

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Quoi de neuf en hypertension ?

Prévention par les antihypertenseurs : les preuves de la méta-analyse du Pr Zanchetti

La recherche pharmacologique dans le domaine du traitement de l'HTA est au point mort depuis quelques années et aucune classe pharmacologique nouvelle n'est annoncée à moyen terme. Faute de nouvelles grandes études de morbi-mortalité évaluant de nouvelles classes d'antihypertenseurs, des méta-analyses sont effectuées, incluant les essais réalisés au cours des deux dernières décennies et ayant testé les cinq classes pharmacologiques majeures. Le Pr Alberto Zanchetti, expert incontesté des essais de l'HTA depuis 30 ans, a publié en 2015 cinq méta-analyses ayant pour but de répondre à des questions de pratique quotidienne :

- Quelles complications sont prévenues par la baisse de la PA chez l'hypertendu [1] ?
- Quel objectif de PA chez l'hypertendu traité [2] ?
- Les bénéfices de la baisse de PA sont-ils dépendants du risque cardiovasculaire [3] ?
- La prévention des complications est-elle différente selon la classe pharmacologique [4, 5] ?

Les réponses à ces questions sont :

>>> Pour une baisse de 10/5 mmHg de PAS/PAD, il existe une prévention de l'insuffisance cardiaque de 46 %, de l'AVC de 37 %, de la cardiopathie ischémique de 22 %, de la mortalité car-

diovasculaire de 20 % et de la mortalité totale de 12 %.

>>> Une prévention des complications par les antihypertenseurs est observée dès le grade 1 de l'HTA (>140/90 mmHg). L'objectif de 130/80 mmHg sous traitement antihypertenseur apporte un bénéfice limité à une faible prévention supplémentaire du risque d'AVC, par comparaison à l'objectif de 140/90 mmHg.

>>> La prévention des complications est plus importante chez les hypertendus ayant un risque cardiovasculaire élevé. Cependant, la baisse de la PA étant plus difficile à obtenir, le rapport coût/bénéfice du traitement est plus élevé chez eux que chez les hypertendus ayant un risque cardiovasculaire faible ou modéré, chez lesquels la baisse de la PA est plus facile à obtenir.

>>> Par comparaison au placebo, la prévention des AVC est démontrée avec les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les IEC et les ARA2.

>>> Une prévention spécifique de l'insuffisance cardiaque est observée avec les diurétiques et les bloqueurs du SRA.

>>> Une prévention spécifique des AVC est observée avec les diurétiques et les antagonistes calciques.

>>> Une prévention spécifique des cardiopathies ischémiques est observée avec les IEC.



→ X. GIRERD

Unité de Prévention cardiovasculaire, Pôle Cœur-Métabolisme, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, PARIS.

>>> Une prévention spécifique de la mortalité totale est observée avec les antagonistes calciques.

Les méta-analyses réalisées par le Pr Alberto Zanchetti ont inclus les grandes études de morbi-mortalité utilisant des antihypertenseurs, avec l'objectif de provoquer une baisse de la pression artérielle afin d'évaluer la prévention des complications cardiovasculaires. Un enseignement important et nouveau concerne la prévention de l'insuffisance cardiaque (de – 46 %) apportée par une baisse de 10/5 mmHg de la PAS/PAD, ce qui conduit à calculer que 1 cas d'insuffisance cardiaque est prévenu lorsque 63 patients hypertendus sont traités pendant 5 années. S'il était bien connu que le traitement de l'HTA réduit les AVC (bénéfice relatif de – 37 % et 59 patients à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 AVC), cette méta-analyse indique que le nombre de patients à traiter pour éviter 1 cas d'insuffisance cardiaque est proche de celui pour éviter 1 AVC.

La deuxième contribution majeure de ce travail est d'avoir comparé les effets de prévention des classes d'antihyper-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Complication	Antihypertenseur
Insuffisance cardiaque	Diurétique Bloqueur du SRA
AVC	Diurétique Antagoniste calcique
Cardiopathie ischémique	IEC
Mortalité totale	Antagoniste calcique

TABEAU 1 : Prévention spécifique des complications de l'HTA selon la famille d'antihypertenseur. *J Hypertension*, 2015;33:1312-1341.

tenseurs les uns par rapport aux autres. Ainsi, il est maintenant démontré que les antihypertenseurs ne sont pas "tous les mêmes" en ce qui concerne leur action pour prévenir les complications cardiovasculaires. L'existence d'un pouvoir de protection au-delà de la baisse de la pression artérielle ("*beyond blood pressure reduction*") est aujourd'hui confirmée, mais il est aussi montré qu'une protection spécifique d'organe est observée selon la classe pharmacologique. La méta-analyse de Zanchetti fera sans doute date dans l'histoire de l'HTA, car elle permet de fixer, sans doute pour une très longue période, les connaissances concernant les risques liés à l'HTA et les moyens de les prévenir par les médicaments antihypertenseurs (**tableau 1**).

