

'BP reduction, organ protection and CV risk: what's new'

Résumé et commentaires à propos d'un symposium satellite organisé lors du 19^{ème} congrès de l'European Society of Hypertension tenu à Milan en juin 2009

Jean-Marie Krzesinski

L'HTA est un facteur majeur de risque cardiovasculaire. Sa détection doit être validée. Une fois définie, il faut évaluer le risque cardiovasculaire de l'hypertendu. Le contrôle de l'hypertension artérielle mérite une meilleure attention et plus d'initiatives de la part du médecin.

Le traitement passe par une approche multifactorielle où les règles hygiéno-diététiques sont capitales. Si nécessaire, il faut ajouter des médicaments en choisissant ceux qui sont efficaces et bien tolérés pour un traitement au long cours.

Les associations 'bloqueurs du système rénine-angiotensine et antagoniste calcique' constituent une nouvelle approche efficace et métaboliquement plus favorable que celles où les diurétiques sont associés à ces bloqueurs de l'axe rénine-angiotensine.

L'association énalapril – lercanidipine offre des perspectives fort intéressantes

notamment dans le haut risque cardiovasculaire pour une efficacité et une adhérence au traitement excellentes.

Introduction

L'hypertension artérielle est responsable, à elle seule, de décès prématurés et de complications entraînant un handicap physique chez de très nombreux patients. Plus de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et près de 50 % de problèmes coronariens sont attribuables à l'augmentation de pression artérielle affectant plus d'un milliard de personnes à travers le monde.¹

Prise en charge de l'hypertension artérielle

Force est cependant de constater que la prise en charge d'une hypertension artérielle, malgré des progrès constants d'informations répétées et un arsenal thérapeutique médicamenteux de plus en plus large, reste insuffisante. On n'arrive pas à bien contrôler la pression artérielle

J.-M. Krzesinski

Chef de Service
Université de Liège
Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension

Correspondance

Pr Dr J.-M. Krzesinski
Tél.: + 32 (0)4 366 72 03
Fax: + (32) (0)4 366 72 05
E-mail: jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be

des patients hypertendus dans une proportion supérieure à 40 %. Les motifs de cet échec de prise en charge sont évidemment multiples. A côté de l'âge vieillissant et de l'épidémie d'obésité, une cause importante, unanimement reconnue, est la prise irrégulière de médicaments chez des patients peu ou pas symptomatiques. La mauvaise observance thérapeutique représente un problème de santé publique majeure dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Une seconde raison, souvent citée, est l'inertie du médecin hésitant à ajouter un médicament supplémentaire et/ou à augmenter la posologie des médicaments antihypertenseurs déjà prescrits.

Le développement de molécules à action pharmacodynamique puissante et complémentaire, associées dans un même comprimé, augmente en théorie l'efficacité antihypertensive de ces molécules utilisées en monothérapie, tout en limitant souvent les effets secondaires induits par l'autre partenaire dans le comprimé (Tableau 1).

Ces associations permettent de diminuer aussi le nombre de médicaments à prendre quotidiennement et ainsi, on peut l'espérer, d'améliorer l'adhérence au traitement.

L'association énalapril-lercanidipine (Zanicombo®) en est un nouvel exemple. Il s'agit de la troisième association en Belgique d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC)

avec un antagoniste calcique de type dihydropyridine, mais la première association avec la lercanidipine (Zanidip®).

Symposium

A l'occasion du lancement futur de cette nouvelle combinaison, le laboratoire Recordati (représenté par Zambon en Belgique) a organisé en avant-garde du 19ème congrès européen d'hypertension artérielle un symposium satellite sur l'intérêt de la réduction de la pression artérielle dans la protection des organes cibles et dans l'abaissement du risque cardiovasculaire.

Le recours à des associations à doses fixes de deux molécules antihypertensives est particulièrement intéressant chez les patients dont les valeurs de pression artérielle sont au-delà de 20/10 mmHg par rapport à la cible recherchée soit habituellement 140/90 mmHg voire plus bas, soit 130/80 mmHg, chez le patient diabétique et/ou insuffisant rénal, ou encore à haut risque cardiovasculaire et ceci selon les recommandations des Sociétés Européennes de Cardiologie et d'Hypertension artérielle publiées en 2007¹ (figure 1).

