

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## Quel antihypertenseur en première intention ?

### Résultats de l'étude ALLHAT

A.J. SCHEEN (1), J.M. KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** Il est bien connu qu'un traitement antihypertenseur permet de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire, mais le choix du meilleur traitement pharmacologique en première intention reste une question débattue. La querelle entre partisans des anciennes classes thérapeutiques (D et BB) versus les nouvelles (IEC, AC) bat son plein depuis quelques années. L'étude ALLHAT ("Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial") devait apporter des éclaircissements sur cette question. Il s'agit d'un essai randomisé, mené en double aveugle, comparant l'efficacité d'un antagoniste calcique ou d'un IEC par rapport à un diurétique thiazide sur le risque d'accidents coronariens ou cardio-vasculaires. Un total de 33.357 patients, âgés de 55 ans ou plus, avec une hypertension artérielle légère à modérée et au moins un autre facteur de risque coronarien ont reçu, de façon aléatoire, soit de la chlorthalidone (12,5 à 25 mg/jour; n = 15.255), soit de l'amlodipine (2,5 à 10 mg/jour; n = 9.048), soit du lisinopril (10 à 40 mg/jour; n = 9.054). Le critère d'évaluation principal combine les décès coronariens et les infarctus non mortels, avec une analyse en intention de traiter. La chlorthalidone s'avère un peu plus efficace pour contrôler la pression systolique et l'amlodipine se montre légèrement supérieure pour contrôler la pression diastolique. Après un suivi moyen de 4,9 années, aucune différence significative n'a été observée pour ce qui concerne le critère d'évaluation principal ou la mortalité globale. Aucune différence n'est observée entre l'amlodipine et la chlorthalidone pour tous les critères d'évaluation secondaires. L'incidence normalisée à 6 ans de la décompensation cardiaque, appréciée cliniquement, s'avère modérément plus élevée avec l'amlodipine, sans incidence cependant sur la mortalité. Par comparaison à la chlorthalidone, le lisinopril est associé à une incidence légèrement plus élevée du critère combiné cardio-vasculaire, des accidents vasculaires cérébraux et de la décompensation cardiaque. En conclusion, le traitement par diurétique, par ailleurs moins onéreux, se révèle aussi efficace, voire plus efficace, que le traitement par amlodipine ou par lisinopril. Au vu des résultats de l'étude ALLHAT, le thiazide doit être préféré comme traitement pharmacologique de première intention chez le patient hypertendu. Comme beaucoup de patients doivent, à plus ou moins brève échéance, recevoir une association de médicaments antihypertenseurs, celle-ci devrait toujours comprendre un diurétique, dans les limites du possible (absence de contre-indications ou intolérance).

#### INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires représentent, de loin, la première cause de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés. Parmi les différents facteurs de risque, l'hypertension arté-

#### WHICH PREFERRED INITIAL THERAPY FOR HYPERTENSION ? RESULTS FROM ALLHAT

**SUMMARY :** Antihypertensive therapy is well established to reduce hypertension-related morbidity and mortality, but the optimal first-step therapy is still controversial. The "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) should give such an answer. It is a randomised, double-blind, trial designed to determine whether treatment with either a calcium channel blocker or an angiotensin-converting enzyme inhibitor lowers the incidence of coronary heart disease (CHD) or other cardiovascular disease (CVD) events vs treatment with a diuretic. A total of 33,357 participants aged 55 years or older with mild to moderate hypertension and at least 1 other CHD risk factor were randomly assigned to receive chlorthalidone (12.5 to 25 mg/day; n = 15,255), amlodipine (2.5 to 10 mg/day; n = 9,048) or lisinopril (10 to 40 mg; n = 9,054). The primary outcome combined both fatal CHD and non-fatal myocardial infarction, analyzed by intent-to-treat. Secondary outcomes were all-cause mortality, stroke, combined CHD (primary outcome, coronary revascularization, or angina with hospitalization), and combined CVD (combined CHD, stroke, treated angina without hospitalization, heart failure and peripheral arterial disease). Chlorthalidone was slightly more effective in reducing systolic pressure while amlodipine reduced slightly more effectively diastolic blood pressure. After a mean follow up of 4.9 years, no differences were observed between the three treatments regarding both the primary outcome and the total mortality. Secondary outcomes were similar when comparing amlodipine vs chlorthalidone. A moderately higher 6-year incidence rate of clinically detected heart failure was observed with amlodipine, but without significant influence on mortality. For lisinopril vs chlorthalidone, lisinopril had slightly higher 6-year rates of combined CVD, stroke and heart failure. In conclusion, thiazide-type diuretics are superior in preventing one or more major forms of CVD and offer the advantage to be cheaper. They should be preferred for first-step antihypertensive therapy. However, to reach the recommended blood pressure target, most patients should receive a combination of antihypertensive compounds. Such a combination should always comprise a diuretic agent, in absence of contra-indications.