Quel diurétique utiliser chez l'hypertendu non contrôlé ? Les études PATHWAY donnent la réponse

Après plus de 50 ans d'utilisation dans le traitement de l'HTA, les diurétiques sont toujours présents sur les ordonnances des patients et l'étude FLAHS 2012 indique qu'un diurétique thiazidique ou que la spironolactone sont inscrits sur respectivement 35 % et 6 % des ordonnances des hypertendus traités en France métropolitaine [6]. Depuis 2011, les recommandations applicables en Grande-Bretagne proposent de débiter le traitement d'une HTA par un ARA2, un IEC, ou un antagoniste calcique, la place du diurétique thiazidique étant

réservée au stade de l'association (bi- ou trithérapie), et celle de la spironolactone au stade de la quadrithérapie.

Pour justifier ces stratégies, la *British Heart Foundation* a réalisé un programme d'essais thérapeutiques appelé PATHWAY (*Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy*). Son objectif était de comparer l'efficacité sur la baisse de la pression artérielle de l'usage des diurétiques à différentes étapes de la prise en charge de l'HTA. L'étude PATHWAY 2 [7] a comparé, chez des hypertendus non contrôlés par une trithérapie comportant bloqueur du SRA – antagoniste calcique – diurétique thiazidique, la baisse de la PA après l'ajout soit d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone 25 mg), soit d'un bêtabloquant (bisoprolol 5 mg), soit d'un alphabloquant (doxazosine 4 mg), soit d'un placebo. Le dosage de chaque traitement était doublé pour tous les sujets après 6 semaines et chaque patient recevait, de façon consécutive mais dans un ordre aléatoire, les trois traitements. La PA était mesurée en utilisant un tensiomètre électronique avec brassard au bras (WatchBP, Microlife) à la consultation (moyenne de 2 mesures) et en automesure à domicile (moyenne de 18 mesures sur 3 jours).

Évaluée en consultation, la baisse de la PAS a été de –12,8 mmHg avec l'antagoniste de l'aldostérone, de – 8,7 mmHg avec le bêtabloquant, de – 8,3 mmHg avec l'alphabloquant et de – 4,1 mmHg avec le placebo. Évaluée en automesure,

la baisse de la PAS est de – 14,4 mmHg avec l'antagoniste de l'aldostérone, de – 9,1 mmHg avec le bêtabloquant, de – 8,4 mmHg avec l'alphabloquant et de – 4,2 mmHg avec le placebo. Le doublement de la dose n'apporte pas de bénéfice pour l'alphabloquant, est marginal pour le bêtabloquant (– 1,5) et un peu plus important pour l'antagoniste de l'aldostérone (– 3,8 pour la PAS en automesure). Le contrôle de la PAS en automesure (PAS < 135 mmHg) est observé dans 57,8 % des cas avec l'antagoniste de l'aldostérone, 43,6 % avec le bêtabloquant, 41,7 % avec l'alphabloquant et 24,4 % avec le placebo. Ainsi, l'étude PATHWAY 2 confirme, avec une étude ayant une brillante méthodologie, que lorsque l'HTA n'est pas contrôlée par une trithérapie comportant bloqueur du SRA – antagoniste calcique – diurétique thiazidique, l'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone 25 mg) permet le contrôle tensionnel dans 60 % des cas. Ce résultat confirme la recommandation faite en 2014 par le consensus d'experts de la SFHTA pour la prise en charge de l'hypertension résistante [8].

L'étude PATHWAY 3 [9] a inclus des hypertendus ayant un syndrome métabolique traités par au moins un AA2/IEC mais non contrôlés. À l'inclusion, les patients étaient traités par 1,5 médicament antihypertenseur avec, en plus d'un AA2/IEC, soit un antagoniste calcique (42 %), soit un bêtabloquant (16 %). Il a été évalué, après randomisation et en double aveugle, trois moyens de renforcer la baisse de la PA avec l'ajout soit d'un diurétique épargneur de potassium (amiloride 10 mg), soit d'un diurétique thiazidique (HCTZ 25 mg), soit de leur association (amiloride 5 mg + HCTZ 12,5 mg). Le dosage de chaque traitement était doublé pour tous les sujets après 12 semaines et son efficacité évaluée à la 24^e semaine. La PA était mesurée en utilisant un tensiomètre électronique avec brassard au bras (WatchBP, Microlife) à la consultation (moyenne de 2 mesures)

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

et en automesure à domicile (moyenne de 18 mesures sur 3 jours).

