicale. Mais la diminution des résultats de la recherche pharmacologique laisse penser que ces études pourraient ne pas avoir lieu, faute de financement.

Conflits d'intérêts : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.