

## QUE REPRÉSENTE L'INTRODUCTION DE LA KÉTANSÉRINE POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

G. RORIVE<sup>(1)</sup>, P. G. CARLIER<sup>(2)</sup>, J. M. KRZESINSKI<sup>(3)</sup>

### Résumé

*La kétansérine est un nouvel antihypertenseur doté d'un pouvoir d'inhibition spécifique des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de la sérotonine. Son efficacité antihypertensive est analogue à celle des diurétiques et des bêtabloquants; mais, sur le plan théorique, la molécule est en plus dotée de propriétés antiagrégantes plaquettaires et d'un effet sur la microcirculation qui pourrait en faire l'antihypertenseur de choix chez un patient âgé ou à haut risque vasculaire. Des effets sur l'espace QT ont cependant été observés dont l'importance clinique doit être précisée avant de pouvoir définir l'avenir de la molécule dans nos schémas de traitement de l'hypertension artérielle.*

Il est difficile, peut-être même impossible et très certainement dangereux, de vouloir définir la place que prendra une nouvelle drogue dans nos schémas thérapeutiques de l'hypertension artérielle, avant qu'une expérience clinique importante n'ait été cumulée. En effet, après plus de 20 ans d'une utilisation très large des diurétiques, leur place exacte dans le traitement de l'hypertension légère à modérée fait toujours l'objet de débats passionnés; il en est de même pour des drogues introduites plus récemment, comme par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans un numéro récent de « Hypertension », l'éditorial écrit par Zusman (1986) présente les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme l'antihypertenseur idéal, à utiliser en premier choix, en monothérapie. Dans le même numéro, à la fin du journal, un comité d'experts réunis par l'Organisation mondiale de la Santé et la Société internationale d'Hypertension artérielle, publient leurs règles de conduite concernant le diagnostic, le suivi et le traitement de l'hypertension modérée; ce groupe d'experts déclare que les antihypertenseurs à utiliser en première ligne en monothérapie restent toujours les diurétiques et les bêtabloquants. Les drogues les plus récentes sont réservées aux échecs ou aux contre-indications des drogues plus classiques. S'il reste aussi difficile de définir la place dans notre arsenal thérapeutique de drogues utilisées de longue date, il nous paraît périlleux d'essayer de prédire à ce stade quel sera la place d'une drogue avec un mode d'action aussi original que la kétansérine même si l'expérience cumulée est déjà très importante et si plusieurs centaines de publications, dont la plupart proviennent de groupes très réputés, ont discuté le mode d'action aussi bien que l'expérience clinique acquise.

Au lieu de discuter, stérilement peut-être, la place de la kétansérine dans nos schémas thérapeutiques, il est, à nos yeux, plus utile d'examiner dans quelle mesure cette drogue remplit les critères de l'hypotenseur idéal et, de cette manière, de déterminer si effectivement la kétansérine représente un progrès dans le traitement d'une affection aussi bénigne que l'hypertension artérielle légère ou modérée (tableau I).

TABLEAU I. L'antihypertenseur idéal.

1. Efficace chez la majorité des sujets hypertendus
2. Actif par voie orale
3. Longue durée d'action – une prise par jour
4. Pas d'hypotension orthostatique
5. Pas de diminution du débit cardiaque
6. Pas d'échappement à l'effet thérapeutique
7. Pas de rétention sodée
8. Incidence faible d'effets secondaires, toxiques ou pharmacologiques
9. Compatible en association avec la plupart des drogues utilisées en pathologie cardio-vasculaire
10. Propriétés additionnelles intéressantes

<sup>(1)</sup> Maître de Recherches FNRS, <sup>(2)</sup> Chercheur qualifié FNRS, <sup>(3)</sup> Assistant, Université de Liège, Institut de Médecine, Secteur de Néphrologie-Hypertension artérielle.

### 1. Efficace chez la majorité des sujets hypertendus.

L'effet de la kétansérine sur la pression artérielle de sujets hypertendus a été bien démontré. La molécule est efficace chez un pourcentage important de patients. En moyenne, cependant, ce pourcentage ne dépasse pas les 50 ou 60 % observés avec les diurétiques et les bêtabloquants, quoique chez les sujets de plus de 65 ans, un pourcentage de réponse favorable aussi élevé que 80 % ait été observé (Hedner et coll., 1985; Rosendorff et Murray, 1987; Staessen et coll., 1985).