En consultation à la 24^e semaine, la baisse de la PAS a été de – 16,8 mmHg (amiloride), de – 16,5 mmHg (HCTZ) et de – 20,4 mmHg (amiloride + HCTZ). En automesure, la baisse de la PAS a été de – 12,9 mmHg (amiloride), de – 12,2 mmHg (HCTZ) et de – 15,6 mmHg (amiloride + HCTZ) et 75 % de l'effet hypotenseur maximal a été observé dès la 12^e semaine. À la 24^e semaine, le contrôle de la PAS en automesure (PAS < 135 mmHg) est observé chez 61,2 % des patients ayant reçu l'ajout d'amiloride + HCTZ, chez 51,3 % de ceux ayant eu l'ajout d'amiloride et chez 48,4 % ayant eu l'ajout de HCTZ (**tableau II**). Les conséquences métaboliques de l'addition de ces diurétiques au traitement par AA2/IEC ont été particulièrement étudiées. La glycémie postprandiale à 2 h est significativement plus élevée après HCTZ par comparaison aux deux autres traitements, mais les valeurs de HbA1c ne sont pas différentes. Une augmentation de l'uricémie est notée sous HCTZ et HCTZ + amiloride, mais pas sous amiloride. Le potassium augmente sous amiloride, diminue sous HCTZ et est stable sous amiloride + HCTZ.

Ainsi, l'étude PATHWAY 2 donne des indications thérapeutiques sur le choix du diurétique chez l'hypertendu ayant un syndrome métabolique non contrôlé par un AA2 ou un IEC. Le diurétique qui présente le rapport efficacité/tolérance biologique le moins bon est l'HCTZ à la dose de 25 à 50 mg. C'est l'amiloride à la dose de 10 à 20 mg ou la combinaison amiloride (5-10 mg) + HCTZ (12,5-25 mg) qui ont l'efficacité/tolérance la meilleure. Pour un médecin ayant à sa disposition les médicaments disponibles et remboursés par la Sécurité sociale en France, l'application de cette stratégie n'est pas très aisée car l'amiloride est uniquement commercialisé à un dosage de 5 mg par comprimé, l'HCTZ est commercialisé au dosage de 25 mg

Situation clinique observée	HTA non contrôlée par un AA2 ou un IEC			HTA non contrôlée par un AA2 ou IEC + antagoniste calcique + diurétique thiazidique
	Ajout du traitement	Amiloride 10-20 mg	HCTZ 25-50 mg	Amiloride 5-10 + HCTZ 12,5-25 mg
HTA contrôlée (PAS < 135 en automesure)		51,3 %	48,4 %	61,2 %
				Spironolactone 25-50 mg
				57,8 %

TABEAU II : Usage des diurétiques dans l'HTA selon les résultats des études PATHWAY.

par comprimé et l'association disponible comporte amiloride 5 mg + HCTZ 50 mg. Il serait utile que l'amiloride soit disponible en France au dosage de 10 mg par comprimé, comme c'est le cas en Grande-Bretagne.

L'étude SPRINT démontre qu'augmenter le nombre des traitements antihypertenseurs chez les hypertendus de plus de 50 ans est bénéfique

C'est pour répondre à la question de l'objectif tensionnel à fixer chez un hypertendu non diabétique, mais avec un risque cardiovasculaire élevé, que le *National Institute of Health* (NIH) a conçu et réalisé aux États-Unis l'étude SPRINT. Le NIH avait déjà réalisé des études chez les hypertendus avec un diabète – l'étude ACCORD publiée en 2010 – et chez les hypertendus ayant fait un AVC ischémique par lacune cérébrale – l'étude SPS3 publiée en 2013. Ces deux études n'avaient pas montré de bénéfice supplémentaire à fixer l'objectif de la PAS à 120 mmHg par rapport à un objectif à 140 mmHg.

L'étude SPRINT a inclus des hypertendus âgés de plus de 50 ans (avec 25 % des sujets ayant plus de 75 ans) et a comparé les effets sur la prévention des complications cardiovasculaires du trai-

tement antihypertenseur, avec l'objectif d'une PAS à moins de 120 mmHg ou à moins de 140 mmHg. L'étude SPRINT a été interrompue après 3,2 ans de suivi du fait d'une supériorité en termes de mortalité cardiovasculaire dans le groupe ayant l'objectif à moins de 120 mmHg.

