

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude ACCOMPLISH : remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardio-vasculaire

J.M. KRZESINSKI (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle représente un important facteur de risque cardio-vasculaire. Jusqu'il y a peu, c'était essentiellement le niveau tensionnel atteint qui était pris en compte pour expliquer la protection observée sous traitement antihypertenseur. L'étude ACCOMPLISH, menée chez des sujets de plus de 65 ans avec hypertension systolique et à haut risque cardio-vasculaire, vient de montrer l'intérêt supérieur en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire, à contrôle de pression identique et quasi optimal, d'une association d'un inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC : bénazépril) et d'un antagoniste calcique (amlodipine) par rapport au même IEC et de l'hydrochlorothiazide. Ceci ne remet évidemment pas en cause la nécessité de bien contrôler la pression artérielle, mais va probablement influencer, dans le futur, le choix de la meilleure combinaison antihypertensive face à un patient avec un tel profil cardio-vasculaire.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle systolique - Antagoniste calcique - Amlodipine - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Bénazépril - Hydrochlorothiazide - Diurétique

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle constitue un important facteur de risque cardio-vasculaire et de maladie rénale, au moins partiellement réversible par l'abaissement de pression induit par le traitement antihypertenseur (1). Cette réduction de risque est liée, de façon prépondérante, à l'importance de l'abaissement des valeurs de pression artérielle et non au type de médicament utilisé pour corriger l'hypertension. Dans l'étude ALLHAT, par exemple, le diurétique (chlorthalidone), l'antagoniste calcique (amlodipine) ou l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC, lisinopril) ne se distinguaient pas en termes de réduction du risque cardio-vasculaire. Aussi, suite à cet essai, les diurétiques ont été considérés comme un excellent premier choix antihypertenseur, avec l'avantage d'un coût moins élevé (2).

Selon les directives du traitement de l'hypertension artérielle publiées en 2007 et déjà commentées dans cette revue, les patients à haut risque cardio-vasculaire devraient idéalement

ACCOMPLISH STUDY : CHALLENGING THE CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS IN SYSTOLIC HYPERTENSIVE PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

SUMMARY : Arterial hypertension is an important cardiovascular risk factor. The benefit drawn from decreasing and normalizing the blood pressure level is indisputable. The ACCOMPLISH study performed in patients older than 65 with systolic hypertension and a high cardiovascular risk pointed out the interest of well choosing the antihypertensive combination to reduce this risk beyond the decrease of blood pressure. The association of benazepril (an angiotensin converting enzyme inhibitor or ACEI) and amlodipine (a calcium antagonist) has shown significant early cardiovascular protection in such patients as compared to the classic association including the same ACEI and hydrochlorothiazide, in spite of the same target blood pressure reached. This important finding does not contest the interest of a well controlled blood pressure in hypertension, but probably will modify our first antihypertensive combination choice in the future in patients with such cardiovascular profile.

KEYWORDS : Arterial systolic hypertension - Calcium channel blocker - Amlodipine - Angiotensin converting enzyme inhibitor - Benazepril - Hydrochlorothiazide - Diuretic

viser un objectif tensionnel de 130/80 mm Hg. Cet objectif nécessite souvent le recours à des associations de molécules antihypertensives (1, 3). A ce moment, la combinaison optimale n'était pas établie, mais, très souvent, comprenait un diurétique. Certaines études avaient cependant déjà soulevé l'idée que le type de traitement antihypertenseur pouvait apporter un bénéfice supplémentaire pour un même abaissement de pression artérielle. Ceci avait été vu dans l'étude LIFE comparant le losartan avec l'aténolol chez des patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche (4) ou encore dans l'étude ASCOT qui avait analysé l'effet d'un traitement à base d'amlodipine complété par du périndopril à un traitement constitué principalement d'aténolol auquel on ajoutait, si nécessaire, de l'hydrochlorothiazide (5).

