

STRATÉGIE DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR : APPORT DE L'ÉTUDE ASCOT

A. PERSU¹

Mots-clefs : hypertension artérielle, risque cardiovasculaire, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Correspondance :

Dr A. Persu

Service de Néphrologie

Cliniques Universitaires Saint Luc

10, avenue Hippocrate

1200 Bruxelles

Belgique

Tel : 02 764 18 55

Fax : 02 764 28 36

e-mail : Alexandre.Persu@nefr.ucl.ac.be

INTRODUCTION

L'étude ASCOT est une étude randomisée anglo-scandinave visant à comparer deux stratégies thérapeutiques chez plus de 19 000 patients hypertendus à risque, l'une à base d'Amlodipine (5-10 mg) avec adjonction possible de Perindopril (4-8 mg), l'autre à base d'Aténolol (50-100 mg) avec adjonction possible de Bendroflumethiazide (1,25-2,5 mg). Outre la randomisation pour l'un des deux traitements antihypertenseurs, les patients ayant un cholestérol plasmatique $\leq 6,5$ mmol/l (250 mg/dl) non à jeun ($n = 10\ 305$) étaient randomisés dans deux groupes recevant soit de l'Atorvastatine 10 mg soit un Placebo (design factoriel 2 x 2) (1). Le volet de l'étude consacré à l'évaluation du traitement hypolipémiant (ASCOT-LLA) a été interrompu précocement en raison d'une incidence moindre d'événements cardiovasculaires (CV) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans le groupe traité par Atorvastatine (2). Les résultats du volet évaluant le bénéfice relatif des deux stratégies de traitement antihypertenseur (ASCOT-BPLA) viennent seulement d'être publiés (3) : ils constituent l'objet de cet article.

DESIGN

Les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude ASCOT devaient être âgés de 40 à 79 ans, présenter une hypertension artérielle modérée (pression artérielle systolique ≥ 160 et/ou diastolique ≥ 100 mmHg chez les hypertendus non traités, pression artérielle systolique ≥ 140 et/ou diastolique ≥ 90 mmHg chez les hypertendus traités) et au moins trois autres facteurs de risque CV. Il convient toutefois de noter que parmi ceux-ci figuraient notamment le sexe masculin et l'âge de plus de 55 ans. A ce compte, les trois facteurs sont rapidement atteints. A l'inverse, les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou traités pour angor étaient exclus. On pouvait donc s'attendre à ce que la population d'ASCOT soit moins à risque que celle d'autres grandes études telles que ALLHAT (4) ou HOPE (5). De fait, l'incidence de mortalité et d'AVC retrouvée dans l'étude ASCOT est plus faible que dans ces deux essais randomisés.

¹ Service de Néphrologie
Cliniques Universitaires Saint Luc

L'endpoint primaire (critère d'évaluation principal) comprenait les infarctus du myocarde non fatals (y compris les infarctus silencieux) et les maladies coronariennes fatales. Les endpoints secondaires étaient la mortalité toute cause, les AVC, l'endpoint primaire moins les infarctus silencieux, l'ensemble des événements coronaires, l'ensemble des événements et procédures CV, la mortalité CV et l'insuffisance cardiaque fatale et non fatale. Parmi les objectifs tertiaires, on retiendra notamment l'incidence du diabète *de novo*.

RESULTATS

L'étude a inclus 19 342 patients (80 % déjà traités lors de l'inclusion), soit près de 10.000 patients par bras, un chiffre du même ordre de grandeur que dans l'étude ALLHAT (4). Elle a été interrompue prématurément après 5,5 ans de suivi médian en raison d'une différence de 14 % dans la mortalité toute cause en faveur du bras de traitement à base d'Amlodipine.

A la fin de l'étude, 78 % des patients prenaient au moins deux antihypertenseurs. Seuls 15 et 9 % prenaient l'Amlodipine et l'Aténolol en monothérapie, respectivement. Sur l'ensemble de la durée de l'étude, la combinaison prévue Amlodipine – Perindopril était présente en moyenne chez 50 % des patients dans le bras Amlodipine, et la combinaison Aténolol – Thiazidé dans 55 % des cas dans l'autre bras. Seuls 53 % des patients avaient atteint l'objectif tensionnel (pression artérielle < 140/90 mmHg chez 60 % des patients non-diabétiques ; pression artérielle < 130/80 mmHg chez 32 % des diabétiques). Ces chiffres à première vue décevants sont toutefois du même ordre, voire meilleurs que ceux obtenus dans d'autres grandes études cliniques récentes (VALUE : pression artérielle < 140/90 mmHg chez 59 % des patients ; LIFE : pression artérielle systolique < 140 mmHg chez 48 % de l'ensemble des patients inclus et seulement 36 % des patients diabétiques) (6, 7).