Les résultats publiés de façon très rapide par le comité des événements [9], seulement 8 semaines après l'arrêt de l'étude, ont montré que les patients inclus étaient des hypertendus traités ayant en moyenne 1,9 médicament antihypertenseur et une PAS/PAD à l'inclusion de 139,7/78,8 mmHg. Pour atteindre l'objectif de l'étude dans le groupe "traitement intensif", les investigateurs ont augmenté leur prescription d'un médicament (moyenne à 2,8 médicaments à la fin de l'étude). Il est noté que, dans le groupe "traitement intensif", les mono/bi/tri/quadrithérapies sont respectivement de 10,5 %, 30,5 %, 31,8 % et 24,3 % alors que, dans le groupe "traitement standard", la répartition est respectivement de 31,1 %, 33,3 %, 17,2 % et 6,9 %.

Le résultat principal est une diminution de l'ensemble des complications cardiovasculaires de 25 % et de la mortalité totale de 27 %. La principale complication prévenue est la survenue d'une insuffisance cardiaque, alors que la prévention des AVC n'atteint pas le seuil de la significativité par manque de puissance du fait de la faible incidence

des AVC lorsque la PAS est inférieure à 140 mmHg. Ce bénéfice est persistant chez les patients âgés de plus de 75 ans, chez les patients en prévention primaire ou secondaire, chez ceux dont la fonction rénale est altérée de façon légère à modérée, et chez ceux dont la PAS est initialement à moins de 132 mmHg.

Une expression du résultat de l'étude SPRINT est d'indiquer que l'ajout d'un médicament antihypertenseur chez des hypertendus déjà traités va permettre d'éviter un événement sur une période de 3,2 ans tous les 61 patients. Un décès sera évité tous les 90 patients traités. Sachant qu'un médecin généraliste assure le suivi d'environ 300 hypertendus par an, le bénéfice démontré par l'étude SPRINT, si la stratégie préconisée était appliquée, serait perceptible dans chaque patientèle.

En parallèle du bénéfice observé sur la prévention des complications, il est noté une augmentation des effets indésirables liés aux traitements (hypotension, insuffisance rénale, hypokaliémie, hyponatrémie). Il n'y a toutefois que moins de 5 % des patients qui ont eu un réel problème de tolérance rénale associé à cette augmentation du traitement. Une des raisons de la bonne tolérance des traitements antihypertenseurs dans SPRINT est secondaire à la sélection des hypertendus les moins graves et les moins fragiles pour satisfaire les critères d'inclusion de l'étude (les patients institutionnalisés, notamment, n'ont pas été inclus dans l'étude).

Les conséquences pratiques de l'étude SPRINT sont encore incertaines. Aux États-Unis, elle sera la justification d'une mise à jour des recommandations du JNC, qui fixeront sans doute un objectif

d'une PAS < 140 mmHg chez les hypertendus âgés de plus de 60 ans, comme c'est déjà le cas en Europe. En France, la recommandation de 2013 de la SFHTA avait proposé que l'objectif, chez tous les hypertendus, soit une PAS entre 130 et 139 mmHg. L'étude SPRINT vient donc conforter cet avis.

S'il est difficile et excessif de proposer et d'atteindre, chez tous les hypertendus traités, l'objectif d'une PAS à 120 mmHg, un message simplifié et sans doute efficace en termes de santé publique serait d'indiquer au médecin prescripteur qu'un hypertendu ayant en consultation une PAS aux alentours de 140 mmHg (ou de 135 mmHg en automesure) devrait se voir proposer une augmentation d'un médicament antihypertenseur dans sa prescription (l'usage des combinaisons fixes permettant cette adaptation sans avoir à toujours augmenter le nombre de comprimés), en particulier si le patient a plus de 50 ans et un risque cardiovasculaire estimé comme élevé. La recherche d'une hypotension et la surveillance d'une anomalie biologique (hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de la créatinine) sont indispensables afin d'assurer la bonne tolérance de cette adaptation du traitement.

Bibliographie

1. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2285-2295.
2. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2296-2304.
3. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2305-2314.
4. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*, 2015;33:195-211.
5. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*, 2015;33: 1321-1341.
6. GIRERD X, HANON O, PANNIER B *et al.* Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys. *Ann Cardiol Angeiol*, 2013;62: 210-214.
7. WILLIAMS B, MACDONALD TM, MORANT S *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015 ; published online Sept 21. Doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
8. DENOLLE T, CHAMONTIN B, DOLL G *et al.* Management of resistant hypertension. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Med*, 2014;43:1325-1331.
9. BROWN MJ, WILLIAMS B, MORANT SV *et al.* Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. Published Online October 19, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0).
10. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015 Nov. 9 [Epub ahead of print].

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