

Aliskiren associée à l'amlodipine comme traitement initial de l'HTA

Analyse : P. De Cort , Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Référence : Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. Lancet 2011;377:312-20.

Question clinique

Un traitement initial d'une hypertension avec une association d'aliskiren avec de l'amlodipine fait-il mieux descendre les chiffres tensionnels que les 2 médicaments en monothérapie initiale et si une plus-value est observée persiste-t-elle lors d'un passage ultérieur à l'association des 2 chez tous les patients ?

Contexte

La RBP belge concernant l'hypertension¹, mise à jour, recommande pour le traitement d'une hypertension non compliquée d'associer rapidement de faibles doses de médicaments antihypertenseurs quand un diurétique (thiazidique) initial à dose faible ne suffit pas. Le classique traitement par paliers est plus délaissé, le doublement de la dose faible initiale ne multipliant pas l'efficacité par deux mais augmentant fortement les effets indésirables. Cette étude-ci évalue l'intérêt d'une nouvelle association initiale à doses titrées en termes de diminution des chiffres tensionnels.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- recrutement dans 146 centres de première et deuxième lignes de soins, dans 10 pays, de novembre 2008 à juillet 2009
- critères d'inclusion : patients âgés d'au moins 18 ans, avec hypertension essentielle, traités de novo (40%) ou déjà traités (60 %), avec PAS de 150 à 180 mmHg et PAD <110 mmHg en mesures conventionnelles (moyenne de 3 mesures en position assise après 5 minutes de repos) après 2 à 4 semaines d'arrêt de leurs médicaments antihypertenseurs
- critères d'exclusion : non mentionnés
- randomisation de 1 254 patients avec les caractéristiques initiales suivantes : âge moyen de 58 ans (DS 11), 51% d'hommes, 77% de race blanche, 14% de fumeurs, 12% de diabétiques, IMC moyen de 30 kg/m² environ, PAS moyenne de 161 mmHg et PAD moyenne de 92 mmHg.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles
- phase d'inclusion** de deux semaines pour 1 611 sujets ; au terme de cette période, les patients présentant les chiffres tensionnels requis et non supérieurs d'au moins 20 mmHg aux chiffres initiaux sont ensuite répartis aléatoirement
- poursuite de l'étude, après randomisation, en 3 phases
 - ~ 1^{ère} phase (semaines 0 à 15) : traitement initial soit avec 150 mg/j d'aliskiren + 5 mg d'amlodipine (n=620) soit 150 mg d'aliskiren (n=318) soit 5 mg d'amlodipine (n=316) ; titration (amlodipine 10 mg, aliskiren 300 mg) à partir de la semaine 8
 - ~ 2^{ème} phase (semaines 16 à 23) : passage à l'association amlodipine 10 mg + aliskiren 300 mg pour tous les patients
 - ~ 3^{ème} phase (semaines 24 à 32) : ajout d'un placebo ou de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en cas de PAS >140 mmHg et/ou PAD >90 mmHg
- durée d'étude de 32 semaines.

Mesure des résultats

- critères primaires : différence pour la diminution moyenne de pression systolique de la semaine 0 à 24 pour le groupe traitement associé initial versus diminution moyenne des 2 groupes de monothérapie initiale ; diminution de la PAS entre les 3 bras

d'étude à la semaine 24 (tous patients sous traitement associé) avec test de supériorité pour le groupe traitement associé initial

- critères secondaires : diminution de la PAD aux semaines 16 et 24, diminution des PAS et PAD à la semaine 32, influence des caractéristiques initiales sur les chiffres tensionnels obtenus, pourcentage de patients atteignant des chiffres tensionnels cibles (<140/90 mmHg), une PAS <140 mmHg ou une diminution >20 mmHg, pourcentage de sorties d'étude et d'effets indésirables
- analyse en intention de traiter.**

