



Quelle place pour les anticalciques dans le traitement de l'hypertension artérielle après l'étude ACCOMPLISH ?

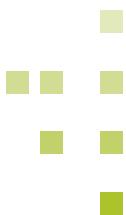
Rev Med Suisse 2009; 5: 2045-8

**I. Mottu
A. Perrier**

Pr Arnaud Perrier
Dr Isabelle Mottu
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14

Which role for calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension after the ACCOMPLISH study?

The recently published ACCOMPLISH study concludes that the combination of a dihydropyridin calcium-antagonist (amlodipine) with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) is superior to the classical ACE-hydrochlorothiazide diuretic association in terms of cardiovascular risk reduction in high-risk hypertensive patients. These results contrast with those of the older ALLHAT study in which amlodipine was not superior to another thiazide diuretic (chlortalidone). This paper presents the results of both studies and attempts to put them in the larger perspective of the management of arterial hypertension.



L'étude ACCOMPLISH, publiée récemment, conclut que la combinaison d'un anticalcique de type dihydropyridine (amlodipine) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est supérieure à la combinaison classique IECA et hydrochlorothiazide (HCTZ) en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus à haut risque. Ces résultats sont surprenants au vu de ceux de l'étude ALLHAT qui n'avaient pas montré de supériorité de l'amlodipine par rapport à la chlortalidone, un autre diurétique thiazidique. Cet article présente les résultats de ces deux études et tente de les mettre en perspective dans les stratégies de prise en charge de l'hypertension.

INTRODUCTION

La stratégie de prise en charge médicamenteuse de l'hypertension est largement dictée par les comorbidités du patient, ses facteurs de risque cardiovasculaire et sa tolérance au traitement. Les définitions et la prise en charge de l'hypertension artérielle (tableau 1) diffèrent entre les recommandations européennes¹ et suisses,² et les guidelines américaines du Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).³ On notera toutefois que les recommandations du JNC datent de 2003 et ne tiennent donc pas compte des nombreuses études parues depuis lors. La place des différentes classes de médicaments dans le traitement de l'hypertension isolée (soit en l'absence de pathologies associées telles que l'insuffisance rénale, la maladie coronarienne ou le diabète) diffère également selon les recommandations. Les guidelines européennes admettent en monothérapie les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (sartans) et les anticalciques.^{1,2} Les bêtabloqueurs ont passé au second plan vu la controverse récente concernant leur possible moindre efficacité sur la diminution du risque d'accident vasculaire cérébral.^{4,5} Les thiazides ne sont admis en monothérapie initiale que dans des situations particulières, alors que les diurétiques sont toujours parmi les médicaments de première ligne dans les recommandations britanniques.⁶ La publication de l'étude ACCOMPLISH,⁷ qui a comparé deux associations contenant un IECA (le bénazépril) et l'amlodipine ou l'hydrochlorothiazide (HCTZ),³ vient bouleverser encore les données. En effet, elle démontre pour la première fois la supériorité d'un anticalcique en termes d'issues cliniques, alors que l'étude ALLHAT⁸ n'avait pas démontré de différence entre l'amlodipine et la chlortalidone, un autre diurétique thiazidique. Cet article tente de présenter les résultats de ces deux études et de les mettre en perspective.

ÉTUDE ACCOMPLISH⁷

L'étude ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁷ a été publiée en 2008. Cette étude multicentrique, prospective, randomisée et en double aveugle, a inclus plus de 11 000 patients à haut risque cardiovasculaire (défini par au moins

Tableau 1. Classification de l'hypertension artérielle selon les recommandations suisses² et européennes¹

* Association d'emblée si atteinte d'un organe-cible ou comorbidité.