Une nouvelle étude vient renforcer cette idée d'un bénéfice dans la protection cardio-vasculaire, au-delà de l'abaissement de la pression artérielle, fonction de l'approche pharmacologique utilisée. Les résultats de l'étude ACCOMPLISH (pour «Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension»), publiés dans le New England Journal of Medicine du 4 décem-

(1) Professeur, Chef de Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

bre 2008, vont en effet dans ce sens et ouvrent certainement une nouvelle ère dans la stratégie du traitement de l'hypertension artérielle (6). En effet, l'association IEC (bénazépril) et antagoniste calcique (amlodipine) a été largement supérieure en termes de protection cardio-vasculaire et de réduction de mortalité par rapport au même IEC associé à l'hydrochlorothiazide et ce, pour un niveau tensionnel atteint quasi identique.

MÉTHODES

ACCOMPLISH est une étude randomisée, multicentrique réalisée en double aveugle dans 5 pays (Etats-Unis, Suède, Norvège, Danemark et Finlande). Elle a recruté 11.506 patients avec une hypertension artérielle systolique et un haut risque cardio-vasculaire : patients diabétiques avec ≥ 2 facteurs de risque cardio-vasculaire (âge, hypertension artérielle, ...), patients avec complications cardio-vasculaires déjà présentes, patients dont le risque de mortalité à 10 ans est $\geq 5\%$ selon SCORE (7). Ces patients, pour la plupart déjà hypertendus traités (pour la grande majorité par au moins 2 antihypertenseurs), ont d'emblée reçu, de façon aléatoire, une association bénazépril 20 mg et amlodipine 5 mg dans un même comprimé ou du bénazépril 20 mg et de l'hydrochlorothiazide 12,5 mg. Après 1 mois, la posologie pouvait être augmentée à 40 mg/jour pour le bénazépril si la pression artérielle n'était pas suffisamment abaissée, puis, si nécessaire, la dose d'amlodipine pouvait être augmentée à 10 mg/jour et à 25 mg/jour pour l'hydrochlorothiazide. La cible tensionnelle chez les personnes diabétiques et les patients avec insuffisance rénale était de 130/80 mmHg, chez les autres patients, elle était de 140/90 mmHg. D'autres médicaments antihypertenseurs pouvaient être ajoutés pour atteindre les objectifs fixés, en évitant, bien entendu, les antagonistes calciques, les IEC et les diurétiques thiazides.

La mesure de pression artérielle était réalisée en position assise après 5 minutes de repos. Trois mesures successives étaient prises à chaque visite, chaque fois à 2 minutes d'intervalle. Les patients pendant les 3 premiers mois étaient vus régulièrement de façon à ajuster les doses de médicaments, puis étaient examinés tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'essai. Cette étude a cependant été interrompue prématurément, avec un suivi moyen de 36 mois, suite à l'importante différence entre les deux groupes en termes de morbi-mortalité observée par le comité de sécurité d'accompagnement.

Le critère d'évaluation principal était composé du décompte des décès de cause cardio-vascu-

laire, des infarctus myocardiques et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals, des hospitalisations pour angor, des réanimations pour mort subite et des revascularisations coronaires. Seulement le premier événement observé chez chaque patient a été pris en compte dans ce critère principal. Ce travail comportait aussi un critère secondaire composite semblable au critère principal, mais excluant les décès, ainsi qu'un autre critère composite ne comprenant que les décès d'origine cardio-vasculaire, les AVC et les infarctus du myocarde sans issue fatale, le critère le plus classique utilisé dans les études de prévention cardio-vasculaire (8).