En moyenne, la pression artérielle dans le groupe de traitement à base d'Amlodipine était de 2,7 mmHg de systolique et 1,9 mmHg de diastolique plus basse que dans le groupe de traitement à base d'Aténolol. La différence, même si elle peut paraître dérisoire à l'échelle d'une consultation est non seulement significative sur le plan statistique mais doit aussi être considérée comme cliniquement pertinente. En effet, une différence de pression artérielle systolique du même ordre de grandeur a été associée à une diminution de morbidité CV majeure dans une étude comme HOPE (5)

ou encore dans les méta-analyses évaluant l'effet de différents traitements antihypertenseurs (8, 9).

L'incidence de la plupart des événements était significativement moindre dans le groupe de traitement à base d'Amlodipine que dans le groupe de traitement à base d'Aténolol. Ceci est notamment vrai pour l'incidence d'événements coronariens, d'AVC fatals et non fatals et d'événements CV y compris la revascularisation. Ces résultats étaient consistants dans les différents sous-groupes pré-spécifiés (patients diabétiques ou non, obèses ou non, antécédents vasculaires ou non ...), chez les hommes et chez les femmes, avant et après 60 ans. De manière inattendue, on observait aussi une diminution de mortalité totale liée à une diminution de mortalité CV. L'incidence de diabète *de novo* était également moindre dans le groupe de traitement à base d'Amlodipine. Le nombre de patients à traiter (NNT) pendant un an avec les « nouveaux » antihypertenseurs *vs.* les « anciens » était de 220 pour éviter un événement CV, de 650 pour éviter une mort (10).

On objectera que cette différence en faveur du bras de traitement à base d'Amlodipine n'est pas retrouvée pour l'endpoint primaire (absence de différence significative pour l'incidence de l'endpoint primaire entre les deux bras). A première vue, face à ce résultat, on serait tenté de remettre en cause les autres résultats de l'étude. Cette attitude serait toutefois injustifiée. En effet, au moment de l'interruption prématurée de l'étude, seuls 903 des 1150 événements prévus étaient survenus. On ne disposait donc pas de la puissance statistique requise pour observer une différence d'incidence au niveau de l'endpoint primaire. Du reste, l'inclusion dans celui-ci de procédures de revascularisation aboutit à une différence statistiquement significative en faveur du bras de traitement à base d'Amlodipine. Ceci n'est pas étonnant si l'on pense que les indications de revascularisation myocardique se sont considérablement élargies en cours d'étude, ce qui a vraisemblablement permis d'éviter un nombre non négligeable d'événements coronariens qui, en l'absence de changement, auraient été comptabilisés dans l'endpoint primaire.

ANALYSE STATISTIQUE

La publication princeps de l'étude ASCOT est accompagnée d'un second article (11) visant à déterminer l'importance relative de la pression artérielle et d'éventuels effets « au-delà du niveau tensionnel » dans le bénéfice observé chez les

patients recevant le traitement à base d'Amlodipine. La méthodologie statistique est proche de celle utilisée dans l'étude VALUE (12). Comme dans cette dernière, le « hazard ratio » pour l'endpoint primaire (étendu à la revascularisation) et pour les AVC en fonction du bras de traitement a été étudié non seulement sur l'ensemble de l'étude mais sur plusieurs intervalles de temps successifs (de 0 à 6 mois, 6 mois à 1 an, ... > 5 ans). Cette pratique est toutefois critiquable car elle fait perdre les bénéfices de la randomisation pour tous les intervalles sauf le premier (13). Afin de répondre au moins en partie à cette critique, la même analyse a été réalisée également pour des intervalles de temps de plus en plus grands à partir du début de l'étude (0 à 6 mois, 0 à 1 an, ... 0 à 5 ans).