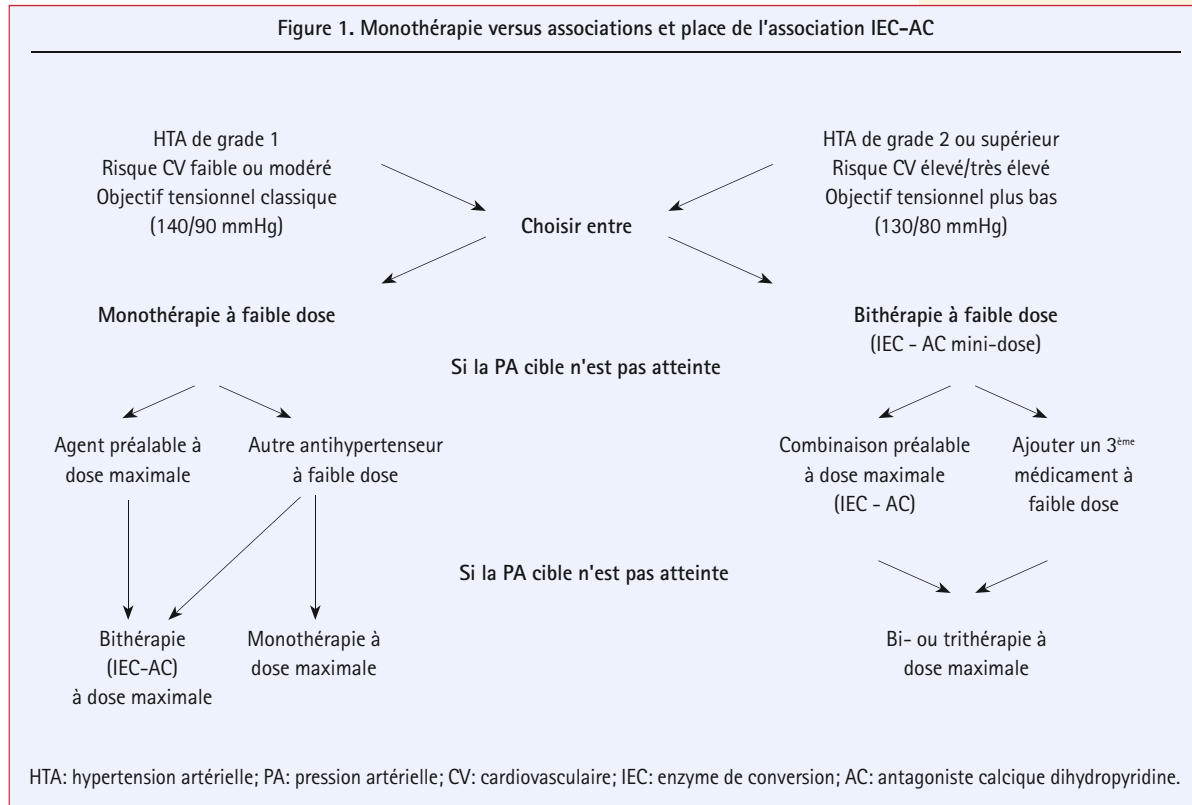
Le Dr Ruilope a ouvert le feu et a rappelé qu'un grand débat était apparu depuis longtemps dans la littérature concernant la molécule idéale donnant le bénéfice cardiovasculaire le plus important. Il est ressorti que c'est d'abord l'abaissement de pression artérielle qui l'emporte mais que l'abaissement sous la cible n'est souvent obtenu que par l'utilisation de plusieurs molécules antihypertensives. Pour l'hypertension artérielle en prévention primaire, il n'a pas été démontré à ce stade qu'une molécule antihypertensive protégeait plus qu'une autre.

