

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

Première démonstration d'une supériorité des agents antihypertenseurs modernes par rapport aux molécules plus anciennes dans la prévention cardio-vasculaire : résultats du bras "abaissement de pression artérielle" de l'étude ASCOT

J-M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : Chez le patient hypertendu, le dogme est que le contrôle parfait de la pression artérielle doit être l'objectif principal. L'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) et son bras "abaissement de pression artérielle" ne le contrediront certainement pas. Cependant, le recours à un traitement moderne à base d'amlodipine (un antagoniste calcique dihydropyridine à longue durée d'action) le plus souvent en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le périmopril chez des hypertendus âgés de 40 à 79 ans et présentant au moins 3 facteurs de risque supplémentaires a démontré un bénéfice en terme de mortalité totale et cardio-vasculaire, de prévention d'accidents cardio-vasculaires et de survenue de diabète par rapport aux traitements plus anciens (bêta-bloquant et diurétique thiazide) en l'occurrence l'aténolol et le bendrofluméthiazide. Il faut remarquer que tous ces patients recevaient aussi une petite dose de statine (atorvastatine). Tant le bras hypolipémiant que celui étudiant les antihypertenseurs ont dû être interrompus au vu des bénéfices importants obtenus après respectivement 3,3 ans sous statine et 5 ans sous amlodipine ± périmopril, alors que l'objectif primaire n'était pas atteint. Cette étude soulève beaucoup de questions quant aux raisons de ces bénéfices, quant à la future prise en charge de l'hypertendu dont les caractéristiques dans cet essai étaient fort proches de la majorité des patients rencontrés en pratique quotidienne. En tout cas, chez ce genre de patientèle, l'association amlodipine, périmopril et faible dose de statine a été très efficace.

MOTS-CLÉS : *Hypertension - Antihypertenseur - Antagoniste calcique - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Amlodipine - Périmopril - Bêta-bloquant - Diurétique - Insuffisance coronarienne - Diabète*

FIRST EVIDENCE OF GREATER CARDIOVASCULAR PROTECTIVE EFFECTS OF NEWER AS COMPARED TO OLD ANTIHYPERTENSIVE DRUGS TREATMENTS : THE ASCOT-BPLA RESULTS.

SUMMARY : In the antihypertensive population, a normalisation of blood pressure level must be the first objective. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) - Blood Pressure lowering arm again confirms this assertion. The benefit has been proportional to the blood pressure decrease. However, the use of newest antihypertensive drugs (the long acting dihydropyridine calcium antagonist amlodipine very often associated to the ACE inhibitor perindopril) in the hypertensive population aged from 40 to 79 years with at least 3 additional risk factors showed significantly lower rates of cardiovascular and total mortalities, cardiovascular events, new diabetes or renal impairment as compared to the atenolol-based combination drug regimen (with thiazide as required). It should be noted that almost all the patients also received a low dose of a hypolipidemic drug, atorvastatin. Both arms (the statin arm and the arm using antihypertensive drugs) have yet been stopped, after 3 and 5 years, respectively related to the large beneficial effects noted with the new antihypertensive and statin treatments, although the primary endpoints (non fatal myocardial infarctival and fatal coronary heart disease) were not reached. This study raises many unsolved questions about the explanation for such benefits or the future management of the hypertensive people whose characteristics were very similar to those people frequently encountered in clinical practice. However, the present study emphasizes the considerable efficacy of a combination of amlodipine-perindopril and a low dose of statin.

KEYWORDS : *Hypertension - Antihypertensive treatment - Calcium channel blocker - ACE inhibitor - Amlodipine - Perindopril - Betablocker - Diuretic - Coronary heart disease - Diabetes*

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les études portant sur le traitement de l'hypertension artérielle ont, de façon péremptoire, démontré tout l'intérêt d'un abaissement, si possible avec normalisation, des valeurs tensionnelles dans la prévention cardio-vasculaire.

