Place des nouveaux traitements antihypertenseurs dans la stratégie thérapeutique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'hypertension artérielle peut nécessiter le recours à une nouvelle classe pharmacologique avec les inhibiteurs directs de la rénine ou à de nouvelles stratégies d'association.
Le choix repose sur le profil patient, les données des essais cliniques, mais aussi la balance bénéfice-risque qui doit tenir compte de la tolérance et du type d'effets indésirables de certaines classes.

→ **A. PATHAK**
Service de Pharmacologie Clinique
Fédération des Services
de Cardiologie
Faculté de Médecine et CHU,
TOULOUSE.

L'HTA est à l'origine de plus de 7 millions de décès dans le monde, elle constitue la première cause d'accident vasculaire cérébral. En France, plus de 10 millions de sujets sont hypertendus et l'épidémiologie nous indique que ces sujets restent insuffisamment contrôlés et l'avènement de nouveaux traitements constitue une nécessité pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Les inhibiteurs directs de la rénine : une nouvelle classe pharmacologique

L'hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) constitue un des mécanismes mis en jeu au cours de l'hypertension artérielle dont le caractère chronique est à l'origine de l'atteinte des organes cibles. Ainsi, on impute à ce mécanisme le remodelage cardiaque (hypertrophie et fibrose cardiaque) mais également la progression d'une néphropathie sous-jacente, l'atteinte des gros vaisseaux ou du tissu cérébral. Ces altérations font, entre autres, le lit de la morbi-mortalité cardiovasculaire associée à l'hypertension artérielle, elles justifient le blocage du SRAA par l'utilisation des classes pharmacologiques utilisées classiquement (bêtabloquant [BB], inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC] ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 [ARA2]).

Dans les 10 dernières années, la recherche expérimentale dans ce domaine a considérablement progressé. Ainsi, un précurseur de l'enzyme rénine, la prorénine, a pu être identifié ; ce peptide constitue un réservoir pour l'enzyme rénine. La découverte d'un récepteur membranaire capable de fixer à la fois la rénine et la prorénine souligne que ces deux peptides ont une activité propre à l'échelon tissulaire. Enfin, la rénine, grâce à ce récepteur, promeut la synthèse au contact des tissus de l'ensemble des constituants du SRAA qui, à leur tour, se fixent sur les différents récepteurs AT1 pour produire les effets attendus sur la plupart des organes cibles de l'HTA [1].

Dans ce contexte, la découverte d'un inhibiteur direct de la rénine consti-

tue une avancée majeure. Il en est de même pour l'aliskiren, tête de série de cette nouvelle classe, pour la prise en charge de l'HTA. Les études dans ce domaine montrent que l'aliskiren réduit la PA de manière dose-dépendante et que son association à un diurétique thiazidique ou à l'amlodipine potentialise l'efficacité antihypertensive. Enfin, la combinaison à un ARA2 potentialise les effets des deux molécules sur le contrôle tensionnel, eu égard aux mécanismes d'action (combinaison d'un bloqueur périphérique, ARA2, avec l'aliskiren sans augmentation de l'ARP). Non seulement cette molécule met au repos le SRAA à sa source, mais elle constitue la seule molécule bloquant le SRAA qui s'accompagne d'une réduction de l'activité rénine plasmatique. L'activité rénine plasmatique élevée constituant un facteur de risque dans l'HTA, la pharmacodynamie de l'aliskiren pourrait expliquer le bénéfice potentiel de cette classe dans l'ensemble des essais cliniques de morbi-mortalité actuellement en cours regroupés sous le nom de programme ASPIRE HIGHER. Dans les études pilotes, il ressort que l'aliskiren, combiné à la pleine dose de losartan, réduit davantage l'excrétion urinaire d'albumine chez des sujets diabétiques hypertendus que le losartan seul (étude AVOID) [2]. Chez l'insuffisant cardiaque, dans l'étude ALLAY, la réduction de BNP sous aliskiren (en association avec le traitement de référence) est un élément suggérant le potentiel cardioprotecteur de cette classe [3]. Ces données justifient la place de l'aliskiren dans la prise en charge de l'HTA comme traitement de seconde intention.

En pratique, la monothérapie séquentielle constitue une possibilité en l'absence de contrôle tensionnel efficace avec l'une des cinq classes thérapeutiques recommandée, par les Sociétés savantes. L'autre stratégie consiste à associer l'aliskiren à un traitement inefficace en cours pour potentialiser l'efficacité antihypertensive de l'une ou l'autre des classes initiées.

