

# Congrès de l'American Society of Hypertension – I

San Francisco

par Emmanuèle Garnier

Le 16<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Society of Hypertension s'est concentré sur trois thèmes : les mécanismes de l'hypertension et les lésions des organes cibles ; les aspects cliniques de la maladie ; l'hypertension et la santé publique. Trois importantes études sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et la néphropathie diabétique y ont également été présentées : IDNT, RENAAL et IRMA 2.

## Diabète de type 2, hypertension et insuffisance rénale

Avapro peut repousser le dernier stade de la néphropathie

« **L'**IRBESARTAN, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), permet de freiner la progression de la maladie rénale chez les patients atteints du diabète de type 2, tout comme le captopril le fait chez les personnes souffrant du diabète de type 1 » a expliqué le **D<sup>r</sup> Edmund Lewis**, principal investigateur de l'étude IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*), au congrès de l'American Society of Hypertension. L'irbesartan (Avapro<sup>MC</sup>), a montré le chercheur, peut réduire le risque d'aggravation de la néphropathie diabétique ou de décès de 23 % de plus qu'un inhibiteur calcique et de 20 % de plus qu'un placebo.

Le D<sup>r</sup> Lewis et ses collègues ont étudié 1715 patients de 30 à 70 ans souffrant de diabète de type 2, d'hypertension et d'une néphropathie à un stade avancé (protéinurie de plus de 900 mg par jour ; créatininémie de 91 à 273  $\mu\text{mol/L}$  chez les femmes et de 109 à 273  $\mu\text{mol/L}$  chez les hommes). Dans cet essai à répartition aléatoire, un groupe a pris quotidiennement 300 mg d'irbesartan, un autre 10 mg d'amlodipine (Norvasc<sup>MC</sup>), et un troisième un placebo.

Pour ramener la pression artérielle des participants à la normale, les chercheurs de l'étude – réalisée avec une subvention de Bristol-Myers Squibb et de Sanofi-Synthelabo – ont prescrit



Le D<sup>r</sup> Edmund Lewis.

parallèlement d'autres antihypertenseurs. Toutefois, certains étaient interdits : les médicaments de la classe



Le Dr Richard Dumas.

Photos : Emmanuèle Garnier.

moyenne 2,6 ans). Dans les trois groupes, cependant, le taux de mortalité a été relativement similaire.

Les résultats de l'étude IDNT ont eu des répercussions importantes sur la vie de certains patients. « Chez le sujet moyen qui a reçu de l'irbesartan, la dialyse a été repoussée d'environ trois ans. Ces personnes avaient en moyenne 60 ans », a expliqué le Dr Lewis, qui travaille au Centre médical Rush-Presbyterian-St. Luke à Chicago.

### Comparaison de deux classes de médicaments

« La comparaison directe entre deux antihypertenseurs de classes différentes est extrêmement intéressante, estime le Dr **Richard Dumas**, directeur médical du Centre de recherche clinique de Laval et endocrinologue à la Cité de la Santé. Les résultats d'IDNT confirment le bien-fondé du choix d'un médicament du groupe ARA-IECA en première intention pour les diabétiques. Il y avait encore un certain débat : peut-on recourir à n'importe quel antihypertenseur ou faut-il prescrire un médicament qui bloque le système rénine-angiotensine ? »

« L'effet néphroprotecteur de l'irbesartan est indépendant de son action sur la pression sanguine systémique », a par ailleurs précisé le Dr Lewis. La

progression de la maladie rénale différait selon les groupes, mais la baisse de la tension artérielle a été relativement similaire. Durant l'étude, la pression des patients sous irbesartan s'est maintenue en moyenne à 140/77 mmHg, et à 141/77 mmHg chez les participants sous amlodipine. Celle du groupe témoin était un peu plus élevée : 144/80 mmHg.

### Les IECA détrônés ?

L'irbesartan a été bien toléré. Chez les patients qui ont été traités avec ce médicament, l'incidence des réactions indésirables et le taux d'abandon ont été similaires à ceux du groupe témoin. Cet aspect, déjà connu, pourrait faire gagner des points aux ARA dans la compétition entre antihypertenseurs.