Jusqu'à présent, la plupart des études avaient constaté que le bénéfice obtenu était en étroite liaison avec l'importance de la réduction de la pression artérielle sans réels bénéfices apparents du type de médicaments antihypertenseurs (1).

Ceci avait donc conduit les directives américaines pour le traitement de l'hypertension arté-

rielle publiées en 2003 à proposer, en première ligne, les diurétiques, molécules les moins chères sur le marché, générant un bénéfice cardio-vasculaire au moins aussi important, pour une réduction de pression similaire, que les nouvelles classes d'agents antihypertenseurs plus onéreux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), sartans et antagonistes calciques) (2).

Ces directives s'appuyaient sur de nombreux travaux dont le grand essai américain appelé ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) publié fin 2002 (3), que nous avons commenté dans cette même revue (4). Son bras diurétique avait montré des résultats favorables non différents statistiquement de ceux obtenus sous amlodipine (antagoniste calcique dihydropyridine de

(1) Docteur en Médecine, Chargé de cours et Chef de Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège

longue durée d'action) ou sous lisinopril (IEC). L'abaissement de pression artérielle systolique était cependant très légèrement en faveur des diurétiques. Au même moment, l'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) (5) comparant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le losartan, à l'aténolol (bêta-bloquant cardio-sélectif) chez les patients hypertendus de plus de 55 ans avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) observait un bénéfice, sur le plan cardio-vasculaire, supérieur sous losartan par rapport au bêta-bloquant et ce, pour un même l'abaissement de pression artérielle. Le bénéfice était surtout noté au niveau de la prévention de l'accident vasculaire cérébral. Par contre, tant au niveau coronarien que du point de vue de la mortalité globale, aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes.

Bref, la controverse persistait quant à un réel avantage d'une classe thérapeutique par rapport à une autre en terme de protection cardio-vasculaire.

Une grande méta-analyse des différents essais thérapeutiques de l'hypertension artérielle a ensuite été publiée (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration) (6). Elle a conclu que la réduction du risque cardio-vasculaire dépendait essentiellement de l'importance de la réduction tensionnelle. Il n'y apparaissait pas de réel bénéfice d'une classe thérapeutique par rapport à une autre. Certains cependant ont tenté, par des méta-régressions statistiques, de souligner un léger avantage des IEC pour la prévention coronaire et des antagonistes calciques pour celle de l'accident vasculaire cérébral, mais ils ont tout de même dû admettre que l'abaissement de pression artérielle était fondamental (7).

C'est donc dans ce cadre conflictuel que s'est inscrite l'étude ASCOT dont la méthodologie et le protocole avaient été publiés en 2001 (8). Cette étude a été réalisée tant au Royaume-Uni que dans les pays nordiques (Finlande, Suède, Norvège, Danemark). Elle avait un double but. D'une part, un bras étudiait l'efficacité d'un traitement antihypertenseur par nouvelles molécules (en premier choix un antagoniste calcique, l'amlodipine, associé si nécessaire à un IEC, le périndopril), par rapport aux "anciens" classiques du traitement de l'hypertension artérielle (l'aténolol comme premier choix, associé éventuellement, si nécessaire, à un diurétique, du bendrofluméthiazide disponible dans ces régions, et supplément oral en potassium).

D'autre part, un bras abaissement "lipidique" était mis en place, pour les patients dont le taux de cholestérol total était inférieur à 6,5 mmol/l

(soit moins de 250 mg/dl), afin de vérifier l'utilité d'introduire une petite dose de statine (en l'occurrence, l'atorvastatine 10 mg) par rapport à un placebo chez des sujets hypertendus traités pour leur élévation tensionnelle.

Ce vaste essai thérapeutique européen, dont le premier patient a été enrôlé en 1998, a dû être arrêté pour son bras lipidique fin 2002, c'est-à-dire après 3,3 années, en raison d'une différence nettement significative en terme de prévention cardio-vasculaire en faveur du bras atorvastatine par rapport au placebo (9). Les raisons de cet arrêt prématuré ont été discutées dans cette revue (10). Les patients se sont donc vus tous, par la suite, prescrire une statine.

