J. AMAR
Service de Médecine Interne et d'Hypertension Artérielle,
Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, CHU, Toulouse.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle a fait l'actualité du congrès de la Société Européenne de Cardiologie. Trois études de stratégie sont à mettre en exergue : EUROASPIRE III, ADVANCE et REACH OUT.

EUROASPIRE III : UNE STAGNATION DU CONTROLE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

La stratégie actuelle de prise en charge de l'hypertension artérielle est fondée sur l'augmentation progressive du traitement antihypertenseur chez les patients dont la pression artérielle de consultation est supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Présentée en hotline par D. Wood, l'étude EUROASPIRE III a largement souligné les limites de cette approche. En effet, 10 ans et 3 études transversales après, nous butons toujours sur le même pourcentage : 6 mois après un événement coronaire aigu, la moitié des patients ont une pression artérielle au-delà de 140/90 mmHg. Ce résultat contraste cruellement avec la prise en charge du LDL-cholestérol dont les progrès sont éclatants : le pourcentage de patients à l'objectif est passé de 4 % en 1995 à 53 % en 2007 (***tableau I***).

1. – Des résultats en accord avec la plupart des études de pratique

Les résultats d'EUROASPIRE III concernant l'hypertension artérielle s'inscrivent dans le droit fil des études d'observation déjà publiées. Globalement, 30 % des hypertendus traités sont à l'objectif de 140/90 mmHg et ce pourcentage décroît avec l'accumulation des facteurs de risque et l'exigence tensionnelle. Ainsi, après un accident vasculaire cérébral, 25 % des hypertendus traités sont contrôlés et seul 1 hypertendu diabétique traité sur 10 est à l'objectif de 130/80 mmHg.

2. – Pourquoi cette stagnation du contrôle de l'HTA et cette envolée du contrôle du LDL-cholestérol ?

Il y a tout d'abord l'efficacité des statines qui contraste avec l'effet limité de toutes les classes d'antihypertenseurs lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie. Au-delà, les stratégies d'utilisation des hypolipémiants et des antihypertenseurs diffèrent profondément. En effet, les deux démarches ne prennent pas en compte de la même façon le risque global dans la stratégie thérapeutique.

	EUROASPIRE I (n = 3180)	EUROASPIRE II (n = 2975)	EUROASPIRE III (n = 2392)	p
Age, ans	59	59	60	NS
Années de l'étude	1995-1996	1999-2000	2006-2007	
Tabac, %	20,3	21,2	18,2	0,64
PA élevée, %	58,1	58,3	60,9	0,79
LDL-cholestérol élevé, %	96,4	78,1	47,5	< 0,001

Tableau I : *Etude EUROASPIRE III. D'après la communication de D. Wood. ESC 2007.*

Les recommandations HTA au plan national et européen proposent de traiter tous les patients dont la pression artérielle reste supérieure à 140/90 mmHg pour amener la majorité d'entre eux en deçà de ce seuil. S'appuyant sur des études dédiées, une cible spécifique (< 130/80 mmHg) n'est proposée que pour deux catégories de patients à haut risque : les diabétiques et les insuffisants rénaux.

Les recommandations "lipides" quant à elles font dépendre du risque global le seuil d'intervention et l'objectif de LDL à atteindre. Il n'y a donc pas à proprement parler de patients "normo-LDLémique" et de patients "hyper-LDLémique". Il y a seulement des patients dont le LDL n'est pas adapté à leur niveau de risque.

Cette différence d'attitude par rapport au risque est bien entendu fondée sur un historique et des niveaux de preuve. Cependant, au regard du bénéfice démontré de la baisse tensionnelle chez les patients à risque, les résultats d'EUROASPIRE invitent à reconsidérer notre stratégie d'utilisation des antihypertenseurs.

ETUDE ADVANCE : UNE NOUVELLE STRATEGIE D'UTILISATION DES ANTIHYPERTENSEURS ?

1. – Quel est l'objectif de l'étude ADVANCE ?

Le premier intérêt de l'étude ADVANCE est d'être fondée sur un constat pertinent : la stratégie actuelle de prise en charge de l'HTA consiste à augmenter progressivement le traitement antihypertenseur en débutant par une monothérapie pour tenter de parvenir à un objectif de pression artérielle préfixé. C'est une stratégie difficile à mettre en place et à appliquer. Ce constat rejoint parfaitement les résultats de l'étude EUROASPIRE III et, au-delà, des très nombreuses enquêtes d'observation publiées sur le contrôle de l'hypertension dans les populations.

Le second mérite de l'étude ADVANCE est de tenter de dépasser ce constat et d'évaluer une autre stratégie d'utilisation des antihypertenseurs. Il s'agit dans cette étude de comparer chez des diabétiques à haut risque la stratégie traditionnelle de "titration" des hypotenseurs à une stratégie consistant à ajouter de façon systématique l'association fixe perindopril-indapamide à la stratégie traditionnelle.

