

Nouveautés thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension artérielle

Pierre Corvol

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie du Collège de France (CIRB),
Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France

Auteur correspondant : Pierre Corvol, pierre.corvol@college-de-france.fr

Reçu le 9 septembre 2014

Les études épidémiologiques, et en premier lieu l'étude prospective sur le risque cardiovasculaire initiée à Framingham en 1948, montrent toutes que l'hypertension artérielle est un facteur indépendant du risque cardiovasculaire. L'élévation de la pression artérielle au-delà de chiffres considérés comme « normaux » (140/90 mmHg) entraîne un surcroît de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. En fait, il est difficile de définir un seuil pour l'hypertension artérielle car le risque croît de façon continue avec les chiffres de pression. L'abaissement des chiffres de pression artérielle a un effet bénéfique sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire. L'étude des vétérans américains, menée par Freis et publiée en 1967 (Freis, 1967), est le premier essai thérapeutique rigoureux qui démontre la supériorité du traitement antihypertenseur par rapport à un placebo. Il s'agissait d'hypertensions sévères (diastolique comprise entre 115 et 129 mmHg) ; le traitement à cette époque consistait en des diurétiques prescrits à fortes doses, la réserpine et l'hydralazine, un vasodilatateur artériel. Les effets secondaires étaient légion mais la survie cardiovasculaire était à ce prix.

Aujourd'hui, le clinicien dispose de plusieurs études contrôlées effectuées chez des dizaines de milliers de patients suivis plusieurs années, qui démontrent l'intérêt de traiter l'hypertension modérée à l'aide de médicaments antihypertenseurs bien tolérés et d'efficacité comparable. Tel est le cas de l'étude ALLHAT publiée en 2000 dans le JAMA, qui compare chez plus de 33 000 patients suivis de 4 à 8 ans l'effet sur la morbidité cardiovasculaire d'un bloqueur calcique et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à un diurétique (ALLHAT, 2000). La conclusion du groupe ayant conduit cette étude était que les diurétiques de type thiazidique étaient

capables de prévenir les accidents cardiovasculaires aussi bien, sinon mieux que les autres médicaments et qu'ils devaient être recommandés en première ligne de traitement car moins onéreux.

Les médicaments antihypertenseurs actuels appartiennent à des classes qui diffèrent par leurs mécanismes d'action : diurétiques agissant à des niveaux variés du néphron, vasodilatateurs agissant directement sur la paroi vasculaire, inhibiteurs des récepteurs béta-adrénergiques (β -bloqueurs) ou des canaux calciques. Surtout, depuis la découverte du captopril (Ondetti *et al.*, 1977), premier inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, l'inhibition du système rénine angiotensine aldostérone s'est révélée une thérapeutique efficace non seulement dans le traitement de l'hypertension mais aussi dans celui de l'insuffisance cardiaque et rénale. Il est actuellement possible de bloquer à différents niveaux la cascade du système rénine angiotensine aldostérone avec des médicaments habituellement remarquablement bien tolérés. Près de 38 % des antihypertenseurs prescrits en France bloquent le système rénine circulant à différents niveaux, qu'ils appartiennent à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II ou des inhibiteurs directs de la rénine.

Faut-il de nouveaux antihypertenseurs ? Le traitement de l'hypertension n'est-il pas une affaire résolue ?

A priori, on pourrait penser que le traitement de l'hypertension avec les médicaments actuels est proche d'être optimal. Il existe même un surplus de médicaments puisqu'en France, en 2011, le médecin disposait de 124 molécules princeps et de pas moins de 383 génériques. Des associations de médicaments de classes différentes potentialisent l'effet anti-hypertenseur de chaque entité.

