

## Couverture antihypertensive de l'association valsartan 80 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg évaluée par mesure ambulatoire de la pression artérielle

### Summary

**Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Measurement of the Antihypertensive Effect of the Fixed Combination Therapy Valsartan 80 mg and Hydrochlorothiazide 12,5 mg**

B. Vaïsse\*, H. Ghobrial\*\*,  
L. Vaur\*\*, P. Poncelet\*\*\*,  
R. Asmar\*\*\*\*, D. Herpin<sup>a</sup>  
et J.-M. Mallion<sup>b</sup>

**Objective:** The aim of the study was to evaluate by ambulatory blood pressure measurement (ABPM) the 24 hours antihypertensive efficacy of the fixed combination therapy, valsartan 80 mg+hydrochlorothiazide 12.5 mg (V+H), once daily, after 6 weeks of treatment, in patients with mild to moderate hypertension.

**Study design:** It was a French, multicenter, double blind, randomized trial in parallel groups comparing V+H and placebo. After an initial two weeks placebo period, patients were assigned to receive either V+H or placebo for six weeks. Were eligible those with clinical arterial blood pressure, measured by sphygmomanometer, between 160/95 and 209/114 mmHg after monotherapy. A 26 hours ABPM, with Spacelabs 90207, was done at J0 and J42 (one measurement every 15 minutes, in day time and at night). Responders were defined as a fall in day diastolic blood pressure  $\geq 5$  mmHg and/or day diastolic blood pressure  $< 90$  mmHg with ABPM.

**Results:** 123 of the 138 randomized patients had two interpretative measurements. Their average age was 59+10 years. 57% (78) of them were males and their average ABPM before treatment was 143±15/88±11 mmHg. With V+H, the reduction of the systolic and the diastolic blood pressure measured by ABPM, was significantly more important than with placebo (SBP: -15.4±10.9 mmHg versus -0.6±7.7 mmHg,  $p < 0.001$ ; DBP: -9.1±7 mmHg versus -0.4±5.4 mmHg,  $p < 0.001$ ). Pulse pressure (PP) was also significantly reduced with the combination therapy V+H, but it was not modified with placebo (-6.3±5.5 mmHg versus -0.2±4.1 mmHg,  $p < 0.001$ ). ABPM responder rate was 73% with V+H versus 24% with placebo ( $p < 0.001$ ). Trough/peak ratio was 80.3% for systolic blood pressure and 57.3% for diastolic blood pressure. The combination V+H was as well tolerated as placebo.

**Conclusion:** The fixed combination V+H used for treatment of hypertension, after failure of monotherapy, is very effective in reducing pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure, over 24 hours, homogeneously, and is as well tolerated as placebo. Arch Mal Cœur 2001 ; 94 : 907-12.

(\*) CHU La Timone, Marseille.

(\*\*) Laboratoire Aventis, Paris.

(\*\*\*) Polyclinique d'Hénin-Beaumont, Hénin-Beaumont.

(\*\*\*\*) CHU Broussais, Paris.

(<sup>a</sup>) CHU hôpital Jean-Bernard-La Miletterie, Poitiers.

(<sup>b</sup>) CHU La Tronche, Grenoble.

(Tirés à part : Dr B. Vaïsse).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle. La stimulation des récepteurs AT1 provoquée par l'angiotensine II entraîne en effet une vasoconstriction artériolaire directe, une augmentation de la rétention hydrosodée liée à la sécrétion d'aldostérone, une stimulation du système sympathique, et favorise l'hypertrophie tissulaire au

niveau des organes cibles de l'hypertension artérielle. De nombreuses approches pharmacologiques ont été tentées pour bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone. Jusqu'à présent, seuls les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été mis à la disposition du corps médical. D'autres approches sont actuellement en cours de développement.

Parce que l'HTA est multifactorielle, il est impossible de contrôler l'ensemble des hypertendus par une monothérapie quelle qu'elle soit. Le taux de patients normalisés par une monothérapie n'étant que de l'ordre de 30 à 40 %, le recours à une plurithérapie est souvent nécessaire. Parmi les associations les plus synergiques, on retrouve diurétiques associés aux bloqueurs du SRAA.

