

# Antihypertenseurs en 2010 : les anciens et les modernes

## *Antihypertensive drugs in 2010 : old and new agents*

**M. Leeman**

Service de Médecine Interne et Clinique d'Hypertension Artérielle, Hôpital Erasme

### RESUME

*L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et son traitement réduit ce risque. Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées en première intention, en monothérapie ou en combinant certaines d'entre elles : les diurétiques thiazidiques et apparentés, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prévention des complications de l'hypertension artérielle est essentiellement liée à la réduction de la pression artérielle, indépendamment des molécules utilisées. A réduction tensionnelle comparable, il n'y a pas d'évidence que les " nouveaux " antihypertenseurs soient supérieurs aux " anciens ". La majorité des hypertendus requièrent plusieurs antihypertenseurs pour contrôler leur pression artérielle. Les combinaisons recommandées sont un diurétique avec tout autre antihypertenseur (à l'exception de l'association avec un bêta-bloquant chez un patient à risque de développer un diabète sucré), et un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec un antagoniste calcique. En revanche, la combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est à éviter parce qu'elle augmente le risque de complications rénales. Depuis peu, le premier inhibiteur direct de la rénine actif par voie orale, l'aliskirène, est disponible pour l'utilisation clinique. La place de ce médicament dans le traitement de l'hypertension sera déterminée à partir des résultats des études à long terme qui sont en cours.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 345-9*

### ABSTRACT

*High blood pressure is a major cardiovascular risk factor and its treatment reduces the risk. Five classes of antihypertensive drugs are suitable for the treatment of hypertension either as monotherapy or in some combinations with each other : thiazide and thiazide-like diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. The benefits of antihypertensive treatment are mainly due to lowering of blood pressure and are largely independent of the drug employed. For a given reduction in blood pressure, there is no evidence that " new " antihypertensive agents are superior to " old " agents. In the majority of patients, two or more antihypertensive drugs are required to achieve target blood pressure levels. Preferred drug combinations are diuretics with any of other antihypertensive drugs (with the exception of the combination with beta-blockers in patients at risk of diabetes mellitus), and angiotensin-converting enzyme inhibitors with calcium antagonists. On the other hand, the combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor with an angiotensin receptor antagonist should not be employed because of a high incidence of serious adverse renal outcomes. Recently, the first orally active direct renin inhibitor, aliskiren, has been launched for clinical use. The results of ongoing long-term outcome studies will determine the place of aliskiren in the treatment of hypertension.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 345-9*

*Key words : antihypertensive agents, combinations, renin inhibitors, hypertension*

L'hypertension artérielle (HTA) est une des pathologies chroniques les plus prévalentes et sa fréquence va encore croître dans les prochaines années<sup>1</sup>. L'HTA est surtout un important facteur de risque cardiovasculaire : dans le monde, on estime qu'elle rend compte de 54 % des accidents vasculaires cérébraux et de 47 % des insuffisances coronaires<sup>2</sup>. A tout âge adulte, le risque de maladie cardiovasculaire est directement proportionnel au niveau de la pression artérielle. A partir de 115/75 mmHg, chaque augmentation de 20 mmHg de la pression systolique ou de 10 mmHg de la pression diastolique double le risque cardiovasculaire<sup>3</sup>. Le traitement de l'HTA réduit le risque cardiovasculaire<sup>4,5</sup>. Il débute impérativement par des modifications du style de vie<sup>5,6</sup> :

- réduction pondérale dans l'obésité ;
- régime alimentaire pauvre en sel ;
- régime alimentaire riche en fruits et légumes et pauvre en graisses totales et saturées ;
- augmentation de l'activité physique ;
- modération de la consommation d'alcool.

L'arrêt du tabagisme doit aussi être recommandé. Le plus souvent, ces mesures non pharmacologiques sont insuffisantes pour atteindre l'objectif thérapeutique et des médicaments antihypertenseurs (antiHT) doivent alors être administrés. Diverses études et méta-analyses récentes montrent que le traitement médicamenteux de l'HTA réduit significativement la mortalité et la morbidité liées à l'HTA<sup>4,7</sup>. Cet article résume les recommandations récentes sur la prise en charge médicamenteuse de l'HTA essentielle et situe les " nouveaux " antiHT par rapport aux " anciens " <sup>5-8</sup>.