« Ces dernières années, plusieurs études ont montré que les IECA et les ARA avaient des effets semblables sur la protéinurie et la pression artérielle. L'essai IDNT, tout comme l'étude RENAAL (voir l'article suivant), indiquent cette fois que les ARA peuvent eux aussi protéger les diabétiques contre l'apparition du stade terminal de l'insuffisance rénale. Mais ils offrent, en plus, un meilleur profil d'innocuité. Ils pourraient éventuellement détrôner les IECA comme antihypertenseurs de première intention chez les diabétiques », analyse le Dr Dumas. □

## Étude RENAAL

### le losartan est également néphroprotecteur

**U**N SECOND ANTAGONISTE des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) permettrait de ralentir l'aggravation d'une maladie rénale patente chez les diabétiques : le losartan (Cozaar®). Cet

antihypertenseur serait non seulement néphroprotecteur, mais également cardioprotecteur, affirme le Dr **Barry Brenner**, du Brigham and Women's Hospital, auteur principal de l'étude

RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan).

Le chercheur et ses collaborateurs de 250 centres ont recruté 1513 patients âgés de 31 à 70 ans souffrant du diabète de type 2 et d'une néphropathie confirmée. Les sujets, répartis au hasard en deux groupes, ont pris quo-

tidienement soit 50 mg de losartan – dose qui pouvait être accrue jusqu'à 100 mg –, soit un placebo. Presque tous les participants des deux groupes étaient hypertendus et prenaient également des antihypertenseurs classiques pour ramener leur pression sanguine en deçà de 140/90 mmHg. Ils n'étaient cependant pas traités avec d'autres ARA ni avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Les sujets, dont la pression artérielle a été abaissée au niveau visé, ont été suivis pendant en moyenne 3,4 ans. Les chercheurs ont constaté que le losartan offrait certains bénéfices aux participants qui l'avaient pris. Comme dans l'étude IDNT, les investigateurs avaient fixé le critère d'évaluation multiple suivant : l'apparition du stade terminal de l'insuffisance rénale, le doublement du taux de créatinine sérique ou le décès. Selon leurs calculs, ce risque était de 16 % inférieur à celui des sujets qui prenaient le placebo. Suivant les données brutes révélées par Merck Frosst, ce critère d'évaluation multiple s'est appliqué à 43,5 % des patients ayant reçu du losartan et à 47,1 % des sujets du groupe témoin. La réduction du risque se hissait même à 22 % quand l'analyse ne comprenait que les patients restés jusqu'à la fin de l'étude.

Et qu'en est-il des paramètres considérés séparément ? L'administration du losartan a permis de réduire de 28 % le risque que les patients atteignent le stade ultime de la défaillance rénale, phase où la dialyse ou une transplantation devient nécessaire. La donnée est importante. « Jamais, dans l'histoire des essais cliniques en néphro-



Le D<sup>r</sup> Barry Brenner.

logie, il n'avait encore été possible de montrer qu'un traitement repousse l'apparition de la phase terminale de l'insuffisance rénale », n'a pas hésité à affirmer le D<sup>r</sup> Brenner. En traitant 16 patients avec le losartan pendant 3,4 ans, il serait ainsi possible d'éviter que l'un d'entre eux ne se rende au stade terminal de l'insuffisance rénale. Dans le groupe expérimental, la réduction globale de la protéinurie a d'ailleurs été de 35 % par rapport au niveau de base.

En ce qui concerne les autres paramètres, l'administration du losartan a permis d'abaisser de 25 % le risque que la créatininémie double. Par contre, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de l'étude pour ce qui est du risque de décès.