Le valsartan appartient à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il exerce un blocage puissant et hautement sélectif des récepteurs AT1 [1]. À la différence des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, il permet un blocage des effets de l'angiotensine II quelle que soit sa voie de synthèse, sans interférer avec le système des bradykinines. L'association de faibles doses d'hydrochlorothiazide au valsartan a été développée dans le but d'augmenter l'efficacité du valsartan tout en maintenant son excellente tolérance [2]. L'intérêt supplémentaire d'une association fixe est de favoriser l'observance thérapeutique dans une maladie chronique souvent asymptomatique chez des patients polymédicamentés [3].

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe Valsartan 80 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg en monoprise matinale quotidienne sur la pression artérielle des 24 heures chez des patients atteints d'une HTA essentielle légère à modérée.

## MÉTHODES

### Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude française, multicentrique, contrôlée, randomisée en groupes parallèles. Après une phase initiale sous placebo en simple insu de 2 semaines pendant laquelle les patients arrêtaient leur traitement antihypertenseur antérieur, les patients recevaient soit valsartan 80 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg (V + H), soit un placebo en double insu pendant 6 semaines. Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) était réalisée en fin de période placebo initiale et répétée à la fin des 6 semaines de traitement en double insu. Une mesure conventionnelle de la pression artérielle par sphygmomanomètre à mercure était réalisée au cabinet médical à chaque consultation.

### Patients

L'étude s'adressait à des patients hypertendus mal contrôlés par une monothérapie antihypertensive. Étaient éligibles tous les patients ambulatoires des 2 sexes âgés de plus de 18 ans, ayant une pression artérielle clinique mesurée au sphygmomanomètre à mercure (SPH) comprise entre 160/95 et 209/114 mmHg à l'issue de la phase placebo. Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : HTA secondaire ; surcharge pondérale avec un index de masse corporelle (IMC)

> 32 kg/m<sup>2</sup> ; rythme veille/sommeil irrégulier, travailleur de nuit ou troubles du rythme pouvant rendre aléatoire l'interprétation des MAPA ; MAPA initiale inexploitable ; créatininémie > 150 µmol/L ; kaliémie < 3 mmol/L ou > 5 µmol/L ; prise d'autres antihypertenseurs que ceux prévus par le protocole.

### Mesure de la pression artérielle

Deux méthodes de mesure de la pression artérielle ont été utilisées.

La pression artérielle était mesurée au cabinet médical à chaque consultation entre 8 h et 10 h du matin, avant la prise médicamenteuse, à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, le patient étant au repos en position couchée depuis au moins 5 minutes. Pour un même patient, la pression artérielle devait être toujours mesurée au même bras. À chaque consultation, la moyenne de 3 mesures consécutives a été prise en compte. Un patient répondeur était défini par une baisse de la pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq$  10 mmHg et/ou une PAD sous traitement < 90 mmHg.

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle étaient réalisées à l'aide de l'appareil Spacelabs 90207. Pour un même patient, la MAPA devait être toujours posée au même bras. Des enregistrements de 26 heures ont été réalisés afin d'être certain d'obtenir un nombre suffisant de mesures à la vallée ; cependant, seules les 24 heures suivant la prise médicamenteuse ont été prises en compte dans l'analyse. L'enregistrement devait débuter vers 9 heures du matin et comprenait une mesure de pression artérielle toutes les 15 minutes de jour (7 h 00-21 h 59) comme de nuit (22 h 00-6 h 59). Après élimination des valeurs aberrantes classiques, l'enregistrement devait comporter au moins 48 mesures valides et au maximum 2 tranches horaires non consécutives sans mesure valide. Des moyennes par tranche de 2 heures ont été réalisées pour la construction des graphiques. Un patient répondeur était défini en MAPA par une baisse de la PAD diurne  $\geq$  5 mmHg ou et/ou une PAD diurne sous traitement < 90 mmHg.