2. – Résultats

Il est observé une amélioration du pronostic sur le critère primaire. Il s'agit d'un critère composite prenant en compte à la fois la micro- et la macroangiopathie. Il est aussi observé une amélioration de certains critères secondaires (au sens méthodologique) tels que la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et le pronostic rénal. En revanche, il n'est pas observé de réduction significative des accidents vasculaires cérébraux ou de la progression de la rétinopathie.

3. – Quelles sont les limites de l'étude ADVANCE ?

La première et sans doute la plus sérieuse est l'exclusion de l'étude des patients requérant un diurétique thiazidique. En effet, pour des raisons de sécurité, les concepteurs de l'étude n'ont pas souhaité voir se juxtaposer chez un même patient un thiazidique et de l'indapamide. La seconde limite, en particulier pour le cas de la France, est la faible proportion des patients (environ 6 %) recevant un ARA2 à l'inclusion. Ce pourcentage ne permet pas d'évaluer de façon fiable l'impact qu'aurait sur le pronostic, en condition réelle d'utilisation, l'usage d'une combinaison fixe perindopril-indapamide chez des patients traités par ailleurs par ARA2. Enfin, la stratégie ADVANCE vient s'ajouter – tout au moins chez l'hypertendu – à la stratégie traditionnelle de titration des antihypertenseurs : elle ne la remplace donc pas mais se propose de la compléter.

4. – Quels sont les messages à retenir de l'étude ADVANCE ?

Cet essai est le premier du genre à évaluer à large échelle une nouvelle stratégie de baisse de la pression artérielle. On peut espérer qu'il annonce d'autres essais portant sur le contrôle de l'HTA chez les patients à haut risque.

Cette étude montre que, dans les conditions de surveillance d'un essai thérapeutique, l'addition d'une association fixe perindopril-indapamide à la stratégie de contrôle de l'HTA chez des diabétiques à haut risque ne prenant pas de diurétique thiazidique ou d'ARA2 améliore le pronostic cardiovasculaire et rénal.

ADVANCE valide l'exigence thérapeutique formulée en 2005 par les recommandations de la Haute Autorité de Santé sur la prise en charge de l'hypertension artérielle où il était proposé d'obtenir chez le patient diabétique un objectif de 130/80 mmHg.

Comme toujours, l'obtention de ces bénéfices dans le monde réel dépend de notre capacité à transposer dans notre pratique la rigueur dans la conduite des soins et la sélection des malades qui sont l'apanage mais aussi la limite des essais randomisés.

EDUCATION ET INFORMATION DU PATIENT A RISQUE CARDIOVASCULAIRE : UNE VALIDATION A LARGE ECHELLE AVEC L'ETUDE REACH OUT

Associées à de nouvelles stratégies d'administration des antihypertenseurs, nous avons aussi besoin de nouvelles stratégies d'éducation et d'information de nos patients à haut risque. Cette nécessité nous est rappelée par les résultats de la très belle analyse de données d'adhérence au traitement obtenus par la méthode du pilulier électronique rapporté par le groupe de Burnier (*Eur Heart Journal,* 2007 ; 28 : 511). Dans cette étude d'observation, la moitié des 4 783 patients inclus stoppaient leur traitement antihypertenseur au cours de l'année et 80 % des patients oubliaient au moins une dose de traitement. Les oublis de traitement en fin de semaine et le soir étaient respectivement plus fréquents qu'en semaine et le matin. De fait, la mauvaise observance du traitement reste une cause majeure de résistance de l'hypertension artérielle.

Il est possible de dépasser ce constat. L'étude REACH OUT rapportée par Benner (*Eur Heart Journal,* 2007 ; 28 : 264) nous le démontre. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, internationale, destinée à tester chez des hypertendus en prévention primaire et ayant un risque cardiovasculaire à 10 ans ≥ 10 % l'impact sur le niveau de risque d'une stratégie offensive d'éducation comparée à une stratégie traditionnelle. Après 6 mois, une réduction significative du risque à 10 ans et de la pression artérielle (de 157/83 à 138/85 mmHg dans le groupe intervention vs 159/94 à 144/87 mmHg dans le bras contrôle) est obtenue. Cette étude démontre pour la première fois à très large échelle et de façon scientifiquement rigoureuse l'impact d'une politique d'éducation et d'information sur le niveau de risque global. Il reste maintenant à la mettre en œuvre et à en maintenir le bénéfice sur la durée.

D'AUTRES COMMUNICATIONS SUR LE THEME DE L'HTA MERITENT BIEN ENTENDU AUSSI D'ETRE RAPPORTEES

1. – Hypertension artérielle et dyslipidémie

De nombreux experts doutent de la réalité du syndrome métabolique. Différentes communications ont cependant illustré les connexions existant entre la pression artérielle et la dyslipidémie.