## Des effets cardioprotecteurs

Au cours de l'étude RENAAL – financée par Merck Frosst, mais conçue par le D<sup>r</sup> Brenner et ses collègues –, les chercheurs ont vérifié les effets du médicament sur les accidents cardiovasculaires, même si l'essai avait d'abord été élaboré pour détecter l'aggravation des problèmes rénaux. Les chercheurs ont ainsi découvert au losartan des propriétés cardioprotectrices. « Nous avons constaté une diminution de 32 % du taux d'hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin. Il s'agissait de nouveaux cas de défaillance cardiaque, parce que nous avons exclu de l'étude les patients qui souffraient de ce problème », dit le D<sup>r</sup> Brenner. L'équipe a également noté une diminution de 28 % du taux d'infarctus du myocarde, une donnée qui était presque statistiquement significative, mentionne le chercheur.

Le D<sup>r</sup> Brenner n'était pas surpris de ces résultats. « Les patients qui présentent une albuminurie ne sont pas seulement exposés à l'insuffisance rénale, mais aussi à d'autres causes de mort comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. » La présence de protéines dans les urines trahit des lésions dans les vaisseaux sanguins.

Le losartan semblait par ailleurs bien toléré. « Nous concluons qu'il constitue une puissante thérapie néphroprotectrice pour les patients souffrant du diabète de type 2 exposés aux lésions rénales. Et ce médicament est aussi cardioprotecteur », résume le D<sup>r</sup> Brenner. □



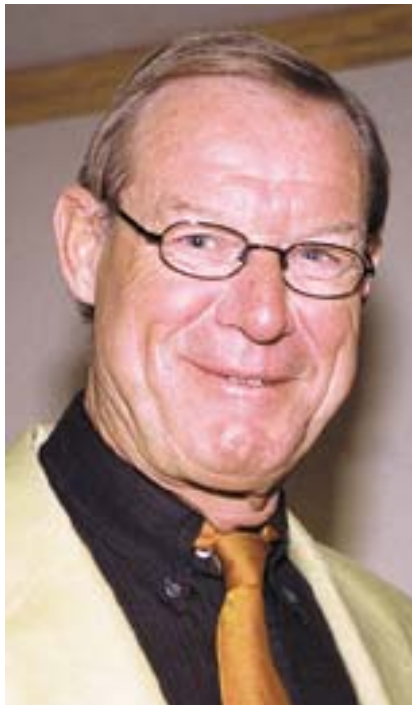
# Diabétiques ayant une microalbuminurie

## réduction de l'apparition de la macroalbuminurie avec l'Avapro

« **L**A NÉPHROPATHIE diabétique constitue la principale cause d'insuffisance rénale terminale. Si nous voulons éviter une escalade de cette affection, nous devons la prévenir », a averti le **D<sup>r</sup> Hans-Henrik Parving**, du Steno Diabetes Center, au Danemark, au cours de sa conférence. Le chercheur, qui s'est intéressé à l'irbesartan (Avapro<sup>MC</sup>), a découvert que la molécule réduisait de 70 % le risque que la microalbuminurie se transforme en macroalbuminurie chez les patients souffrant du diabète de type 2. Cet antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) permet même d'amenuiser la microalbuminurie jusqu'à des valeurs normales chez le tiers des sujets.

Le chercheur et ses collègues sont parvenus à ces résultats grâce à l'étude IRMA 2 (*Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients*), qu'ils ont conçue et que Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Synthelabo ont subventionnée. L'essai comptait 590 patients de 30 à 70 ans souffrant du diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie. Les sujets ont été répartis de manière aléatoire en trois branches : un groupe a pris quotidiennement une dose de 300 mg d'irbesartan, un deuxième une dose de 150 mg de cet ARA, et le dernier un placebo.

Les patients, surtout dans le groupe témoin, pouvaient recevoir, en plus du traitement assigné, d'autres types d'antihypertenseurs pour ramener



Le D<sup>r</sup> Hans-Henrik Parving.

la pression artérielle à la normale : diurétiques,  $\beta$ -bloquants, certains  $\alpha$ -bloquants, certains inhibiteurs calciques, etc. Ils ne prenaient cependant pas d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'autres ARA ni d'inhibiteurs calciques de type dihydropyridine.