L'autre bras de l'étude (abaissement tensionnel) a continué et c'est cette seconde partie que nous analysons pour vous dans cet article (publication dans le Lancet online du 4 septembre 2005) (11). Cette partie d'étude a dû aussi être arrêtée prématurément suite à l'avis du comité de surveillance (Data Safety Monitoring Committee) qui, lors d'une analyse intermédiaire en octobre 2004, a constaté une réduction significative de la mortalité totale, mais aussi cardio-vasculaire, en faveur du traitement par nouvelles molécules. Ethiquement, il devenait impossible de continuer la comparaison entre les deux groupes de médicaments.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

L'objectif primaire de l'étude ASCOT était essentiellement de vérifier l'intérêt d'un traitement par les nouvelles classes thérapeutiques (antagoniste calcique et IEC) par rapport au traitement classique constitué de bêta-bloquant et diurétique sur les événements coronariens avec ou sans décès. Les objectifs secondaires étaient de comparer la prévention de l'accident cardio-vasculaire en général : accident vasculaire cérébral, mortalité toute cause et cardio-vasculaire, décompensation cardiaque, événements cardio-vasculaires et revascularisations. Les objectifs tertiaires étaient de vérifier l'impact sur le développement du diabète ou de l'insuffisance rénale, sur l'arythmie et sur tous les événements coronariens incluant l'infarctus du myocarde silencieux, ainsi que l'influence des traitements au sein de la population divisée selon divers facteurs connus de risque.

Une analyse complémentaire sera prochainement publiée, qui évaluera l'intérêt d'un traitement combiné atorvastatine et amlodipine au niveau de la prévention cardio-vasculaire avec un volet de pharmaco-économie.

Le schéma de l'étude était celui d'un essai randomisé prospectif ouvert, mais dont les complications potentielles n'étaient pas connues des médecins prescripteurs (essai PROBE) (8). Cette étude devait au moins comprendre 18.000 patients. Sa durée était prévue pour 5 ans ou jusqu'à ce que 1.150 événements primaires aient été constatés. Cet essai thérapeutique a dû être interrompu en raison d'une nette différence de mortalité en faveur du bras "traitement moderne antihypertenseur".

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude étaient :

- Présenter une pression artérielle à 160/100 mmHg sans traitement ou à 140/90 mmHg sous médicament.
- Avoir un âge compris entre 40 et 79 ans.
- Présenter au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaire en sus de l'hypertension artérielle et, originalité par rapport à la majorité des essais thérapeutiques dans le domaine de l'hypertension artérielle, être indemnes d'antécédents coronariens cliniques.

La fréquence des facteurs de risque cardio-vasculaire est reprise dans le tableau I.

Le traitement antihypertenseur comprenait divers paliers (méthode "step by step") ajoutant à chaque fois un médicament antihypertenseur toujours pris jusqu'à la dose maximale. Le bras "médicaments modernes" était basé en première intention sur l'amlodipine (5-10 mg) suivi de la prescription de périndopril (4-8 mg), puis de doxazosine (alpha-1 bloquant). Le groupe "traitement standard" comprenait d'abord l'aténolol (50, puis 100 mg) suivi éventuellement par du bendrofluméthiazide (1,25 mg - 2,5 mg) avec du potassium si nécessaire et, en troisième ligne, de la doxazosine.

La cible de pression artérielle était chez les sujets non diabétiques des valeurs tensionnelles inférieures à 140/90 mmHg et chez le patient

diabétique inférieures à 130/80 mmHg. Pour ce qui est des lipides, aucune cible n'était visée.

La population recrutée a finalement compris 19.257 patients. Les caractéristiques au départ de l'étude étaient tout à fait similaires chez les 9.639 patients qui ont reçu le schéma amlodipine-périndopril par rapport aux 9.618 patients sous aténolol-thiazide. L'âge moyen était de 63 ans (84% avaient plus de 55 ans). La pression artérielle moyenne de départ était de 164/95 mmHg alors que 81% des patients recevaient un traitement antihypertenseur avant de débiter l'étude. La majorité des sujets était de race caucasienne et de sexe masculin.