	Pression artérielle systolique (mmHg)		Pression artérielle diastolique (mmHg)	Traitement
Tension artérielle optimale	< 120	et	< 80	
Normale	120-129	et/ou	80-84	
Normale haute	130-139	et/ou	85-89	Modification des habitudes de vie
Hypertension de stade 1	140-159	et/ou	90-99	Monothérapie
Hypertension de stade 2	160-179	et/ou	100-109	Monothérapie ou association médicamenteuse*
Hypertension de stade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110	Monothérapie ou association médicamenteuse*
Hypertension systolique isolée	≥ 140	et	≤ 90	

un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants: diabète, antécédent d'événement cardiovasculaire, insuffisance rénale, macroalbuminurie, insuffisance artérielle des membres inférieurs ou hypertrophie du ventricule gauche) répartis en deux groupes selon qu'ils reçoivent un traitement combiné d'IECA (bénazépril) et anticalcique (amlodipine) ou d'IECA et hydrochlorthiazide (HCTZ), ceci pour atteindre des valeurs tensionnelles cibles de 140/90 mmHg. Le critère de jugement principal de l'étude regroupait les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fataux, le recours à la revascularisation coronarienne,

les accidents vasculaires cérébraux, l'hospitalisation pour angor instable, et l'arrêt cardio-respiratoire. Les résultats sont apparemment sans équivoque et en défaveur du groupe sous traitement combiné IECA/HCTZ (critère de jugement primaire atteint chez 11,8% des patients sous diurétiques versus 9,6% des patients sous amlodipine, différence de risque 2,2%, nombre de patients à traiter: 45 pendant trois ans, *tableau 2*). Ces résultats, bien que surprenants car contrastant avec ceux de l'étude ALLHAT, sont renforcés par les analyses des critères de jugement individuels, qui montrent tous une tendance dans la même direction. Afin d'expliquer ce bénéfice important de l'anticalcique par rapport au diurétique thiazidique, les auteurs invoquent un effet anti-inflammatoire potentiel de l'amlodipine, par analogie à ce qui a été postulé pour d'autres classes de médicaments (en particulier les statines), même si les mécanismes moléculaires en sont encore très mal élucidés.^{9,10}

ÉTUDE ALLHAT⁸

L'étude ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁸ remonte à 2002. Cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle, était financée par le NIH et regroupait plus de 33 000 patients à haut risque cardiovasculaire répartis en trois groupes afin de comparer l'efficacité de la chlortalidone, de l'amlodipine et du lisinopril dans le traitement de l'hypertension artérielle sur la mortalité et les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde). Les résultats de l'étude ALLHAT semblent montrer que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), l'anticalcique et le diurétique thiazidique avaient une efficacité équivalente (*tableau 2*). Le risque de développer une insuffisance cardiaque était plus élevé dans le groupe traité par l'amlodipine (RR 1,38), mais cette observation n'était probablement que le reflet de l'absence de

Tableau 2. Comparaison des résultats des études ALLHAT⁸ et ACCOMPLISH⁷

	Etude ALLHAT			Etude ACCOMPLISH			
	Chlortalidone (n=15 255) Risque sur 3 ans (%)*)	Amlodipine (n=9048) Risque sur 3 ans (%)*)	DDR	Bénazépril/HCTZ (n=5762) Risque sur 3 ans (%)*)	Bénazépril/amlodipine (n=5744) Risque sur 3 ans (%)*)	DDR	
Mortalité CV, infarctus, AVC, revascularisation coronaire	12,9%	13%	NS	11,8%	9,6%	2,2%	46
Mortalité CV, infarctus, AVC	8,9%	8,8%	NS	6,3%	5%	1,3%	77
Hospitalisation pour IC fatale	2,6%	3,5%	NS	1,7%	1,7%	NS	NS
Mortalité CV, infarctus, AVC, hospitalisation pour IC	10,2%	10,7%	NS	ND	ND	–	–
Mortalité CV, infarctus, AVC, angor, revascularisation coronaire, hospitalisation pour IC	13,8%	14,3%	NS	12,8%	10,7%	2,1%	48
Infarctus (fataux et non fataux)	4,6%	4,6%	NS	2,8%	2,2%	0,6%	171

* La durée de suivi de ACCOMPLISH était plus courte que celle de ALLHAT. Les résultats de ALLHAT ont donc été rapportés à trois ans pour faciliter la comparaison.

CV: cardiovasculaire; AVC: accident vasculaire cérébral; IC: insuffisance cardiaque; DDR: différence de risque; NNT: nombre de patients à traiter; HCTZ: hydrochlorthiazide; ND: non disponible.



traitement conjoint par un diurétique. En effet, les patients inclus dans l'étude pouvaient bénéficier de l'adjonction, si nécessaire au contrôle tensionnel, d'un bêtabloqueur, de clonidine ou de réserpine, mais en aucun cas d'un diurétique quel qu'il soit. Le risque d'événement cardiovasculaire était plus élevé dans le groupe lisinopril (RR 1,1), mais il faut noter que c'est dans ce groupe que la tension artérielle a été la moins bien contrôlée tout au long de l'étude. Le coût réduit des diurétiques thiazidiques explique sans doute leur recommandation dans le traitement de première ligne de l'hypertension artérielle dans les guidelines américaines d'alors.³

ALLHAT ET ACCOMPLISH: DES RÉSULTATS CONTRADICTOIRES?

