

DEUX ETUDES SUR LE TRAITEMENT INITIAL DE L'HYPERTENSION

Deux études sur le traitement initial de l'hypertension et l'apparition d'accidents cardio-vasculaires ont été publiées à deux mois d'intervalle (décembre 2002 et février 2003): l'étude ALLHAT (chez plus de 30.000 patients, comparant le diurétique chlorthalidone, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lisinopril et l'antagoniste du calcium amlodipine) et l'étude ANBP2 (chez environ 6.000 patients, comparant le diurétique hydrochlorothiazide et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine énalapril). Dans aucune de ces deux études, il n'y a eu de différence significative entre les groupes traités tant en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires, que le pourcentage de patients qui ont arrêté l'étude prématurément. Certaines petites différences ont toutefois été observées: dans l'étude ALLHAT, en ce qui concerne quelques critères d'évaluation secondaires, dans l'étude ANBP2 en ce qui concerne l'analyse post-hoc chez l'homme. Dans l'étude ALLHAT, ces différences étaient en faveur du diurétique, tandis que dans l'étude ANBP2, elles l'étaient en faveur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des différences dans le protocole de ces études peuvent être une explication possible. Chez la plupart des patients, tenant compte du moindre coût, un diurétique ou, sur base d'études antérieures, un β -bloquant reste le premier choix dans le traitement initial de l'hypertension. En fonction de l'existence éventuelle d'autres pathologies, on peut opter plutôt pour un autre médicament, tel un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par ex. chez des patients atteints d'un diabète de type 2, de néphropathie ou d'insuffisance cardiaque.

Deux études randomisées contrôlées, financées chacune par des sources indépendantes, portant sur l'apparition d'accidents cardio-vasculaires en fonction du traitement initial de l'hypertension, ont été publiées ces derniers mois.

- L'«*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*» (l'étude ALLHAT).
- La «*Second Australian National Blood Pressure Study*» (l'étude ANBP2).

L'ETUDE ALLHAT

L'étude ALLHAT a été réalisée chez 33.357 patients hypertendus (≥ 55 ans) présentant encore au moins un autre facteur de risque cardio-vasculaire, par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, diabète de type 2, tabagisme, HDL < 35 mg/100 ml (0,91 mmol/l). Dans cette étude, les traitements suivants ont été comparés en double aveugle sur une période moyenne d'environ 5 ans.

- Le diurétique chlorthalidone (12,5 - 25 mg p.j.).
- L'antagoniste du calcium amlodipine (2,5-10 mg p.j.).
- L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lisinopril (10 - 40 mg p.j.).

Au départ, il y a eu aussi un groupe traité par l' α -bloquant doxazosine, mais ce traitement a été arrêté prématurément en raison d'indices d'une mortalité accrue dans ce groupe.

Le critère d'évaluation primaire dans l'étude ALLHAT était la combinaison

d'affections coronariennes fatales et d'infarctus du myocarde non fatals. Les critères d'évaluation secondaires étaient la mortalité totale, les accidents cérébro-vasculaires fatals et non fatals, les affections coronariennes combinées (critère d'évaluation primaire, revascularisation coronaire, angor nécessitant une hospitalisation), et les affections cardio-vasculaires combinées (affections coronariennes combinées, angor ne nécessitant pas d'hospitalisation, insuffisance cardiaque et vasculopathie périphérique). Les résultats ont été les suivants.

- Après 5 ans, la tension systolique moyenne était moins élevée avec la chlorthalidone qu'avec l'amlodipine et le lisinopril, et la tension diastolique moyenne était quelque peu moins élevée avec l'amlodipine qu'avec la chlorthalidone et le lisinopril.
- Aucune différence en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire n'a été observée entre les trois groupes.
- Il n'y a pas eu non plus de différence entre les groupes en ce qui concerne la plupart des critères d'évaluation secondaires, et lorsque des différences étaient observées (par ex. en ce qui concerne le risque d'insuffisance cardiaque), le résultat, calculé sur une période de 6 ans, était le plus favorable avec la chlorthalidone.
- Lors de l'analyse des sous-groupes (par ex. hommes et femmes, diabétiques et non diabétiques), il n'y a pas eu de différences ou celles-ci étaient minimes.