**KEYWORDS :** ACE inhibitor - Amlodipine - Calcium channel blocker - Coronary heart disease - Diuretic - Hypertension - Lisinopril - Thiazide

rielle occupe une place particulièrement importante en raison de sa forte prévalence au sein de la population, des multiples traitements antihypertenseurs disponibles, agissant par ailleurs selon des mécanismes très variés, et des nombreux essais cliniques contrôlés déjà publiés dans ce domaine (1).

De nombreux essais thérapeutiques ont apporté la preuve de l'utilité d'un traitement antihypertenseur, en particulier avec les diurétiques chez le sujet âgé avec pression systolique accrue

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine.  
(2) Professeur de Clinique, Agrégé de Faculté, Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension artérielle (Pr. G. Rorive), Chef de Service de Médecine interne, CHU Ourthe-Amblève.

(2, 3). Les nouvelles classes d'antihypertenseurs, comme les antagonistes calciques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), offrent des avantages théoriques par rapport aux diurétiques. D'une part, ils n'entraînent pas d'effets métaboliques délétères, notamment sur la kaliémie, le profil lipidique, la glycémie et la sensibilité à l'insuline, avantages mis en avant dans les recommandations internationales (4), en particulier chez le patient diabétique (5). D'autre part, ces classes possèdent des propriétés théoriques supplémentaires permettant d'espérer une protection cardio-vasculaire supérieure à celle liée à l'abaissement de pression.

Quelques études de comparaison directe avec les diurétiques n'ont cependant pas mis en évidence de différences majeures en ce qui concerne la réduction de l'incidence des complications coronariennes ou cardio-vasculaires. Ceci n'empêche pas ces molécules plus récentes d'être beaucoup mieux promotionnées que les "vieux" diurétiques (6, 7), même si la conférence de consensus belge publiée en novembre 2001 dans les "Folia Pharmaceutica" recommandait, dans l'hypertension non compliquée, de recourir surtout aux diurétiques.

La sélection d'un médicament antihypertenseur, comme premier choix thérapeutique, reste un problème controversé au vu des différentes études publiées dans la littérature (8, 9). Nous rapportons les résultats du versant "hypertension artérielle" de l'étude ALLHAT publié dans le numéro du 18 décembre 2002 du JAMA (10) et comparant les effets de l'amlodipine (antagoniste calcique à longue durée d'action) ou du lisinopril (IEC à longue durée d'action) avec ceux de la chlorthalidone, un diurétique thiazide. Il est à noter que cette étude comprenait aussi, initialement, un autre antihypertenseur, la doxazosine, un médicament bloquant les récepteurs alpha-1 adrénergiques : ce bras a, cependant, été interrompu prématurément en raison d'une incidence plus élevée de complications par rapport au groupe chlorthalidone (11). L'autre versant de l'étude, ALLHAT-LLT concernant le traitement de l'hypercholestérolémie modérée avec la pravastatine (12), fait l'objet d'une autre analyse dans ce même numéro de la revue (13).

## ETUDE ALLHAT

L'étude ALLHAT ("Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial") est un essai randomisé, mené en double aveugle, comparant l'efficacité d'un antagoniste calcique ou d'un IEC par rapport à

un diurétique thiazide sur le risque d'accidents coronariens ou cardio-vasculaires.