Afin de déceler l'existence d'effets propres des agents thérapeutiques indépendamment du niveau tensionnel, les auteurs ont également appliqué la méthode du « serial mean matching », tant pour l'ensemble de l'étude que pour les différents intervalles de temps mentionnés plus haut. Cette approche, déjà utilisée dans l'étude VALUE (12) consiste à rechercher pour chaque sujet d'un bras donné de l'étude un sujet de l'autre bras présentant une pression artérielle moyenne systolique identique en cours d'étude ($\pm 0,02$ mmHg), en commençant par les patients présentant le niveau de pression artérielle le plus proche de la moyenne. On obtient ainsi des paires différant pour la stratégie thérapeutique utilisée mais identiques pour le niveau tensionnel. On étudie alors le risque relatif d'événements au sein de ces paires. Cette stratégie séduisante présente toutefois un inconvénient majeur, à savoir l'exclusion de patients n'ayant pas d'équivalent sur le plan tensionnel dans l'autre bras de l'étude. En l'occurrence, l'application du « serial mean matching » à l'étude ASCOT aboutit à négliger dans l'analyse 2.500 patients plus âgés appartenant au groupe de traitement à base d'Aténolol (10). Enfin, l'impact de l'âge, des différentes composantes de la pression artérielle, du taux de cholestérol HDL et des autres facteurs de risque CV classiques sur le risque relatif d'événements dans les deux bras a été analysé en utilisant une régression de Cox modifiée.

Les résultats de ces analyses statistiques complexes ne sont pas sans équivoque. D'une part, il ne semble pas exister de corrélation entre l'importance de la différence de morbidité CV et celle de la différence tensionnelle entre les deux bras pour les différents intervalles de temps étudiés. D'autre part, l'ajustement pour la pression artérielle systo-

lique aboutit à une augmentation du « hazard ratio » (HR) d'AVC de 0,77 à 0,83. Après introduction des autres facteurs de risque CV, le HR augmente à 0,87 mais la différence d'incidence d'événements entre les deux groupes de traitement n'est plus significative. Pour les événements coronariens, l'ajustement pour la pression artérielle aboutit à une augmentation plus modeste du HR (de 0,86 à 0,88). Celui-ci augmente encore à 0,93 après introduction des autres facteurs de risque CV (le cholestérol HDL jouant le rôle prédominant). Cette fois encore, après ce dernier ajustement, la différence d'incidence d'événements entre les deux bras de traitement n'est plus significative.

A notre avis, ceci suggère que l'incidence moindre d'AVC dans le bras de traitement à base d'Amlodipine est essentiellement liée à un meilleur contrôle tensionnel, alors que pour les événements coronariens d'autres facteurs comme le HDL cholestérol pourraient également contribuer au bénéfice observé, - une conclusion finalement peu surprenante. Cette interprétation est en accord avec l'analyse de J. Staessen, pour lequel les gradients de pression artérielle entre les deux bras de traitement permettent de prédire les bénéfices obtenus en terme de morbidité CV (10).

DISCUSSION

Au-delà de discussions statistiques passablement abstraites, on retiendra de l'étude ASCOT que la stratégie de traitement à base d'un antagoniste calcique, associé si nécessaire à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) s'est avérée plus efficace que la stratégie classique utilisant un bêta-bloquant, associé si nécessaire à un diurétique thiazidique pour diminuer la pression artérielle d'une part, l'incidence de la plupart des événements cardio- et cérébro-vasculaires d'autre part. Le fossé entre les deux stratégies thérapeutiques se serait peut-être encore creusé si la durée de l'étude avait été plus longue, en raison notamment des complications possibles liées à l'incidence accrue de diabète *de novo* dans le groupe bêta-bloquant/diurétique. Cette différence - attendue - pourrait être liée à la fois aux effets pro-diabétogéniques du bêta-bloquant et du thiazidé et à l'effet anti-diabétogénique de l'IEC, les antagonistes calciques étant généralement considérés comme neutres sur le plan métabolique (14).

Sous peine de perdre les bénéfices de la randomisation, il n'est pas possible d'établir la part respective de l'Amlodipine et du Perindopril dans

les bénéfices obtenus. Si la plupart des grandes méta-analyses réalisées dans l'hypertension plaident pour l'effet primordial de l'abaissement tensionnel (8, 9, 15), certaines d'entre elles suggèrent l'existence d'un bénéfice additionnel, « au-delà du niveau tensionnel » des antagonistes calciques pour la prévention des AVC et des IEC pour la prévention des événements coronariens (15). Dès lors, on n'est pas étonné que la combinaison de médicaments de ces deux classes soit particulièrement bénéfique.

A l'inverse, on est tenté d'attribuer les moins bons résultats obtenus dans le bras « anciens anti-hypertenseurs » à l'Aténolol. En effet, ce médicament s'était déjà avéré moins efficace dans la prévention d'événements CV et en particulier d'AVC dans l'étude LIFE (7). En outre, dans la méta-analyse récente de Carlberg (16), l'Aténolol n'offrait pas une protection CV supérieure au Placebo. Ces données ont convaincu certains experts que les beta-bloquants de première génération ne constituent plus un premier choix dans le traitement de l'hypertension. Bien entendu, ils restent incontournables en présence d'indications spécifiques telles que l'angor, l'insuffisance cardiaque ou encore la migraine (17).

On attend avec impatience la publication des données relatives à l'interaction du traitement anti-hypertenseur avec le traitement par statine chez les patients inclus dans le volet ASCOT-LLA. On dispose d'ores et déjà d'analyses préliminaires comparant l'incidence d'événements coronariens et d'AVC dans quatre sous-groupes différents : patients traités par les « nouveaux » anti-hypertenseurs et l'Atorvastatine, patients traités par les « nouveaux » anti-hypertenseurs mais ne recevant pas d'Atorvastatine, patients traités par les « anciens » anti-hypertenseurs recevant l'Atorvastatine et patients traités par les « anciens » anti-hypertenseurs ne recevant pas d'Atorvastatine. D'après ces données, l'incidence d'événements tant coronariens que cérébro-vasculaires serait la plus basse dans le premier sous-groupe et la plus élevée dans le dernier (18). Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge globale du risque CV chez l'hypertendu. S'ils étaient confirmés, ils constitueraient un argument en faveur d'une prescription plus large de statines chez le patient hypertendu.

CONCLUSION

L'étude ASCOT permet de comparer pour la première fois à grande échelle deux stratégies thé-

rapeutiques combinant des médicaments réputés synergiques, l'une plus « moderne » (même si les médicaments utilisés existent de longue date), l'autre plus classique. A cet égard, elle diffère notamment de l'étude ALLHAT (4) dans laquelle les associations utilisées dans les différents bras étaient soit peu synergiques (association IEC – beta-bloquants) soit comprenaient des médicaments abandonnés de longue date en Europe tels que la Réserpine.

L'étude ASCOT n'est pas en contradiction avec les résultats de la majorité des études précédentes et les recommandations émises par la Société Européenne d'Hypertension en 2003 (18). Au contraire, elle ne fait que les renforcer. En effet, elle confirme l'importance primordiale du contrôle tensionnel pour la prévention des événements CV et la nécessité d'une prise en charge globale du risque CV chez l'hypertendu.

Les résultats de l'étude ASCOT confortent en outre la place des antagonistes calciques et des IEC en première ligne chez l'hypertendu présentant plusieurs facteurs de risque. Le choix du meilleur traitement reste toutefois à discuter au cas par cas, en fonction des indications et contre-indications spécifiques (17).

Bien entendu, l'étude ASCOT ne peut répondre à toutes les questions. Elle ne permet pas de distinguer la part du bénéfice observé liée à l'Amlodipine et au Perindopril. Elle ne permet pas de se prononcer sur l'intérêt d'autres combinaisons, comme par exemple l'association IEC-diurétique ou l'association beta-bloquant-antagoniste calcique. En dépit des efforts des auteurs, elle ne permet pas non plus d'affirmer de manière définitive l'existence d'un bénéfice du traitement anti-hypertenseur « moderne » au-delà du niveau tensionnel.

Pour les raisons évoquées plus haut, elle n'en reste pas moins une étude-clef pour orienter notre pratique clinique. Après les études évaluant le bénéfice d'un traitement actif par rapport à un placebo, puis comparant deux traitements actifs, elle est sans doute la première d'une série d'études « de troisième génération » comparant des stratégies thérapeutiques utilisant plusieurs médicaments.



RÉFÉRENCES

1. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001 ; 19 : 1139-1147.

2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. ASCOT investigators. 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.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al ; ASCOT Investigators. 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.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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** : 2981-2997.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 ; **342** : 145-153.
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al ; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004 ; **363** : 2022-2031.
7. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. 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.
8. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 ; **362** : 1527-1535.
9. Staessen A, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction : a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003 ; **21** : 1055-1076.
10. Staessen JA, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet*. 2005 ; **366** : 869-871.
11. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. ; ASCOT Investigators. 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.
12. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004 ; **363** : 2049-51.
13. Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH. VALUE: analysis of results. *Lancet*. 2004 ; **364** : 931.
14. Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ; **44** : 509-512.
15. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005 ; **46** : 386-392.
16. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice ? *Lancet*. 2004 ; **364** : 1684-1689.
17. Persu A, Krzesinski JM, van de Borne P. Recommandations de l'ESH pour la prise en charge de l'HTA en Médecine Générale. *Louvain Médical*. 2004 ; **123** : 242-251 / *Rev. Med. Liege* 2004 ; **59** : 489-496.
18. <http://www.ascotstudy.org/>