La kétansérine, cependant, n'abaisse pas la pression artérielle de tous les sujets hypertendus, pas plus que les autres drogues disponibles, comme on pourrait l'espérer de l'antihypertenseur idéal. Par ailleurs, dans l'état actuel de nos connaissances, il reste difficile de prédire la réponse d'un patient traité par kétansérine et dès lors de sélectionner les patients à traiter en priorité au moyen de cette drogue. En dehors du critère âge, le caractère prédictif d'autres paramètres tels que l'activité rénine plasmatique, le taux des catécholamines, la balance sodée, n'a pas encore été étudié en détail.

### 2. Efficace par voie orale.

De multiples études contre placebo ont démontré que la kétansérine administrée par voie orale à la dose de 2 fois 20 ou 2 fois 40 mg, diminue la pression artérielle. Son mode d'action paraît cependant différent selon que la drogue est administrée *per os* ou par voie intraveineuse.

En administration aiguë, chez le patient hypertendu, une injection de 10 mg entraîne un effet hypotenseur rapide, atteignant son efficacité maximale en 5 minutes. La durée de l'effet hypotenseur se révèle très variable allant de quelques minutes à quelques heures (Shalekamp et coll., 1986). Cet effet hypotenseur est associé à une augmentation du débit cardiaque et à une diminution marquée des résistances vasculaires. L'effet vasodilatateur semble particulièrement important au niveau rénal. Au point de vue hormonal, cet effet hypotenseur aigu s'accompagne d'une augmentation du taux plasmatique de la noradrénaline et de l'activité rénine plasmatique, ainsi qu'on l'observe classiquement avec un vasodilatateur; par contre, de manière assez étonnante, la concentration de l'aldostérone dans le plasma diminue, peut-être en raison d'un effet direct de la kétansérine sur les surrénales.

Cet effet hypotenseur aigu a été utilisé dans les urgences hypertensives, mais l'effet de la kétansérine administrée par voie intraveineuse s'est révélé très variable, ne normalisant la pression artérielle que chez environ 50 % des patients. Pour ces raisons, la kétansérine ne paraît pas être la drogue de choix dans ces situations exceptionnelles quoique des résultats encourageants aient été rapportés dans le traitement de l'éclampsie, et dans les hypertensions aiguës observées après circulation extracorporelle.

Contrairement à ce qui est observé après administration intraveineuse, l'effet hypotenseur de la kétansérine prise par voie orale est très progressif. L'effet maximal ne s'observe qu'après plusieurs semaines, 3 mois dans l'étude en médecine générale effectuée en Belgique (Staessen et coll., 1985). Cette différence dans la rapidité et l'intensité de la réponse selon la voie d'administration suggère que le mode d'action pourrait être différent, l'effet alphabloquant paraissant prédominant en administration aiguë.

On peut se demander si le caractère extraordinairement progressif de la réponse par voie orale constitue un avantage en augmentant la tolérance du patient au traitement, ou un inconvénient pour le praticien qui doit attendre, avant de décider s'il doit augmenter la posologie, ou associer une autre drogue antihypertensive.

### 3. Longue durée d'action, une prise par jour.

En administration chronique, l'effet hypotenseur de la kétansérine dure une douzaine d'heures. Le médicament doit donc être administré deux fois par jour. Par ailleurs, la courbe décrivant la relation dose-effet est très plate : une réponse maximale est déjà observée avec une posologie de 20 mg 2 fois par jour. Une posologie supérieure à 40 mg 2 fois par jour entraîne une augmentation très importante de l'incidence des effets secondaires, provoquant l'abandon du traitement par plus de 25 % des patients (Hedner et coll., 1985).

#### 4. Pas d'hypotension orthostatique.

Par voie orale, en administration chronique, l'effet hypotenseur de la kétansérine n'entraîne pas d'hypotension orthostatique. Au contraire même, l'effet hypotenseur est peut-être moindre en position debout.

#### 5. Pas de diminution du débit cardiaque.

La kétansérine ne diminue pas le débit cardiaque, mais l'effet vasodilatateur semble moins prononcé en administration chronique qu'en administration aiguë (Fagard et coll., 1984).