Par rapport à la population de l'étude américaine ALLHAT, il n'y a donc pas ou peu de sujets de race noire, plus d'hommes, moins de traitement préalable par aspirine et statine et aucun patient n'avait sa pression artérielle contrôlée avant l'étude alors que c'était le cas dans 27% des sujets de l'étude ALLHAT qui comprenait par ailleurs 25% de coronariens (versus 0% dans ASCOT).

Seulement 13% présentaient une HVG, 11% des antécédents cérébro-vasculaires et 6% une maladie vasculaire périphérique.

Dans l'ensemble, cette population se rapproche fort de celle rencontrée dans nos consultations d'hypertension artérielle.

RÉSULTATS

La pression artérielle obtenue à la fin de l'essai était en moyenne pour l'ensemble de la population de 138/79 mmHg. Seulement 60% des patients non diabétiques (comme d'ailleurs dans l'étude ALLHAT) et 32% des patients diabétiques ont atteint la cible tensionnelle.

La pression artérielle a été globalement mieux contrôlée dans le groupe amlodipine-périndopril. La différence moyenne sur l'ensemble de l'observation a été de 2,7 mmHg pour la PAS et de 1,9 mmHg pour la PAD; elle était surtout évidente dans les six premiers mois en faveur du traitement moderne.

Selon la méta-analyse de la Prospective Studies Collaboration (12), une telle différence de pression artérielle aurait dû s'accompagner d'une réduction de 4 à 8% de problèmes coronariens et de 11 à 14% de problèmes cérébro-vasculaires, c'est-à-dire moins que celle notée dans ASCOT. Ceci plaiderait pour un effet favorable indépendant de la diminution de pression artérielle. Par contre, selon l'éditorial écrit par J. Staessens (13) dans le numéro publiant les résultats du bras "abaissement tensionnel" d'ASCOT, toute la dif-

TABLEAU I : PROFIL DE RISQUE DES PATIENTS : TOUS ONT UNE HYPERTENSION ET 3 FACTEURS DE RISQUE DE CORONAROPATHIE

Répartition des facteurs de risque	%
Hypertension	100
Age 55 ans	84
Homme	81
Microalbuminurie/protéinurie	62
Fumeur	33
Histoire familiale de coronaropathie	26
Diabète type 2	24
Cholestérol total / HDL-C 6	14
Anomalies à l'électrocardiogramme	14
Hypertrophie ventriculaire gauche	14
Antécédents accident vasculaire cérébral	10
Artériopathie	5

férence en terme de prévention cardio-vasculaire pourrait s'expliquer par ce petit avantage tensionnel obtenu sous les nouvelles classes thérapeutiques.

Si l'on étudie le schéma thérapeutique, il a fallu en moyenne 2,2 molécules antihypertensives pour arriver aux valeurs tensionnelles cibles au cours de l'étude (1,5 à 2 pour ALL-HAT). Seulement 14% des sujets du groupe sous amlodipine et 9% des patients sous aténolol ont reçu ce traitement en monothérapie tout au long de l'essai. A la fin de l'étude, 82% des patients étaient toujours sous amlodipine et l'association amlodipine-périndopril était observée chez près de 50% des patients. Il sera donc malaisé de tirer une conclusion quant à la part jouée par l'antagoniste calcique *versus* l'IEC dans l'interprétation des résultats. Il en sera de même pour cerner parmi bêta-bloquant et diurétique celui qui aura été le plus délétère dans la survenue des complications observées, puisqu'en ce qui concerne le groupe aténolol, à la fin de l'étude 79,4% des patients étaient toujours sous aténolol et l'association aténolol-bendrofluméthiazide était prescrite pendant toute l'étude chez 55% des sujets.

