

Quel est le meilleur traitement d'initiation dans l'hypertension artérielle ?

What is the best initiation treatment for high blood pressure?



Pr Jacques
Blacher

Unité HTA, prévention et thérapeutique cardiovasculaires; centre de diagnostic et de thérapeutique, Hôtel-Dieu, AP-HP; université de Paris.



Il y a quelques semaines, l'étude QUARTET, publiée dans le *Lancet*, a montré qu'une stratégie d'initiation d'un traitement antihypertenseur par une quadrithérapie à faible dose était supérieure à une stratégie classique d'initiation du traitement par une monothérapie [1].

Ce n'est pas une coquille, vous avez bien lu, il s'agit bien d'une quadrithérapie antihypertensive d'initiation (association de 4 médicaments antihypertenseurs).

Est-ce vraiment raisonnable ?

Comment en est-on arrivé là ?

Tout d'abord un peu d'histoire

Le premier traitement antihypertenseur, à la fois efficace et bien toléré, qui a clairement changé la donne en matière d'hypertension artérielle, l'hydrochlorothiazide, a été mis sur le marché à la fin des années 1950.

Dix ans plus tard, c'était au tour des bêtabloquants d'être développés. Dix ans plus tard, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) envahissent le marché. Dix ans plus tard, les antagonistes calciques sont arrivés dans la mêlée et 10 ans plus tard, c'était au tour des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), dernière grande classe mise sur le marché dans l'hypertension artérielle.

Bien entendu, tous les experts de l'hypertension artérielle n'ont eu de cesse de tenter de répondre à la question : "Parmi ces différentes classes, quelle est la meilleure ?" Plusieurs centaines d'essais comparatifs plus tard, les conclusions sont relativement décevantes : tous sont premiers ex æquo ; tout au plus, on considère que les bêtabloquants sont un peu en retrait des 4 autres classes que sont les diurétiques thiazidiques, les antagonistes calciques, les IEC et les ARA2.

Qu'à cela ne tienne, puisqu'il n'y a pas de gagnant universel, il doit tout de même y avoir tel ou tel traitement qui, dans telle ou telle condition, doit être supérieur aux autres. Là aussi, les essais comparatifs ont été décevants. Il n'y a clairement pas de traitement à privilégier chez les hommes versus les femmes, chez les gros versus les minces, chez les diabétiques versus les non-diabétiques, chez les vasculaires... Tout au plus, on peut dire que les diurétiques thiazidiques et les antagonistes calciques sont fréquemment plus efficaces chez les sujets âgés et chez les sujets à peau noire ; mais là encore, la prédiction reste assez médiocre.

1. Chow CK et al.; QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2021;398:1043-52.

Les premiers groupes d'experts internationaux qui ont émis les premières recommandations pour la pratique il y a plusieurs décennies ont donc proposé des conseils peu contraignants : il fallait choisir une monothérapie parmi l'une des classes thérapeutiques. Si l'efficacité n'était pas au rendez-vous, il fallait soit augmenter la posologie de cette monothérapie, soit la substituer par une autre monothérapie. Ces premières recommandations ont rapidement montré leurs limites, à la fois en termes de faible efficacité et en termes de tolérance des fortes doses d'antihypertenseurs. Pour ces raisons, les recommandations suivantes proposaient plutôt, en cas d'inefficacité de la première étape, de passer directement à une bithérapie lors de la deuxième étape. C'était l'esprit des dernières recommandations françaises issues de la Société française d'hypertension artérielle en 2013 [2], puis de la Haute Autorité de santé en 2016 [3].

Malheureusement, l'efficacité n'était toujours pas au rendez-vous, puisque les études épidémiologiques d'observation montraient que les hypertendus contrôlés par le traitement restaient minoritaires en population [4]. Pour cette raison, certains groupes d'experts (pas en France) ont ouvert la porte à la bithérapie d'initiation dans l'hypertension artérielle. Dans les dernières recommandations européennes de 2018, il est proposé, dans la majorité des situations, de commencer le traitement par une bithérapie associant un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone à un diurétique ou à un antagoniste calcique, si possible en un seul comprimé [5]. Dans les dernières recommandations internationales de 2020, la Société internationale d'hypertension artérielle propose la bithérapie d'emblée avec quelques différences par rapport aux recommandations européennes : on privilégie l'antagoniste calcique en association avec le bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone et on met en place cette bithérapie à faibles posologies [6].

Il est important de noter que ces dernières recommandations sont plus de l'ordre de l'avis d'experts que de l'ordre de la médecine factuelle. En effet, il n'y a eu aucun essai thérapeutique randomisé ayant démontré que l'instauration du traitement avec une bithérapie antihypertensive était associée à un meilleur pronostic que celle d'un traitement avec une monothérapie. En revanche, il y a de plus en plus d'études d'observation montrant que les patients dont le traitement a démarré avec une bithérapie ont finalement un contrôle tensionnel plus rapide, plus souvent satisfaisant et pourraient présenter moins de complications de leur hypertension artérielle.