### Une macroalbuminurie chez seulement 5 % des patients

À la fin de cette étude de deux ans, une macroalbuminurie n'est apparue que chez 5 % des patients prenant 300 mg d'irbesartan, alors qu'elle s'est

déclarée chez 15 % des sujets témoins. « Il s'agit d'une réduction absolue du risque de 10 %, ce qui est très élevé », a affirmé le D<sup>r</sup> Parving. Que signifient concrètement ces résultats ? « En traitant 10 patients avec 300 mg d'irbesartan par jour pendant deux ans, vous pouvez éviter l'apparition d'une maladie rénale chez l'un d'entre eux. » La dose de 150 mg d'irbesartan s'est avérée moins efficace. Presque 10 % des sujets à qui cette posologie a été assignée n'ont pu échapper à la macroalbuminurie.

L'irbesartan a également fait disparaître la microalbuminurie chez certains patients. À la dernière consultation médicale, 33 % des patients qui avait pris 300 mg de l'irbesartan quotidiennement présentaient des valeurs normales, 24 % parmi ceux qui avaient reçu la dose de 150 mg, et 20 % dans le groupe témoin.

### Une réduction de l'albuminurie de 46 %

Comme dans l'étude IDNT, les propriétés néphroprotectrices de l'irbesartan dans cet essai ne dépendaient pas seulement de son pouvoir antihypertenseur. Dans tous les groupes de traitement, la diminution de la pression a été similaire. Cependant, l'albuminurie moyenne des participants s'est accrue de 9 % dans le groupe témoin, alors qu'elle a diminué de 46 % chez les personnes traitées avec 300 mg de l'ARA.

IRMA 2 a également montré que l'irbesartan était sûr et bien toléré. Des effets secondaires sont apparus chez 15 % des patients qui employaient la dose de 300 mg d'irbesartan, mais chez 23 % des sujets qui prenaient un placebo en plus de certains antihypertenseurs. « Cet aspect est important

parce qu'il s'agit d'un traitement à vie », a rappelé le chercheur danois. Les diabétiques ont souvent de la difficulté à tolérer les antihypertenseurs, fait pour sa part remarquer le D<sup>r</sup> Dumas, qui a participé à l'étude en tant que directeur médical du Centre de recherche clinique de Laval. « L'innocuité de l'ir-

besartan est rassurante, parce qu'ils sont souvent utilisés en première intention chez ces patients. »

Les applications pratiques de l'étude ? « Lorsqu'un clinicien prescrit 300 mg d'irbesartan par jour à des diabétiques qui présentent une microalbuminurie, il peut s'attendre à ce qu'elle dis-

paraisse chez le tiers d'entre eux. La réduction de la quantité d'albumine dans les urines sera en moyenne de 46 % et la néphropathie de peu de ses patients devrait progresser vers un stade plus avancé », résume l'endocrinologue de la Cité de la Santé de Laval. □

## Pression artérielle

### prendre plus d'une mesure

DANS LE CABINET du médecin, la pression systolique des patients peut diminuer de 10 mmHg en moyenne entre la première et la quatrième mesure ; la pression diastolique peut quant à elle baisser de presque 4 mmHg, explique le D<sup>r</sup> Carlos Campo, de l'Hôpital du 12 de Octubre, à Madrid, devant l'affiche qu'il présente.

Le chercheur et ses collègues savaient que la réaction d'alarme qu'ont certains patients dans le cabinet du médecin perturbe la mesure de la tension artérielle. Quelles sont alors les conséquences de ne faire qu'un seul test ? Combien de lectures seraient nécessaires ?