Au total, 33.357 patients, âgés de 55 ans ou plus, avec une hypertension artérielle légère à modérée (stade 1 ou 2) et au moins un autre facteur de risque coronaire ont participé à l'étude. Ces patients ont été recrutés dans 623 centres nord-américains. Ils ont reçu de façon aléatoire soit de la chlorthalidone (12,5 à 25 mg/jour; n = 15.255), soit de l'amlodipine (2,5 à 10 mg/jour; n = 9.048), soit du lisinopril (10 à 40 mg/jour; n = 9.054). L'âge moyen était de 67 ans. La population étudiée comprenait 47 % de femmes, 35 % de sujets noirs, 36 % de patients diabétiques et 22 % d'individus fumeurs. L'indice de masse corporelle moyen approchait 30 kg/m<sup>2</sup>. Plus de la moitié des patients avait déjà présenté des manifestations de maladie athéromateuse et environ un quart avait une histoire de coronaropathie. Environ 35 % recevaient un traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine et près de 25 % ont participé au second versant de l'étude avec la pravastatine (12).

Le critère d'évaluation principal combine les décès coronariens et les infarctus non fatals, analysés en intention de traiter. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la mortalité globale, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), un critère coronaire combiné (infarctus mortels ou non ou revascularisation coronaire ou angor avec hospitalisation) et un critère cardio-vasculaire combiné (critère coronaire combiné ou accident vasculaire cérébral ou angor ou décompensation cardiaque ou artériopathie périphérique).

La pression artérielle à l'entrée dans l'étude était de 146/84 mm Hg, et plus basse chez les sujets déjà traités (145/83 mm Hg) que chez les sujets non traités (156/79 mm Hg). La chlorthalidone s'est avérée un peu plus efficace pour contrôler la pression systolique (- 0,8 mm Hg vs amlodipine, p = 0,03 et - 2,0 mm Hg vs lisinopril, p < 0,001); par contre, l'amlodipine s'est montrée légèrement supérieure pour contrôler la pression diastolique (- 0,8 mm Hg vs chlorthalidone, p < 0,001). De ce point de vue, le lisinopril apparaît comme le médicament antihypertenseur le moins efficace et la co-administration d'un autre médicament antihypertenseur (notamment un diurétique) a été plus fréquente dans le groupe recevant ce médicament en première intention. Après 5 années de suivi, le contrôle de la pression artérielle (défini par l'obtention d'une valeur < 140/90 mmHg) a été atteint chez 68 % des sujets du groupe chlorthalidone, 66 % des sujets du groupe amlodipine et 61 % des sujets du groupe lisinopril.

Après un suivi moyen de 4,9 années, le critère principal a été observé chez 2.956 participants et un décès, toutes causes confondues, chez 4.627 participants, sans différence significative entre les 3 traitements (tableau I). Aucune différence n'est observée entre l'amlopipine et la chlorthalidone pour tous les critères d'évaluation secondaires. Cependant, l'incidence normalisée à 6 ans de la décompensation cardiaque, évaluée sur des critères purement cliniques, s'avère plus élevée avec l'amlopipine, avec un taux supérieur d'hospitalisation, mais sans augmenter la mortalité. Il est intéressant de noter que les courbes d'incidence cumulée de décompensation cardiaque se séparent dès les premiers mois de l'étude puis restent parallèles tout au long des 6 ans de suivi. Par comparaison à la chlorthalidone, le lisinopril est associé à une incidence plus élevée du critère combiné cardio-vasculaire, des AVC et de la décompensation cardiaque (tableau I).

Enfin, la pente de décroissance de la fonction rénale au cours du temps s'est révélée un peu moins prononcée sous amlopipine ( $p < 0,001$ ) que sous chlorthalidone ou lisinopril.