#### 6. Pas d'échappement à l'effet thérapeutique. 7. Pas de rétention hydrosodée.

La perte progressive de l'effet thérapeutique observée avec des hypotenseurs tels que la guanéthidine, l'alpha-méthyl-dopa et la clonidine, est généralement associée à une rétention hydrosodée imposant l'association avec les diurétiques. L'expérience concernant l'utilisation à long terme de la kétansérine reste peu importante. Dans quelques études cependant, certains patients ont été traités pendant des périodes allant jusqu'à 24 mois, sans aucune diminution décelable de l'effet thérapeutique (Hedner et coll., 1985). A la phase initiale du traitement, De Leeuw et Birkenhager (1985) ont démontré une accumulation de sodium s'élevant à environ 100 mM. Dans l'étude belge, Staessen et coll. (1987) observent également une prise de poids précoce d'environ 0,5 kg et ce durant les deux premières semaines de traitement. Après cette prise initiale, le poids reste stable durant les 3 premiers mois de l'étude. Quoique faible, cette prise de poids pourrait avoir une importance pratique. En effet, dans cette même étude, une corrélation négative faible mais significative est observée entre les variations pondérales et les variations de la pression artérielle. La réponse hypotensive est plus importante chez les patients qui perdent du poids.

#### 8. Incidence faible d'effets secondaires toxi-allergiques ou métaboliques.

Les grandes études épidémiologiques consacrées au traitement de l'hypertension légère ou modérée, présentation clinique la plus fréquente, n'ont démontré qu'un bénéfice limité lié à la correction de la pression artérielle. Dès lors, une évaluation précise des effets secondaires subjectifs, autant que métaboliques ou toxiques, s'avère indispensable dans le choix du traitement. En effet, à ce jour, la plupart des drogues antihypertensives utilisées en chronique, se sont révélées avoir sensiblement le même effet sur la pression artérielle et aucune n'a fait preuve d'une efficacité plus grande dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire. Le bénéfice thérapeutique doit donc s'évaluer sur la base du rapport entre l'effet antihypertenseur et l'incidence et la sévérité des effets secondaires.

La plupart des travaux publiés à ce jour confirment que la kétansérine est bien tolérée. Les effets secondaires subjectifs sont rares aux posologies usuelles. Par rapport aux plaintes observées sous placebo, on ne relève qu'une augmentation significative, quoique très modérée des vertiges et de la sécheresse de bouche. Les données les plus récentes de l'étude multicentrique belge montrent que l'incidence de ces effets secondaires varie en fonction de la durée du traitement. Durant le premier mois, les patients signalent des œdèmes et une prise de poids, tandis que plus tard, on notera principalement de la fatigue et des vertiges (Staessen et coll., 1987). Par ailleurs, et cela est très important, aucune anomalie biochimique n'a été rapportée et on peut probablement considérer comme acquis que la kétansérine n'interfère pas avec la fonction rénale ou hépatique, pas plus qu'avec le métabolisme des lipides ou des glucides.

Le principal souci du monde médical et de la Société Janssen est constitué par l'influence de la kétansérine sur l'espace QTc. En effet, *in vitro*, la kétansérine allonge le potentiel d'action au niveau du myocarde isolé de cobaye (Samon et coll., 1985). Chez l'homme, une analyse de l'électrocardiogramme de 162 patients traités en chronique par kétansérine dans le cadre de diverses études, démontre, en moyenne, un allongement de l'espace QTc de l'ordre de 16 msec, avec cependant une variabilité importante d'un patient à l'autre (Singh et

coll., 1987). A ce jour, 7 exemples de tachycardie ventriculaire ont été rapportés, en particulier par les auteurs argentins, chez des patients recevant outre la kétansérine, soit des diurétiques, soit des drogues antiarythmiques. Récemment, le Comité de surveillance de l'étude PACK (Prevention of atherosclerotic complications with ketanserin) a décidé de suspendre l'administration de kétansérine chez les malades recevant des diurétiques, en raison d'une tendance à une mortalité cardio-vasculaire accrue chez les patients traités par cette association.