MORTALITÉ (TABLEAU II)

Ce qui a motivé l'arrêt prématuré de cet essai thérapeutique a été surtout l'observation d'une différence significative en terme de mortalité totale. On a pu constater une réduction de 11% de mortalité totale (82 décès en moins) dans le groupe amlodipine-périndopril par rapport au groupe aténolol-thiazide ($p = 0,025$). Cette différence était essentiellement due à la réduction de mortalité cardio-vasculaire (-24%, $p = 0,001$) lors du traitement par "nouvelles molécules".

Il faut faire remarquer ici qu'il s'agit d'une des rares études dans le domaine de l'hypertension artérielle observant un bénéfice significatif en terme de mortalité apporté par un essai de comparaison de traitements actifs.

OBJECTIF PRIMAIRE (TABLEAU II)

Comme rapporté plus haut, en raison de l'arrêt de l'étude avant d'avoir pu obtenir les 1.150 événements prévus, à savoir décès coronariens ou survenue d'un infarctus du myocarde, il n'y a pas eu de différence significative (diminution de 10% du risque) en ce qui concerne cet objectif primaire entre les 2 bras antihypertenseurs. Si on ajoute à cet objectif primaire les gestes de revascularisation faisant partie de notre bonne pratique clinique pour éviter l'infarctus, la différence cette fois-ci atteint la signification : risque réduit de 14% dans le groupe «nouveau traitement», ($p = 0,006$).

TABLEAU II : COMPARAISON DES PRINCIPAUX GROUPES AMLODIPINE-PÉRINDOPRIL VERSUS ATÉNOLOL-THIAZIDE

Objectif	Evolution du risque	Valeur du p
Critère d'évaluation primaire : Infarctus non fatal et mortalité coronarienne	- 10%	0,105
Mortalité cardio-vasculaire	- 24%	0,001
Mortalité totale	- 11%	0,02
Accident vasculaire cérébral	- 23%	0,0003
Événements coronariens de tous types	- 13%	0,007
Événements cardio-vasculaires totaux et procédures de revascularisation	- 16%	< 0,001
Décompensation cardiaque	- 16%	0,12
Angor instable	- 32%	0,0115
Survenue de nouveaux cas de diabète	- 30%	0,0001
Détérioration rénale	- 15%	0,02

OBJECTIFS SECONDAIRES (TABLEAU II)

En ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral avec ou sans décès, la réduction a été de 23% sous amlodipine-périndopril, soit très significative ($p = 0,003$). Il y a eu une tendance à la réduction de l'incidence de décompensation cardiaque avec ou sans décès. Il y a eu aussi 35% en moins de complications liées à l'artériopathie périphérique dans le groupe "nouvelles molécules" ($p = 0,001$).

OBJECTIFS TERTIAIRES (TABLEAU II)

De nouveaux cas de diabète ont été observés dans les 2 groupes, mais en nombre significativement plus réduit (30% en moins, $p < 0,001$) dans le groupe "traitement moderne" par rapport au groupe aténolol-thiazide. Par ailleurs, de nouveaux cas d'insuffisance rénale étaient aussi beaucoup moins fréquemment notés dans le groupe amlodipine-périndopril (réduction du risque de 15%, $p = 0,02$).

Le tableau III rapporte les points intéressants quant à la comparaison des résultats au sein de sous-groupes. Pour chaque item considéré, à savoir sujet âgé de plus ou de moins de 60 ans, homme ou femme, présence ou non de diabète, de tabagisme, d'HVG, de maladie artérielle périphérique, de dysfonction rénale ou de syndrome métabolique, il a été constaté que les nouveaux traitements ont été à chaque fois significativement plus protecteurs au niveau du risque d'événements cardio-vasculaires.