Que faut-il penser de ces résultats en apparence contradictoires? Tout d'abord, il faut relever que le plan des deux études était différent. En effet, dans ALLHAT, il s'agissait de déterminer le traitement initial le plus efficace et/ou économique en monothérapie, avec le postulat qu'un traitement de thiazidesseraient aussi efficace qu'une prescription d'IECA ou d'anticalcique. En revanche, dans l'étude ACCOMPLISH, tous les patients étaient sous IECA, et il s'agissait donc de la comparaison de deux combinaisons de médicaments, l'une comprenant un diurétique, l'autre un anticalcique. Il n'en demeure pas moins que la constatation de l'absence d'avantage de l'amiodipine sur les thiazides dans un essai, alors que son bénéfice est important dans l'autre étude, est troublante. De nombreuses hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette différence.

Contrôle de la pression artérielle

La tension artérielle moyenne à la fin de l'étude ACCOMPLISH était de 132/73 mmHg dans le groupe IECA/amiodipine et de 133/74 mmHg dans le groupe IECA/HCTZ: cette différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$), mais trop faible (1 à 2 mmHg) pour expliquer une différence d'efficacité aussi importante en faveur de l'amiodipine. En revanche, une partie au moins de l'apparente supériorité de la chlortalidone dans l'étude ALLHAT était due à un meilleur contrôle tensionnel chez les patients qui recevaient cette molécule. Ceci s'explique probablement par la forte proportion de patients afro-américains (30% dans cet essai contre 12% dans ACCOMPLISH), dont le traitement requiert souvent un diurétique pour un contrôle optimal de la tension artérielle.

Hydrochlorothiazide et mortalité

L'hypothèse d'une augmentation de la mortalité dans le groupe HCTZ liée à un effet secondaire de la molécule elle-même a été évoquée, sur la base de données anciennes. En effet, une publication de 1984 semblait montrer une mortalité augmentée dans le groupe sous hydrochlorothiazide par rapport à celui sous chlortalidone,¹¹ mais cela ne paraît guère crédible au vu des données récapitulées dans une méta-analyse récente.¹²

Prescription de diurétiques de l'anse

La responsabilité d'un effet bénéfique caché d'une pres-

cription plus importante de diurétiques de l'anse dans le groupe amiodipine que dans le groupe HCTZ a été soulevée, mais n'a pas pu être retenue, puisque 5% des patients sous HCTZ recevaient également un diurétique de l'anse contre 8% de ceux traités par anticalcique.⁷ Ces chiffres ne permettent donc pas une telle conclusion.

Inadéquation du dosage de l'hydrochlorothiazide

Certains ont émis l'hypothèse d'un sous-dosage de l'HCTZ qui a été utilisé dans ACCOMPLISH à 12,5 ou 25 mg par jour, ce qui correspondrait à environ la moitié seulement des doses de chlortalidone utilisées dans ALLHAT. En effet, l'HCTZ est moins efficace que la chlortalidone, et a une plus courte durée d'action. C'est l'hypothèse la plus probable à notre avis. En effet, on ne dispose pas encore des données d'enregistrement de la tension sur 24 heures dans l'étude ACCOMPLISH et il est possible que le contrôle de la tension ait été en réalité moins bon dans le groupe HCTZ, malgré les résultats publiés dans l'étude *principes*.

Des populations comparables?