L'ETUDE ANBP2

L'étude ANBP2 a été réalisée chez 6.083 patients hypertendus (65 à 84 ans). Dans cette étude, les traitements suivants ont été comparés sur une période de 4,1 ans (valeur médiane).

- Le diurétique hydrochlorothiazide.
- L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine énalapril.

Le médecin traitant savait par quel médicament son patient était traité, et il décidait lui-même du début du traitement et de la dose. Les critères d'évaluation étaient évalués en aveugle.

Les trois critères d'évaluation primaires dans l'étude ANBP2 étaient:

(1) la combinaison d'accidents cardio-vasculaires (e.a. accidents coronariens ou cérébro-vasculaires, mortalité cardiaque) et de décès sans cause précise, (2) la combinaison d'un premier accident cardio-vasculaire et de décès sans cause précise, et (3) les décès sans cause précise. Les résultats ont été les suivants.

- Après 5 ans, la tension artérielle systolique moyenne et la tension diastolique ne différaient pas entre les deux groupes.
- L'effet sur les critères d'évaluation primaires était plus favorable dans le groupe sous énalapril que dans le groupe sous hydrochlorothiazide, mais les différences n'étaient pas ou à peine statistiquement significatives.
- Une analyse post-hoc montre chez les hommes un avantage faible mais statistiquement significatif de l'énalapril par rapport à l'hydrochlorothiazide en ce qui concerne les deux premiers critères d'évaluation primaires.

Ces résultats sont-ils contradictoires, et que doit-on en penser?

Dans l'étude ALLHAT et dans l'étude ANBP2, il y a eu à peine une différence concernant le critère d'évaluation primaire entre les groupes. Lorsqu'une

différence était relevée, dans l'étude ALLHAT il s'agissait de quelques critères d'évaluation secondaires, dans l'étude ANBP2 de l'analyse post-hoc chez l'homme, le résultat le plus favorable était obtenu dans l'étude ALLHAT avec le diurétique, et dans l'étude ANBP2 avec l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Encore faut-il souligner que les différences observées entre les groupes traités étaient faibles dans les deux études. Dans aucune de celles-ci, il n'y a eu de différence entre les groupes en ce qui concerne le taux d'abandons (« drop-out ») [n.d.l.r.: ce qui va à l'encontre de l'argument avancé par certains que la qualité de vie lors d'un traitement par un diurétique est moindre que lors d'un traitement par un antihypertenseur plus récent]. Il est aussi utile d'examiner les différences de protocole de ces études. Dans ces deux études, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine différents ont été utilisés. A ce sujet, il faut préciser que la chlorthalidone, le diurétique de l'étude ALLHAT, n'est pas de structure thiazidique, bien que ses propriétés soient certainement comparables à celles des thiazides; les résultats de l'étude ALLHAT ne peuvent donc pas être directement extrapolés aux diurétiques en général. Dans les deux études, il a aussi été fréquemment nécessaire d'administrer d'autres antihypertenseurs pour contrôler la tension artérielle. La définition des critères d'évaluation était également différente. L'étude ANBP2 est une étude ouverte (le médecin savait quel médicament prenait son patient), ce qui, d'un point de vue méthodologique, rend cette étude moins rigoureuse. Enfin, il faut mentionner que dans l'étude ALLHAT, les valeurs de tension artérielle obtenues étaient légèrement plus faibles avec la chlorthalidone qu'avec le lisinopril, ce qui peut dès lors avoir pour conséquence un meilleur effet cardio-protecteur de la chlorthalidone [voir aussi l'article sur l'étude PROGRESS et l'étude HOPE dans les Folia de novembre 2002]. Il n'est pas exclu que ces différents facteurs soient à l'origine des résultats différents dans les deux études.

Que pouvons-nous conclure de ces études ?

