

# Inhibiteur calcique + inhibiteur du système rénine-angiotensine : l'avenir du traitement de l'hypertension artérielle ?

Les directives en vigueur laissent une grande liberté au prescripteur tant pour le choix de l'attitude initiale, monothérapie ou bithérapie, que pour la sélection des molécules antihypertensives les plus aptes à engendrer le contrôle tensionnel et la protection cardiovasculaire qui y est associée.

Le Pr Jean-Marie Krzesinski s'est récemment attaché à éclairer ce sujet en reprenant les données de quelques études qui permettent de s'orienter vers ce qui semble être le bon choix.

## Monothérapie initiale ou bithérapie à faible dose d'emblée ?

En cas d'HTA légère à modérée non compliquée, c'est-à-dire sans atteinte clinique des organes cibles et sans facteurs de risque associés, l'essentiel en matière de protection cardiovasculaire est la normalisation de la pression artérielle, en commençant d'abord par les règles hygiéno-diététiques puis, si elles ne suffisent pas, en prescrivant un traitement antihypertenseur ayant fait la preuve de son aptitude à diminuer la morbidité.

Le choix se fera en fonction de l'histoire et des caractéristiques du patient mais il est désormais bien établi que l'obtention de la protection cardiovasculaire est bien plus liée à l'abaissement de la pression qu'à la prescription de tel ou tel type de traitement antihypertenseur.

Monothérapie ou bithérapie sont deux options parfaitement défendables, à condition de se souve-

nir que, même en cas d'HTA légère, il sera très souvent nécessaire de recourir à une association antihypertensive pour obtenir le contrôle tensionnel. Cela a été particulièrement bien mis en évidence il y a bien longtemps dans l'étude HOT (*L Hansson et al. Lancet 1998 ; 351 : 1755-62*), menée chez des hypertendus légers, où il a fallu recourir dans 3 cas sur 4 à une association pour ramener la systolique à 140 mmHg.

En apparence plus complexe, le problème s'avère en réalité plus simple face à un hypertendu présentant un risque cardiovasculaire élevé, pour autant que l'on ait en tête le scénario le plus prévisible.

Dans un contexte d'une HTA de grade 2 (>160/100 mmHg), de haut risque cardiovasculaire, de diabète et d'insuffisance rénale chronique, les recommandations 2009 de l'European Society of Hypertension (*G Mancia et al. J Hypertens. 2009 ; 27 : 2121-58*) stipulent que viser une PA plus basse que 140/90 mmHg est probablement sage et approprié. Pour parvenir en-deçà de 140/90 mmHg, on peut certes commen-

cer par une monothérapie, mais il est alors pratiquement certain que la cible tensionnelle fixée ne sera pas atteinte, obligeant :

- soit à augmenter les doses, ce qui expose à un risque accru d'effet secondaire,
- soit à ajouter un antihypertenseur d'une classe différente, ce qui amène à une bithérapie de deuxième intention.

Il semble donc plus logique de privilégier d'emblée une bithérapie à faible dose.

Cette opinion en faveur d'une bithérapie d'emblée vient d'être encore renforcée avec la publication toute récente des résultats de l'étude ACCELERATE (*MJ Brown et al. Lancet 2011 ; 377 : 312-20*).

Cette étude randomisée portant sur quelque 1.250 sujets hypertendus a comparé en double aveugle l'association aliskiren/amlodipine à chacun des deux composants pris isolément. Les résultats montrent que la combinaison permet d'atteindre le contrôle tensionnel plus vite et chez un pourcentage plus élevé d'hypertendus.

Auteur : Dr Jean-Claude Lemaire, d'après une communication orale lors de la 4<sup>ème</sup> réunion internationale de la Société Française d'Hypertension Artérielle (Paris, 16-17 décembre 2010).