Duprez *et al*. (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 697-8) ont montré qu'un taux de cholestérol élevé était associé à une augmentation excessive de la pression artérielle à l'effort. Cette relation serait le résultat de la dysfonction endothéliale induite par l'hypercholestérolémie. Sanchez Mendoza *et al*. (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 243) ont montré dans un modèle d'hypertension chez le rat l'impact du clofibrate, un hypolipémiant agoniste PPAR alpha, sur la pression artérielle. Cet impact tensionnel serait lié à un effet sur le stress oxydant. L'étude prospective ATTICA (Stefanadis *et al*. *European Heart Journal*, 2007 ; 28 : 512) a montré que deux composants du syndrome métabolique – l'index de masse corporelle et l'augmentation de la CRP – étaient prédictifs du développement de l'hypertension artérielle. Enfin, une étude prospective menée au Japon (Tanaka *et al*. *European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 511-2) suggère à cet égard que le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les sujets pré-hypertendus ayant une CRP augmentée est identique à celui des hypertendus.

2. – Antihypertenseurs et fibrillation auriculaire

Galzerano *et al*. (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 243) montrent dans un essai randomisé que le carvédilol est moins efficace que le telmisartan pour prévenir les récidives de FA chez des hypertendus. Elargissant le message, le groupe de Lechat (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 870-1) suggère dans une méta-analyse incluant les données de 36 748 patients que les bêtabloquants sont globalement moins efficaces que l'ensemble des autres classes pour prévenir la récidive de la FA !

3. – Hypertension artérielle masquée

Matangi *et al*. (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 705), dans une vaste enquête observationnelle canadienne, ont tenté d'établir la prévalence de l'HTA masquée : parmi les normotendus, elle serait de 7 %, et parmi les hypertendus traités, elle s'établirait aux environs de 10 %. Ces pourcentages constituent une estimation du problème que pose le diagnostic de cette entité dont on sait depuis l'étude SHEAF qu'elle est associée à un pronostic voisin de celui des hypertensions non contrôlées.

4. – Une nouvelle classe d'antihypertenseurs : les inhibiteurs de la rénine

Nous aurons prochainement à notre disposition une nouvelle classe d'antihypertenseurs : les inhibiteurs directs de la rénine. L'aliskiren qui en est le chef de file et pour le moment l'unique représentant a fait l'objet de plusieurs communications dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension artérielle. Nous citerons l'essai randomisé rapportée par Jordan *et al*. (*European Heart Journal,* 2007 ; 28 : 868) conduit chez

560 patients hypertendus obèses résistants à une monothérapie par hydrochlorothiazide. Dans cette population, il n'a pas été observé aux posologies testées de différence significative de baisse de la pression artérielle chez les patients recevant les combinaisons aliskiren + hydrochlorothiazide, irbesartan + hydrochlorothiazide et amlopidine + hydrochlorothiazide, suggérant une efficacité voisine.

5. – Chocolat, pression humérale et pression aortique

Nous terminerons cette brève revue par une note parfumée. Le groupe de Stefanadis (*European Heart Journal*, 2007 ; 28 : 869) a évalué, dans le cadre d'une étude d'observation, l'impact du chocolat noir sur la pression centrale chez 159 adultes en bonne santé apparente. Une relation dose/effet a été observée entre la consommation de chocolat (à partir de 10 g/j) et la baisse de la pression pulsée aortique, sans effet décelable sur la pression humérale. Ce résultat est en accord avec l'étude randomisée récemment parue dans le *JAMA* établissant là aussi une réduction de la pression artérielle ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale chez les patients tirés au sort dans le bras chocolat (Taubert *et al*. *JAMA*, 2007 ; 298 : 49-60).

CONCLUSION

Trois messages clés nous paraissent importants à retenir des communications présentées lors du congrès ESC 2007 sur le thème de l'HTA.

Avec la stratégie actuelle d'utilisation des hypotenseurs, trop peu de nos patients parviennent au contrôle des chiffres de pression artérielle. L'étude EUROASPIRE montre qu'en 10 ans la qualité du contrôle de la pression artérielle n'a pas progressé en Europe chez les patients à haut risque.

C'est une perte de chances. Comme le répètent sans se lasser les recommandations et comme l'a confirmé l'étude ADVANCE, le bénéfice du traitement antihypertenseur dépend avant tout de la baisse de la pression artérielle.

Nous avons besoin de nouveaux médicaments mais aussi de nouvelles stratégies pour mettre en œuvre et expliquer à nos patients le traitement de l'HTA. Les études présentées au cours de ce congrès pourraient contribuer à nous faire avancer dans cette voie. ■