

Le petit matin, une période à risque : implications dans le traitement de l'HTA

■ I. BIRDEN* ■

La variation circadienne de la pression artérielle et son augmentation, en particulier en fin de nuit, expliquent en grande partie la recrudescence des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques et hémorragiques matinaux chez les sujets hypertendus. D'où l'intérêt d'assurer un bon contrôle tensionnel pendant tout le nyctémère, et notamment au petit matin, en préférant les antihypertenseurs à demi-vie longue.

L'arsenal thérapeutique dans l'hypertension artérielle s'est largement diversifié et nous disposons désormais de 5 classes thérapeutiques qui ont fait la preuve de leur efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients hypertendus. Pour rappel, il s'agit des diurétiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AAII ou sartans).

■ COMMENT FAIRE LE BON CHOIX ?

Le choix d'un traitement parmi ces différentes classes d'antihypertenseurs n'est pas toujours simple et dépend des caractéristiques cliniques de chaque patient : ethnologie, âge, antécédents et comorbidités... Ainsi, par exemple, chez les sujets âgés avec une HTA systolique isolée, les diurétiques ou les inhibiteurs calciques seront préférés. Après un infarctus, on recommande les IEC ou les bêta-bloquants, et en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche, les AAII sont prescrits en première intention [1].

Mais si ces différents critères de choix sont en général bien établis, ce n'est pas en revanche le cas des facteurs de risque d'identification plus récente comme les variations circadiennes de la pression artérielle (PA).

■ QUAND L'AUBE SE LEVE...

Il est maintenant parfaitement établi que la PA varie au cours du nyctémère aussi bien chez les normotendus que chez les

hypertendus [2], avec des conséquences cliniques loin d'être négligeables. Plusieurs études ont ainsi montré une augmentation de plus de 50 % du risque d'infarctus du myocarde [3] et une élévation significative des AVC hémorragiques [4] et ischémiques [5] entre 6 heures et 12 heures par rapport aux autres périodes de la journée. De plus, dans certains travaux, l'hyper-réactivité tensionnelle matinale était un facteur de risque d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Ainsi, dans une classe donnée, le choix d'une molécule devrait prendre en compte son efficacité sur la pression artérielle matinale et, dans ce contexte, probablement privilégier les molécules à longue demi-vie. Autre avantage de ce profil pharmacocinétique : il permet de minimiser le nombre de prises quotidiennes, ce qui est loin d'être anodin compte tenu des problèmes d'observance rencontrés dans les pathologies chroniques comme l'HTA...

■ DE L'INTERET DU TELMISARTAN AU PETIT MATIN

Dans ce cadre, le telmisartan (AAII), du fait de sa longue durée d'action, se distingue des autres molécules de la classe des sartans. Sur le plan pharmacocinétique, il a la demi-vie la plus longue : près de 24 heures, sans phénomène d'accumulation [7]. Plusieurs essais cliniques contre placebo ont montré que l'effet du telmisartan se maintenait pendant 24 heures, notamment pendant les 4 dernières heures de la nuit et celles qui précèdent la prise matinale suivante [7].

Dans une étude récente [8], une équipe japonaise a étudié l'efficacité du telmisartan 40 mg dans la réduction de la PA au petit matin chez 24 patients hypertendus légers à modérés, dont 7 n'étaient pas traités pour leur HTA. Les traitements en cours ont été poursuivis sauf pour les AAII (losartan 50 mg/j) qui ont été arrêtés et remplacés par le telmisartan. L'efficacité du traitement a été évaluée sur la réduction de la PA matinale et celle de la vitesse de l'onde du pouls brachial (traduisant la rigidité artérielle). Après 3 mois de traitement, le telmisartan

a réduit significativement la PA matinale (de 153/93 à 137/82 mmHg; $p < 0,001$) et la vitesse de l'onde du pouls brachial (de 1 892 cm/s à 1 672 cm/s; $p < 0,01$).

Dans une méta-analyse [9], le telmisartan 80 mg s'est révélé significativement plus efficace que le losartan 50 mg et le valsartan 80 mg dans la réduction de la PA moyenne sur 24 heures. Durant la période critique du petit matin, la réduction moyenne de la PA systolique (PAS) et diastolique (PAD) a été supérieure dans le groupe telmisartan 80 mg par rapport aux groupes losartan 50 mg et valsartan 80 mg ($p < 0,0125$).

Par rapport au losartan, une méta-analyse [10] a montré que le telmisartan permettait une meilleure réduction de la PAD lors des 6 heures qui précèdent la nouvelle prise (-6,6 vs -5,1; $p < 0,01$). De plus, cette différence a été constatée au cours de chacune des mesures horaires réalisées lors des 6 dernières heures. Par rapport au valsartan, une étude récente [11] a montré que le telmisartan permettait une plus forte baisse de la PA lors des 6 heures qui précèdent une nouvelle prise (-11/-7,6 mmHg pour le telmisartan vs -8,7/-5,8 pour le valsartan; $p = 0,02$ et $0,01$ pour la PAS et la PAD, respectivement). De plus, dans cette étude, en cas d'oubli d'une prise, le telmisartan a permis une réduction moyenne sur 24 heures de la PAS de -10,3 mmHg et de la PAD de -6,9 mmHg vs -8,7 et -5,9 mmHg dans le groupe valsartan, approchant ainsi la significativité statistique ($p = 0,06$ et $0,056$ pour la PAS et la PAD, respectivement).

Ainsi, la longue demi-vie du telmisartan favorise un meilleur contrôle tensionnel que d'autres AII, aussi bien pendant la période critique matinale qu'en cas d'oubli d'une prise. Ce dernier élément est particulièrement intéressant chez les patients faiblement compliants puisqu'ils restent partiellement protégés malgré l'oubli ou le retard d'une prise médicamenteuse. De nouvelles études comparatives devront également préciser l'effet des autres classes d'antihypertenseurs sur ce paramètre matinal.

■ QUEL EFFET AURA LA REDUCTION DE LA PA MATINALE SUR LA MORBI-MORTALITE?

Il faut maintenant déterminer si ce meilleur contrôle tensionnel, joint aux effets métaboliques favorables de ce sartan (le seul à avoir un effet agoniste partiel des récepteurs PPAR-gamma à doses thérapeutiques) aura des répercussions en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et d'atteinte des organes cibles. Les programmes ONTARGET et PROTECTION, qui comparent plusieurs antihypertenseurs de référence, dont le telmisartan, sur différentes populations d'hypertendus à risque devraient apporter des éléments de réponse à ces questions fondamentales dans les années à venir. ■

Bibliographie

1. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) : prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005.
2. ISHIKAWA J *et al.* Determinants of exaggerated difference in morning and evening blood pressure measured by self-measured blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients: Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) Study. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 958-65.
3. GILPIN EA *et al.* Subgroups of patients with circadian patterns of symptom onset in myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 66: 7-11.
4. SLOAN M *et al.* Circadian rhythmicity in stroke onset. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1992; 23: 1420-6.
5. KARIO K *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, 2003; 107: 1401-6.
6. KANEDA R *et al.* Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 1528-33.
7. BATTERSHILL AJ, SCOT LJ. Telmisartan, a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, 2006; 66: 51-83.
8. UCHIDA H *et al.* Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res*, 2004; 27: 545-50.
9. NEUTEL JM *et al.* Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens*, 2003; 5: 58-63.
10. SMITH DHG *et al.* Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit*, 2003; 8: 111-7.
11. WHITE WB *et al.* Effects of the angiotensin-II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. *Am J Hypertens*, 2004; 17: 347-53.

* PARIS.