Les travaux récemment publiés (études ASCOT et ACCOMPLISH) ont montré cependant un bénéfice cardiovasculaire supérieur à contrôle tensionnel similaire

Tableau 1. Intérêt des associations fixes de molécules antihypertensives à mécanismes d'action complémentaire

Augmentation du pourcentage de répondeurs.
Efficacité supplémentaire par complémentarité.
Adhérence supérieure à celle de la prise des 2 comprimés séparés.
Réduction respective des effets secondaires.
Coût réduit par rapport à la prescription de 2 molécules différentes.

Figure 1. Monothérapie versus associations et place de l'association IEC-AC



de l'association IEC-antagoniste calcique par rapport à une association bêtabloquant – diurétique ou IEC – diurétique dans des populations à haut risque cardiovasculaire.^{2,3} La comparaison entre IEC (ramipril 10 mg) et sartan (telmisartan 80 mg) dans l'étude ONTARGET menée chez des patients âgés de plus de 55 ans à haut risque cardiovasculaire a donné des résultats neutres: les deux molécules protégeaient de façon similaire le système cardiovasculaire.⁴ Ceci permettrait d'espérer des résultats similaires lors de l'utilisation d'un type de bloqueur du système rénine-angiotensine par rapport à un autre.

Il ressort donc que certaines associations semblent apporter une protection supérieure à contrôle tensionnel comparable. Il convient cependant avant tout d'agir sur tous les facteurs de risque de compli-

cation cardiovasculaire outre l'hypertension artérielle comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'obésité abdominale, le diabète. Cette prise en charge doit donc être multifactorielle.

La deuxième intervention au cours de ce symposium a été celle du Dr Stéphane Laurent de Paris qui a commenté les molécules utilisables dans les combinaisons thérapeutiques antihypertensives et leurs avantages respectifs. Les effets des IEC et antagoniste calcique sont complémentaires en terme de réduction de pression artérielle tout en atténuant l'effet secondaire le plus classique observé avec les antagonistes calciques à savoir les oedèmes périphériques. Les associations IEC – antagoniste calcique ont démontré des propriétés intéressantes dans le remodelage des artéioles anormales chez

l'hypertendu.⁵ Par ailleurs ces molécules (IEC et antagoniste calcique) exercent un effet plus important sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche que celui observé avec les diurétiques ou les bêtabloquants.⁶

La survenue d'effets secondaires génère généralement une réticence chez le patient à continuer son traitement de façon régulière. L'effet des diurétiques le plus souvent cité est la fatigue associée éventuellement à des crampes liées aux troubles ioniques; l'hypokaliémie en est un. Les antagonistes calciques, eux, se caractérisent par des oedèmes au niveau des chevilles. Ces oedèmes, comme les troubles ioniques, sont réduits lorsqu'on utilise des associations avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine, particulièrement les IEC.

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont aussi intéressants pour empêcher dans 20 à 25 % des cas l'évolution d'un patient hypertendu vers un diabète, anomalie souvent observée dans ces populations.

La question actuelle est: faut-il systématiquement supprimer dans les associations le diurétique au profit de l'antagoniste calcique?

Hormis l'étude ACCOMPLISH il n'y a pas eu de réelle étude de comparaison. Ceci nécessite donc encore des études complémentaires pour le démontrer.

La troisième intervention a été celle du Dr Grassi de Milan, spécialiste du système nerveux sympathique chez l'hypertendu. L'hyper sympathicotomie est véritablement un signe de présence de complications cardiovasculaires: dysfonction endothéliale, athérosclérose, hypertrophie ventriculaire gauche, décompensation cardiaque, anomalies artériolaires et des grosses artères, maladie coronaire, arythmie ou diabète.

L'analyse des différentes classes d'agents antihypertenseurs a montré que l'utilisation des inhibiteurs centraux du système sympathique et des bêtabloquants réduisait la fréquence cardiaque mais aussi les marqueurs de cette activité périphérique du système nerveux sympathique. Les diurétiques tendent à augmenter cette activité sympathique. Il en est de même avec les antagonistes calciques à courte durée d'action. Les antagonistes calciques à longue durée d'action comme la lercanidipine ont par contre beaucoup moins d'effet sur ces paramètres de sympathicotomie.

