

BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée

Comment choisir entre IEC et sartans ?

Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées par la HAS dans l'HTA essentielle non compliquée¹ : les diurétiques thiazidiques*, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et deux classes d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans)**. L'objet de ce document est d'éclairer le choix du praticien entre IEC et sartans lorsque la prescription d'un inhibiteur du SRA est justifiée.

Les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'hypertension artérielle. Leurs effets indésirables sont comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé² de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

PRISE EN CHARGE D'UNE HTA ESSENTIELLE

- La prise en charge thérapeutique d'une HTA vise à réduire le risque de survenue de ses complications (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, atteinte rénale, etc.). Cet objectif nécessite à la fois un abaissement suffisant des chiffres de pression artérielle et la prise en charge des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, dyslipidémie, diabète, surpoids, sédentarité, consommation excessive d'alcool).
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement médicamenteux.
- À efficacité clinique équivalente, le choix de l'antihypertenseur est fonction, en première intention :
 - ▶ de la situation clinique du patient et en particulier de ses comorbidités ;
 - ▶ de la tolérance des médicaments ;
 - ▶ du coût du traitement et de sa surveillance.
- Dans certaines situations cliniques (sujet âgé, antécédent d'AVC, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, diabète, néphropathie, etc.), les recommandations de la HAS¹ précisent la (ou les) classe(s) d'antihypertenseurs à préférer (diurétiques ou anticalciques chez le sujet âgé par exemple).
- Ce document se limite aux patients ayant une HTA essentielle non compliquée, lorsque la prescription d'un inhibiteur du SRA est justifiée.

* Rappel – Les diurétiques sont les antihypertenseurs les moins coûteux.

** Une autre classe, celle des inhibiteurs de la rénine, agit sur le système rénine-angiotensine, mais elle ne comprend qu'un médicament, l'alisikiren, pour lequel on ne dispose pas actuellement de données de morbi-mortalité, ce qui ne permet pas de recommander son utilisation en première intention.

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES IEC ET DES SARTANS DANS L'HTA ESSENTIELLE NON COMPLIQUÉE DE L'ADULTE

Les données cliniques actuelles ne permettent pas de différencier les IEC et les sartans en termes d'efficacité antihypertensive et d'impact sur la morbi-mortalité

C'est l'une des conclusions d'une revue systématique de la littérature effectuée en 2007*, qui a porté sur l'ensemble des études cliniques publiées à cette date comparant de façon randomisée un IEC et un sartan dans l'HTA essentielle chez l'adulte⁴ (en sachant que les IEC possèdent actuellement les données les plus nombreuses en termes de protection cardio-vasculaire globale).

■ Efficacité antihypertensive

- ▶ il n'y a pas de différence entre les IEC et les sartans en monothérapie en termes d'atteinte des objectifs tensionnels chez les sujets adultes hypertendus (*grade A*) ;
- ▶ aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans selon le sexe, l'âge ou les groupes ethniques** (*grade C*).

■ Morbi-mortalité cardio-vasculaire

- ▶ aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction du risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs. Cette constatation a été corroborée par les résultats de l'étude ONTARGET, parue en 2008 et qui a comparé ramipril et telmisartan chez des patients à haut risque cardio-vasculaire⁵ (*grade C*).

■ Fonction cardiaque

- ▶ aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction de l'hypertrophie du ventricule gauche (*grade C*).

■ Fonction rénale

- ▶ les IEC et les sartans réduisent dans les mêmes proportions la protéinurie chez les sujets hypertendus (*grade B*).

■ Métabolisme

- ▶ aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la réduction du risque d'apparition d'un diabète sucré (*grade C*) ;
- ▶ les IEC et les sartans ne modifient ni le bilan lipidique ni le contrôle d'un éventuel diabète (*grade B*).

■ Qualité de vie sous traitement

- ▶ aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans (*grade C*).

Selon les données cliniques actuelles⁴, la tolérance des IEC et celle des sartans sont similaires en dehors de la toux

- Les effets indésirables observés fréquemment avec les IEC et avec les sartans dans les essais ont été : céphalées, somnolence et toux sèche.
 - ▶ la seule différence concerne la toux : une toux sèche, cédant à l'arrêt du traitement, a été observée chez 1 à 3 % des patients sous sartan et trois fois plus fréquemment chez les patients sous IEC. Cette différence explique que la fréquence moyenne d'interruption du traitement pour effets indésirables ait été de 3 % sous sartan et de 8 % sous IEC dans les essais (*grade C*).

* Cette revue, effectuée par le Duke Evidence-based Practice Center pour l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, États-Unis)³, a été publiée dans les *Annals of Internal Medicine*⁴. Elle repose sur la méta-analyse de 61 essais thérapeutiques sélectionnés après interrogation des bases de données internationales.

** En particulier, les IEC comme les ARA II semblent moins efficaces pour abaisser la pression artérielle chez les sujets noirs par rapport aux sujets non noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population hypertendue noire (cf. RCP des sartans).