## DISCUSSION

Le traitement diurétique avait déjà apporté la preuve de son efficacité chez le patient hypertendu. Cette efficacité s'était surtout marquée en ce qui concerne la protection contre l'AVC alors que l'effet protecteur vis-à-vis de la maladie coronarienne était beaucoup moins spectaculaire qu'espérée au vu de la diminution de la pression artérielle (2). Les spécialistes de l'hypertension avaient postulé que les effets métaboliques délétères induits par les diurétiques thiazidiques (surtout aux fortes doses utilisées dans les premiers essais thérapeutiques) (insulinorésistance,

dyslipidémies, hypokaliémie), pourraient annihiler, au moins en partie, les effets positifs apportés par la réduction de la pression artérielle (ceci a beaucoup moins été le cas dans les travaux utilisant les diurétiques à faible posologie). Cette hypothèse d'effets métaboliques pervers, soutenue par un marketing pharmaceutique bien conduit, a poussé les médecins à préférer de nouveaux antihypertenseurs, en particulier les antagonistes calciques et les IEC dépourvus de telles propriétés délétères. Il y a quelques années cependant, une étude cas-témoin avait montré que certains antagonistes calciques (dihydropyridines à courte durée d'action) utilisés comme antihypertenseurs étaient associés à un risque accru d'infarctus du myocarde (14).

Plusieurs grands essais cliniques (mis sur pied afin de démontrer la supériorité des nouvelles classes antihypertensives) ont comparé différents médicaments antihypertenseurs (TOMHS, CAPPP, STOP-Hypertension-2, INSIGHT, ...) (15-18), mais aucun ne remplit toutes les qualités de l'étude ALLHAT : 1) comparaison de 3 classes d'antihypertenseurs dans la même étude (et même 4, si l'on tient compte du bras doxazosine interrompu prématurément en raison d'un rapport efficacité/risque défavorable par rapport à la chlorthalidone) (11); 2) randomisation d'une population particulièrement importante de plus de 33.000 sujets; 3) utilisation de critères d'évaluation cliniques forts plutôt que de critères accessoires; 4) suivi longitudinal relativement long allant de 4 à 8 ans; 5) analyse en intention de traiter dans une population ayant remarquablement adhéré au protocole d'étude; et 6) possibilité d'analyses par sous-groupes prévues *a priori*. Pour augmenter la puissance statistique de l'étude grâce à un nombre suffisant d'événements dans le décours du suivi, l'étude ALLHAT s'est focalisée sur les sujets hyperten-

TABLEAU I. INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES DANS LES TROIS GROUPES DE PATIENTS HYPERTENDUS TRAITÉS EN PREMIÈRE INTENTION PAR CHLOROTHALIDONE, PAR AMLODIPINE OU PAR LISINOPRIL. L'INCIDENCE EST EXPRIMÉE EN % D'ÉVÉNEMENTS SUR UNE PÉRIODE NORMALISÉE À 6 ANNÉES DE SUIVI. LES DIFFÉRENCES PAR RAPPORT À LA CHLOROTHALIDONE SONT EXPRIMÉES PAR LE RISQUE RELATIF (RR) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 % (IC 95 %).

Critères	Chlorthalidone (n = 15.255) %	Amlodipine (n = 9.048) %	Lisinopril (n = 9.054) %	Amlodipine vs Chlorthalidone RR (95 % IC)	Lisinopril vs Chlorthalidone RR (IC 95 %)
Critère combiné principal (a)	11,5	11,3	11,4	0,98 (0,90-1,07)	0,99 (0,91-1,08)
Critères secondaires					
Mortalité totale	17,3	16,8	17,2	0,96 (0,89-1,02)	1,00 (0,94-1,08)
Critère coronarien combiné	19,9	19,9	20,8	1,00 (0,94-1,07)	1,05 (0,98-1,11)
Accident vasculaire cérébral	5,6	5,4	6,3	0,93 (0,82-1,06)	1,15 (1,02-1,30) (c)
Critère cardio-vasculaire combiné	30,9	32,0	33,3	1,04 (0,99-1,09)	1,10 (1,05-1,16) (b)
Insuffisance cardiaque	7,7	10,2	8,7	1,38 (1,25-1,52) (b)	1,19 (1,07-1,31) (b)

(a) Décès coronariens et infarctus non fatals  
(b)  $p < 0,001$   
(c)  $p = 0,02$

dus à haut risque, définis par la présence d'au moins un autre facteur de risque coronarien. Il n'y a cependant pas de raison de penser que les résultats obtenus auraient pu être qualitativement différents dans une population avec un risque moins élevé.

