Compte-rendu

Nouvelle arme contre les méfaits de l'aldostérone dans l'hypertension artérielle résistante

Mots-clés

Hypertension artérielle, HTA, Aldostérone, Baxdrostat
Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

Freeman M. W. et al., NEJM, 07.11.2022

DOI: 10.1056/NEJMoa2213169

Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque cardiovasculaire. Environ 10% des patient·e·s hypertendu·e·s souffrent d'HTA résistante, définie par une tension artérielle (TA) élevée malgré un traitement comprenant trois classes d'antihypertenseur, dont un diurétique. Les recommandations actuelles suggèrent d'ajouter en 4e ligne un inhibiteur du récepteur aux minéralocorticoïdes (spironolactone) dont l'efficacité a été prouvée mais dont l'utilisation est souvent limitée par ses effets secondaires (hyperkaliémie et gynécomastie, notamment). Une étude préalable de phase 1 a démontré que le baxdrostat est un inhibiteur sélectif de l'aldostérone synthase n'affectant que peu la synthèse du cortisol. Les auteurs de la présente étude ont voulu démontrer l'efficacité et la sécurité de ce traitement chez des patients souffrant d'HTA résistante.

Méthode

Étude de phase 2, multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo. **Inclusion** : TA ≥130/80 mmHg malgré 3 traitements antihypertenseurs dont un diurétique. **Exclusion** : TA systolique moyenne (TASm) ≥180 mmHg ou diastolique (TADm) ≥110, débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) <45ml/min/1.73m^2, diabète non contrôlé, <70% d'adhérence au traitement (mesure par pilulier électronique). **Intervention** : 3 groupes recevant baxdrostat à 0.5mg/j, 1mg/j ou 2mg/j pendant 12 semaines contre placebo. Mesure de la TA en cabinet (tensiomètre automatique oscillométrique) lors de 7 visites (J3, J8, J15, J22, J43, J64 et J85). **Issue primaire** : réduction de la TASm après 12 semaines dans les 3 groupes. **Issue secondaire** : réduction de la TASd après 12 semaines dans les 3 groupes et pourcentage de patients atteignant une TA <130/80mmHg après 12 semaines.

Résultats

275 patient·e·s randomisé·e·s (70% de participants caucasiens). **Issue primaire :** réduction dose-dépendante de la TASm de **-20.3**±2.1 mmHg, **-17.5**±2.0 mmHg, et **-12.1**±1.9 mmHg dans le groupe **2**mg/j, **1**mg/j, et **0.5**mg/j, respectivement. Différence dose-dépendante de réduction de la TASm entre groupe 2mg/j et 1mg/j vs placebo (**-11.0** mmHg ; 95% CI, -16.4-5.5; p<0.001 pour le groupe 2mg/j, et **-8.1** mm Hg ; 95% CI, -13.5-2.8; p=0.003 pour le groupe 1mg/j). **Issue secondaire :** réduction dose-dépendante de la TASd de **-14.3**±1.31 mm Hg dans le groupe **2**mg/j. Différence de réduction entre le groupe 2mg/j et placebo de **-5.2** mmHg (95% CI, -8.7 to -1.6). **Sécurité :** aucun effet indésirable grave n'a été attribué au baxdrostat. Aucun cas d'insuffisance surrénalienne n'a été observé durant l'étude. Seuls 2 cas d'hyperkaliémie (>6 mmol/l) ont été observés sous baxdrostat, sans présenter toutefois de récidive après arrêt puis reprise du traitement.

Discussion

Chez les patients souffrants d'HTA résistante, l'inhibition de l'aldostérone synthase par le baxdrostat mène à une réduction substantielle de la TA systolique et diastolique tout en gardant un bon profil de sécurité. **Limites majeures de l'étude à relever** : 1) faible échantillonnage, 2) suivi de courte durée (étude de phase 2), dont les résultats devront être validés dans une étude de phase 3, et 3) absence de mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h (MAPA).

Conclusion

Malgré les limitations mentionnées ci-dessus, ces données ouvrent la voie à une nouvelle classe médicamenteuse efficace et sécuritaire dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'HTA, ce qui n'avait pas eu lieu depuis 15 ans...

Date de publication	Auteurs
17.01.2023	