### Calcul du rapport vallée/pic

Le rapport vallée/pic moyen de V + H a été calculé à partir des données de MAPA. La vallée a été définie comme la baisse moyenne de pression artérielle survenant entre la 21<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> heures suivant la prise médicamenteuse. Le pic a été défini comme la baisse de pression artérielle la plus forte observée (moyennes par tranche de 2 heures) pendant les 10 premières heures suivant la prise médicamenteuse. Ainsi, pour chaque patient, une vallée et un pic ont été calculés. Le rapport vallée/pic moyen de V + H a été défini comme le rapport de l'effet vallée moyen (moyenne des effets vallée individuels) sous V + H déduit de

l'effet vallée moyen sous placebo sur l'effet pic moyen (moyenne des effets pic individuels) sous V + H déduit de l'effet pic moyen sous placebo.

### Analyse statistique

Les variables qualitatives non ordonnées ont été comparées à l'aide d'un test de khi 2 ou d'un test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles, et les variables quantitatives à l'aide d'un test de Student. Le risque de première espèce (alpha) est fixé à 0,05 pour l'ensemble de l'étude. Les programmes étaient élaborés à partir du logiciel SAS version 6.12.

## RÉSULTATS

### Patients

Parmi les 176 patients entrés en phase placebo initiale, 138 ont pu être randomisés et analysés en intention de traiter. Parmi ces 138 patients randomisés, 123 avaient 2 MAPA de qualité suffisante (J0 et J42) pour l'analyse. Leur âge moyen était de  $59 \pm 10$  ans et 57 % d'entre eux étaient des hommes. Le tableau I décrit la population de l'étude et le tableau II détaille le traitement antihypertenseur utilisé en monothérapie avant l'entrée dans l'étude.

TABLEAU I - DESCRIPTION DE LA POPULATION

Variables	Val + HCTZ (n = 64)	Placebo (n = 74)	p
Âge (ans)	60 ± 10	59 ± 11	NS
Sexe masculin (%)	58	55	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 3	27 ± 4	NS
Hypercholestérolémie	25	38	
Tabagisme actif	9	8	
Diabète	13	9	

TABLEAU II - TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR UTILISÉ EN MONOTHÉRAPIE AVANT L'ENTRÉE DANS L'ÉTUDE

Antihypertenseurs	Val + HCTZ (n = 64)	Placebo (n = 74)
IEC (%)	27	24
Inhibiteur ATII (%)	22	12
β-bloquant (%)	16	14
Inhibiteur calcique (%)	13	23
Diurétique (%)	13	15
Autres (%)	9	12

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; val : valsartan ; HCTZ : hydrochlorothiazide.

### Efficacité en MAPA

Le tableau III illustre les différentes valeurs de la pression artérielle enregistrées par MAPA entre J0 et J42. Avant le traitement, la pression artérielle est légèrement plus élevée dans le groupe qui reçoit du placebo.

Sous V + H, la baisse de la PAS et de la PAD en MAPA est importante et statistiquement significative. En revanche les variations de pression artérielle observées dans le groupe placebo sont minimales et n'atteignent pas la significativité statistique. Les différences enregistrées entre les 2 groupes de traitement sont donc marquées, tant pour la PAS ( $-15,4 \pm 10,9$  mmHg *versus*  $-0,6 \pm 7,7$  mmHg,  $p < 0,001$ ) que pour la PAD ( $-9,1 \pm 7$  mmHg *versus*  $-0,4 \pm 5,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ). Ces résultats sont illustrés par les figures 1 et 2. La baisse de la pression artérielle en ambulatoire se maintient tout le long des 24 heures et notamment pendant les trois heures du nyctémère comprises entre 4 h et 7 h du matin (PAS :  $-10,9$  mmHg *versus*  $-1,7$  mmHg dans le groupe placebo,  $p \leq 0,001$  ; PAD :  $-6,4$  mmHg *versus*  $-0,9$  mmHg dans le groupe placebo,  $p = 0,003$ ).