Le tableau I rappelle les caractéristiques principales des patients, dans l'ensemble fort proches de celles des patients rencontrés en pratique quotidienne. La moyenne d'âge était de 68 ans dans les deux groupes. Plus de 40 % des patients avaient plus de 70 ans. La majorité était de race blanche (84 %) et 60 % étaient de sexe masculin. Ces patients ont été pour 71 % recrutés aux Etats-Unis et pour 29 %, sont issus des pays nordiques. L'indice de masse corporelle était, en moyenne, de 31 kg/m². Il s'agissait donc de patients obèses qui, dans trois quarts des cas, prenaient déjà au moins deux molécules antihypertensives, deux tiers prenaient des agents hypolipémiant, près de la moitié des bêta-bloquants et deux tiers des antiagrégants plaquettaires. Ces patients présentaient donc le profil du sujet à haut risque cardio-vasculaire déjà fort bien pris en charge. La fonction rénale était pratiquement normale (clairance de créatinine moyenne aux alentours de 80 ml/min), 60 % des patients étaient diabétiques, un tiers avait déjà subi une revascularisation coronaire, 23 % avaient présenté un infarctus du myocarde et 13 % un AVC.

RÉSULTATS

EFFET SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Il y a eu une très légère différence dans la diminution de la pression (tout au plus 1 mm Hg plus marquée) dans le groupe bénazépril-amlodipine par rapport au groupe bénazépril-hydrochlorothiazide; néanmoins, cette différence minime n'atteignait pas la signification statistique. Les valeurs moyennes obtenues étaient d'ailleurs de 132/73 mm Hg dans les deux groupes comprenant chacun 5.474 patients. Trois quarts des patients ont atteint la cible de 140/90 mm Hg dans le groupe bénazépril-amlodipine contre 72% dans le groupe bénazépril-hydrochlorothiazide alors que seulement 37 % des patients au départ de l'étude étaient à cette valeur cible.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DES DEUX GROUPES À L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE

	Groupe bénazépril + amlodipine	Groupe bénazépril + HCTZ
Genre (%) Hommes	60	61
Femmes	40	39
Age (ans)	68,4 ± 7	68,3 ± 7
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	31 ± 6	31 ± 6
Pression artérielle (mm Hg) Systolique	145 ± 18	145 ± 18
Diastolique	80 ± 11	80 ± 11
Nombre d'agents antihypertenseurs (%)		
0	2,9	2,7
1	22,8	22,2
≥ 2	74,2	75,1
Statines %	67	69
Antiagrégants plaquettaires %	65	65
Antécédents		
Diabète (%)	60,6	60,2
Infarctus myocarde (%)	23,3	23,8
Revascularisation coronaire (%)	35,6	35,0

HCTZ : hydrochlorothiazide

Ce doublement dans le pourcentage des patients ayant atteint l'objectif tensionnel a été obtenu avec des posologies journalières moyennes de bénazépril de 36 mg, d'amlodipine de 7,7 mg et d'hydrochlorothiazide de 19 mg.

EFFET SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère d'évaluation composite principal a été très rapidement différent en faveur d'une protection supérieure sous bénazépril-amlodipine, ce qui a motivé le comité de surveillance de la sécurité de l'étude d'arrêter celle-ci prématurément. Ce critère principal a été observé dans le groupe bénazépril-amlodipine chez 552 patients, soit 9,6 %, comparés aux 679 patients dans le groupe bénazépril-hydrochlorothiazide (soit 11,8%). Il existe donc une différence du risque absolu de 2,2%, correspondant à une réduction du risque relatif de 19,6%, hautement significative entre les deux groupes ($p < 0,001$) (Tableau II).

CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Pour le critère secondaire principal qui était, rappelons-le, constitué des décès de cause cardio-vasculaire associés aux infarctus et aux AVC non mortels, 288 événements (5 %) ont été notés dans le groupe bénazépril-amlodipine contre 364

TABLEAU II. RISQUE RELATIF (RR) DE SURVENUE D'UN ÉVÈNEMENT CARDIO-VASCULAIRE (CV) DANS LE GROUPE BÉNAZÉPRIL + AMLODIPINE (B+A) COMPARÉ AU GROUPE BÉNAZÉPRIL + HYDROCHLOROTHIAZIDE (B+H). LE CRITÈRE PRINCIPAL D'ÉVALUATION COMPREND LES COMPOSANTES DÉTAILLÉES DANS LE TABLEAU.
IC : INTERVALLE DE CFIANCE

Résultats	RR B+A / B+H	IC	p
Critère composite principal d'évaluation	0,80	(0,72 – 0,90)	< 0,001
Décès de cause CV	0,80	(0,62 – 1,03)	0,08
Infarctus myocarde	0,78	(0,62 – 0,99)	0,04
Accident vasculaire cérébral	0,84	(0,65 – 1,08)	0,17
Revascularisation coronaire	0,86	(0,74 – 1,00)	0,05

événements (6,3 %) dans le groupe bénazépril-hydrochlorothiazide. Cette différence correspond à une réduction du risque absolu de 1,3 % et du risque relatif de 21,2 % en faveur de l'association IEC-antagoniste calcique ($p < 0,002$). Il y a eu aussi beaucoup moins d'événements cardio-vasculaires isolés dans ce dernier groupe (8,6 % contre 10,3 % dans le groupe bénazépril-hydrochlorothiazide) et moins d'infarctus myocardique et de revascularisation coronaire (Tableau II). Il n'y a cependant pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'hospitalisation pour décompensation cardiaque (1,7% dans chaque groupe) ou en ce qui concerne le besoin de réanimation après un arrêt cardiaque.

L'avantage du traitement combiné IEC-antagoniste calcique vis-à-vis du traitement IEC-thiazide a été observé quelles que soient les caractéristiques des patients au départ de l'étude (Tableau III).

SÉCURITÉ D'EMPLOI

En ce qui concerne la sécurité de ces associations et les effets indésirables, le taux cumulé motivant l'arrêt des combinaisons étudiées (après exclusion des arrêts dus aux décès) a été similaire dans les deux groupes : 28,8 % dans le groupe IEC-antagoniste calcique contre 31,2% dans le groupe IEC-diurétique. Comme attendu, les oedèmes périphériques ont été notés plus fréquemment dans le groupe bénazépril-amlodipine et les lipothymies ont été un peu plus souvent observées dans le groupe bénazépril-hydrochlorothiazide.

DISCUSSION

Il est donc apparu à l'issue de cette étude réalisée chez des patients hypertendus à domi-

TABLEAU III. POURCENTAGE DE SURVENUE DU CRITÈRE PRINCIPAL D'ÉVALUATION CARDIO-VASCULAIRE SELON LES CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT DANS LE BRAS BÉNÉZÉPRIL + AMLODIPINE (B+A) ET DANS LE BRAS BÉNÉZÉPRIL + HYDROCHLOROTHIAZIDE (B+H). ABSENCE D'HÉTÉROGÉNÉITÉ EN FONCTION DU SOUS-GROUPE CONSIDÉRÉ.

	B+A	B+H	p
Homme	10,6	13,1	0,001
Femme	8,1	9,7	0,06
≥ 65 ans	10,1	12,4	0,002
> 70 ans	11,0	13,8	0,004
Présence diabète	8,8	11	0,003
Absence diabète	10,8	12,5	0,02