Pourquoi s'arrêter en si bon chemin ?

Parce que les études d'observation les plus récentes ne montrent pas de franche amélioration de l'hypertension artérielle en population, que ce soit en termes de dépistage, de connaissance de traitements ou encore de contrôle tensionnel [7].

Parallèlement, de nombreuses études montrent que la mise en place du traitement est une étape clé dans le contrôle tensionnel, certes sur le court terme, mais aussi sur le moyen ou long terme. Les raisons évoquées sont à la fois des problématiques d'inertie thérapeutique de la part des médecins et une mauvaise observance des patients qui ne voient pas de résultats probants assez rapidement. Il faut donc tenter, autant que faire se peut, de renforcer cette première étape.

2. Blacher J et al., pour la Société française d'hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med* 2013;42:819-25.

3. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

4. Perrine AL et al. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2018;(10):170-9.

5. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.

6. Unger T et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020;38:982-1004.

7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019;394:639-51.

8. Schwalm JD et al.
A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1231-42.

9. Foreman KJ et al.
Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392:2052-90.

Sachant que les monothérapies antihypertensives sont des médicaments “faiblement efficaces”, à savoir qu’elles ne contrôlent qu’une minorité de patients hypertendus ; sachant que les médicaments antihypertenseurs sont globalement des médicaments bien tolérés ; sachant qu’en cas de mauvaise tolérance, l’immense majorité des effets adverses disparaît sans séquelles à l’arrêt du traitement impliqué ; sachant qu’avec les diurétiques, les antagonistes calciques et les bêtabloquants, la majorité des effets adverses sont des effets indésirables dose-dépendants, il devient légitime de réfléchir à l’instauration d’un traitement par une association d’antihypertenseurs faiblement dosés.

Effectivement, ces dernières années, on a vu fleurir les études qui associaient d’emblée 2 ou 3 antihypertenseurs, parfois avec d’autres médicaments de protection cardiovasculaire, comme les statines ou encore l’aspirine, dans le cadre de “polyfills” [8].

Ces études ont montré des résultats intéressants, notamment le fait que l’efficacité tensionnelle était souvent au rendez-vous, mais aussi que la tolérance était globalement bonne.

L’étude QUARTET franchit une nouvelle étape, puisque dans cet essai randomisé versus monothérapie, les patients du groupe expérimental recevaient une association de 4 antihypertenseurs avec un ARA2, un antagoniste calcique, un bêtabloquant et un diurétique thiazidique, tous au quart de leur posologie habituelle. Les patients du groupe quadrithérapie ont montré un meilleur contrôle tensionnel que les patients du groupe monothérapie sachant que, bien entendu, dans le groupe monothérapie, il y avait une stratégie d’intensification du traitement en cas d’insuffisance d’effet. Il est aussi important de noter que, en plus de l’efficacité, une bonne tolérance était aussi au rendez-vous.

Il est peu probable que beaucoup de spécialistes d’hypertension artérielle appliquent à la lettre les résultats de l’étude QUARTET : peu d’entre nous vont commencer le traitement antihypertenseur par une quadrithérapie. Néanmoins, cette étude ouvre vraisemblablement une nouvelle ère dans l’hypertension artérielle : les monothérapies sont dépassées, il faut associer les antihypertenseurs si on veut avoir les bénéfices du traitement.

Rappelons tout de même qu’en France, on est loin d’avoir une telle liberté de prescription : il n’y a aucune quadrithérapie dans un seul comprimé. Les trithérapies antihypertensives n’existent pas sous la forme d’un seul comprimé (ou ne sont pas remboursées). Même les bithérapies en un seul comprimé n’ont pas l’autorisation de mise sur le marché dans le traitement antihypertenseur.

Il reste donc beaucoup de chemin à parcourir, mais le jeu en vaut la chandelle : rappelons que l’hypertension artérielle est la maladie chronique la plus fréquente en France et dans le monde, et qu’elle reste la première cause de mortalité avec plus de 10 millions de décès annuels qui lui sont attribués [9]!

J. Blacher déclare avoir des liens d’intérêts : interventions ponctuelles en rapport avec des entreprises liées aux médicaments (essais cliniques, travaux scientifiques, comités scientifiques, rapports d’expertise, conférences, colloques, actions de formation, participation à divers symposia et congrès avec éventuelle prise en charge financière des déplacements/inscriptions/hébergements, activité de conseil, rédaction de brochures...), avec le cas échéant, facturation d’honoraires (Abbott, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bouchara-Recordati, Daiichi Sankyo, El Kendi, Ferring, Gilead, Icomed, Medexact, Medtronic, Merck Serono, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Quantum Genomics, Sanofi Aventis, Saint-Jude, Servier, Teriak, Upjohn).