Pour ce qui est des effets secondaires, globalement, 25% des patients en ont présenté avec une différence significative pour les incidents graves en défaveur du groupe aténolol-thiazide (2,6%) comparés au groupe amlodipine-périn-

TABLEAU III : EFFETS DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR SUR LES ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES SELON LE SOUS-GROUPE CONSIDÉRÉ

	<i>Groupe Amlodipine-Périndopril (n=9639) Incidence/1000</i>	<i>Groupe Aténolol-Thiazide (n=9618) Incidence/1000</i>	<i>Rapport de risque non ajusté (95% CI)</i>	<i>p</i>
Diabétiques	33,3	38,5	0,87 (0,76 - 0,99)	0,0283
Non diabétiques	25,3	30,8	0,82 (0,75 - 0,90)	< 0,0001
Fumeurs	30,5	39,6	0,77 (0,69 - 0,87)	< 0,0001
Non fumeurs	25,9	29,7	0,87(0,80 - 0,95)	0,0030
Agés de > 60 ans	32,7	39,5	0,83 (0,76 - 0,90)	< 0,0001
Agés de < 60 ans	18,8	22,2	0,85 (0,74 - 0,98)	0,0227
Dysfonction rénale	26,5	32,2	0,83 (0,75 - 0,91)	< 0,0001
Fonction rénale normale	28,7	33,9	0,85 (0,76 - 0,95)	0,0055
Syndrome métabolique	28,3	33,9	0,84 (0,75 - 0,93)	0,0015
Pas de syndrome métabolique	26,7	32,1	0,83 (0,76 - 0,92)	0,0002

dopril (1,7%). Sur les 14 effets secondaires les plus fréquemment rapportés (incidence dépassant les 5% dans une des catégories avec une différence supérieure à 1% par rapport à l'autre groupe), seuls les oedèmes, la toux et l'eczéma ont été plus souvent notés dans le groupe amlodipine-périndopril alors que tous les autres effets secondaires (bradycardie, douleur thoracique, diarrhée, lipothymie, dyspnée, dysfonction érectile, fatigue, somnolence, extrémités froides et vertiges) étaient beaucoup plus fréquemment observés dans le groupe aténelol-thiazide.

DISCUSSION

La population étudiée dans cet essai thérapeutique était considérée à haut risque cardio-vasculaire, bien que présentant encore peu de complications cardio-vasculaires selon la stratification du risque cardio-vasculaire recommandée par les directives européennes (14). Ils devaient donc être effectivement traités par des molécules actives (15).

Cette étude a dû être arrêtée prématurément car il est apparu que les "traitements modernes anti-hypertenseurs" démontraient, pour la première fois, un bénéfice supérieur à celui observé dans le groupe traité par les molécules conventionnelles (diurétique, bêta-bloquant), notamment une mortalité significativement réduite. Les diurétiques surtout sont toujours prônés en première intention dans l'hypertension artérielle non compliquée (16) et sans pathologies associées (17), tenant compte principalement du coût et des résultats positifs de l'étude ALLHAT (3,4).

QUE PENSEZ APRÈS ASCOT?

Diverses explications ont été avancées pour les avantages des nouvelles classes par rapport aux anciennes. Il y a bien sûr la différence, suffisante selon Staessen (13), au niveau de la pres-

sion artérielle tout au long de l'étude. On pourrait aussi avancer des propriétés favorables des antagonistes calciques et des IEC non en rapport direct avec l'abaissement de pression artérielle (amélioration de la fonction de l'endothélium, par exemple). Certains ont suggéré que c'était l'utilisation d'aténelol et thiazide qui générerait des effets plutôt délétères (par exemple métaboliques), annulant, au moins partiellement, le bénéfice de l'abaissement de pression artérielle. ASCOT confirmerait donc ce qui avait été constaté dans les premiers essais thérapeutiques du traitement de l'hypertension avec bêta-bloquants ou diurétiques, à savoir une réduction du risque au niveau cérébro-vasculaire proche de ce qui était attendu en rapport avec l'abaissement de pression artérielle, par contre une réduction des événements coronariens nettement inférieure à celle prévue par les observations épidémiologiques (18).