Nouvelle stratégie pharmacologique : l'utilisation des associations fixes

Une autre manière d'améliorer le contrôle tensionnel des hypertendus repose sur le recours aux associations. Plusieurs études ont montré que le recours aux combinaisons améliore davantage le contrôle tensionnel que la simple augmentation des doses d'une même classe, voire le recours à une stratégie de monothérapie séquentielle qui ne permet le contrôle tensionnel que chez 1 malade sur 2. De plus, la plupart des essais cliniques des dernières années (essais le plus souvent de stratégie thérapeutique avec objectif tensionnel) ont eu recours à 2, voire 3 antihypertenseurs.

L'HAS préconise de débuter par une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles (ayant l'AMM en première intention pour l'indication HTA) en cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial ou par bithérapie en deuxième intention dans un délai d'au moins 4 semaines si le contrôle tensionnel est inadéquat. Cette bithérapie peut être utilisée dans un délai plus court si la PA est ≥ 180-110 mmHg ou si la PA est de 140-179/90-109 mmHg chez des patients ayant un risque cardiovasculaire élevé.

En 2009, la mise à jour des recommandations de la Société Européenne d'HTA propose dans les combinaisons possibles l'association d'un bloqueur du SRAA (ARA2 ou IEC) à une dihydropiridine (DHP) ou à un diurétique thiazidique (DIU) dans un premier temps et la combinaison des trois classes si nécessaire. Le choix entre IEC ou ARA2 repose sur les données des essais cliniques. La survenue d'éventuels effets indésirables à type de toux peut faire choisir l'ARA2 dans les suites d'un traitement par IEC ou en monothérapie débutante d'emblée. Dans un second temps, le choix de l'une ou de l'autre des combinaisons dépend essentiellement du profil patient et doit reposer sur la population source des essais cliniques. Dans l'essai ASCOT, la combinaison IEC/DHP concerne des hypertendus à haut risque cardiovasculaire chez lesquels cette association est supérieure à une combinaison traditionnelle (BB + DIU) sur la survenue d'un critère combiné de morbi-mortalité cardiovasculaire [4]. L'essai ACCOMPLISH montre que la même combinaison IEC + DHP fait mieux que la combinaison d'un IEC et d'un DIU sur la prévention des événements cardiovasculaires toujours chez des sujets à haut risque cardiovasculaire, essentiellement coronarien. Les combinaisons n'excluent pas les BB qui conservent un intérêt dans la prise en charge des hypertendus avec cardiopathie sous-jacente.

Enfin, il est admis qu'une stratégie basée sur l'utilisation des associations réduit le risque d'effets indésirables, améliore l'adhérence et la qualité de vie des patients.

Nouveau paradigme : du générique à la trithérapie antihypertensive

L'Etat stimule les corps de santé pour s'approprier l'utilisation des génériques. Cette stratégie se base essentiellement sur des enjeux économiques. Néanmoins, il existe des spécificités pharmacologiques propres à chacun de ces médicaments, dont en premier lieu la validation dans des indications données au cours d'essais cliniques. Le recours à une seule et même molécule (par exemple le losartan) est un

	Rénine active	Activité rénine	Angiotensine 2	Peptides P Bradykinine
IEC	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↑↑↑
ARA2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔
Inhibiteur direct de la rénine	↑↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↔

Tableau I.

déni des données obtenues au cours des essais cliniques qui, à plusieurs reprises, démontrent qu'à baisse tensionnelle équivalente toutes les molécules ne se valent pas. A titre d'exemple, le ***tableau I*** montre sur le plan biologique que les bloqueurs du SRAA, au-delà de l'effet de blocage, se différencient par des effets hormonaux et qu'il est illégitime de proposer l'équivalence entre les molécules. Certes, ces médicaments génériques sont des médicaments dont le principe actif est le même que le princeps avec une bioéquivalence, mais ils ne justifient aucunement une équivalence entre des médicaments de même classe.

Autre aspect, la première trithérapie dans le domaine de l'hypertension a certes obtenu une AMM, mais sans procédure de remboursement. Ce fait constitue certainement une première dans le domaine et souligne que le chemin du développement reste complexe entre innovations et contraintes économiques.

Bibliographie

1. Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro) renin receptor : a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol*, 2008 ; 93 : 557-563.
2. Parving H, Persson HF *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2 433-246.
3. Solomon, SD, Appelbaum E *et al.* Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 2009 ; 119 : 530-537.
4. Dahlof, B, Sever PS *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 895-906.

L'auteur a déclaré bénéficier du soutien des Laboratoires Novartis, Pierre Fabre, Abbott et Servier pour ses activités de recherches expérimentales et cliniques.