La pression pulsée (PP), définie par la différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique, est significativement réduite par l'association valsartan

TABLEAU III - ÉVOLUTION DES PRESSIONS ARTÉRIELLES MESURÉES PAR MAPA ENTRE J0 ET J42

		J0	J42	J42 - J0	p
PAS 24 heures	Val + HCTZ (n = 56)	141 ± 15	126 ± 11	15 ± 11	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	144 ± 14	143 ± 13	-0,6 ± 8	
PAD 24 heures	Val + HCTZ (n = 56)	87 ± 10	77 ± 8	9 ± 7	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	88 ± 11	88 ± 10	-0,4 ± 5	
PAS jour	Val + HCTZ (n = 56)	148 ± 15	132 ± 12	17 ± 12	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	150 ± 15	149 ± 13	-0,9 ± 8	
PAD jour	Val + HCTZ (n = 56)	93 ± 11	83 ± 9	10 ± 8	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	94 ± 11	94 ± 11	-0,6 ± 5	
PAS nuit	Val + HCTZ (n = 56)	131 ± 16	117 ± 12	14 ± 12	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	134 ± 15	134 ± 15	+0,0 ± 11	
PAD nuit	Val + HCTZ (n = 56)	77 ± 10	69 ± 9	8 ± 8	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	80 ± 11	80 ± 10	-0,0 ± 7	
PAS 4 h-7 h	Val + HCTZ (n = 55)	138 ± 16	127 ± 16	11 ± 14	≤ 0,001
	Placebo (n = 67)	143 ± 16	141 ± 17	2 ± 13	
PAD 4 h-7 h	Val + HCTZ (n = 55)	85 ± 11	78 ± 13	6,4 ± 10	= 0,003
	Placebo (n = 67)	89 ± 13	88 ± 13	0,9 ± 10	

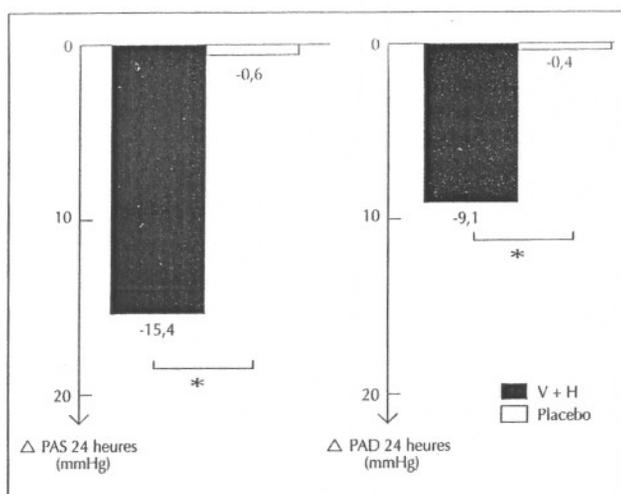


FIG. 1 – Baisse de la pression artérielle sur 24 heures en MAPA avec valsartan + hydrochlorothiazide et placebo après 6 semaines de traitement.

Fig. 1 – Decrease in blood pressure over 24 hours assessed by ambulatory blood pressure monitoring with valsartan+hydrochlorothiazide and with placebo, after 6 weeks' treatment.

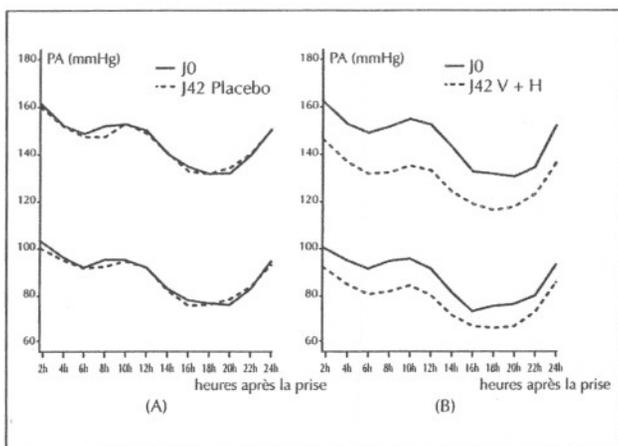


FIG. 2 – Évolution des pressions artérielles en MAPA pendant l'étude. A. Évolution de la pression artérielle dans le groupe placebo. B. Évolution de la pression artérielle dans le groupe valsartan + hydrochlorothiazide.

FIG. 2 – Changes in blood pressure values recorded by ambulatory blood pressure monitoring during the study period: A – in the placebo group ; B – in the valsartan + hydrochlorothiazide group.