## LES " PREMIERS CHOIX "

Sur la base de grandes études cliniques avec des critères de jugement forts (mortalité, morbidité), cinq classes d'antiHT sont actuellement recommandées en première intention, en monothérapie ou en combinant certaines d'entre elles<sup>5-7</sup>. Ces classes sont successivement apparues environ tous les 10 ans<sup>8</sup> :

- années 1950 : diurétiques thiazidiques ;
- années 1960 : bêta-bloquants ;
- années 1970 : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- années 1980 : antagonistes calciques (AC) ;
- années 1990 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII).

L'idée d'un classement des antiHT (l'antiHT x est meilleur que l'antiHT y) est actuellement abandonnée au profit de l'idée de choisir le médicament de première intention selon le profil clinique du patient. Les arguments sont les suivants<sup>7-9</sup> :

- La prévention des complications de l'HTA est essentiellement liée à la réduction de la pression artérielle, indépendamment des molécules utilisées. A réduction tensionnelle comparable, il n'y a pas d'évidence que les " nouveaux " antiHT soient supérieurs aux " anciens " <sup>4-9</sup>, en particulier aux diurétiques<sup>10,11</sup>. Une revue récente des données de la vaste étude ALLHAT (qui a comparé un diurétique

- la chlortalidone -, un AC et un IEC chez plus de 30.000 hypertendus à haut risque) montre que ni l'AC ni l'IEC ne sont supérieurs au diurétique pour la prévention des complications cardiovasculaires et rénales<sup>10</sup>. Dans l'HTA, il n'y a pas d'évidence qu'un ARAII soit supérieur à un IEC<sup>7,12</sup>.

- L'éventuel effet spécifique sur certaines complications de l'HTA diffère peu entre les classes d'antiHT.
- Le type de complication(s) que va présenter un hypertendu est peu prévisible, ainsi que la réponse à l'une ou l'autre classe d'antiHT.
- Chaque classe d'antiHT a ses avantages et ses inconvénients<sup>5</sup>.
- La majorité des hypertendus doit être traitée par au moins deux antiHT.

Plutôt que de respecter un ordre de choix prédéfini, le choix du médicament prescrit en première intention doit s'inspirer des caractéristiques cliniques du patient, en termes d'indications préférentielles et de contre-indications. Par exemple, un bêta-bloquant est particulièrement indiqué chez un hypertendu coronarien mais contre-indiqué chez un asthmatique ; un IEC est particulièrement indiqué chez un diabétique avec protéinurie, etc. (tableau 1)<sup>5,6</sup>.

En dehors des cinq classes citées ci-dessus, il existe d'autres antiHT, qui ne sont pas recommandés en première intention, parce que leur effet préventif des complications de l'HTA est moins bien documenté : les alpha-1-bloquants périphériques, les alpha-2-agonistes centraux et les agonistes des récepteurs aux imidazolines. Ces médicaments peuvent être utilisés lorsque les médicaments de première intention sont insuffisants ou mal tolérés, ou dans quelques indications particulières : alpha-1-bloquant chez un hypertendu avec hyperplasie de la prostate, alpha-méthyl dopa dans l'HTA gravidique, etc.

## LES COMBINAISONS

La majorité des hypertendus requièrent au moins deux antiHT pour atteindre l'objectif tensionnel, qui est, sauf indication particulière, une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg<sup>5-8</sup>. Une combinaison de deux antiHT réduit davantage la pression artérielle que le doublement de la dose d'un des deux composants<sup>13</sup>. Les recommandations récentes situent les combinaisons<sup>5-7</sup> :

- dans l'escalade thérapeutique progressive d'une HTA difficile à contrôler,
- en première intention lorsque la pression artérielle est très élevée (systolique supérieure à 160 mmHg ou diastolique supérieure à 100 mmHg)<sup>6</sup> ou lorsque l'objectif tensionnel est plus bas (diabète, insuffisance rénale).

Schématiquement, les diurétiques et les AC stimulent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) alors que les bêta-bloquants, les IEC et les ARAII l'inhibent. Sur le plan théorique, il est raisonnable d'associer un médicament qui active le

**Tableau 1 : Exemples d'indications prioritaires et de contre-indications des antihypertenseurs (d'après les références 5 et 6).**

	Indications prioritaires	Contre-indications
Diurétiques thiazidiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA du sujet âgé</li> <li>Insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Goutte</li> </ul>
Bêta-bloquants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiopathie ischémique</li> <li>Insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme</li> <li>Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré</li> </ul>
AC	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA du sujet âgé</li> <li>Angor</li> </ul>	
IEC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance cardiaque</li> <li>Cardiopathie ischémique (post-infarctus)</li> <li>Néphropathie albuminurique diabétique ou non</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grossesse</li> <li>Hyperkaliémie</li> <li>Sténose artérielle rénale</li> <li>Allergie (œdème angioneurotique)</li> </ul>
ARAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable d'un IEC (toux)</li> <li>Insuffisance cardiaque</li> <li>Cardiopathie ischémique (post-infarctus)</li> <li>Néphropathie albuminurique diabétique ou non</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grossesse</li> <li>Hyperkaliémie</li> <li>Sténose artérielle rénale</li> </ul>

