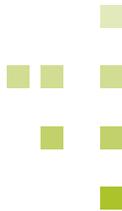




# Hypertension

## L'étude ACCOMPLISH : des résultats vraiment inattendus ?



Rev Med Suisse 2009; 5 : 25-8

**B. Waeber**  
**F. Feihl**

Pr Bernard Waeber  
Dr François Feihl  
Division de physiopathologie clinique  
Département de médecine  
CHUV – MP 14/204  
1011 Lausanne  
Bernard.Waeber@chuv.ch

### The ACCOMPLISH trial : are results really unexpected ?

The ACCOMPLISH trial consists of a randomized morbidity-mortality study involving 11 506 hypertensive patients at high cardiovascular risk, randomly allocated to a fixed dose combination containing an angiotensin converting enzyme inhibitor (B, benazepril) and either a calcium antagonist (A, amlodipine) or a diuretic (HCTZ, hydrochlorothiazide). The target blood pressure (< 140/90 mmHg) was achieved after a 6 month titration period in 75,4% of patients receiving B+A, versus 72,4% in those on B+HCTZ. Over a mean follow-up of 3 years, the B+A drug regimen was found to reduce significantly more effectively the relative risk cardiovascular mortality (-20%), fatal and non fatal myocardial infarction (-22%) and coronary revascularization (-14%), appearing therefore particularly effective to prevent complications due to myocardial ischemia.

L'étude ACCOMPLISH est un essai clinique randomisé de morbidité-mortalité ayant inclus 11 506 hypertendus à risque cardiovasculaire élevé alloués au hasard à une association fixe contenant un inhibiteur de l'ECA (B, benazepril) combiné avec soit un anticalcique (A, amlodipine) ou un diurétique (HCTZ, hydrochlorothiazide). La pression cible (< 140/90 mmHg) a été atteinte après six mois chez 75,4% des malades sous B+A et 72,4% des malades sous B+HCTZ. Pendant un suivi moyen de trois ans, B+A a diminué de manière significativement plus importante le risque relatif de la mortalité cardiovasculaire (-20%), de l'infarctus du myocarde fatal et non fatal (-22%) et de la revascularisation coronarienne (-14%). Cette association paraît ainsi particulièrement efficace pour prévenir les complications de l'ischémie du myocarde.

### INTRODUCTION

Depuis quelques années les directives concernant le traitement de l'hypertension proposent des valeurs cibles de pression artérielle précises, tant pour la systolique que pour la diastolique. Le but est d'essayer d'atteindre chez chaque hypertendu, en associant des mesures d'hygiène de vie et des médicaments antihypertenseurs, une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg, voire même inférieure à 130/80 mmHg chez les malades à risque cardiovasculaire élevé, chez les diabétiques et ceux présentant une affection rénale notamment.<sup>1,2</sup> Les effets bénéfiques d'une telle stratégie sur le plan cardiovasculaire et rénal sont aujourd'hui bien documentés.<sup>3-5</sup> Le problème est que, pour atteindre ces pressions cibles, les monothérapies, quel que soit leur mécanisme d'action, ne suffisent le plus souvent pas. Dans la plupart des cas, il est nécessaire de combiner au moins deux types d'antihypertenseurs.<sup>6-13</sup> De là un engouement croissant pour les associations fixes de médicaments antihypertenseurs, puisqu'elles sont plus efficaces que les monothérapies, sans pour autant provoquer plus d'effets indésirables que ces dernières.<sup>14</sup> La simplification du traitement obtenue grâce aux associations fixes facilite l'observance thérapeutique à long terme,<sup>15</sup> avec comme effet attendu une meilleure protection contre les complications de l'hypertension artérielle.

L'utilité des associations fixes de médicaments antihypertenseurs est actuellement reconnue. Selon les recommandations internationales, ces associations ont même leur place en première intention lorsque la pression dépasse 160 mmHg pour la systolique et/ou 100 mmHg pour la diastolique.<sup>1,2</sup> Les associations les plus rationnelles sont celles contenant un bloqueur du système rénine-angiotensine combiné à un diurétique ou à un antagoniste du calcium. A quelle association donner la préférence ? L'étude ACCOMPLISH tente de donner une réponse.<sup>16</sup>

### DEUX ASSOCIATIONS FIXES D'EMBLÉE

ACCOMPLISH (A)voiding C(ardiovascular) Events through C(ombination) Therapy in P(atients) L(iving) with S(ystolic) H(ypertension) est un essai clinique de morbidité-mortalité incluant 11 506 malades hypertendus âgés de 55 ans ou plus, recevant