nante systolique, de race caucasienne pour la majorité et avec une moyenne d'âge de 68 ans, à haut risque cardio-vasculaire (principalement des patients diabétiques en excès de poids et/ou avec des antécédents vasculaires, surtout coronariens) que l'association bénézépril-amlodipine a réduit, significativement et rapidement, la survenue d'événements cardio-vasculaires et de décès par rapport au traitement par IEC-diurétique. Les courbes comptabilisant les événements cliniques se sont, en effet, séparées bien avant le sixième mois de l'étude alors que la différence de pression artérielle n'a été que de 1 mm Hg maximum entre les deux groupes. Force est donc de reconnaître que cette différence de protection cardio-vasculaire ne s'explique pas par une différence de pression artérielle dans les conditions de mesure de l'étude, à savoir au cabinet de consultation et au niveau brachial. Une explication possible, avancée dans l'éditorial qui accompagnait l'article original, est que la relativement faible dose d'hydrochlorothiazide pourrait avoir été moins efficace pour assurer une baisse de la pression artérielle sur l'ensemble des 24 heures que l'amlodipine dont on connaît la longue durée d'action (9). Une autre explication est d'attribuer la différence de protection aux effets propres des molécules utilisées, principalement l'amlodipine par rapport à l'hydrochlorothiazide.

Ces patients étaient à haut risque de récurrence d'événements cardio-vasculaires et réputés avoir une pression artérielle difficilement contrôlable (patients âgés, obèses, à hypertension artérielle systolique). Pourtant, le contrôle tensionnel a été très significativement amélioré et ce, de façon similaire dans les deux groupes. Ces observations démontrent donc qu'il est tout à fait possible d'améliorer le contrôle de la pression artérielle au sein de populations réputées résistantes. Ainsi le recours à des schémas thérapeutiques adaptés privilégiant les associations adéquates, avec

titration jusqu'à une posologie optimale, permet de vaincre les soi-disant résistances aux traitements, même chez ces patients âgés avec hypertension systolique rebelle. Rappelons que dans ACCOMPLISH, 38 % des patients à l'entrée dans l'étude recevaient au moins 3 antihypertenseurs et que seulement 37 % avaient des valeurs de pression artérielle inférieures à 140/90 mm Hg, pourcentage qui a remarquablement doublé en fin d'étude dans les deux groupes (6).

L'observation que l'amlodipine est supérieure à l'hydrochlorothiazide dans la prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, bat sérieusement en brèche la stratégie proposée aux Etats-Unis d'utilisation du diurétique en première ligne ou systématiquement dans les combinaisons médicamenteuses pour traiter l'hypertension artérielle. Rappelons que cette stratégie avait été confortée par les résultats de l'étude ALLHAT dans laquelle la chlorthalidone s'était montrée au moins aussi efficace que le lisinopril ou l'amlodipine (2). Cependant, cette étude comprenait une proportion non négligeable de Noirs américains (contrairement à ACCOMPLISH où 84 % des patients sont Caucasiens).

Les directives européennes ont été plus nuancées puisqu'en 2007, toutes les classes thérapeutiques pouvaient être utilisées chez les patients en première intention, le choix devant être surtout individualisé en fonction du patient et de son histoire. Ainsi, les personnes présentant déjà un haut risque cardio-vasculaire devaient être d'abord traitées par IEC, en fonction des résultats de l'étude HOPE avec le ramipril (10), ou par sartan, selon les données fournies par l'étude LIFE avec le losartan (4). Ces deux classes thérapeutiques sont, en effet, fort similaires en ce qui concerne la protection cardio-vasculaire, comme encore récemment illustré dans l'étude ONTARGET, déjà commentée dans cette revue (11), et qui avait comparé le telmisartan et le ramipril.

Il est intéressant de comparer les résultats des essais ACCOMPLISH (6) et ASCOT (5). Dans ASCOT, l'amlodipine était aussi prescrite, associée cette fois à un autre IEC (le périndopril). Il avait été constaté que cette association, dite de nouvelles molécules, était supérieure en termes de protection cardio-vasculaire à celle constituée des « anciens » traitements (aténolol et bendrofluméthiazide). Mais, dans cet essai, les nouvelles molécules avaient permis un abaissement de pression artérielle supérieur de 3 mm Hg pour la systolique et de 2 mm Hg pour la diastolique par rapport à la pression notée dans le groupe diurétique-bêta-bloquant. Cette meilleure effica-