Un premier résultat à commenter dans cette étude est le contrôle tensionnel obtenu à la fin de cette étude, nettement supérieur à la moyenne généralement notée en pratique quotidienne : 62 % de bon contrôle pour la pression artérielle systolique et 92 % pour la diastolique *versus* 27 % au départ malgré un traitement préalable. On peut donc faire certainement mieux chez nos patients, la mission n'est pas irréaliste !

Le résultat majeur de l'étude ALLHAT est cependant l'absence de différence significative entre les trois traitements pour ce qui concerne le critère d'évaluation principal (décès coronarien et infarctus non fatals) et la mortalité totale. De façon remarquable, les résultats obtenus ont été similaires dans différents sous-groupes pré-définis en fonction de l'âge, du sexe, de la race et d'un diabète sucré. Ces résultats plaident pour le fait que les résultats de l'étude ALLHAT peuvent être généralisés à tous les patients au-delà de 55 ans (moyenne d'âge dans l'étude 67 ans) avec hypertension légère à modérée surtout systolique. Ils confirment les résultats d'autres grandes études prospectives comparant différents traitements antihypertenseurs. Ainsi, par exemple, l'étude TOMHS, réalisée chez le sujet avec hypertension artérielle légère, n'a pas montré de différence significative entre 5 types de médicaments antihypertenseurs (acébutolol, amlodipine, chlorthalidone, doxazosine et énalapril) ajoutés à des mesures hygiéno-diététiques (15). Par contre, dans cette étude, la chlorthalidone s'est révélée la plus efficace pour diminuer l'hypertrophie ventriculaire gauche. Dans l'étude STOP-Hypertension-2 chez le sujet hypertendu âgé, il n'y a avait pas de différence significative dans l'incidence d'un critère cardio-vasculaire combiné entre les patients traités par des médicaments classiques, comme les diurétiques et les bêta-bloquants, et ceux traités par des médicaments plus récents, comme les antagonistes calciques et les IEC (17). Enfin, l'étude INSIGHT comparant une forme retard de nifédipine à un diurétique n'a pas montré de différence significative dans l'incidence d'événements coronariens majeurs ou d'AVC entre les deux traitements (18).

Comme constaté au cours des méta-analyses comparant les différentes familles d'antihypertenseurs (3, 14) ou dans d'autres essais importants (18), l'antagoniste calcique donne une

incidence plus élevée de décompensation cardiaque que le diurétique. Il faut cependant noter que dans l'étude PRAISE-I, l'amlodipine, administrée chez des patients avec décompensation cardiaque sévère, n'avait pas entraîné d'augmentation significative de la morbi-mortalité (19). Cette discordance notée entre études est donc intrigante. Elle pourrait être due à des différences entre les molécules du groupe des inhibiteurs des flux calciques puisque certains antagonistes calciques présentent un effet inotrope négatif. Elle pourrait aussi s'expliquer par la définition utilisée dans ALLHAT pour considérer la survenue de l'insuffisance cardiaque. Cette définition a été basée uniquement sur des signes cliniques (toux, oedèmes, dyspnée) et non objectivée par examens paracliniques. Par ailleurs, 90 % des patients prenaient des antihypertenseurs avant le début de l'étude, molécules stoppées et remplacées d'emblée par une des 3 molécules à comparer. Certains sujets pouvaient présenter une insuffisance cardiaque préalable, masquée cliniquement par les diurétiques dont l'arrêt obligatoire au début a pu révéler cette atteinte latente du cœur (20). Ceci pourrait aussi expliquer les moins bons résultats obtenus sous lisinopril. Les courbes d'observation des événements liés à l'insuffisance cardiaque entre les 3 bras de l'étude se séparent, en effet, d'entrée de traitement puis restent parallèles. Enfin, contrairement à d'autres études (revue in 14), l'amlodipine n'est pas associée à un risque accru de maladie coronarienne par comparaison au groupe chlorthalidone, vraisemblablement en raison de sa durée d'action plus longue que celle de certaines autres dihydropyridines.