Par ailleurs les associations d'antagonistes calciques avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine tendent à avoir des effets neutres sur le système nerveux sympathique tout en ayant une potentialisation de l'effet antihypertenseur, une diminution de la survenue de nouveaux cas de diabète ou d'intolérance au glucose, des effets favorables sur la pression centrale aortique et une meilleure tolérance générale.

Dans un travail présenté en primeur lors du symposium comparant l'association enalapril 20 mg – lercanidipine 10 mg à l'association enalapril 20 mg – félodipine 5 mg, Dr Grassi a pu montrer dans une population de 40 sujets masculins obèses hypertendus avec un BMI de 36 kg/m² âgé de 49 ans, avec une pression au départ de 145/96 mmHg, que l'association lercanidipine–enalapril diminuait un peu plus la pression artérielle (surtout la pression systolique) par rapport à l'association avec la félodipine. Cette dernière association générait une augmentation plus nette de la fréquence cardiaque et de l'activation sympathique mesurée au niveau musculaire squelettique.

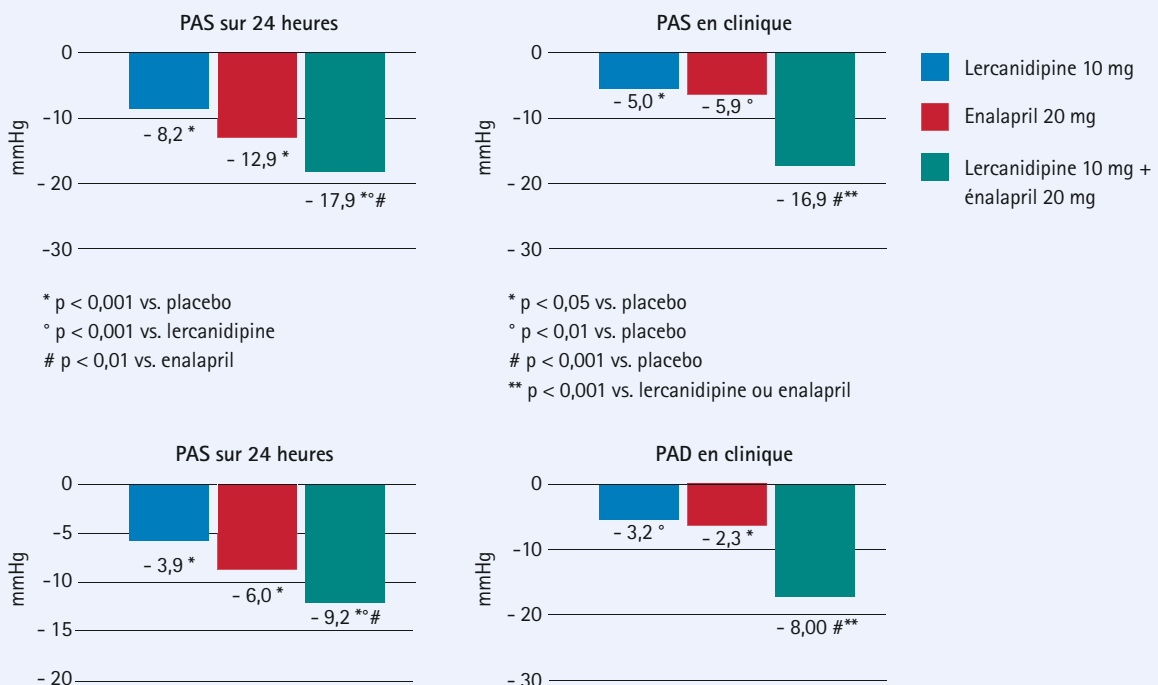
La lercanidipine ou Zanidip^o est un des antagonistes calciques le plus souvent cité comme ayant le moins d'effet générateur d'oedème. L'association lercanidipine-

enalapril constitue donc certainement un choix judicieux par rapport à toutes les associations actuelles de bloqueur du système rénine-angiotensine avec un antagoniste calcique (figure 2).

