

décidons de procéder à une nouvelle chirurgie à six semaines de distance. La situation est toute autre. La récurrence du cancer se confirme. Il touche maintenant le diaphragme droit et le sommet du foie. Madame B. souffre au niveau de l'épaule et du thorax de douleurs référées: elles irradiant de la cavité abdominale vers le haut du corps. Rapidement, nous débutons une chimiothérapie à base de sels de platine, molécule dont j'attends beaucoup d'effets car Madame B. porte une mutation génétique qui prédispose

au cancer de l'ovaire et qui rend la maladie très sensible à ces produits.

Quelques jours après la première perfusion, je revois Madame B.: elle est transformée. Les douleurs ont disparu, elle est euphorique. Elle me livre alors un sketch digne des meilleures scènes. Avec son discret accent slave, elle se livre à une tirade magnifique: «J'adore le Carboplatine», me dit-elle, «c'est tellement mieux que n'importe quel centre de soins luxueux. Même la Prairie et Chanel ne valent pas la peine à côté du

Carboplatine. Je suis transformée, mon visage est tout lisse, ma peau, mon souffle, tout va mieux, c'est un miracle!» J'avais rarement entendu pareille publicité pour la chimiothérapie. Je ris avec Madame B. de son enthousiasme, de «cette mise en scène» du Carboplatine, et toutes deux nous sommes soulagées de voir les douleurs disparaître. Par le rire, elle m'a confirmé son acceptation de la situation, son adhésion au traitement, son soulagement d'avoir trouvé une solution à ses tourments. Ici

encore aucune nécessité de grands discours, tout était dit. Depuis, cette femme un peu hermétique s'est ouverte, elle me montre les photos des 15 ans de sa fille, elle évoque l'alcoolisme de son mari et me demande de l'aide pour trouver des solutions...

J'aime ces relations au-delà des mots, ces étapes qui se franchissent à notre insu, ces émotions qui enrichissent notre quotidien.

ZOOM

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

Compte tenu de l'augmentation globale des cas d'hypertension artérielle résistante (définie par une tension artérielle (TA) au-dessus des valeurs cibles 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 et B) de l'endothéline, l'aprocitentan, caractérisé par une longue demi-vie (44 heures) et connu pour réduire la TA avec succès (étude antérieure de détermination de la dose chez des patients souffrant d'une HTA de grade 1 et 2) dans un contexte d'hypertension artérielle résistante.

Méthode: étude multicentrique (Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie) randomisée et contrôlée de phase III. Inclusion:^a TA systolique > 140 mmHg en position assise, malgré 3 antihypertenseurs, dont un diurétique. Exclusion:^a patient-e-s avec une HTA sévère confirmée (grade 3), problèmes médicaux récents (< 6 mois) d'ordres cardiovasculaire, rénal ou cérébrovasculaire, ou insuffisance cardiaque (stade III-IV NYHA), de même que patient-e-s avec taux de NT-proBNP ≥ 500 pg/ml ou DFG < 15 ml/min/1,73 m². Intervention: avant randomisation, tou-te-s les participant-e-s 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 d'hydrochlorothiazide (25 mg)). L'essai proprement dit se composait de 3 parties: a) 4 semaines en

double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, où les patients ont reçu 12,5 ou 25 mg d'aprocitentan ou un placebo selon un rapport de 1:1:1; b) 32 semaines en simple aveugle (patient), avec administration de 25 mg d'aprocitentan et c) 12 semaines en double aveugle, contrôlé par placebo, où les patients ont été randomisés à nouveau pour recevoir 25 mg d'aprocitentan ou un placebo selon un rapport 1:1. Issue primaire: changements de la TA systolique (assis) au cabinet, respectivement du début de l'étude à la semaine 4 et de la semaine 36 (partie c) à la semaine 40. Issues secondaires: changements de la TA ambulatoire sur 24 heures (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 a) était

de -15,3 mmHg pour l'aprocitentan dosé à 12,5 mg, de -15,2 mmHg pour l'aprocitentan dosé à 25 mg et de -11,5 mmHg pour placebo (différence par rapport au placebo de -3,8 mmHg (IC 97,5%: de -6,8 à -0,8; p: 0,042) et de -3,7 mmHg (IC 97,5%: de -6,7 à -0,8; p: 0,0046), respectivement. La différence respective avec MAPA était de -4,2 mmHg (IC 95%: de -6,2 à -2,1) et -5,9 mmHg (IC 95%: de -7,9 à -3,8). Après 4 semaines d'arrêt, la TA systolique au cabinet avait augmenté de manière significative avec le placebo par rapport à l'aprocitentan (5,8 mmHg, IC 95%: 3,7-7,9; p: < 0,0001). L'effet indésirable le plus fréquent étaient les œdèmes légers à modérés, survenus chez 9, 18 et 2% des patients recevant respectivement l'aprocitentan dosé à 12,5 et 25 mg et le placebo pendant la partie (a). Ce problème a entraîné l'abandon du traitement chez 7 patients traités par l'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 et interprétation: 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'aprocitentan, par des mesures en cabinet et en ambulatoire.

Conclusion: l'effet de l'aprocitentan 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'aprocitentan par rapport à la spironolactone et à d'autres options thérapeutiques de 4^e ligne doit encore être déterminée dans de futures études, et en pratique clinique.

Pr Pierre-Alexandre Bart Avec la collaboration du groupe

MIAjour, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

^a Les caractéristiques des patient-e-s inclus-e-s dans l'étude ont déjà été publiées dans un précédent article: Danaïetash P, et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: a randomized long-term clinical trial with aprocitentan. *J Clin Hypertens* 2022;24: 804-13. DOI: 10.1111/jch.14517.

Schlaich MP, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-37. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7