L'hypokaliémie pourrait être un facteur important dans la pathogénie de cet effet secondaire; dès lors, et jusqu'à ce que nous disposions des résultats détaillés de l'étude PACK, l'utilisation simultanée de la kétansérine et de diurétiques doit être exclue. La cause exacte de ces troubles rythmiques reste à définir. Nous ignorons s'ils sont liés au mode d'action de la molécule ou à sa nature chimique. Il paraît dès lors prudent d'éviter l'association de la kétansérine avec d'autres drogues susceptibles d'allonger l'espace QT, de ne pas administrer la kétansérine à des patients présentant une bradycardie importante (inférieure à 55 min) ou un bloc auriculo-ventriculaire complet.

#### 9. *Compatible en association avec la plupart des drogues utilisées en pathologie cardio-vasculaire.*

En ce qui concerne l'effet hypotenseur, la kétansérine a été évaluée en association avec les diurétiques et les bêtabloquants et les effets de ces différentes drogues paraissent s'additionner. Nous ne disposons actuellement que de peu de résultats concernant l'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs de flux calciques. Par contre, l'association aux alphabloquants ne semble pas entraîner de réponse antihypertensive supplémentaire, quoique ce dernier point reste discuté.

Rappelons le risque potentiel d'administrer la kétansérine à des patients présentant une hypokaliémie, ou recevant d'autres drogues susceptibles d'allonger l'espace QT, tels les antiarythmiques de classe Ia, Ic et III. Par contre, l'utilisation de la kétansérine n'est pas contre-indiquée chez les patients diabétiques, asthmatiques, souffrant d'asystolie, d'insuffisance rénale ou d'une atteinte vasculaire périphérique, pathologies fréquemment associées à l'hypertension artérielle chez le sujet âgé.

#### 10. *Propriétés additionnelles intéressantes.*

Le peu d'effet du traitement antihypertenseur sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires a suscité la recherche de molécules qui, en plus de leur effet sur la pression artérielle, auraient une influence bénéfique sur la pathologie vasculaire.

Théoriquement, la kétansérine est dotée de certaines propriétés intéressantes. Non seulement, elle n'entraîne pas d'hyperlipémie comme les diurétiques, mais certaines études suggèrent même une diminution du cholestérol total ou une augmentation discrète du cholestérol HDL (Lijnen et coll., 1987). Ces observations, qui ne sont pas sans rappeler celles faites au cours du traitement par prazosine, demandent cependant confirmation.

Par ailleurs, on sait que la sérotonine est un puissant vasoconstricteur des artères dont l'endothélium est détruit, telles par exemple, les artères présentant des lésions d'athérosclérose. Théoriquement, la kétansérine pourrait donc avoir un intérêt particulier chez les patients présentant des lésions vasculaires périphériques. On sait cependant que les lésions d'athérosclérose siègent généralement au niveau des artères de grand et de moyen calibres, alors que les résistances vasculaires sont le fait des artéioles de 150  $\mu$  de diamètre où des lésions d'athérosclérose ne sont jamais observées.

La sérotonine est libérée dans l'organisme lors de l'activation plaquettaire; elle active à son tour l'agrégation plaquettaire. Des antagonistes de la sérotonine, telle la kétansérine, sont donc susceptibles d'inhiber l'agrégation plaquettaire. En ce qui concerne la kétansérine, cet effet a été démontré mais son importance clinique reste à établir (De Clerck et Xhonneux, 1985).

La kétansérine influence également la plasticité des globules rouges et de cette manière, diminue la viscosité sanguine (Zannod et coll., 1985).

Par ailleurs, Thulesius et coll. (1987), dans une population de patients atteints de claudication intermittente, ont observé une diminution de la mortalité cardio-vasculaire dans le groupe recevant la kétansérine. Ces différentes données ont justifié la réalisation du programme PACK. Cette importante étude multicentrique internationale devrait permettre de vérifier si les avantages théoriques incontestables de la kétansérine, ont une traduction clinique et si la kétansérine est effectivement susceptible de modifier la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires, en particulier au sein de populations à haut risque, sujets âgés ou patients porteurs de lésions vasculaires. Si cet espoir se vérifie, la kétansérine répondrait ainsi à la demande du Pr. Tarazi, qui suggérait la recherche de drogues susceptibles, en plus de leur effet antihypertenseur, d'influencer directement le devenir des complications cardiaques et vasculaires de l'hypertension.