Les résultats de ces études confirment les recommandations actuelles pour le traitement initial de l'hypertension. Lorsqu'un traitement médicamenteux de l'hypertension est indiqué, un diurétique ou, sur base d'études antérieures, un β -bloquant reste le premier choix, à moins qu'il n'existe une raison spécifique pour choisir un autre médicament, ce qui ne sera le cas que pour une minorité de patients. L'étude ALLHAT et l'étude ANBP2 apportent des preuves supplémentaires que les diurétiques, du moins la chlorthalidone et l'hydrochlorothiazide, exercent en plus de leur effet protecteur sur les accidents cérébrovasculaires, un effet protecteur sur les accidents coronariens. Ceci va à l'encontre de l'argument avancé par certains que les diurétiques, en raison de leurs effets métaboliques (e.a. troubles du métabolisme glucidique, hypokaliémie, hyponatrémie), auraient des conséquences néfastes sur l'apparition d'accidents coronariens. En fonction de l'existence éventuelle d'autres pathologies associées, on peut toutefois opter plutôt pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (par ex. chez des patients atteints d'un diabète de type 2, de néphropathie, d'insuffisance cardiaque ou avec des antécédents d'infarctus du myocarde) ou pour un antagoniste du calcium (par ex. chez les personnes âgées présentant un risque élevé d'accident cérébro-vasculaire). Finalement, chez beaucoup de patients, une association de plusieurs antihypertenseurs s'avérera souvent nécessaire pour obtenir une baisse suffisante de la tension artérielle.

D'après 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. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* **288**, 2981-2997 (2002)
L.J. Appel (Editorial) : The verdict from ALLHAT - Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* **288**, 3039-3042 (2002)
L.M.H. Wing et al. : A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl. J. Med.* **348**, 583-592 (2003)
E.D.F. Frohlich (Editorial) : Treating hypertension - What are we to believe ? *New Engl. J. Med.* **348**, 639-641 (2003)
P. August : Initial treatment of hypertension. *New Engl. J. Med.* **348**, 610-617 (2003)
Le *National Heart, Lung, and Blood Institute* fournit des informations concernant l'étude ALLHAT sur le site web (<http://www.nhlbi.nih.gov/health/allhat/index.htm>) avec entre autres un lien vers "Allhat Study Web Site" (ce dernier peut être consulté directement via <http://www.allhat.sph.uth.tmc.edu/>).

Glossaire

Critères d'évaluation primaire et secondaire:

Un critère d'évaluation **primaire** est une mesure qui permet de répondre à la principale question posée dans l'étude, et qui sert a priori de base pour les évaluations statistiques mentionnées dans le protocole d'étude (y compris l'évaluation du nombre de patients devant être inclus dans l'étude). Un critère d'évaluation **secondaire** est une mesure qui peut également être obtenue lors de l'analyse d'une étude clinique, mais qui n'influence pas ces évaluations statistiques.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

UTILISATION ABUSIVE DE FLUNITRAZEPAM

Dans les Folia de février 1996, on attirait déjà l'attention sur l'usage abusif du flunitrazépam per os (Flunitrazepam EG, Rohypnol) par les héroïnomanes, y compris en Belgique. Plusieurs mesures ont été prises par les autorités belges pour tenter de limiter cet usage abusif: inscription du flunitrazépam à la liste des psychotropes spécialement réglementés, retrait des spécialités contenant une dose unitaire de flunitrazépam supérieure à 1 mg et, plus récemment, réduction de la taille des conditionnements (10 comprimés maximum). Lors d'une enquête réalisée en décembre 2001 par l'Inspection de la Pharmacie (appelée à présent Direction générale de la Protection de la Santé publique: Médicaments) dans l'ensemble des officines de la province de Liège, on s'est servi des données de délivrance au cours de ce mois. Il en ressort qu'en décembre 2001, sur un total de 2.409 patients, la délivrance par patient était en moyenne de 47 comprimés (minimum 10 comprimés et maximum 390 comprimés) et que, dans la majorité des cas, une même prescription comportait plusieurs conditionnements de 10 comprimés. Toujours en décembre 2001, 122 comprimés (minimum 10 - maximum 930) ont en moyenne été délivrés aux toxicomanes en cure de méthadone ou à d'autres toxicomanes bien connus du pharmacien (261 patients au total). Il est vraisemblable que certains de ces patients n'ont pas consommé personnellement tous les comprimés qui leur ont été délivrés. Les résultats de cette enquête suggèrent que le flunitrazépam fait toujours l'objet d'abus.