Les résultats, plutôt décevants, obtenus avec le lisinopril sont plus inattendus en raison des nombreux espoirs placés dans l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils confirment cependant les résultats d'autres études comme l'étude CAPPP ("Captopril Prevention Project") dans laquelle le traitement par captopril ne s'était pas montré supérieur au diurétique et était même associé à une incidence plus élevée d'AVC (16). Il est intéressant de noter que l'effet protecteur supérieur de la chlorthalidone se marque en dépit du fait que le traitement par ce médicament est associé à une aggravation de l'insulinorésistance, à une hypercholestérolémie et à une hypokaliémie, observations classiques avec les diurétiques thiazidiques.

En ce qui concerne l'atteinte fonctionnelle rénale, il n'y a pas eu de différence entre les 3 groupes quant à l'incidence de l'insuffisance

rénale terminale. Un avantage modeste, mais significatif, existe cependant en faveur de l'am-lodipine pour ce qui est de la pente de décroissance de la fonction rénale au cours du temps, comme cela avait aussi été noté dans l'étude Insight (18) avec la nifédipine retard comparée à un diurétique. Ce paramètre d'évaluation n'est cependant pas le plus précis pour tester cette évolutivité de la fonction rénale et il faut donc rester prudent quant à un réel avantage d'une classe pharmacologique par rapport à une autre.

Une question importante qui vient à l'esprit à la lecture de l'étude ALLHAT est de savoir si les différences observées entre les 3 groupes peuvent s'expliquer par les différences obtenues dans le niveau de contrôle de la pression artérielle. Ce n'est sans doute pas le cas pour l'am-lodipine qui se révèle pratiquement aussi efficace que la chlorthalidone (différence < 1 mm Hg), un peu meilleure vis-à-vis de la pression diastolique et un peu moins bonne vis-à-vis de la pression systolique. La différence dans l'incidence des épisodes de décompensation cardiaque s'explique donc par un effet spécifique à la classe thérapeutique. Les résultats sont moins faciles à analyser pour le lisinopril. En effet, dans ce groupe, le contrôle de la pression artérielle a été globalement un peu moins strict, le pourcentage de sujets atteignant les valeurs cibles < 140/90 mm Hg a été moins élevé et le recours à des traitements antihypertenseurs complémentaires a été plus fréquent et ce, par comparaison au groupe chlorthalidone. Remarquons ici que les patients étaient, pour la majorité, en excès pondéral, voire obèses (indice de masse corporelle de 30 kg/m<sup>2</sup>), or il est connu que ce type de patient est sensible au sel, d'où la réponse tensionnelle probablement un peu meilleure des diurétiques et antagonistes calciques. Dans ces conditions, même si les différences entre les traitements persistent après ajustement pour la pression artérielle, l'éventualité que l'incidence supérieure d'AVC et de maladies cardio-vasculaires résulte d'un moins bon contrôle de la pression artérielle dans ce groupe lisinopril ne peut être formellement exclue.

Une autre question, tout aussi fondamentale et commune à beaucoup d'essais médicamenteux, est de savoir si les résultats obtenus avec chacun des trois médicaments testés dans l'étude ALLHAT peuvent être extrapolés à tous les médicaments de la même classe pharmacologique (21). En ce qui concerne les IEC, il n'y a pas de raison évidente de penser qu'une molécule pourrait s'avérer supérieure aux autres. Par contre, la classe des antagonistes calciques paraît beaucoup

plus hétérogène. Dès lors, il paraît raisonnable d'extrapoler les résultats obtenus avec l'am-lodipine aux seuls autres membres de la famille des dihydropyridines, à tout le moins ceux à longue durée d'action, et non au vérapamil ou au diltiazem (21). Enfin, la chlorthalidone utilisée comme molécule de référence dans l'étude ALLHAT n'est pas le diurétique le plus utilisé en pratique clinique, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe. Il n'y a cependant pas de raison majeure de penser que ce diurétique puisse exercer des effets spécifiques, différents des autres thiazides.