déjà ou non un traitement antihypertenseur.<sup>16</sup> En l'absence de traitement, le diagnostic d'hypertension était basé sur la mise en évidence de manière répétée d'une pression systolique  $\geq 160$  mmHg. Les malades ont été alloués au hasard à deux différentes associations fixes de médicaments antihypertenseurs, administrées en double insu, avec pour but d'abaisser la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg. La pression cible était plus basse ( $< 130/80$  mmHg) en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. Le traitement a été instauré avec une association contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (bénazépril, B) et soit un antagoniste du calcium (amlodipine, A), soit un diurétique (hydrochlorothiazide, HCTZ). Les doses de ces agents ont été augmentées si nécessaire pendant les six premiers mois de l'étude (B 20 mg + A 5 mg, puis B 40 mg + A 5 mg, puis B 40 mg + A 10 mg; B 20 mg + HCTZ 12,5 mg, puis B 40 mg + HCTZ 12,5 mg, puis B 40 mg + HCTZ 25 mg). A partir du sixième mois, d'autres médicaments antihypertenseurs pouvaient être ajoutés selon les besoins ( $\beta$ -bloquants,  $\alpha$ -bloquants, clonidine, diurétiques de l'anse). L'étude a été réalisée aux Etats-Unis (71% des malades) ainsi que dans des pays nordiques (Danemark, Finlande, Norvège, Suède).

Le critère de jugement primaire comportait, en plus du décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal, l'hospitalisation pour angor instable et la revascularisation coronaïenne (critère combiné).

## UNE POPULATION À HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les résultats de l'étude ACCOMPLISH s'appliquent à des malades à risque cardiovasculaire élevé puisqu'ils devaient être atteints, en plus de l'hypertension artérielle, d'une affection cardiovasculaire ou rénale. Quelques chiffres: lors de l'inclusion, 50% des malades étaient obèses et 60% diabétiques, 97% étaient déjà traités pour hypertension artérielle, 67% recevaient un hypolipémiant et 63% un antiagrégant plaquettaire (données présentées par K. Jamerson à Chicago le 31.3.2008, dans le cadre des «Annual scientific sessions of the American college of cardiology»). A noter que le traitement antihypertenseur comportait un bloqueur du système rénine-angiotensine chez 78% des malades.

## DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES EFFICACES SUR LE PLAN TENSIONNEL

Malgré le contexte de haut risque cardiovasculaire seulement 37,3% des malades avaient, lors de l'admission dans l'étude, une pression artérielle normale ( $< 140/90$  mmHg), ceci malgré le fait que 74,7% recevaient plus d'un agent antihypertenseur. Pendant le suivi de l'étude, la baisse tensionnelle a été d'une amplitude quasi similaire dans les deux groupes, passant d'une moyenne de 145,3/80,1 mmHg au début à 131,6/73,3 mmHg à la fin de la période de titration dans le groupe B+A, les valeurs correspondantes étant respectivement 145,4/80,0 mmHg et 132,5/74,4 mmHg dans le groupe B+HCTZ. A la fin de la période de titration, la pression était en moyenne plus

basse dans le groupe B+A, de 0,9 mmHg ( $p < 0,001$ ) pour la systolique et de 1,1 mmHg pour la diastolique. La pression artérielle était à ce moment de l'étude  $< 140/90$  mmHg dans 75,6% des cas chez les malades alloués au B+A, en comparaison avec 72,4% des cas dans le groupe B+HCTZ. Au 30<sup>e</sup> mois de suivi, la pression cible ( $< 140/90$  mmHg) était atteinte chez 81,7% des malades sous B+A et 78,5% des malades sous B+HCTZ (données présentées par K. Jamerson à Chicago le 31.3.2008, dans le cadre des «Annual scientific sessions of the American college of cardiology»). A ce point de l'étude, environ un tiers des malades recevaient en plus de l'association fixe un ou plusieurs agents antihypertenseurs autres que le bénazépril, l'amlodipine ou l'hydrochlorothiazide (tableau 1).

Ces résultats appellent plusieurs commentaires: 1) l'étude ACCOMPLISH compare des associations fixes de médicaments antihypertenseurs administrés en première intention, mais pas chez n'importe quels malades puisque presque tous étaient déjà traités au moment de leur inclusion et 2) il est possible de normaliser la pression artérielle chez 80% des malades à haut risque cardiovasculaire, connus pour être particulièrement difficiles à traiter, grâce à l'association de deux ou plus agents antihypertenseurs.

**Tableau 1. Pourcentage des malades recevant au 30<sup>e</sup> mois de l'étude ACCOMPLISH l'association médicamenteuse à laquelle ils ont été alloués, plus d'autres antihypertenseurs**

	Bénazépril + amlodipine (n = 5713)	Bénazépril + HCTZ (n = 5733)
Association seule	51%	49,6%
Association		
+ 1 autre antihypertenseur	16,5%	14,4%
+ 2 autres antihypertenseurs	15%	16,2%

## DES TRAITEMENTS EFFICACES, MAIS QU'EN EST-IL DE LA TOLÉRABILITÉ ?

Le pourcentage de malades ayant interrompu le traitement qui leur a été alloué a été comparable dans les deux groupes (B+A: 28%; B+HCTZ: 31,2%). Le motif de l'arrêt a été le plus souvent l'apparition d'un effet indésirable ou d'une anomalie d'un test de laboratoire (B+A: 17,6%; B+HCTZ: 18,4%). Il n'y a pas eu de différence notable entre les deux groupes de traitement, sauf sur le plan des œdèmes périphériques, nettement plus fréquents sous B+A (31,2%) que sous B+HCTZ (13,4%), et des sensations vertigineuses, un peu plus fréquentes sous B+HCTZ (25,4%) que sous B+A (20,7%).