80 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg alors qu'elle n'est pas modifiée sous placebo ( $-6,3 \pm 5,5$  mmHg *versus*  $-0,2 \pm 4,1$  mmHg,  $p < 0,001$ ). La baisse de la pression pulsée se maintient également pendant les trois heures du nyctémère comprises entre 4 h et 7 h du matin ( $-4,5 \pm 8,2$  mmHg *versus*  $-0,8 \pm 8,4$  mmHg,  $p = 0,017$ ).

Enfin, 73 % des patients sont répondeurs à V + H en MAPA *versus* 24 % sous placebo ( $p < 0,001$ ).

### Efficacité clinique

La baisse des chiffres tensionnels observée en MAPA sous V + H se confirme en clinique. En revanche, un effet placebo est noté avec cette méthode de mesure. Néanmoins, la différence de baisse observée entre les 2 groupes de traitement reste significative et en faveur du groupe V + H tant pour la PAS ( $-20,8 \pm 13,5$  *versus*  $-8,5 \pm 12,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ) que pour la PAD ( $-13,0 \pm 8,6$  mmHg *versus*  $-3,8 \pm 8,2$  mmHg,  $p < 0,001$ ). Ces résultats sont détaillés dans le tableau IV. Enfin, en clinique, le taux de répondeurs est de 75 % sous V + H *versus* 28 % sous placebo ( $p < 0,001$ ).

### Rapport vallée/pic

L'effet vallée moyen observé sous V + H est cliniquement et statistiquement significatif alors que la pression artérielle à la vallée ne se modifie pas sous placebo (PAS :  $-12,8 \pm 13,4$  *versus*  $-0,8 \pm 12,7$  mmHg ; PAD :  $-6,3 \pm 9,8$  *versus*  $-1,2 \pm 10,0$  mmHg). La moyenne des effets pics individuels est marquée sous V + H mais aussi sous placebo, bien que la différence entre les 2 groupes reste significative (PAS :  $-28,3 \pm 14,4$  *versus*  $-13,4 \pm 11,7$  mmHg ; PAD :  $-18,6 \pm 9,4$  *versus*  $-9,7 \pm 7,6$  mmHg). Le rapport vallée/pic placebo corrigé de l'association V + H est ainsi calculé à 80,3 % pour la PAS et à 57,3 % pour la PAD (fig. 3).

### Tolérance

L'association valsartan 80 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg était bien tolérée cliniquement et biologiquement. Cette tolérance était comparable à celle du placebo (6 patients avaient des événements imputables au traitement par V + H *versus* 9 dans le groupe

TABLEAU IV – ÉVOLUTION DES PRESSIONS ARTÉRIELLES MESURÉES EN CLINIQUE PAR SPHYGMOMANOMÈTRE ENTRE J - 14 ET J42

		J-14	J0	J42	J42-J0	p (J42-J0)
PAS	Val + HCTZ	159 ± 11	165 ± 14	144 ± 14	-21 ± 14	≤ 0,001
	Placebo	159 ± 11	168 ± 14	159 ± 16	-9 ± 13	
PAD	Val + HCTZ	96 ± 5	99 ± 7	86 ± 9	-13 ± 9	≤ 0,001
	Placebo	95 ± 5	99 ± 8	95 ± 10	-4 ± 8	

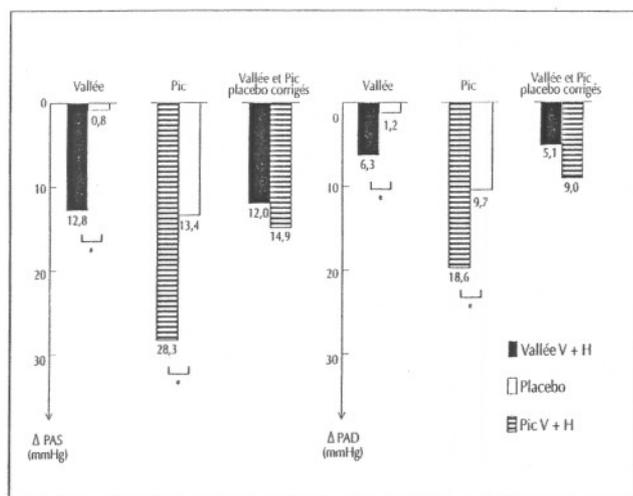


FIG. 3 – Effet vallée et effet pic déterminés en MAPA sous valsartan + hydrochlorothiazide et sous placebo.