Résultats

- sorties d'étude : 18% dans le groupe amlodipine initialement, 14% sous aliskiren, 14% sous association initiale en raison d'effets indésirables (œdème malléolaire, hypotension, hypotension orthostatique)
- différence (corrigée) pour la diminution cumulée moyenne de pression systolique de la semaine 0 à 24 : 25,3 mmHg (DS 0,44) sous association initiale versus 18,9 mmHg (DS 0,43) dans les groupes monothérapie initiale, soit une différence significative de -6,5 mmHg (IC à 95% de -7,7 à -5,3 ; p<0,0001)
- différence corrigée pour la PAS à la semaine 24 entre le groupe association initiale et les groupes monothérapie initiale : -1,4 mmHg (IC à 95% de -2,9 à 0,05 ; p=0,059).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'ils estiment qu'une association telle que l'aliskiren + amlodipine peut être recommandée pour une réduction initiale systématique de la pression artérielle (>150 mmHg).

Financement de l'étude : Novartis Pharma AG.

Conflits d'intérêt des auteurs : deux auteurs sont employés par Novartis ; les autres ont reçu différents honoraires de cette firme.

Considérations sur la méthodologie

Le dessin de cette étude répond aux règles d'un protocole de RCT en groupes parallèles : randomisation, secret d'attribution, double aveugle, double placebo. La sélection d'une population très spécifique pose question : hypertension sévère (PAS moyenne de 161 mmHg) chez des sujets relativement jeunes (âge moyen de 58 ans), en moyenne (juste) en-dessous du seuil d'obésité. Les données d'anamnèse cardiovasculaire sont absentes ; peut-être est-ce un critère d'exclusion, ceux-ci n'étant pas explicitement mentionnés dans le protocole d'étude. Plus encore, il faut souligner l'absence d'une explication claire des calculs statistiques effectués. Le critère primaire décrit dans le paragraphe méthodologie n'est pas celui qui figure pour les résultats. D'une part, les auteurs évaluent une diminution moyenne de la pression artérielle après 24 semaines de traitement, avec cumul des résultats pour les bras monothérapie, critère plutôt inhabituel. En second lieu, la comparaison porte sur la différence en baisse de pression à la 24^{ème} semaine, traitement associé versus résultats cumulés des bras monothérapies initiales, seul critère pour lequel les auteurs fournissent un calcul de puissance. Ils signalent une analyse en supériorité mais les conditions requises pour une telle analyse² ne sont pas satisfaites : il n'y a pas, par exemple, de définition d'une marge de supériorité (quel seuil de diminution de la PA est pertinent, sur quelle période ?). Les auteurs mentionnent une différence de 2,5 mmHg ; celle-ci est-elle cliniquement pertinente ? Les auteurs ne décrivent pas les variables utilisées pour corriger leurs résultats.

Mise en perspective des résultats

La méta-analyse de Law³ illustre l'effet additif et non synergique d'une association de médicaments antihypertenseurs en cas d'hypertension non compliquée : l'activité antihypertensive de l'association sur les chiffres de PA est la somme de l'efficacité individuelle attendue des médicaments. La méta-analyse ultérieure de Wald en 2009⁴ confirmait cette observation et calculait aussi que l'association de 2 médicaments était 5 fois plus puissante en termes de réduction de la pression qu'un doublement de dose d'un médicament. L'étude analysée ici montre également que le doublement des doses des monothérapies permet d'obtenir une baisse complémentaire limitée (pas de calculs statistiques) de la pression, mais la différence de pression entre les groupes aux semaines 24 et 32 n'est plus statistiquement significative quand tous les sujets reçoivent l'association. La différence en PAD est significativement plus basse à la semaine 24 sous association (-0,90 mmHg ; IC à 95% de -1,8 à -0,02 ; p=0,044), mais il s'agit d'un critère secondaire.

