

Compte-rendu

# Antagonistes des récepteurs à l'endothéline : bénéfiques dans l'HTAP certes, mais dans l'HTA aussi ?

Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial

Schlaich M. P. et al., Lancet, 07.11.2022

DOI : [10.1016/S0140-6736\(22\)02034-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02034-7)

## Introduction

Compte tenu de l'augmentation globale des cas d'hypertension artérielle résistante (définie par une tension artérielle (TA) au-dessus des valeurs-cible malgré l'usage de 3 antihypertenseurs, dont un diurétique) souvent associée à une polymorbidité (insuffisance rénale, diabète, obésité, etc.), il existe un intérêt majeur à disposer de traitements complémentaires en vue d'agir sur cet important facteur de risque cardiovasculaire. Cette étude – dénommée PRECISION – évalue l'effet hypotenseur d'un double antagoniste (sur les récepteurs A & B) de l'endothéline, l'aprocitentan, caractérisé par une longue demi-vie (4,4 heures) et connu pour réduire la TA avec succès (étude antérieure de détermination de la dose chez des patients souffrant d'HTA de grade 1 et 2) dans un contexte d'hypertension artérielle résistante.

## Méthode

Etude multicentrique (Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie) randomisée et contrôlée de phase 3. **Inclusion**<sup>1</sup> : TA systolique >140 mmHg en position assise, malgré 3 antihypertenseurs, dont un diurétique. **Exclusion**<sup>1</sup> : patient·es avec HTA sévère confirmée (grade 3), problèmes médicaux récents (<6 mois) d'ordre cardiovasculaire, rénal ou cérébrovasculaire, ou insuffisance cardiaque (stade III-IV NYHA), de même que patient·es avec taux de NT-proBNP ≥500 pg/ml ou eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. **Intervention** : avant randomisation, toutes les participant·es ont changé leur traitement antihypertenseur pour adopter une triple thérapie standard (1 comprimé composé d'amlodipine (5 ou 10 mg), de valsartan (160 mg) et de HCT (25 mg)). L'essai proprement dit se composait de **3 parties** : **1**) 4 semaines en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, où les patients ont reçu aprocitentan 12.5 mg, aprocitentan 25 mg, ou placebo dans un rapport de 1:1:1 ; **2**) 32 semaines, en simple aveugle (patient), où administration d'aprocitentan 25 mg ; et **3**) 12 semaines en double aveugle, contrôlé par placebo, où les patients ont été randomisés à nouveau pour recevoir aprocitentan 25 mg ou placebo dans un rapport 1:1. **Issue primaire** : changements de la TA systolique (assis) au cabinet médical, respectivement du début de l'étude à la semaine 4 et de la semaine 36 (partie 3) à la semaine 40. **Issues secondaires** : changements de la TA ambulatoire sur 24h (MAPA).

## Résultats

**730 patients** inclus, souffrant d'une HTA résistante (âge moyen : 61.2 ans ; femmes 41% ; caucasiens : 84%). **La variation de la TA systolique au cabinet après 4 semaines** (partie 1) était de **-15.3 mmHg** pour aprocitentan 12.5 mg, de **-15.2 mmHg** pour aprocitentan 25 mg et de **-11.5 mmHg** pour placebo (i.e. différence par rapport au placebo de **-3.8 mmHg** (IC 97.5% -6.8 à -0.8, p=0.0042) et de **-3.7 mmHg** (-6.7 à -0.8 ; p=0.0046), respectivement. **La différence respective avec MAPA** était de **-4.2 mmHg** (IC 95 % -6.2 à -2.1) et **-5.9 mmHg** (-7.9 à -3.8). Après 4 semaines d'arrêt, la TA systolique au cabinet a augmenté de manière significative avec le placebo par rapport à l'aprocitentan (**5.8 mmHg**, IC 95 % 3.7 à 7.9, p<0-0001). L'effet indésirable le plus fréquent était les œdèmes légers à modérés, survenant chez 9%, 18% et 2% des patients recevant aprocitentan 12.5 mg, 25 mg et placebo, respectivement, pendant la partie 1. Ce problème a entraîné **l'abandon du traitement chez 7 patients traités par aprocitentan**. Au cours de l'essai, **11 décès** au total sont survenus dans le groupe traitement, dont aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement de l'étude.

## Discussion

L'étude PRECISION se distingue par un **design sophistiqué excluant l'hypertension pseudo-résistante** en mettant tous les patients sous trithérapie standardisée à un seul comprimé au cours d'une période de screening de 12 semaines (avant randomisation). Les **3 parties suivantes** (resp. 4, 36 et 12 semaines) permettent de fournir des données solides sur la sécurité et l'efficacité à court mais surtout à long terme de l'aprotintan, par des mesures en cabinet et en ambulatoire.

## Conclusion

L'effet de l'aprotintan sur la TA a été modeste mais statistiquement significatif dans cette étude qui offre des **données solides sur une nouvelle arme contre l'HTA résistante**. Cela étant, la place exacte de l'aprotintan par rapport à la spironolactone et à d'autres options thérapeutiques de 4<sup>e</sup> ligne doit encore être déterminée dans de futures études, et en pratique clinique.

Date de publication	Auteurs
17.01.2023	Pierre Alexandre Bart