## 2005 : supériorité de l'association perindopril/amlopidine sur aténolol/thiazide

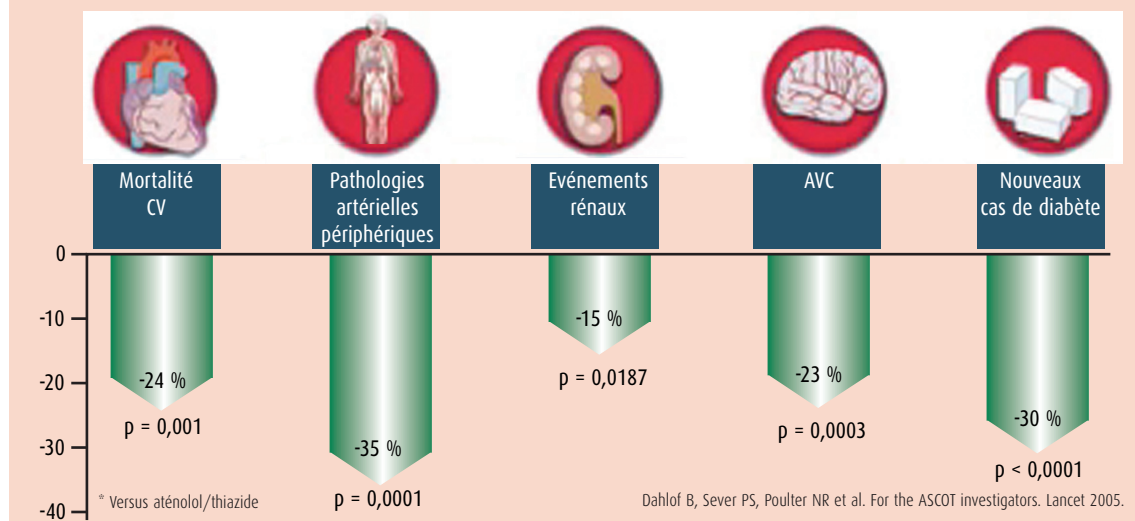


Figure 1.

### Toutes les associations d'anti-hypertenseurs confèrent-elles les mêmes bénéfiques en termes de protection cardiovasculaire ?

Si, en théorie, rien n'empêche d'associer n'importe quel anti-hypertenseur à n'importe quel autre anti-hypertenseur d'une classe différente (cf. le diamant des anciennes recommandations européennes), les recommandations européennes 2009 ont mis en exergue les associations qui

paraissent les plus logiques, à savoir :

- la combinaison d'un  $\beta$ -bloquant avec un inhibiteur calcique ou un diurétique ; se souvenir toutefois que les  $\beta$ -bloquants ont des effets métaboliques néfastes et des effets secondaires qui gênent souvent leur utilisation au long cours et, par ailleurs, qu'ils semblent offrir une moindre protection cardiovasculaire que les autres classes médicamenteuses ;

- la combinaison d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (ISRA = IEC, sartan, inhibiteur de la rénine) avec un inhibiteur calcique ou éventuellement avec un diurétique ; cette dernière combinaison permet tout à la fois une potentialisation des effets anti-hypertenseurs et un contrebalancement des effets inverses des deux classes thérapeutiques sur le métabolisme du potassium.

Dans ces dernières recommandations, la préférence est plutôt en

TABLEAU 1

### PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DE ASCOT ET ACCOMPLISH

	ASCOT 2005	ACCOMPLISH 2008
Age / IMC (% hommes)	63 ans / 29 kg/m <sup>2</sup> (81 %)	68 ans / 31 kg/m <sup>2</sup> (60 %)
Diabète / coronaropathie	24 % / 14 %	60 % / 55 %
HTA type (% traitée)	Surtout systolique (81 %)	Systolique seule (97 %)
PA initiale / finale	164/95 / 138/80 mmHg	145/80 / 132/74 mmHg

faveur du double blocage portant à la fois sur le SRA et sur les canaux calciques, ce qui combine potentialisation des effets anti-hypertenseurs et limitation des effets secondaires puisque la vasodilatation uniquement artériolaire des inhibiteurs calciques à l'origine des œdèmes est alors hémodynamiquement compensée par la vasodilatation des ISRA qui s'exerce également sur le versant veineux.