Pr Dr Borghi de l'Université de Bologne en Italie a passé en revue les études actuelles disponibles portant sur l'association enalapril-lercanidipine, notamment utilisée lorsque les patients restaient hypertendus sous une monothérapie par lercanidipine. L'effet antihypertenseur comme on peut s'y attendre augmente; le pourcentage de sujets contrôlés est plus important.

Il a rappelé certains avantages de la lercanidipine, outre la réduction des oedèmes. Au niveau rénal a été notée une vasodilatation de l'artériole efférente un peu plus nette que celle notée avec les autres antagonistes calciques qui sont surtout des vasodilatateurs de l'artériole afférente du glomérule. Ceci peut avoir probablement un effet néphroprotecteur intéressant mais qu'il convient de démontrer au long cours. Il conclut son exposé en rappelant l'intérêt de la combinaison thérapeutique antihypertensive avec effet métabolique favorable consistant en blocage du système rénine-angiotensine et antagoniste calcique, surtout en utilisant

Figure 2. Modification par rapport au placebo de la pression artérielle ambulatoire de 24 heures et de la pression artérielle à la vallée mesurée en consultation pendant un traitement par 10 mg de lercanidipine, 20 mg d'énalapril et leur combinaison lors d'un traitement de chaque fois 4 semaines pendant la phase randomisée en double aveugle de l'étude (moyennes des moindres carrés ± écart-type)



Puig J.G. et al. *Journal of Human Hypertension*, 2007, 21, 917-924.

des molécules de cette dernière catégorie bien tolérée. Cette combinaison peut être utile dans près de 2/3 des cas d'hypertension artérielle, notamment lorsque le risque cardiovasculaire est très élevé.

Le dernier exposé du symposium était donné par le Dr Clément de l'université de Gand qui a tenté d'insister sur des moyens simples d'apprécier le risque cardiovasculaire de nos patients hypertendus. Partant des recommandations des directives européennes de 2007, ces moyens sont l'électrocardiogramme, la mesure de la pression cheville-bras, la microalbuminurie témoin de la dysfonction endothéliale et le fond d'œil permettant d'accéder à la microcirculation. L'utilisation de ces différents moyens simples, facilement disponibles et souvent peu coûteux permet de mieux quantifier le risque des patients situés dans ce qui est classiquement considéré 'faible risque' dans la classification des recommandations européennes de la Société de Cardiologie ou d'Hypertension artérielle.¹

La conclusion de ce symposium est revenue au Pr Dr Mancia de Milan, président de ce congrès européen d'hypertension artérielle. D'une part l'hypertension artérielle est le résultat de l'action de multiples facteurs. Donc l'utilisation d'une monothérapie est souvent insuffisante pour combattre ces facteurs mis en jeu pour générer l'augmentation de pression artérielle. Ces monothérapies malheureusement sont très largement utilisées. Le médecin manque de prises d'initiative pour améliorer le contrôle tensionnel.

Il est souvent caractérisé par une inertie dans l'adaptation de traitement. Tant qu'on n'arrive pas à améliorer le contrôle tensionnel on ne réduira pas énormément le risque cardiovasculaire de nos patients.

Par ailleurs le recours à certaines molécules antihypertensives dans des combinaisons apporte certainement une perspective encourageante pour, outre l'abaissement de pression artérielle plus aisé, réduire les effets secondaires et protéger mieux nos patients. Le choix IEC-thiazide ou IEC-antagoniste calcique semble pencher en faveur de cette dernière association chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Des études de comparaison à venir sont cependant nécessaires. ■

Références

- 1 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens*, 2007, 25, 1105-1187.
- 2 Dahlöf B., Sever P., Poulter N., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., 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.
- 3 Jamerson K., Weber M., Bakris G., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, 359, 2417-2428.
- 4 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008, 358, 1547-1559.
- 5 Agabiti-Rosei E., Heagerty A.M., Ripatienoni D. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodelling. *J Hypertens*, 2009, 27, 1107-1114.
- 6 Agabiti-Rosei E., Muiesan L.M. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *ESH Scientific Newsletter*, 2007, 8(10).