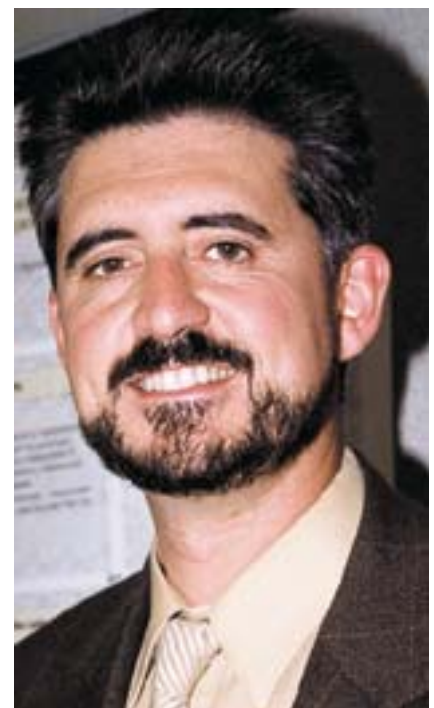
Pendant six mois, le D<sup>r</sup> Campo et ses confrères ont effectué quatre mesures de la pression sanguine chez 1685 patients successifs à l'unité de traitement

de l'hypertension de leur hôpital. Avec un oscillomètre automatique, ils effectuaient des lectures à un intervalle d'au moins trois minutes chez chaque sujet.

Au fil des mesures, la pression artérielle diminuait progressivement. De la première à la quatrième mesure, la tension systolique moyenne est passée de 149,4 à 139,9 mmHg, et la pression diastolique est descendue de 85,3 à 81,7 mmHg (*tableau I*).

### Une prévalence faussement élevée de l'hypertension

Les lectures trop élevées de la pression artérielle faussent l'évaluation de la prévalence de l'hypertension mal maîtrisée. À la première mesure, seule-



Le D<sup>r</sup> Carlos Campo.

ment 31,1 % des patients étudiés par les chercheurs espagnols présentaient une tension inférieure à 140/90 mmHg (*tableau II*). Leur pourcentage atteignait cependant 37,8 % quand la moyenne des deux premières mesures était utilisée. Le taux de sujets dont la pression était stabilisée parvenait à un sommet de 52,2 % lorsque les médecins faisaient la moyenne de la troisième et de la quatrième lectures.

Les recommandations du sixième rapport du *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation*

### Tableau I

#### Moyenne des pressions systolique et diastolique après chaque mesure

Mesures	Pression sanguine systolique (mmHg)	Pression sanguine diastolique (mmHg)
1 <sup>e</sup>	149,42 ± 21,8	85,32 ± 10,45
2 <sup>e</sup>	144,67 ± 21,6	83,46 ± 10,10
3 <sup>e</sup>	141,45 ± 20,9	82,43 ± 10,0
4 <sup>e</sup>	139,91 ± 20,3	81,77 ± 9,8

## reportage

### Tableau II

**Pourcentage de patients dont la pression sanguine est bien maîtrisée (pression systolique < 140 mmHg et pression diastolique < 90 mmHg)**

Pression artérielle calculée avec	%
1 <sup>re</sup> mesure	31,1
1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> mesures	37,8
1 <sup>re</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> mesures	42,4
les recommandations du JNC-VI	46,2
2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> mesures	48,6
3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> mesures	52,2

*and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) – prendre deux mesures et, quand une différence de plus de 5 mmHg les sépare, recourir à un troisième test – permettaient d’obtenir un taux de normotendus de 46,2 %.* « Ce résultat est presque aussi bon que celui que l’on obtient avec une quatrième mesure », juge le Dr Campo.

Mais quels patients sont les plus susceptibles d’avoir une tension réelle plus basse que la pression mesurée ? « Dans notre modèle, le meilleur facteur prédictif est la première mesure de la pression systolique. Plus elle est importante et plus grande est la possibilité d’avoir un écart majeur entre la première et la quatrième mesure. Dans ces cas, une mesure additionnelle est cruciale. »

Le chercheur analyse actuellement les données d’une seconde étude, où cette fois 10 mesures de la pression artérielle furent prises. Conclusion : les résultats ne s’améliorent plus après la cinquième mesure. La pression recommence à monter. □

La couverture de ce congrès a été possible grâce à la collaboration financière de Bristol-Myers Squibb.

# Modules d’autoformation



**En vente chez Somabec et au stand d’accueil des congrès de formation continue de la FMOQ**

Renseignements : 1 800 361-8118

Télécopieur : (450) 774-3017

Courriel : bp295@somabec.qc.ca