La sélection d'une population très spécifique (voir paragraphe précédent) est probablement l'explication de l'absence de possibilité d'enregistrement d'événements cliniques durant les 8 mois d'étude ! Cette population d'étude ne représente qu'une fraction de la population des patients hypertendus vus en médecine générale, ce qui n'autorise pas une généralisation des résultats de cette étude. La différence initiale cumulée de pression artérielle en cas de traitement associé va-t-elle se traduire par une incidence moindre d'événements cardiovasculaires ? L'étude VALUE⁵ ne montrait pas de différence pour les événements cardiaques entre les bras amlodipine et valsartan lors de la titration de la dose et l'ajout d'autres antihypertenseurs à doses semblables. L'amlodipine 10 mg provoque une baisse des chiffres tensionnels plus rapide et significative que 160 mg de valsartan, avec réduction importante du nombre d'AVC, de décès globaux, critère composite primaire, durant les 3 premiers mois d'étude, mais

cette différence disparaît après 3 mois (sauf pour l'infarctus aigu du myocarde)⁶.

Cette étude VALUE incluait cependant une population plus âgée, avec risque cardiovasculaire accru et un risque de survenue d'événements cardiovasculaires donc plus élevé que dans cette étude-ci. Dans une population de patients hypertendus d'âge moyen et en relative bonne santé, il est douteux qu'une diminution plus rapide et plus importante des chiffres de PA sous association aliskiren + amlodipine apporte un bénéfice clinique plus important que les monothérapies.

Soulignons aussi que durant les 16 premières semaines de monothérapie, l'aliskiren fait moins descendre les chiffres de PA que l'amlodipine, fait non relevé dans la publication. La technique d'analyse utilisée, complexe et non conventionnelle, semble destinée à dissimuler les résultats décevants de l'aliskiren en monothérapie. L'infériorité de l'aliskiren a été précédemment illustrée. Une étude⁷ incluant 545 patients hypertendus insuffisamment contrôlés par 5 mg d'amlodipine montre qu'un passage à 10 mg d'amlodipine est plus efficace que l'ajout de 150 mg d'aliskiren. Dans le groupe traitements associés initialement, la proportion de sorties d'étude est de 0,8% en raison d'hypotension ou d'hypotension orthostatique. Ces chiffres sont meilleurs que ceux enregistrés (1%) dans l'étude ACCOMPLISH⁸ pour les mêmes motifs. Cette étude incluant une population âgée (68 ans) avec hypertension systolique (145/80 mmHg) et risque cardiovasculaire accru montre une plus-value de l'association d'un IEC (bénazépril) avec de l'amlodipine versus bénazépril plus thiazide. Le taux de sorties moins important dans cette étude ACCELERATE n'est-il pas lié à la population incluse, avec hypertension sévère nécessitant une association thérapeutique puissante mais aussi en relative bonne santé et pouvant mieux supporter un tel traitement ? Qu'en serait-il dans une population avec hypertension modérée ou légère ?

Conclusion de Minerva

Cette étude montre, comme attendu, qu'une association d'aliskiren, plus nouveau, avec l'amlodipine permet d'obtenir une diminution initiale des chiffres tensionnels plus rapide que les deux médicaments pris en monothérapie, exclusivement chez des patients avec hypertension sévère et sans comorbidité. Cette étude ne permet pas de savoir si ce bénéfice précoce au niveau chiffres de PA peut se traduire en un bénéfice au point de vue incidence d'événements cliniques.

Pour la pratique

La RBP belge concernant l'hypertension¹ recommande au médecin généraliste en cas d'hypertension légère à modérée de commencer par des mesures non médicamenteuses et une faible dose d'un antihypertenseur, de préférence un diurétique thiazidique. En cas de résultat insuffisant, il faut rapidement passer à une association faiblement dosée. En cas d'hypertension sévère, un traitement médicamenteux peut être instauré plus rapidement éventuellement avec une association suivant le profil de risque et les comorbidités du patient. Cette étude ACCELERATE ne modifie pas les recommandations et met en question l'efficacité relative de l'aliskiren en monothérapie.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be