- **Les effets indésirables sévères observés ont été communs aux deux classes :**
 - ▶ hyperkaliémie, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante ;
 - ▶ élévation de la créatininémie en cas de néphropathie ou d'hypoperfusion rénale sous-jacente ;
 - ▶ rarement, survenue d'un angio-œdème. Dans les études comparatives IEC-sartan, cet accident a été plus souvent rapporté sous IEC et ceux-ci sont contre-indiqués chez les patients avec antécédent d'angio-œdème non médicamenteux. Néanmoins, il peut survenir sous sartan et il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan en cas d'antécédent d'angio-œdème sous IEC.
- Aucune différence n'a été démontrée entre la tolérance des IEC et celle des sartans lors de coprescriptions avec d'autres médicaments ou de polyopathie associée.
- Grossesse : les IEC et les sartans sont contre-indiqués chez la femme enceinte aux 2^e et 3^e trimestres (risque de toxicité fœtale) ; ils sont déconseillés au 1^{er} trimestre de la grossesse.
- **Les travaux publiés depuis la réalisation de la revue de l'AHRQ ne sont pas de nature à modifier ces conclusions.**
 - ▶ une méta-analyse récente⁶ confirme l'absence de différence significative entre IEC et sartans pour le risque d'infarctus du myocarde, la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale. Il en est de même pour le risque d'AVC dans les études ayant comparé strictement un IEC et un sartan.
- En fonction de telles données, les référentiels de bonne pratique clinique des agences d'évaluation des technologies de santé de nombreux pays de l'OCDE (tels que la Grande-Bretagne, les États-Unis, le Canada, l'Australie) préconisent, lorsque le praticien a décidé d'utiliser un inhibiteur du système rénine-angiotensine, de **préférer un IEC en première intention** et de **réserver les sartans aux patients ne tolérant pas les IEC en raison d'une toux**.^{7,8,9}

Force des affirmations

Grade A : preuve scientifique établie par des résultats cohérents d'études de bonne qualité.

Grade B : présomption scientifique forte mais susceptible d'être corrigée par les résultats de nouveaux travaux.

Grade C : faible niveau de preuve scientifique.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Recommandations pour la pratique clinique – Actualisation juillet 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2005. N.B. – *Ces recommandations seront à nouveau mises à jour en 2009.*
2. Article L.162-2-1 du Code de la sécurité sociale : « *Les médecins sont tenus, dans toutes leurs prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins.* »
3. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) for treating essential hypertension. Rockville: AHRQ, 2007.
4. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):16-29.
5. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Eng J Med* 2008;358:1547-59.
6. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancía G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008, 26:1282-9.
7. National Institute for Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. London: NICE; 2006.
8. British Columbia Medical Association. Hypertension - Detection, diagnosis and management. Vancouver: BCMA; 2008.
9. National Heart Foundation of Australia. Guide to management of hypertension 2008. Canberra: NHFA; 2008.

PRESCRIPTION DES IEC ET DES SARTANS ET COÛTS DE TRAITEMENT JOURNALIER

- En France, le recours aux sartans a fortement progressé depuis l'année 2000, aboutissant à une pratique atypique par rapport à nos voisins européens. La part des sartans (seuls ou associés) dans la prescription des inhibiteurs du SRA est aujourd'hui de 55 % en France, alors qu'elle est de 44 % en Espagne, de 41 % en Italie et de 27 % au Royaume-Uni comme en Allemagne (CNAMTS, décembre 2007).
- Treize IEC (dont six sont génériques) et sept sartans (dont aucun n'est encore générique) sont actuellement commercialisés en France. Le coût du traitement d'une HTA par un sartan est en général supérieur au coût du traitement par un IEC.

Coût du traitement journalier (CTJ) par les différents IEC et sartans dans l'HTA essentielle au 15 septembre 2008 (Chiffres correspondant aux posologies d'entretien standard et aux plus faibles prix publics unitaires : plus grands conditionnements disponibles en ville et génériques)

IEC		Sartans	
Captopril (Captolane [®] , Lopril [®] , génériques)	0,33 € (50 mg/j en 2 prises)	Telmisartan (Micardis [®] , Pritor [®])	0,67 € (40 mg/j)
Ramipril (Triatec [®] , génériques)	0,37 € (5 mg/j)	Eprosartan (Teveten [®])	0,69 € (600 mg/j en 2 prises)
Bénazépril (Briem [®] , Cibacene [®] , génériques)	0,40 € (10 mg/j)	Losartan (Cozaar [®])	0,70 € (50 mg/j)
Quinapril (Acuite [®] , Korec [®] , génériques)	0,41 € (20 mg/j)	Candésartan (Atacand [®] , Kenzen [®])	0,71 € (8 mg/j)
Imidapril (Tanatril [®])	0,42 € (10 mg/j)	Irbésartan (Aprovel [®])	0,72 € (150 mg/j)
Périndopril (génériques)	0,44 € (4 mg/j)	Olmésartan (Alteis [®] , Olmetec [®])	0,73 € (20 mg/j)
Moexipril (Moex [®])	0,45 € (7,5 mg/j)	Valsartan (Nisis [®] , Tareg [®])	0,74 € (80 mg/j)
Enalapril (Renitec [®] , génériques)	0,47 € (20 mg/j)		
Lisinopril (Prinivil [®] , Zestril [®] , génériques)	0,47 € (20 mg/j)		
Fosinopril (Fozitec [®])	0,56 € (10 mg/j)		
Zofénozil (Zofenil [®])	0,57 € (30 mg/j)		
Trandolapril (Odril [®])	0,63 € (2 mg/j)		
Périndopril arginine (Coversyl [®])	0,67 € (5 mg/j)		
Cilazapril (Justor [®])	0,68 € (2,5 mg/j)		

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

CONCLUSION

- Selon les études comparatives publiées, les IEC et les sartans ont une efficacité antihypertensive et une tolérance similaires dans l'HTA essentielle non compliquée. Seule les différencie la survenue d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC, mais cédant à l'arrêt du traitement. En revanche, le coût du traitement est en général plus élevé avec un sartan qu'avec un IEC.
- Aussi, lorsque le médecin est amené à prescrire un inhibiteur du système rénine-angiotensine pour traiter une HTA essentielle, il est recommandé de prescrire plutôt un IEC qu'un sartan en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS, ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Octobre 2008 - Mise à jour octobre 2009