Enfin, une cause fréquente et importante de discordance de résultats entre deux essais cliniques est l'application de l'intervention à des populations différentes. Mais là encore, en dehors de la plus grande proportion de patients afro-américains dans ALLHAT déjà discutée plus haut, cette hypothèse ne tient pas et les caractéristiques des patients de ces deux essais sont assez comparables, y compris en ce qui concerne le risque cardiovasculaire (tableau 3). Néanmoins, le fait que ACCOMPLISH ait comparé l'amiodipine et l'HCTZ chez des patients déjà traités par un (23%) ou plusieurs antihypertenseurs (74%) est une différence importante et il n'est pas possible d'inférer des résultats de cet essai, que l'amiodipine aurait une supériorité analogue en monothérapie chez des patients non traités.¹³

CONCLUSIONS

Les résultats de l'étude ACCOMPLISH appellent plusieurs réflexions. Nous pouvons conclure après lecture de

Tableau 3. Principales caractéristiques des patients inclus dans ALLHAT⁸ et ACCOMPLISH⁷

* HVG: hypertrophie du ventricule gauche diagnostiquée par électrocardiogramme.

Caractéristiques	ALLHAT	ACCOMPLISH
Age moyen, ans	67	68
Femmes, %	47	40
IMC (kg/m ²) moyen	30	31
Traitements anti-HTA préalable, %	90	97
HVG, %*	16	13
Noirs américains, %	35	12
Traitements d'aspirine, %	36	65
Diabète 2, %	36	60

cette étude que l'association IECA/amlodipine est efficace pour le contrôle de la tension artérielle et la prévention des événements cardiovasculaires, mais sa supériorité sur une association de type IECA/diurétiques thiazidiques devrait encore être confirmée. En effet, ACCOMPLISH est actuellement la seule étude publiée qui démontre une supériorité des anticalciques dans la prévention des événements cardiovasculaires. Les résultats d'une méta-analyse récente portant sur 108 études et 464 000 patients démontrent en effet que la baisse de la tension artérielle est plus importante pour le bénéfice clinique, que la ou les classes de médicaments par laquelle elle est obtenue.¹² Enfin, la plus grande prudence s'impose avant de conclure que la supériorité de l'amlodipine, si elle devait se confirmer, s'étend à tous les anticalciques du type dihydropyridine. Il sera intéressant de voir l'effet de l'étude ACCOMPLISH sur les recommandations du JNC dont le huitième rapport sur la prise en charge de l'hypertension artérielle est très attendu. Enfin, rappelons qu'il n'existe à ce jour pas de recommandation en faveur des anticalciques de la classe des dihydropyridines dans le contexte des pathologies rénales chroniques ou après un infarctus du myocarde.^{1,3}

Implications pratiques

- > Il existe aujourd'hui des données contradictoires concernant l'efficacité comparée des diurétiques thiazidiques et des anticalciques (amlodipine) dans le traitement de l'hypertension artérielle
- > En dehors des situations où il y a une autre indication à utiliser une classe de médicaments particulière (par exemple, maladie coronarienne, diabète ou insuffisance rénale), le bon contrôle de la tension artérielle semble plus important que la ou les molécules choisies
- > La plupart des patients ont besoin d'une combinaison de médicaments antihypertenseurs pour atteindre les objectifs thérapeutiques actuels (TA < 140/90 mmHg pour les patients sans comorbidités; < 130/80 mmHg pour les diabétiques ou les patients à haut risque cardiovasculaire (antécédents d'AVC, maladie coronarienne, insuffisance rénale)

Bibliographie

- 1** * Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
- 2** ** Société suisse de l'hypertension. Hypertension artérielle. Recommandations pour les médecins. 2009 (cited 2009 17.08.09); Available from: www.swisshypertension.ch/docs/guidelines_2009_f_leaflet.pdf
- 3** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003;289: 2560-72.
- 4** Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545-53.
- 5** Erne P, Alleman Y. Comments to the 2007 recom mendations for the treatment of essential hypertension by the Swiss Society of Hypertension. Kardiovask Med 2008;11:26-8.
- 6** ** NICE guideline. Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care. 2006; Available from: www.nice.org.uk/CG034
- 7** ** Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359:2417-28.
- 8** * Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
- 9** Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF-alpha production after cardiac ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:636-42.
- 10** Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: An unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. Circulation 1998;97:576-80.
- 11** Bartsch GE, Broste SK, Grandits GA. Hydrochlorothiazide, chlortalidone and mortality in the multiple risk factor intervention trial. Circulation 1984;70(Suppl. II):II-360.
- 12** * Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
- 13** Rabkin SW. ACP Journal Club. Benazepril plus amlodipine reduced cardiovascular risk more than benazepril plus hydrochlorothiazide. Ann Intern Med 2009;150:JC5-8.

* à lire

** à lire absolument