AC = antagonistes calciques (dihydropyridines) ; IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA II = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

SRAA avec un médicament qui le bloque (figure). De plus, l'association diurétique - AC est également bénéfique (figure)<sup>14</sup>. Des études récentes permettent de préciser les avantages et inconvénients de certaines associations :

- **Diurétique + autre anti-HT.** Les diurétiques, en monothérapie et en combinaison, ont fait l'objet de nombreuses études. Une revue récente montre que les diurétiques (49 des 53 études concernaient l'hydrochlorothiazide) ont un effet antihypertenseur additif en association avec tout autre antiHT<sup>15</sup>. Néanmoins, les diurétiques sont potentiellement diabétogènes, en particulier en association avec un bêta-bloquant<sup>16,17</sup>. Donc, les diurétiques thiazidiques ou apparentés peuvent être combinés à tout autre antiHT ; l'association avec un bêta-bloquant est toutefois à éviter chez les patients à risque de diabète (obésité, intolérance au glucose, etc.), sauf indication particulière<sup>5-7</sup>.
- **AC + IEC.** Cette association a été utilisée dans l'étude ASCOT et a permis de réduire la pression artérielle et certaines complications de l'HTA davantage que la combinaison d'un bêta-bloquant avec un diurétique<sup>17</sup>. L'incidence de diabète apparu sous traitement était inférieure sous IEC + AC<sup>17</sup>. L'étude ACCOMPLISH est la première à avoir

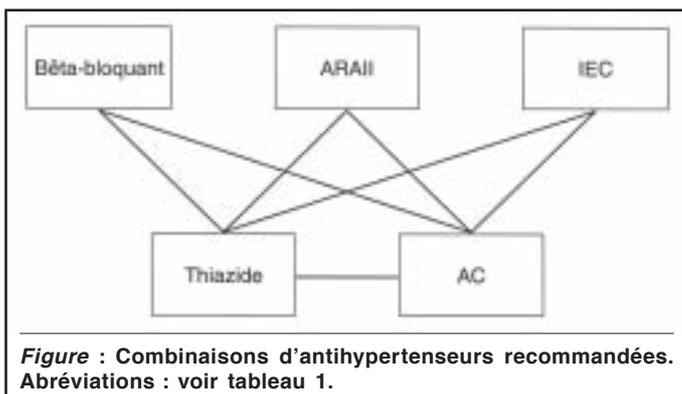
comparé deux combinaisons fixes : IEC + AC *versus* IEC + diurétique, chez des hypertendus à haut risque cardiovasculaire. La réduction tensionnelle était comparable dans les deux groupes mais l'incidence du critère de jugement principal était moindre dans le groupe IEC + AC<sup>18</sup>. Le taux de contrôle de la pression artérielle était particulièrement élevé dans les deux groupes : plus de 70 % des patients avaient une pression artérielle sous 140/90 mmHg. L'association IEC + AC est donc recommandable, en particulier chez les hypertendus à haut risque cardiovasculaire<sup>7</sup>.

- **IEC + ARAII.** L'étude ONTARGET a comparé un IEC, un ARAII et leur combinaison chez des patients à haut risque cardiovasculaire, dont près de 70 % étaient hypertendus. Malgré une pression artérielle plus basse avec la combinaison, l'incidence du critère de jugement principal était comparable dans les trois groupes<sup>12</sup>. L'arrêt du traitement et les effets indésirables rénaux (doublement de la créatininémie, dialyse, décès) étaient plus fréquents avec la combinaison, malgré une réduction plus importante de la protéinurie<sup>12,19</sup>. L'association IEC + ARAII est donc largement déconseillée dans le traitement de l'HTA<sup>7,20</sup>. Rappelons le risque d'hyperkaliémie lors de la prise conjointe d'inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de la rénine, IEC, ARAII, spironolactone).

Chez 15 à 20 % des hypertendus, trois antiHT sont nécessaires. Dans ce cas, l'association d'un bloqueur du SRAA avec un AC et un diurétique est recommandée<sup>7</sup>.