Une question non résolue par l'étude ALLHAT est la place à réserver aux bêta-bloquants (mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'AII, les derniers arrivés dans l'arsenal thérapeutique disponible en HTA) puisque cette classe pharmacologique - au contraire des alpha-bloquants (11) - n'a pas été prise en considération dans cette étude. C'est aussi le cas des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, ou ARA-1, les derniers arrivés dans l'arsenal thérapeutique disponible dans le domaine de l'hypertension artérielle. Il n'y a cependant pas d'arguments dans la littérature scientifique pour penser que les bêta-bloquants puissent s'avérer supérieurs aux thiazides dans le domaine de la protection cardio-vasculaire des patients hypertendus. Les études comparatives directes disponibles plaident pour un effet comparable, voire inférieur, des bêta-bloquants par rapport aux thiazides dans ce domaine (2, 3, 8).

Enfin, si l'étude ALLHAT s'adresse spécifiquement au premier médicament à introduire dans un traitement antihypertenseur, elle n'apporte pas d'éléments de réponse quant au meilleur second choix thérapeutique, après échec de la monothérapie. Ceci est une autre question importante puisqu'il est bien connu que la plupart des patients hypertendus devront recourir, à plus ou moins brève échéance, à une combinaison de médicaments hypotenseurs (20), phénomène d'ailleurs retrouvé dans la cohorte de l'étude ALLHAT (10). Comme le suggère l'éditorialiste du JAMA, la priorité ne devrait-elle pas être accordée aux médicaments les moins chers, faute de preuve de l'évidente supériorité des nouveaux médicaments plus coûteux (21) ? Quoi qu'il en soit, un diurétique paraît devoir s'imposer dans toute combinaison médicamenteuse antihypertensive, en se rappelant la puissance supérieure obtenue en associant IEC, ARA-1, bêta-bloquant ou inhibiteur central avec un diurétique.

## CONCLUSION

L'étude clinique ALLHAT est certainement un des essais cliniques les plus importants dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle. Ses résultats sont robustes, non ambigus et généralisables, en particulier dans la tranche la plus importante de la population avec une hypertension de stade 1 ou 2. Les résultats remarquables de cette étude devront être rapidement incorporés dans les nouvelles recommandations internationales appelées à remplacer les recommandations actuelles (4, 6, 7). Puisque le traitement par diurétique, par ailleurs moins onéreux, se révèle égal ou supérieur au traitement par amlodipine ou par lisinopril, le thiazide devrait être préféré comme traitement pharmacologique de première intention chez le patient hypertendu léger à modéré. Il est particulièrement exceptionnel que, de nos jours, ce soit l'intervention thérapeutique la moins chère qui se révèle la plus efficace et il ne fait aucun doute que ces résultats de l'étude ALLHAT feront encore couler beaucoup d'encre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
2. Collins R, MacMahon S.— Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*, 1994, **50**, 272-298.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, **355**, 1955-1964.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization.— International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, **17**, 151-183.
5. Scheen AJ, Rorive M, Estrella F, et al.— Recommandations à propos du traitement de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 376-382.
6. Position.— Les recommandations contestables et contestées de l'OMS dans l'HTA. *Rev Prescr*, 1999, **19**, 378-381.
7. Rorive G.— Hypertension 2000. Des directives à la médecine basée sur des évidences scientifiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 265-270.
8. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al.— Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents : a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 1997, **277**, 739-745.
9. Wright JM, Lee CH, Chambers GK.— Systematic review of antihypertensive therapies : does the evidence assist in choosing a first-line drug ? *Can Med Assoc J*, 1999, **161**, 25-32.
10. 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*, 2002, **288**, 2981-2997.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2000, **283**, 1967-1975.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.— Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, **288**, 2998-3007.
13. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. L'étude ALLHAT-LLT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 53-58.
14. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al.— Health outcomes associated with calcium channel antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2000, **356**, 1949-1954.
15. Neaton JD, Grimm RH, Jr, Prineas RJ, et al.— Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*, 1993, **270**, 713-724.
16. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.— Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 611-616.
17. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al for the STOP-Hypertension-2 study group.— Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999, **354**, 1751-1756.
18. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.— Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study : Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000, **356**, 366-372.
19. Packer M, O'Connor CM, GhaliJK, et al.— Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1107-1114.
20. Williams B.— Drug treatment of hypertension. Most patients will need a treatment cocktail - including a thiazide diuretic. *BMJ*, 2003, **326**, 61-62.
21. Appel LJ.— The verdict from ALLHAT - Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA*, 2002, **288**, 3039-3042.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.