## DES EFFETS PROTECTEURS DIFFÉRENTS POUR DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DIFFÉRENTES ?

On sait aujourd'hui que l'abaissement tensionnel est en lui-même primordial pour prévenir les complications de l'hypertension artérielle.<sup>3-5</sup> Se pose néanmoins la question de savoir si, pour une efficacité antihypertensive donnée,



il peut y avoir un avantage à utiliser une modalité thérapeutique plutôt qu'une autre. Qu'en est-il dans l'étude ACCOMPLISH? La baisse tensionnelle dans les deux bras de l'étude a été pratiquement similaire. On pourrait s'attendre dès lors à ce qu'il n'y ait pas de différence entre les deux modalités thérapeutiques. Pourtant, l'étude a été interrompue prématurément, après un suivi moyen de trois ans, au vu d'un excès significatif d'événements dans un des groupes, ceci en accord avec des directives préétablies.

En ce qui concerne le critère de jugement primaire (combiné), le B+A a diminué de 20% ( $p < 0,001$ ) le risque par rapport au B+HCTZ. Le **tableau 2** résume les principales observations. Le bénéfice du blocage simultané du système rénine-angiotensine et des canaux calciques s'est manifesté surtout dans la prévention de l'infarctus du myocarde et de la revascularisation coronarienne. Le B+A s'est avéré améliorer significativement le critère de jugement primaire tant en présence qu'en l'absence de diabète, chez l'homme (mais pas chez la femme). Le recours à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive a été similaire dans les deux groupes de traitement.

## LES ASSOCIATIONS CONTENANT UN BLOQUEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET UN DIURÉTIQUE ONT-ELLES ENCORE UNE PLACE ?

L'association d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un diurétique de type thiazidique a beaucoup d'avantages. Le diurétique stimule la sécrétion de rénine, d'où une formation accrue d'angiotensine II qui limite l'efficacité antihypertensive de la déplétion sodique. Le blocage du système rénine-angiotensine apporte un gain notable sur le plan tensionnel, la possibilité d'utiliser de petites doses de diurétiques et, en conséquence, diminue le risque de provoquer des effets métaboliques indésirables. Enfin, les diurétiques associés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste de l'angiotensine II se sont avérés bénéfiques dans des études de morbidité-mortalité, supérieurs même en certains points à des associations contenant un diurétique et un  $\beta$ -bloquant.<sup>3-6</sup> Ils représentent encore aujourd'hui une option indispensable pour la prise en charge des malades hyper-

**Tableau 2. Risque relatif de développer un événement (critère de jugement primaire et ses composants) (groupe B + A versus groupe B + HCTZ)**

	«Hazard ratio»	Limites de confiance 5%	p
<b>Critère de jugement primaire</b>	0,80	0,72-0,90	< 0,001
<b>Composants individuels du critère de jugement primaire :</b>			
• Mortalité cardiovasculaire	0,80	0,62-1,03	0,08
• Infarctus du myocarde, fatal et non fatal	0,78	0,62-0,99	0,04
• Accident vasculaire cérébral, fatal et non fatal	0,84	0,65-1,08	0,17
• Hospitalisation pour angor instable	0,75	0,50-1,10	0,14
• Revascularisation coronarienne	0,86	0,74-1,00	0,04
• Ressuscitation après arrêt cardiaque	1,75	0,73-4,17	0,20

tendus. N'oublions pas qu'une association médicamenteuse donnée peut être efficace chez un malade, mais pas chez un autre, et bien ou mal tolérée selon les individus. Heureusement dès lors que le choix existe entre des associations médicamenteuses fixes contenant différentes classes thérapeutiques. La priorité est vraiment de normaliser la pression artérielle de chaque malade en interférant le moins possible avec sa qualité de vie. Au vu des résultats de l'étude ACCOMPLISH, le bénéfice à attendre de l'association d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un anticalcique a trait surtout à la prévention des événements coronariens. Pas vraiment étonnant étant donné les vertus bien établies des antagonistes du calcium de longue durée d'action, de l'amlodipine en particulier, en cas d'ischémie du myocarde. ■

### Implication pratique

➤ La coadministration d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un antagoniste du calcium de type dihydropyridine paraît particulièrement efficace pour prévenir chez le malade hypertendu les complications liées à l'ischémie du myocarde

### Bibliographie

1 \*\* Mancina 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). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.

2 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.

3 \* Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.

4 Williams B. Recent hypertension trials: Implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:813-27.

5 \*\* Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.

6 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, 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.

7 Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting – enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.

8 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated

with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

9 Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.

10 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, 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.

11 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

12 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.



A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International verapamil-trandolapril study (INVEST): A randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-16.

**13** The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel

blocker vs diuretic. JAMA 2002;288:2977-81.

**14** \* Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003;326:1427-31.

**15** Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Managing Care 2000;9(Suppl.):2-6.

**16** \*\* 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.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**