cité du contrôle tensionnel pouvait expliquer une grande part de la différence en ce qui concerne les accidents cardio-vasculaires. Dans ASCOT, les bienfaits de l'association des nouvelles molécules périndopril-amlodipine sur l'abaissement de la pression centrale aortique avaient été évoqués car cette pression centrale conditionne davantage le travail cardiaque que la pression brachiale. L'aténolol avait été cité comme le moins bon compagnon dans l'association avec le diurétique, précisément en raison d'un moindre effet sur cette pression centrale aortique (12). En outre, les patients de l'étude ASCOT avaient retiré un bénéfice particulièrement important lorsqu'on associait au traitement antihypertenseur par nouvelles molécules une dose de statine (même minime, en l'occurrence l'atorvastatine 10 mg).

Dans l'étude ACCOMPLISH (6), rappelons que la majorité des patients (environ deux tiers) recevait déjà un agent hypolipémiant et, par ailleurs, aussi un antiagrégant plaquettaire. Ces traitements font partie maintenant, de façon incontournable, de la prise en charge globale du risque cardio-vasculaire des patients hypertendus ou non, *a fortiori* s'ils présentent un diabète de type 2 comme de nombreux patients (60 % environ) inclus dans cet essai. L'association IEC-antagoniste calcique se révèle plus efficace sur la combinaison IEC-hydrochlorothiazide et ce, dans ces populations à haut risque, présentant une obésité, un diabète et souvent des antécédents coronariens. Il n'est cependant pas démontré dans cette étude que les patients insuffisants rénaux tireront le même bénéfice puisque la majorité des patients présentait une fonction rénale normale ou subnormale.

Une conclusion importante de l'étude ACCOMPLISH est qu'il est encore possible d'améliorer le pronostic des patients hypertendus non seulement par l'abaissement correct de la pression artérielle, mais probablement aussi par le choix judicieux des associations médicamenteuses. Chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, ce choix passerait par l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un antagoniste calcique de type dihydropyridine plus que par un double blocage du système rénine-angiotensine, si l'on s'en réfère aux résultats non supérieurs obtenus avec la combinaison ramipril-telmisartan par comparaison au ramipril seul dans l'essai ONTARGET que nous avons déjà analysé dans la revue (11).

Il est tentant d'extrapoler les résultats obtenus dans ACCOMPLISH, avec la combinaison bénazépril-amlodipine, à d'autres associations d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine

et d'un antagoniste calcique (13). En effet, l'IEC bénazépril (Cibacen[®]) n'est guère prescrit dans notre pays. En Belgique, nous disposons actuellement d'une association ramipril-féلودipine (Tasko[®]) qui permet d'administrer en un seul comprimé un IEC et une dihydropyridine. Nous disposons déjà aussi d'une combinaison d'un sartan (valsartan) et d'amlodipine (Exforge[®]) (14). Une autre combinaison fixe de ce type sera bientôt disponible, avec l'association d'olmésartan et d'amlodipine (Sevikar[®], Forcaten[®]) (15). Les avantages d'une combinaison fixe d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine et d'un antagoniste calcique de type dihydropyridine (13) ont été rappelés précédemment à l'occasion de la commercialisation de l'Exforge[®] (14).

Les résultats d'ACCOMPLISH ne doivent cependant pas occulter les bénéfices que peut procurer la combinaison d'un diurétique (périndopril) et d'un diurétique (indapamide au lieu de l'hydrochlorothiazide), comme démontré dans l'essai contrôlé ADVANCE dont nous avons discuté les résultats en détail antérieurement (16). Rappelons brièvement que, dans cet essai ayant inclus 11.140 patients diabétiques de type 2, la réduction de pression artérielle systolique (différence de 5,6 mm Hg) et diastolique (différence de 2,2 mm Hg) a été nettement plus importante dans le groupe périndopril-indapamide que dans le groupe témoin (bien que les médecins avaient le loisir d'ajuster le traitement antihypertenseur si nécessaire dans les deux groupes). Cet écart, relativement important, de pression artérielle est susceptible d'expliquer l'essentiel de la différence observée en termes de morbi-mortalité. Après un suivi moyen de 4,3 années, l'incidence cumulée des événements vasculaires sévères (macro- et micro-) avait été significativement diminuée de 9 % et le risque relatif de décès avait été réduit de 14 %, essentiellement suite à moins de décès d'origine cardio-vasculaire (- 18 %), dans le groupe périndopril-indapamide.