D'autres explications sont avancées : le bénéfice des nouvelles molécules serait lié à une interaction favorable avec la statine prise par la majorité des patients, ou, à l'inverse, à une interaction plutôt négative de la statine dans le groupe recevant bêta-bloquant éventuellement associé au diurétique.

Comme le font très bien remarquer Poulter et al. (19) dans un article couplé à celui d'ASCOT, au cours de l'étude, plusieurs paramètres étaient significativement différents entre les deux grands groupes thérapeutiques. A côté de l'effet moins marqué en terme de pression artérielle, le groupe bêta-bloquant présentait en cours d'étude une fréquence cardiaque et un HDL cholestérol plus bas, et, par contre, un poids, une glycémie, une créatininémie et des triglycérides plus élevés. Ces diverses modifications peuvent avoir influencé les résultats en faveur du groupe amlodipine-périndopril. Ces auteurs ont ainsi tenté d'analyser les raisons de ces différences cardio-

vasculaires en considérant d'abord le problème de la pression artérielle. Ils arrivent aux conclusions suivantes :

- Il n'y a apparemment pas d'association temporelle entre les différences de pression artérielle notées entre les deux groupes et la survenue des complications cardio-vasculaires.

- Par un appariement des patients annulant les différences de pressions entre les groupes ou par une analyse de régression selon le modèle de COX, les différences de pression artérielle entre les 2 bras d'antihypertenseurs ne peuvent expliquer que 15% de la différence dans les événements coronariens et 30% de celle en rapport avec les événements cérébro-vasculaires.

- L'ensemble des paramètres étudiés (pression artérielle et données cliniques ou paramètres métaboliques, notamment les variations du HDL cholestérol) n'était responsable que de 50% des différences entre les groupes pour le problème coronarien et de 40% pour les problèmes cérébro-vasculaires.

D'autres paramètres non analysés, tels que, par exemple, la variabilité de la pression artérielle ou la pression pulsée au niveau aortique, pourraient jouer un rôle, notamment pour ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral.

Il conviendra donc d'attendre de nouvelles analyses des données fournies par cette vaste étude, promises pour novembre 2005 incluant les effets conjugués du traitement par statine et antihypertenseurs pour mieux apprécier la place de l'hypolipémiant chez le patient hypertendu traité. Il semble, en première intention, que l'utilisation d'amlodipine-périndopril avec l'atorvastatine ait eu un impact considérable, avec une réduction du risque relatif d'événements coronariens de près de 50% et une réduction de 44% du risque relatif d'AVC par rapport au groupe qui aurait reçu l'aténolol, éventuellement associé au thiazide, sans le recours à une statine.

QUE CONCLURE ET QUELLES SONT LES PERSPECTIVES?

Le contrôle de la pression artérielle reste capital. Comme dans la plupart des essais entre traitements actifs, une petite différence dans le résultat tensionnel s'accompagne d'une meilleure protection cardio-vasculaire (7). Cependant, pour la première fois, il est démontré dans une étude de comparaison "nouveau traitement antihypertenseur" par rapport aux anciens, chez des patients hypertendus d'âge moyen supérieur à 60 ans et présentant en plus au moins 3 facteurs de risque, que le traitement par amlodipine-périndopril

confère un avantage par rapport à celui composé d'aténolol-thiazide sur tous les événements cardio-vasculaires majeurs, sur la mortalité totale et cardio-vasculaire et aussi, de façon importante, sur les nouveaux cas de diabète. La réduction de l'incidence de nouveaux cas de diabète paraît résulter davantage du périndopril que de l'amlodipine au vu des effets favorables de l'inhibition du système rénine-angiotensine rapportés dans d'autres études (20).