Il est actuellement possible de traiter un hypertendu modéré avec la prise quotidienne d'un ou deux médicaments à moins d'un euro par jour. Dans ces conditions, la question de savoir s'il faut ou non chercher de nouvelles molécules anti-hypertensives se pose, mais elle n'est pas nouvelle. À chaque époque, les pharmacologues spécialistes de l'hypertension ont dit et écrit qu'il n'y avait plus lieu d'investir dans la recherche de nouveaux anti-hypertenseurs (et ceci même avant la découverte des anticalciques ou des inhibiteurs du système rénine), une opinion largement suivie par l'industrie pharmaceutique qui, à quelques exceptions près, a délaissé ce champ de recherche depuis plusieurs années. De fait, il n'y a plus eu de véritable innovation médicamenteuse issue de l'industrie pharmaceutique dans l'hypertension depuis plus de 20 ans.

Les limites des traitements actuels

Mais l'histoire du traitement antihypertenseur ne s'arrête pas là, pour plusieurs raisons.

Le traitement actuel n'est pas curatif. Il doit être prescrit tous les jours, à vie. Il abaisse certes les chiffres de la pression artérielle mais sans que l'on puisse déterminer les mécanismes à l'origine de l'élévation de la pression artérielle. Les recherches en génétique de l'hypertension humaine ont suscité l'espoir de découvrir plusieurs des gènes impliqués dans cette affection et donc de pouvoir rationaliser, individualiser le traitement. L'espoir n'a pas été déçu dans le cas des très rares hypertensions monogéniques. L'équipe de Xavier Jeunemaitre à Paris (Louis-Dit-Picard *et al.*, 2012) et de Richard Lifton à Yale (Lifton, 1995) ont découvert plusieurs gènes qui ont mis au jour des mécanismes inattendus à l'origine de ces maladies. La plupart de ces gènes ont un rôle direct ou indirect dans la régulation fine du métabolisme hydrosodé au niveau rénal. Mais il n'existe pas aujourd'hui d'arguments probants pour dire que ces mécanismes sont impliqués dans l'hypertension commune que l'on désigne toujours comme « essentielle », faute de mieux. Les études récentes de génétique humaine explorant le génome entier dans des cohortes de milliers de patients n'ont pas permis d'identifier de *loci* clairement associés à l'hypertension. Les données de pharmaco-génomique dans le traitement de l'hypertension artérielle sont aussi décevantes. On aurait pu espérer un lien entre la réponse à un traitement anti-hypertenseur spécifique et un polymorphisme génétique chez les individus répondeurs. Tel n'est pas le cas, mais les études se poursuivent. Il faut donc reconnaître qu'aujourd'hui, dans l'immense majorité des cas, on doit se contenter d'administrer de façon empirique un traitement antihypertenseur dont on ne peut prévoir ni l'efficacité ni la tolérance chez un patient donné.

Par ailleurs, 3 à 10 % des hypertensions ne sont pas contrôlées par les traitements antihypertenseurs couramment utilisés. Ces hypertensions qui résistent à une trithérapie nécessitent une stratégie thérapeutique faisant appel à des procédures nouvelles. Les hypertensions sévères, observées souvent chez des insuffisants rénaux et dans certaines populations (africains, afro-américains) nécessitent d'associer plusieurs médicaments avec un risque croissant d'effets secondaires. Enfin, toutes les études épidémiologiques menées dans la population générale montrent que 20 à 30 % des patients hypertendus ne sont pas correctement contrôlés – non pas parce que les médicaments sont inefficaces – mais du fait de leur négligence, du laxisme de leur médecin ou des deux ... Bref, on ne peut pas dire que l'hypertension, le facteur de risque de maladie non communicable le plus prévalent au monde, soit une affaire réglée!

De nouvelles stratégies

Face à la nécessité de mieux comprendre et de mieux traiter l'hypertension artérielle, de nouvelles stratégies ont été mises en œuvre. Elles sont essentiellement le fait de groupes académiques et de *start-up* ou d'entreprises de taille moyenne. Leurs premiers résultats sont prometteurs (Laurent *et al.*, 2012; Paulis *et al.*, 2012). Des procédures originales de dénervation des artères rénales sont en cours d'évaluation dans l'hypertension résistante. L'hypothèse sous-jacente est que l'activation du système nerveux périphérique au niveau des artères rénales serait responsable de la persistance de l'hypertension. En cathétérissant les deux artères rénales, et en procédant à une ablation du système nerveux péri-rénal par différentes méthodes, on peut espérer obtenir une réduction durable des chiffres tensionnels. L'évaluation de cette procédure est actuellement en cours mais les premiers résultats rapportés chez un groupe important de patients ne sont pas pour le moment concluants (Persu *et al.*, 2014).