Ainsi, les associations fixes contenant IEC et diurétique gardent évidemment leur place pour leur efficacité antihypertensive prouvée et le coût moindre, par exemple chez les patients à plus faible risque cardio-vasculaire. Souvent, d'ailleurs, une trithérapie, contenant alors systématiquement un diurétique, est incontournable chez de nombreux hypertendus résistant à la bithérapie, en particulier chez le patient diabétique de type 2 avec surcharge pondérale. Ces associations peuvent être, rappelons-le, d'emblée utilisées en cas de valeur de pression dépassant de 20/10 mm Hg la pression cible que l'on veut atteindre (3). Ces associations, prises d'abord à faibles doses, pour réduire le risque d'intolérance potentielle tout

en offrant une bonne efficacité, permettent déjà d'accroître le pourcentage de patients hypertendus qui peuvent atteindre la cible tensionnelle, à savoir, pour la majorité des hypertendus, inférieure à 140/90 mm Hg et, chez les sujets diabétiques, inférieure à 130/80 mm Hg.

CONCLUSION

Comme signalé dans les directives européennes en 2007 (1) et déjà commenté dans ce journal (3, 14), le recours à des associations thérapeutiques antihypertensives à mécanisme d'action complémentaire est souhaitable pour renforcer la réponse hypotensive, soit après essai d'une monothérapie, soit d'emblée en première ligne; dans ce dernier cas, une titration progressive est préconisée, en débutant à très faible posologie et en augmentant la dose en fonction de la réponse tensionnelle. Cette approche permet souvent une excellente tolérance tout en garantissant une très bonne efficacité.

Chez un patient à haut risque cardio-vasculaire, l'abaissement de la pression sous la cible est impératif et nécessite souvent au moins deux agents antihypertenseurs. Arrive donc sur la table des discussions le choix des associations idéales. Il vient d'être démontré, que la combinaison IEC-antagoniste calcique (bénazépril-amlodipine dans l'étude ACCOMPLISH), peut actuellement être considérée comme le maître choix lorsqu'il faut traiter une hypertension artérielle systolique chez un patient à haut risque cardio-vasculaire (6).

BIBLIOGRAPHIE

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.— 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertension*, 2007, **25**, 1105-1187.
- Scheen AJ, Krzesinski JM.— Quel antihypertenseur en première intention ? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
- Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
- 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.
- Krzesinski JM.— 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. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 820-826.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al.— Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
- Chobanian AV.— Does it matter how hypertension is controlled ? *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2485-2488.
- Yusuf S, Sleight P, Dagenais G, et al., for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (Hope Study Group).— Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
- Scheen AJ, Krzesinski JM.— ONTARGET. Protection comparable du telmisartan et du ramipril et absence de bénéfice de la combinaison chez des patients à haut risque vasculaire. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 213-219.
- The CAFE investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) investigators.— Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, **113**, 1213-1225.
- Kjeldsen SE, Weber M, Oparil S, Jamerson KA.— Combining RAAS and calcium channel blockade : ACCOMPLISH in perspective. *Blood Press*, 2008, **17**, 260-269.
- Krzesinski JM, Scheen AJ.— Exforge® : première association d'un antagoniste calcique (bézylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 688-694.
- Pimenta E, Oparil S.— Fixed combinations in the management of hypertension : patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan - amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, **4**, 653-664.
- Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe périndopril-inda-pamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.