Savoir si c'est l'amlodipine seule ou son association avec le périndopril et à la statine proposée qui est responsable de la protection cardio-vasculaire est actuellement impossible à évaluer. Savoir si l'antagoniste calcique apporte plus que l'IEC dans les résultats n'apparaît pas être la partie la plus intéressante de l'étude. L'abaissement de la pression artérielle, associée à des effets métaboliques favorables positifs, est plus important chez le patient hypertendu. De plus, l'association amlodipine-périndopril est très sûre (moyennant les contre-indications classiques). Ces résultats pourraient remettre en question les propositions tant américaines qu'euro-péennes de premier choix du traitement antihypertenseur éditées en 2003 où, notamment, les diurétiques étaient considérés comme un premier choix potentiel, en tout cas dans une population indemne au départ de coronaropathie. De plus, tant dans ce travail ASCOT que dans une étude antérieure (LIFE) (5), le bêta-bloquant est apparu moins performant que les traitements antihypertenseurs modernes (sartan, IEC, antagoniste calcique).

Cette étude confirme que pour tenter d'atteindre les cibles, la stratégie thérapeutique médicamenteuse dans le domaine de l'hypertension artérielle devrait être au moins une bithérapie antihypertensive, avec une adaptation "non frileuse" des doses et du nombre de molécules incluses dans les associations.

Il faut aussi noter que chez les 100% de sujets non contrôlés pour leur pression artérielle au départ de l'étude, moins d'un tiers des patients diabétiques et seulement 60% des patients non diabétiques ont atteint la cible tensionnelle proposée (comme dans la plupart des études thérapeutiques) et ce, malgré cette bithérapie et un schéma bien codifié avec des patients sélectionnés pour leur probable observance au traitement. Le recours à toutes les classes d'agents antihypertenseurs reste souvent nécessaire. L'impact des moyens non pharmacologiques n'a pas été testé dans ASCOT, mais ces mesures devraient certainement être stimulées pour améliorer encore la prise en charge tant au niveau de la pression que sur le plan métabolique. L'obésité

est une cause fréquente de non contrôle de la pression artérielle. L'approche hygiéno-diététique est trop souvent minimisée. Parmi celle-ci, l'arrêt, ou en tout cas la réduction drastique du tabagisme, doit aussi être au centre des préoccupations. La stratégie moderne la plus rentable sur le plan du rapport coût/bénéfice cardio-vasculaire est devenue, en effet, l'approche globale de tous les facteurs de risque.

Nous devons ensemble nous diriger dans ce sens face à la population exposée de plus en plus au syndrome métabolique, donc cumulant nombre de facteurs de risque.

Enfin, cette étude a suggéré que les statines, même administrées à faible dose, sont utiles et devraient donc être utilisées chez ce type d'hypertendus sans réelle hypercholestérolémie, avec au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaire. L'analyse définitive des résultats permettra certainement de confirmer cette proposition et de situer la meilleure place des statines dans les associations médicamenteuses antihypertensives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Staessen J, Wang J-G, Thijs L.— Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet*, 2001, **358**, 1305-1315.
2. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al.— The JNC 7 Report - The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 2003, **289**, 2560-2572.
3. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 2002, **288**, 2981-2997.
4. Scheen AJ, Krzesinski J-M.— Quel antihypertenseur en première intention? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
5. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of different blood-pressure regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, **362**, 1527-1535.
7. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 2005, **45**, 386-392.
8. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.— Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*, 2001, **19**, 1139-1147.
9. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.— Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1149-1158.
10. Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
11. Dahlöf G, Sever P, Poulter N, et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.
12. The Prospective Studies Collaboration.— Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, **360**, 1903-1913.
13. Staessen J, Birkenhäger W.— Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet*, 2005, **366**, 869-871.
14. Guidelines Committee.— 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1053.
15. Krzesinski J-M.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
16. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité.— La place des médicaments dans le traitement de l'hypertension. *Folia Pharmacotherapeutica*, 2001, (suppl.) **11**, 3-7.
17. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.— Traitement initial de l'hypertension artérielle : état de la question. *Folia Pharmacotherapeutica*, 2004, **31**, 28-32.
18. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.— Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990, **335**, 827-838.
19. Poulter N, Wedel H, Dahlöf B, et al.— Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005, **366**, 907-913.
20. Scheen AJ.— Réduction comparable des nouveaux cas de diabète de type 2 sous sartan et sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : Comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège