



B. VAISSE  
Service de Cardiologie,  
CHU Timone, MARSEILLE.

## Hypertension artérielle

Le congrès de l'*American College of Cardiology* a comblé cette année les hypertensiologues de tous pays. En effet, trois grandes études ont été présentées, elles vont permettre de répondre à trois questions que tout cardiologue se pose dans sa pratique quotidienne :

- un inhibiteur de l'angiotensine 2 fait-il aussi bien qu'un IEC chez le patient à haut risque cardiovasculaire ? Ce sont les résultats de l'étude ON TARGET qui permettent de répondre à cette interrogation,
- faut-il traiter encore les sujets hypertendus âgés de plus de 80 ans ? C'est l'étude HYVET qui donne une réponse affirmative à cette question,
- quelle est la meilleure association en termes de morbi-mortalité : IEC + diurétique ou IEC + anticalcique ? C'est l'étude ACCOMPLISH qui apporte des résultats étonnants.

### ■ UN INHIBITEUR DE L'ANGIOTENSINE 2 FAIT-IL AUSSI BIEN QU'UN IEC CHEZ LE PATIENT A HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

L'étude ON TARGET s'inscrit dans la suite de l'étude HOPE, elle pose deux questions principales :

- un inhibiteur de l'angiotensine 2, le telmisartan, est-il aussi efficace et mieux toléré que le ramipril ?
- l'association ramipril-telmisartan peut-elle faire mieux que le ramipril seul ?

On rappellera brièvement les résultats de HOPE : 9297 patients âgés de plus de 55 ans et à haut risque vasculaire ont été traités par du ramipril 10 mg/j vs placebo pendant 4 ans. Le traitement par ramipril a permis de diminuer le critère primaire (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) de 22 %.

ON TARGET est une étude d'équivalence entre le telmisartan et le ramipril ; elle a inclus 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire et les a randomisés en trois bras :

- un bras ramipril 10 mg/j (8 576 patients),
- un bras telmisartan 80 mg/j (8 542 patients),
- un bras association telmisartan 80 mg/j + ramipril 10 mg/j (8 502 patients).

Le suivi a été de 5,5 ans. Le critère principal était le même que celui de l'étude HOPE – mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC – auquel s'ajoutaient les hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Les critères d'inclusion dans ON TARGET étaient :

- un âge supérieur à 55 ans,
- un haut risque cardiovasculaire : sujets porteurs d'une coronaropathie, d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Les patients intolérants aux IEC n'étaient pas inclus dans ON TARGET mais dans une étude parallèle – l'étude TRANSCEND – comparant le telmisartan 80 mg/j (3 000 patients) à un placebo (3 000 patients prenant un traitement conventionnel à l'exclusion de bloqueur du système rénine-angiotensine). De même, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension non contrôlée (PA > 160/100 mmHg) étaient des critères d'exclusion de l'étude ON TARGET.

Les patients d'ON TARGET avaient en moyenne 66 ans, 63 % étaient des hommes, 74 % des coronariens, 70 % des hypertendus et 37 % des diabétiques. Ils prenaient des statines dans 61 % des cas, un antiagrégant dans 81 % des cas et un bêtabloquant dans 57 % des cas.

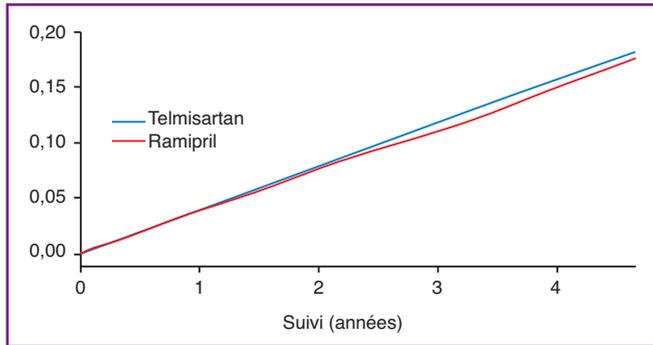


Fig. 1 : Résultats principaux d'ON TARGET.

La pression artérielle clinique à l'inclusion était de 142/82 mmHg. Elle a baissé au bout de six semaines de 6,4/4,3 mmHg dans le groupe ramipril, de 7,4/5,2 mmHg dans le groupe telmisartan et de 9,8/6,3 mmHg dans le groupe telmisartan + ramipril.

Ainsi donc :

- le telmisartan est équivalent au ramipril (RR: 1,01 ; IC: 0,94-1,22) (fig. 1),
- l'association telmisartan + ramipril ne fait pas mieux que le ramipril seul (RR: 0,99 ; IC: 0,92-1,07),
- en particulier, pour les accidents coronariens, la prévention est identique sous telmisartan et ramipril (RR: 1,07 ; IC: 0,94-1,22).

Le telmisartan est globalement mieux toléré que le ramipril : moins de toux et d'angioœdèmes, mais plus d'hypotension. En revanche, l'association telmisartan + ramipril entraîne plus d'effets secondaires rénaux que le ramipril seul (13,5 % vs 8,71 %), avec notamment deux fois plus d'hyperkaliémie.

L'étude ON TARGET est la première étude comparant le bénéfice d'un inhibiteur de l'angiotensine 2 – le telmisartan – à un IEC – le ramipril – chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Ce n'est pas une étude concernant stricto sensu l'hypertension mais plutôt l'ensemble des patients cardiologiques à haut risque. Elle répond clairement à deux questions importantes :

- **oui** : le telmisartan fait aussi bien que le ramipril en termes de morbi-mortalité,
- **non** : il ne faut pas espérer gagner plus en associant telmisartan et ramipril ; bien au contraire, les effets secondaires rénaux sont plus importants.

#### Deux interrogations demeurent :

>>> La baisse plus importante de la pression artérielle clinique dans le groupe telmisartan et dans le groupe recevant l'association telmisartan + ramipril versus le groupe ramipril seul n'entraîne pas de bénéfice supplémentaire en termes de

morbi-mortalité, notamment d'AVC. On peut émettre deux hypothèses pour expliquer ce phénomène :

- on peut penser ainsi que la baisse tensionnelle entraîne un plus grand bénéfice lors de la réduction d'une PAS élevée, par exemple entre 170 et 160 mmHg, que pour des chiffres tensionnels plus bas, par exemple entre 140 et 130 mmHg,
- on peut aussi penser que les insuffisances de la mesure clinique ne permettent pas de dégager un bénéfice sur des simples chiffres de consultation. La sous-étude d'ON TARGET portant sur 1 000 patients ayant bénéficié d'une MAPA permettra peut-être de répondre à cette interrogation.

>>> Quel est le bénéfice réel du traitement par telmisartan 80 mg/j chez les sujets à haut risque vasculaire par rapport à un traitement conventionnel ne comportant pas de bloqueur du système rénine-angiotensine ? C'est l'étude TRANSCEND qui répondra en septembre prochain à cette question très importante.

#### ■ ETUDE HYVET

L'étude HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) répond à une importante et très actuelle question : faut-il traiter les hypertendus de plus de 80 ans ? 3 845 patients âgés en moyenne de 83,5 ans ont été inclus et suivis pendant 2,1 ans ; 60 % étaient des femmes et 32 % des hypertendus systoliques purs. La pression artérielle clinique d'inclusion était de 168/89 mmHg. 8 % des patients présentaient une hypotension orthostatique.

L'étude a comparé en double aveugle deux groupes parallèles :

- un groupe placebo,
- un groupe traitement actif comportant : indapamide 1,5 mg LP associé si nécessaire à du perindopril 2 puis 4 mg.

L'objectif clinique de l'étude était de ramener la pression artérielle clinique à moins de 150 mmHg pour la pression systolique et 80 mmHg pour la pression diastolique.

Les patients inclus dans HYVET étaient des sujets en bon état général, traités pour leur hypertension artérielle dans 65 % des cas et présentant des antécédents cardiovasculaires dans 12 % des cas, un AVC dans 7 %, un infarctus dans 3 % et une insuffisance cardiaque dans 3 % des cas. Leur BMI était de 25 %, 7 % fumaient et 7 % étaient diabétiques.

La pression artérielle clinique a baissé de :

- 29,5 mmHg sous indapamide 1,5 mg LP versus 14,5 mmHg sous placebo pour la pression systolique,
- 12,9 mmHg sous indapamide 1,5 mg LP versus 6,8 mmHg sous placebo.

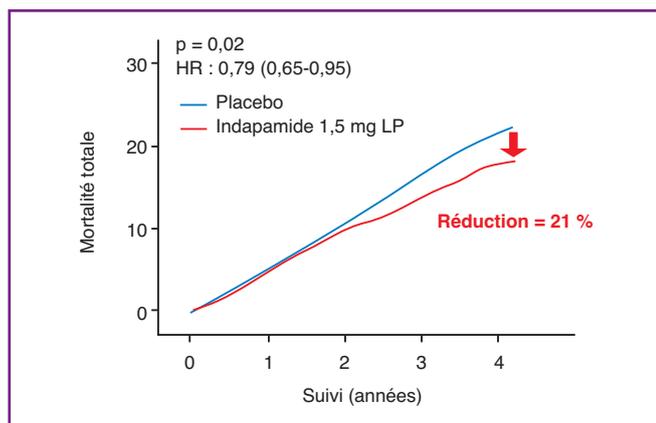


Fig. 2: Résultats principaux d'HYVET.

La pression artérielle des hypertendus traités était donc à la fin de l'étude à 138,5/76,1 mmHg.

L'étude a été arrêtée au bout de 2 ans par le comité de surveillance des événements cliniques pour une baisse significative de la mortalité totale de 21 % dans le groupe indapamide 1,5 mg LP (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,65-0,95 ;  $p < 0,002$ ) (fig. 2). La réduction des AVC a été de 30 % (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,49-1,01 ;  $p < 0,06$ ) et de l'incidence cardiaque de 64 % (HR : 0,36 ; IC 95 % : 0,22-0,58 ;  $p < 0,01$ ).

Il faut ainsi traiter 40 hypertendus âgés pendant 2 ans pour éviter 1 décès et 94 pour éviter 1 AVC.

Cette étude très attendue aura des conséquences pratiques importantes : il ne faut jamais s'arrêter de traiter l'hypertension artérielle chez le sujet âgé, à condition bien sûr que son état clinique le permette !

## ■ ETUDE ACCOMPLISH

L'étude ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension) a été la première étude comparant dans l'hypertension une stratégie thérapeutique conventionnelle à une nouvelle stratégie utilisant deux associations fixes : IEC + diurétique et IEC + inhibiteur calcique (ICA).

Cette étude internationale (Etats-Unis et Europe du Nord) est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant deux groupes parallèles :

- un groupe utilisant l'association fixe bédazépril + amlodipine à doses croissantes : 20 + 5 mg, 40 + 5 mg et 40 + 10 mg,
- un groupe utilisant l'association fixe bédazépril + hydro-

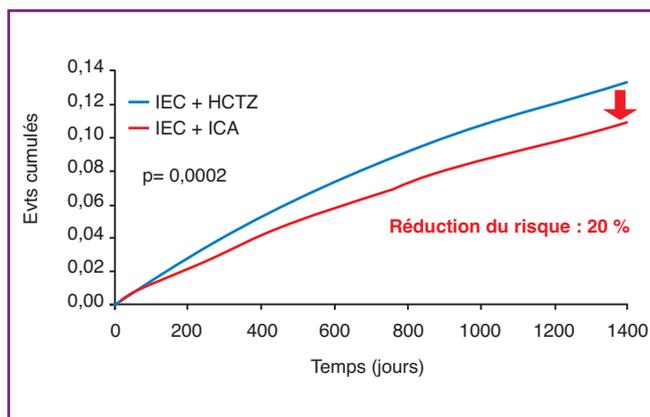


Fig. 3: Résultats principaux d'ACCOMPLISH.

chlorothiazide (HCTZ) à doses croissantes : 20 + 12,5 mg, 40 + 12,5 mg et 40 + 25 mg.

On pouvait rajouter par la suite un traitement par bêta-bloquant, alphabloquant ou clonidine en cas d'insuffisance de contrôle tensionnel.

Le critère principal était un critère composite : mortalité cardiovasculaire + infarctus non fatal + AVC non fatal + hospitalisation pour angor instable + revascularisation coronaire + mort subite ressuscitée.

L'âge moyen des 11 462 patients inclus était de 68 ans, dont 60 % d'hommes (Américains pour 60 %) ; ils ont été suivis 5 ans.

Au bout de 30 mois de suivi, la pression artérielle clinique a été abaissée dans les deux groupes de manière équivalente : 130/72 mmHg. Pour cela, il a été nécessaire de rajouter dans 30 % des cas 1 ou 2 médicaments supplémentaires au traitement évalué. Deux résultats importants ont été communiqués à Chicago (résultats non définitifs à 39 mois de suivi) :

- l'association IEC/ICA entraîne un bénéfice significatif en termes de morbi-mortalité de 20 % par rapport à l'association IEC/HCTZ ( $p < 0,0002$ ) (fig. 3). Ce critère combiné a été tiré dans l'étude par la diminution nette des accidents coronariens : hospitalisation pour angor instable : -26 % et revascularisations coronaires : -15 %,
- le contrôle tensionnel a été nettement amélioré avec la stratégie association fixe par rapport à la stratégie conventionnelle puisqu'il passe de 38 % à 80 % !

Il faut attendre la publication des résultats définitifs de l'étude ACCOMPLISH pour savoir quelle population exacte bénéficie le plus de l'association IEC + ICA, notamment sur le plan coronarien. ■