FIG. 3 – Trough/peak ratio with valsartan + hydrochlorothiazide and with placebo on ambulatory blood pressure monitoring.

placebo). Les effets indésirables liés au traitement par V + H comprenaient des bouffées de chaleur (n = 1), des palpitations (n = 1), une hypokaliémie (n = 1), des crampes des membres inférieurs (n = 2), des vertiges (n = 1), une insomnie (n = 1) et un cas de nervosité. Le traitement a été arrêté chez un patient dans le groupe V + H pour palpitations, vertiges et nervosité et chez deux patients dans le groupe placebo pour dyspnée et douleur abdominale. Aucun effet indésirable grave lié au traitement par V + H n'a été rapporté.

## DISCUSSION

L'intérêt du développement d'une association fixe de 2 antihypertenseurs est habituellement de permettre de normaliser un plus grand nombre de sujets en maintenant une tolérance acceptable. Parmi les associations antihypertensives recommandées, les combinaisons de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et de diurétiques tiennent une place de choix. De nombreux travaux ont montré leurs effets additifs voire synergiques sur la baisse de pression artérielle [4]. Parallèlement, à la condition d'employer des doses réduites de diurétiques, les effets secondaires ne sont habituellement pas majorés comparativement à l'utilisation d'une monothérapie par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II.

Des travaux préalables ont montré les effets additifs du valsartan et de l'hydrochlorothiazide sur la baisse de la pression artérielle mesurée au cabinet médical [5]. Une baisse en clinique du même ordre de grandeur avait été observée sous des associations voisines. Dans l'étude de Mackay et coll. évaluant sur

12 semaines l'association fixe losartan 50 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg, la baisse de pression artérielle en clinique déduite de l'effet placebo était de 17 et 13 mmHg respectivement pour la PAS et la PAD [6]. Kochar et coll. [7] ont comparé les effets de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide à ceux d'un placebo administrés pendant 8 semaines. La baisse de PAS et de PAD en clinique sous irbésartan 300 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg était de 16 et 15 mmHg respectivement. Dans l'étude de Myers et coll. [8], sous l'association fixe perindopril 4 mg + indapamide 1,25 mg, la baisse de la PAS et de la PAD en clinique déduite de l'effet placebo était de 13 et 5 mmHg respectivement. L'intérêt de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'association tout au long du nyctémère en utilisant la technique de la MAPA. Les résultats montrent tout d'abord une baisse importante de la pression artérielle moyenne des 24 heures de l'ordre de 15 mmHg pour la PAS et de 10 mmHg pour la PAD. Dans une étude récente comparative avec l'omapatrilat, médicament de la nouvelle classe des inhibiteurs mixtes de l'endopeptidase neutre et de l'enzyme de conversion, Ruilope et coll. [9] ont obtenu en MAPA une baisse du même ordre de la PAS et de la PAD de 20 et 13 mmHg respectivement, sans déduction de l'effet placebo et après titration forcée de l'omapatrilat à la dose de 80 mg par jour.

Enfin, à l'heure où le rôle pronostique de la pression pulsée est de plus en plus mis en avant, notamment dans la prédiction de l'infarctus du myocarde, les dysfonctions ventriculaires et l'insuffisance cardiaque congestive [10], il est intéressant de constater que l'association valsartan/hydrochlorothiazide diminue d'une façon significative et harmonieuse la pression pulsée sur les 24 heures (- 6,3 mmHg), en période diurne (- 6,5 mmHg), nocturne (- 6,0 mmHg),  $p < 0,001$ , et pendant les trois dernières heures du nyctémère (- 4,5 mmHg),  $p = 0,017$ .

Le deuxième enseignement de cette étude est la qualité de la couverture antihypertensive procurée par l'association valsartan + hydrochlorothiazide. D'une part, les baisses de pression artérielle enregistrées de jour et de nuit sont peu différentes, témoignant de la stabilité de l'effet antihypertenseur sur 24 heures. D'autre part, l'effet résiduel observé à la vallée est consistant et dépasse 50 % de l'effet observé au pic d'action supposé du médicament, remplissant ainsi le critère de durée d'action habituellement exigé pour les médicaments en monoprise quotidienne.