## Conclusion

Sur le plan théorique, la kétansérine est effectivement dotée de beaucoup de propriétés attendues d'un antihypertenseur idéal. Son profil d'activité pourrait même en faire l'hypotenseur idéal chez le sujet âgé. Avant de définir la place de la kétansérine dans notre schéma thérapeutique et de la situer vis-à-vis des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, il est indispensable de disposer d'une évaluation rigoureuse de l'incidence et de la sévérité des effets secondaires, en particulier de l'effet arythmogène éventuel. Il faut aussi rechercher quels bénéfices apportent au patient, les propriétés additionnelles que confère à la kétansérine son mode d'action original sur les récepteurs de la sérotonine. Ce n'est qu'à ce stade qu'on pourra définir en toute sécurité le rapport bénéfice-effets secondaires qui conditionne le devenir de la molécule et sa place dans nos schémas thérapeutiques.

## Bibliographie

- DE CLERCK, F., XHONNEUX, B. — Continuous inhibition of platelet 52 serotonergic receptors during chronic administration of ketanserin in humans. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 523-525.
- DE LEEUW, P. W., BIRKENHAGER, X. H. — Chronic effects of serotonin inhibition in hypertensive patients: haemodynamic and humoral findings. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7 (suppl. 7), S137-S139.
- FAGARD, R., FIOCCHI, R., LIJNEN, P., STAESSEN, J., MOEMANN, E., DE SCHAEPRUYVER, A., AMERY, A. — Haemodynamic and humoral responses to chronic ketanserin treatment in essential hypertension. *Brit. Heart J.*, 1984, 51, 149-156.
- HEDNER, T., PERSON, B., BERGLUND, G. — A comparative and long term evaluation of ketanserin in the treatment of essential hypertension. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7 (suppl. 7), S148-S153.
- LIJNEN, P., FAGARD, R., STAESSEN, J., BLATON, V., HALLIEZ, P., RORIVE, G., AMERY, A. — *Plasma cholesterol during ketanserin and propranolol administration in hypertensive patients*. In manuscript, 1987.
- ROSENDORFF, C., MURRAY, G. D. — Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension: only ketanserin's hypotensive effect is age related. *J. Hypertens.*, 1987, in press.
- SAMON, S., THADRAYEN, F., OPIE, L. H. — Serotonin and the heart: effect of ketanserin on myocardial function, heart rate and arrhythmias. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7, S70-S75.
- SHALEKAMP, M., WAITTIEZ, A., WENTONG, G., VAN DEN MEIRACKER, A., MAN INT VELD, A. — Ketanserin: haemodynamic effects and mechanism of action. *J. Hypertens.*, 1986, 4 (suppl. 1), S7-S12.
- SINGH, B. M., NADEMANCE, O. K., SYMOENS, J., JANSSENS, M. — *Ketanserin and Q1c prolongation*. Submitted for publication, 1987.
- STAESSEN, J., FAGARD, R., FIOCCHI, R., LIJNEN, P., RORIVE, G., AMERY, A. — Double-blind comparison of ketanserin with propranolol in hypertensive patients. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7 (suppl. 7), S140-S147.
- STAESSEN, J., FAGARD, R., LIJNEN, P., RORIVE, G., AMERY, A. — *Double-blind comparison of ketanserin with propranolol in hypertensive patients: a report based on three months follow-up in general practice*. In press, 1987.
- TARAZI, R. C. — The second step in « stepped care »: addition or substitution? *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7 (suppl. 1), S121-S125.
- THULESIUS, O., LUNDEVALL, J., KRAESE, A., STRONDEN, E., HALLBACK, T., BRUNES, L. — Ketanserin in intermittent claudication: effect on walking distance, blood pressure and cardiovascular complications. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1987 (in press).
- WHO-ISH. — Guidelines for the treatment of mild hypertension: memorandum from the WHO-ISH. *Hypertension*, 1986, 8, 957-961.
- ZANNOD, F., VOISIN, P. H., POINTEL, J. B., SCHMITT, C., FREITAY, B., STOLTZ, J. F. — Effects of ketanserin on platelet function and red cell filterability in hypertension and peripheral vascular disease. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7, S32-S34.
- ZUSMAN, R. M. — Alternatives to traditional antihypertensive therapy. *Hypertension*, 1986, 8, 837-842.

\*

\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D<sup>r</sup> G. Rorive, Service de Néphrologie, CHU, B35, Sart Tilman, 4000 Liège.