### Au-delà des considérations théoriques

Deux grandes études cliniques ont permis d'apprécier les mérites réciproques des principales bithérapies :

- l'étude ASCOT, comparant inhibiteur calcique + IEC (amlodipine + perindopril) et  $\beta$ -bloquant + diurétique (aténolol + bendrofluméthiazide) chez des hypertendus avec facteurs de risque cardiovasculaires associés,
- l'étude ACCOMPLISH, comparant IEC + inhibiteur calcique (bénazépril + amlodipine) et IEC + diurétique (bénazépril + hydrochlorothiazide) chez des hypertendus avec facteurs de risque cardiovasculaires associés et/ou avec des antécédents d'atteinte cardiovasculaire.

Le tableau 1 reprend les principales caractéristiques des populations de ces deux études.

L'étude ASCOT (*B Dahlöf et al. Lancet 2005 ; 366 : 895-906*) a montré la supériorité de l'association IEC/inhibiteur calcique par rapport à l'association  $\beta$ -bloquant/diurétique sur de très nombreux critères repris dans la figure 1.

<b>Critère principal composite :</b> Décès et événements cardiovasculaires	0,80 (0,72 – 0,90) p < 0,001
<b>Composants du critère principal :</b>	
Décès cardiovasculaires	0,80 (0,62 – 1,03)
Infarctus mortels ou non	0,78 (0,62 – 0,99)
AVC mortels ou non	0,84 (0,65 – 1,08)
Hospitalisation pour angor instable	0,75 (0,50 – 1,10)
Revascularisation coronaire	0,86 (0,74 – 1,00)
Arrêt cardiaque récupéré	1,75 (0,73 – 4,17)

Parmi les hypothèses avancées pour expliquer la supériorité de l'association IEC/inhibiteur calcique on retient :

- le meilleur contrôle tensionnel périphérique ( $\Delta$  de - 2 mmHg),
- le meilleur contrôle de la pression centrale aortique (étude CAFE,  $\Delta$  de - 4,3 mmHg),
- la moindre variabilité tensionnelle entre les visites (*Rotwell, Lancet 2010*),
- le degré moindre de dysfonction endothéliale,
- la moindre incidence de diabète (- 30 %) et d'insuffisance rénale (-15 %).

L'étude ACCOMPLISH (*K Jamerson et al. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2417-28*) a montré qu'à contrôle tensionnel similaire, la combinaison IEC/inhibiteur calcique l'emportait en termes de protection cardiovasculaire (réduction significative de 20 % des événements mortels ou non, p < 0,0002). Le tableau 2 reprend les principaux résultats de l'étude ACCOMPLISH.

Il semble y avoir également une supériorité de la combinaison IEC/inhibiteur calcique en termes de protection rénale (*GL Bakris et al. Lancet 2010 ; 375 : 1173-81*),

mais il faut signaler que ces résultats ont été observés chez des sujets ayant initialement une bonne fonction rénale et que le pourcentage de sujets ayant une protéinurie était peu élevé. La moindre fréquence de survenue du critère principal rénal (doublement de créatinine et passage en insuffisance terminale) dans le bras IEC/inhibiteur calcique par rapport au bras IEC/diurétique (2 % versus 3,7 %, p<0,001) pourrait donc s'expliquer par la compensation réciproque des effets glomérulaires des IEC et des inhibiteurs calciques. On sait en effet que la prise d'un IEC ou d'un sartan modifie l'hémodynamique intra-rénale, il y a diminution de la pression intra-glomérulaire consécutive à la dilatation de l'artère glomérulaire efférente, ce qui a pour effet de diminuer le taux de filtration glomérulaire, et cet effet est compensé par la vasodilatation des artères glomérulaires afférentes engendrée par les inhibiteurs calciques.

Il a par ailleurs été montré qu'au long cours les inhibiteurs calciques avaient des effets antioxydants et anti-athéroscléreux et que les ISRA avaient des effets antifibrotiques.

La démonstration de la multiplicité des bénéfices obtenus avec les associations IEC/inhibiteur calcique a été récemment renforcée par les résultats d'une étude comparant valsartan, amlodipine et la combinaison des deux molécules chez des diabétiques de type 2 avec atteinte rénale. La combinaison est associée à une plus grande réduction de la protéinurie et à une correction plus importante de la dysfonction endothéliale qui est corrélée à l'amélioration de paramètres concernant l'inflammation, l'apoptose et l'angiogenèse (*MI Yilmaz et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 ; 5 : 1174-81*).