La recherche de nouvelles molécules chimiques anti-hypertensives chimiques est aussi active. L'une des pistes concerne le système rénine mais dans des domaines inédits jusqu'à présent. En effet, nos connaissances sur ce système ont considérablement progressé au fil des années et ont généré d'autres approches que celle du système rénine circulant classique. Des voies alternes de génération des peptides angiotensines et un système vasodilatateur de peptides et de récepteurs s'opposant à l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II ont été décrits. Il sont à la base de recherches de nouvelles molécules anti-hypertensives ou à visée de protection cérébrale rapportées récemment dans la littérature (Sumners *et al.*, 2013).

Le système rénine cérébral a plusieurs particularités intéressantes décrites par Llorens-Cortes : il joue

un rôle important dans la régulation centrale de la pression artérielle et le métabolisme hydrique ; il est activé dans l'hypertension du rat génétiquement hypertendu ; le peptide actif de ce système cérébral est l'angiotensine III qui dérive de l'angiotensine II après clivage de l'aspartate N-terminal par l'aminopeptidase A. L'inhibition de ce système par un inhibiteur de cette enzyme, actif par voie orale et pénétrant dans le cerveau offre une nouvelle voie thérapeutique (Gao *et al.*, 2014).

Le chemin parcouru depuis les années 70 est considérable. Le traitement actuel de l'hypertension a sauvé des millions de vie et épargné la survenue d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies coronariennes chez l'hypertendu. En règle générale, ce traitement est simple, bien toléré et son coût abordable dans tous les pays. Pour autant, il est indispensable de ne pas relâcher l'effort sur la découverte et la mise au point de nouveaux médicaments pour un meilleur contrôle de l'hypertension et une meilleure compréhension de ses mécanismes.

Références

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Research Group., Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs* diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2000, 288, 2981–2997.
- Freis E., Veterans Administration Cooperative study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA*, 1967, 202, 116–122.
- Gao J., Marc Y., Leroux V., Balavoine F., Llorens-Cortes C., A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clin Sci (London)*, 2014, 127, 135–148.
- Laurent S., Schlaich M., Esler M., New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*, 2012, 380, 591–600.
- Lifton R.P., Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1955, 92, 8545–8551.
- Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillano D, Miserey-Lenkei S, Bouatia-Naji N, Pylypenko O, Beaurain G, Bonnefond A, Sand O, Simian C, Vidal-Petiot E, Soukaseum C, Mandet C, Broux F, Chabre O, Delahousse M, Esnault V, Fiquet B, Houillier P, Bagnis CI, Koenig J, Konrad M, Landais P, Mourani C, Niaudet P, Probst V, Thauvin C, Unwin RJ, Soroka SD, Ehret G, Ossowski S, Caulfield M; International Consortium for Blood Pressure (ICBP), Bruneval P, Estivill X, Froguel P, Hadchouel J, Schott JJ, Jeunemaitre X, KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat Genet*, 2012, 44, 456–460.
- Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.W., Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*, 1977, 196, 441–444.
- Paulis L., Steckelings U.M., Unger T., Key advances in antihypertensive treatment. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9, 276–285.
- Persu A., Sapoval M., Azizi M., Monge M., Danse E., Hammer F., Renkin J., Renal artery stenosis following renal denervation: a matter of concern. *J Hypertens*, 2014, 32, 2101–2105.
- Sumners C., Horiuchi M., Widdop R.E., McCarthy C., Unger T., Steckelings. Protective arms of the renin-angiotensin-system in neurological diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40, 580–588.