## ET LES ANNEES 2000 ?

Les inhibiteurs directs de la rénine bloquent la rénine au niveau du site de son activation et inhibent donc le SRAA à son origine<sup>21-23</sup>. Ces médicaments diminuent l'activité rénine plasmatique mais augmentent la concentration plasmatique de rénine par suppression



**Tableau 2 : Effet des antihypertenseurs sur la concentration des composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (d'après les références 20 et 21). Abréviations : voir tableau 1.**

	Rénine plasmatique	Activité rénine plasmatique	Angiotensine I	Angiotensine II	Aldostérone
Inhibiteurs directs de la rénine	↑	↓	↓	↓	↓
ARAI	↑	↑	↑	↑	↓
IEC	↑	↑	↑	↓	↓
Bêta-bloquants	↓	↓	↓	↓	↓
AC	↑	↑	↑	↑	↑ ↔
Thiazidiques	↑	↑	↑	↑	↑
Diurétiques d'épargne du potassium	↑	↑	↑	↑	↑

du *feed-back* négatif de l'angiotensine II. L'effet des antiHT sur les composants du SRAA est présenté dans le tableau 2.

L'aliskirène (Rasilez®, dose 150 à 300 mg par jour) est le premier inhibiteur direct de la rénine disponible par voie orale. Il a fait l'objet de plusieurs études cliniques, actuellement limitées à des critères de jugement intermédiaires. L'aliskirène réduit la pression artérielle en monothérapie et en association avec un diurétique, un AC, un IEC ou un ARAII<sup>21-23</sup>. Dans le diabète compliqué de protéinurie, l'ajout de l'aliskirène à un ARAII réduit davantage la protéinurie que l'ARAI seul (étude AVOID)<sup>24</sup>. Dans l'HTA compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche, l'aliskirène réduit la masse ventriculaire gauche autant qu'un ARAII, mais la combinaison ARAII + aliskirène n'a pas d'effet additif (étude ALLAY)<sup>25</sup>. Dans l'insuffisance cardiaque, l'ajout de l'aliskirène au traitement classique (bloqueur du SRAA et bêta-bloquant) réduit davantage le taux plasmatique de peptide natriurétique auriculaire, un marqueur de la sévérité de l'insuffisance cardiaque (étude ALOFT)<sup>26</sup>. Le profil de tolérance de l'aliskirène est bon ; à haute dose, le principal effet indésirable est la diarrhée.

Le résultat d'études à critères de jugement fort est attendu afin de mieux positionner cette molécule dans le traitement de l'HTA. En attendant, l'aliskirène peut être utilisé, en particulier en association avec d'autres antiHT dans l'HTA difficile à contrôler<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J : Global burden of hypertension : analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 ; 365 : 217-23
- Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, for the International Society of Hypertension : Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008 ; 371 : 1513-8
- Prospective Study Collaboration : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 ; 360 : 1903-13
- Law MR, Morris JK, Wald NJ : Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : a meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009 ; 338 : b1665
- European Society of Hypertension and European Society of Cardiology : 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1105-87
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* : The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC-7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560-72
- European Society of Hypertension : Reappraisal of European guidelines on hypertension management. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 2121-58
- Chobanian AV : The hypertension paradox - More uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 878-87
- Mancia G, Zanchetti A : Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines : specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 164-8
- Wright JT, Probstfield JL, Cushman WC *et al.* : ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 832-42
- Ernst ME, Moser M : Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2153-64
- The ONTARGET Investigators : Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ : Combination therapy *versus* monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis of 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009 ; 22 : 290-300
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA *et al.* : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-31
- Chen JM, Heran BS, Wright JM : Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD007187
- Elliott WJ, Meyer PM : Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a network meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 369 : 201-7

17. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR *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
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL *et al.* : Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-28
19. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M *et al.* : Renal outcomes with telmistartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53
20. Messerli FH : The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockage or the soft science of the surrogate end point. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 468-70
21. Staessen JA, Li Y, Richart T : Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006 ; 368 : 1449-56
22. Brown MJ : Aliskiren. *Circulation* 2008 ; 118 : 773-84
23. Gradman AH, Kad R : Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 519-28
24. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators : Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-46
25. Solomon SD, Appelbaum EE, Manning WJ *et al.* : Effects of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009 ; 116 : 530-7
26. McMurray JJ, Pitt B, Latini R *et al.* : Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008 ; 1 : 17-24

**Correspondance et tirés à part :**

M. LEEMAN  
Hôpital Erasme  
Service de Médecine Interne  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : marc.leeman@ulb.ac.be

Travail reçu le 4 mai 2010 ; accepté dans sa version définitive le 6 juillet 2010.