Tout n'est cependant pas toujours aussi limpide ; ainsi dans l'étude GUARD qui comparait bédézapril + amlodipine ou + hydrochlorothiazide chez 332 hypertendus diabétiques de type 2, à 1 an la diminution de la protéinurie a été plus importante lorsque l'IEC était combiné au diurétique, mais cette réduction de la protéinurie allait de pair avec une diminution plus importante du taux estimé de filtration glomérulaire, paramètre qui était en revanche mieux préservé par la combinaison IEC/inhibiteur calcique (*GL Bakris et al. Kidney Int. 2008 ; 73 : 1303-9*).

L'ensemble de ces données suggère donc que les associations IEC/diurétique sont surtout intéressantes en cas de protéinurie importante. En revanche, en cas de microalbuminurie, probablement que les effets bénéfiques de l'association IEC/inhibiteur calcique sont à privilégier.

Au vu de toutes ces données, chez l'hypertendu à haut risque,

la base de traitement la plus appropriée semble être un ISRA. L'association avec un inhibiteur calcique offre comme avantages, la protection coronaire démontrée notamment dans l'étude EUROPA (*Lancet 2003 ; 362 : 782-8*), la préservation de la fonction endothéliale, la baisse de la pression centrale aortique, la neutralité métabolique et la protection rénale en cas de microalbuminurie.

Les deux écueils potentiels sont la mauvaise tolérance de l'inhibiteur calcique et la contre-indication d'un ISRA (grossesse notamment).

L'association à un diurétique a fait ses preuves en post-AVC (*étude PROGRESS, Lancet 2001 ; 358 : 1033-41*) et chez les sujets très âgés (*étude HYVET, N Engl J Med. 2008 ; 358 : 1887-98*). Elle est à privilégier en cas d'œdèmes périphériques et en cas de macroprotéinurie, elle limite le risque d'hyperkaliémie et s'assortit d'un bilan calcique positif qui peut s'avérer intéressant chez les sujets âgés ostéoporotiques.

A doses relativement fortes cette association expose à divers troubles métaboliques (hyperuricémie, hyponatrémie, dyslipidémie) et la protection vis-à-vis de l'incidence des cas de diabète semble moins élevée.

De façon pragmatique, chez les sujets (les hommes surtout) ayant une hypertension (tout particulièrement une hypertension systolique) âgés de 60 ans et plus, obèses, présentant d'autres facteurs de risque ou dont l'HTA a déjà engendré des complications, les études ASCOT et ACCOMPLISH sont plus en faveur d'une combinaison ISRA/inhibi-

teur calcique si une bithérapie s'avère nécessaire. Le contrôle tensionnel huméral est quasi similaire et la protection rénale s'avère supérieure.

## En guise de conclusion

Malgré tous nos efforts et la richesse de notre arsenal thérapeutique, l'HTA continue à tuer. Elle constitue toujours une menace, en particulier pour les sujets âgés, puisque au-delà de 65 ans elle frappe deux sujets sur trois.

Les associations d'antihypertenseurs sont très souvent nécessaires (tout particulièrement en cas d'hypertension systolique avec artères rigides) et en dépit de leur utilisation il n'y a guère qu'un hypertendu sur deux qui soit contrôlé. Un constat d'échec qui doit nous encourager à renforcer notre agressivité thérapeutique et à combattre notre inertie et celle de nos patients.

Si une trithérapie est nécessaire, selon les recommandations 2009 de l'ESH elle doit se composer d'une combinaison ISRA, diurétique et inhibiteur calcique.

Last but not least, ne jamais confondre traitement d'une hypertension et traitement d'un hypertendu. Nous traitons des hommes et des femmes hypertendus et pour leur assurer la meilleure protection cardiovasculaire il faut, outre la prescription d'antihypertenseurs, insister sur l'intérêt du changement de style de vie via les règles hygiéno-diététiques et s'attacher à la correction de l'ensemble des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