Quelques considérations d'ordre méthodologique peuvent également être discutées. Dans cette étude nous avons retrouvé la discordance habituelle entre absence d'effet placebo en moyenne en MAPA et baisse tensionnelle modérée mais significative sous placebo en mesure conventionnelle [11]. C'est l'occasion de redire ici l'un des avantages de la MAPA sur la mesure conventionnelle : malgré des conditions de mesure non standardisées, à l'échelon d'une population, la MAPA est dénuée d'effet placebo, ce qui autorise à réaliser des essais cliniques contrôlés sans

groupe placebo tant que l'on ne s'intéresse qu'aux évolutions moyennes de pression artérielle sous traitement. Il en va différemment lorsqu'il s'agit de calculer le rapport vallée/pic d'un médicament par moyennage des effets vallée individuels d'une part et des effets pic individuels d'autre part.

La détermination de l'effet vallée ne pose pas de problèmes particuliers car la période sur laquelle il est calculé est la même pour tous les individus ; les moyennes calculées sont fiables ; l'effet vallée du groupe placebo est nul. Le seul point à souligner est la grande dispersion des valeurs du fait du petit nombre de mesures prises en compte. Dans notre étude, par exemple, l'écart type de l'effet vallée du groupe placebo était de 12,7 mmHg sur la PAS, alors qu'il n'était que de 10,0 mmHg pour la baisse moyenne de PAS sur 24 heures sous placebo.

En revanche, un groupe placebo est absolument nécessaire si l'on veut déterminer correctement l'effet pic d'un médicament. En effet, le principe même de la détermination de l'effet pic conduit à sélectionner pour chaque individu la tranche horaire pendant laquelle les niveaux de pression artérielle étaient les

plus différents entre les 2 enregistrements. Or ces différences ne sont pas dues qu'à l'effet médicament mais également aux différences d'activité entre les 2 enregistrements et au hasard. C'est l'inconvénient de la non-standardisation des activités dans les enregistrements ambulatoires de la pression artérielle. Dans notre étude un effet pic moyen pour la PAS de - 13,4 mmHg a ainsi été constaté dans le groupe placebo. Il est donc nécessaire de corriger cet effet parasite, l'effet pic observé sous traitement actif, afin de ne conserver que l'effet réellement dû au médicament.

## CONCLUSION

L'association valsartan 80 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg utilisée dans l'HTA en cas d'échec d'une monothérapie antihypertensive est très efficace en termes de baisse tensionnelle (75 % et 73 % de patients répondeurs en clinique et en MAPA respectivement, à 6 semaines). Elle entraîne une couverture antihypertensive homogène sur l'ensemble du nyctémère se traduisant par un rapport vallée/pic supérieur à 50 %. La tolérance de l'association est équivalente à celle du placebo.

**MOTS CLÉS :** hypertension, mesure ambulatoire (MAPA), association fixe, valsartan, rapport vallée/pic.

## Références

1. Markham A, Goa KL. Valsartan: A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54 : 299-311.
2. Leonetti G, Terzoli L, Sala C. Relationship between the hypertensive and renine-stimulating actions of diuretic therapy in hypertensive patients. *Clin Sci Mol Med* 1978 ; 55 : 307S-309S.
3. Cappuccio FP, Mc Gregor G. Combination therapy in hypertension. *J Hum Hypertens* 1991 ; 5 : 9S-15S.
4. Singer DR, Markandu ND. Moderate sodium restriction, angiotensin converting enzyme inhibition and thiazide diuretic in the management of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991 ; 13 : S5-S7.
5. Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens* 1998 ; 12 : 861-6.
6. Mackay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 278-85.
7. Kochar M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999 ; 12 : 797-805.
8. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension—a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000 ; 18 : 317-25.
9. Ruilope LM, Palatini P, Grossman E et al. Randomized double-blind comparison of omapatrilat with amlodipine in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2000 ; 13 : A063.
10. Safar M, Blacher J, London G. Hypertension artérielle et pression pulsée. *Arch Mal Cœur* 2000 ; 93 : 1377-80.
11. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 311-5.