

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): une fausse bonne nouvelle?

Michel Burnier

Introduction

Aujourd'hui, personne ne met en doute la nécessité de traiter les patients hypertendus pour diminuer leur pression artérielle et réduire ainsi leur risque de développer une complication cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale). De nombreuses études cliniques randomisées et contrôlées ont d'ailleurs démontré l'efficacité des différentes classes de médicaments disponibles pour le traitement de l'hypertension artérielle qu'il s'agisse des diurétiques, des bêtabloquants, des antagonistes du calcium ou des médicaments bloquant le système rénine angiotensine (IEC ou antagonistes de l'angiotensine II).

L'étude ALLHAT

La question principale posée par l'étude ALLHAT était la suivante: les médicaments «modernes», c'est-à-dire les antagonistes du calcium et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont-ils plus efficaces que les diurétiques pour prévenir la survenue d'une maladie coronarienne fatale ou d'un infarctus non fatal (objectif primaire) ou d'une autre complication cardiovasculaire (objectif secondaire)? [1]

Pour répondre à cette question, 33 357 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans et présentant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ont été enrôlés. Ces patients nord-américains ont été randomisés en 3 groupes de traitement: chlorthalidone 12,5 à 25 mg/j, amlodipine 2,5 à 10 mg/j et lisinopril 10 à 40 mg/j. En deuxième intention, les médecins pouvaient ajouter de l'aténolol (25 à 100 mg/j), de la réserpine (0,05 à 0,2 mg/j) ou de la clonidine (0,1 à 0,3 mg deux fois par jour) et en troisième intention était prévue

l'hydralazine (25 à 100 mg, 2× par jour). Les patients ont été suivis entre 4 et 8 ans avec une moyenne à 4,9 ans.

Les résultats de l'étude montrent que les 3 classes sont comparables pour ce qui concerne l'objectif primaire à savoir la survenue d'un accident coronarien fatal ou non fatal et cela, malgré le fait que la pression artérielle systolique à 5 ans est significativement plus basse avec le diurétique qu'avec l'amlodipine (-0.8 mm Hg, $p = 0,03$) et le lisinopril (-2 mm Hg, $p < 0,001$). La survenue d'autres événements vasculaires à 6 ans est comparable sous chlorthalidone et sous amlodipine si ce n'est pour l'insuffisance cardiaque qui était plus fréquente sous antagoniste du calcium. Pour la comparaison entre lisinopril et chlorthalidone, on trouve significativement plus d'accidents vasculaires cérébraux, d'insuffisance cardiaque et d'événement vasculaires combinés sous lisinopril que sous diurétiques.

De ces résultats, les auteurs ont donc conclu que les diurétiques sont supérieurs aux nouvelles classes d'antihypertenseurs et vu leur coût actuel, ils devraient être utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension.

Pourquoi les résultats de ALLHAT sont-ils difficilement utilisables chez nous?

Les résultats de l'étude ALLHAT confirment donc l'utilité des diurétiques dans la prise en charge des patients hypertendus, ce que personne ne remet véritablement en doute. Les diurétiques sont efficaces mais doivent-ils vraiment être utilisés en première intention chez tout hypertendu, comme le recommandent les auteurs de ALLHAT? A mon avis, la réponse est non, car l'étude ALLHAT comprend de nombreux points qui la rendent

Division d'Hypertension et
de Médecine Vasculaire, CHUV,
Lausanne

Correspondance:
Dr Michel Burnier
Av P. Decker
CHUV
CH-1011 Lausanne

michel.burnier@chuv.hospvd.ch

difficilement applicable à d'autres populations que celle étudiée.

En regardant de près les résultats, on constatera d'abord que pour l'objectif *primaire* les résultats ne sont pas différents; les 3 classes sont donc comparables. On notera ensuite que pour les objectifs secondaires, ce sont essentiellement les patients de race noire qui ont bénéficié du traitement diurétique. Environ 35% des patients inclus dans cette étude étaient de race noire, ce qui n'est bien sûr pas le cas en Europe. A ce titre, il faut relever que les patients de race noire répondent moins bien au blocage du système rénine-angiotensine qu'à l'administration d'un diurétique, ce qui peut expliquer le moins bon contrôle de la pression artérielle systolique observé dans le groupe lisinopril. Une différence de 2 mm Hg de pression artérielle systolique entre deux groupes de 9000 sujets peut avoir un impact considérable, en particulier sur l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, cela d'autant plus que les patients noirs américains sont plus à risque de développer des complications cérébrales.

Une deuxième limite importante de l'étude ALLHAT est le schéma thérapeutique proposé. Ce dernier comprend en effet plusieurs médicaments qui ne sont pratiquement plus utilisés en Suisse comme l'hydralazine ou la réserpine. En outre, les schémas proposés font fi de toute logique physiopathologique. Ainsi, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ne pouvait jamais être combiné avec un diurétique, ce qui constitue une absurdité, surtout lorsqu'il s'agit de traiter des patients noirs ou des insuffisants cardiaques. On sait également que les vasodilatateurs périphériques comme l'hydralazine ne doivent pas être administrés sans diurétique au risque de perdre très rapidement leur efficacité. Pas étonnant dès lors que l'on trouve plus d'événements vasculaires et d'insuffisance cardiaque chez les noirs recevant le lisinopril. Rappelons tout de même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont les seuls anti-hypertenseurs dont l'efficacité a été démontrée pour diminuer la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque. Mais dans toutes les études (SAVE, SOLVD ...), ils ont été administrés avec un diurétique, ce qui n'est pas le cas de l'étude ALLHAT. L'étude ALLHAT a donc mis les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les plus mauvaises conditions d'évaluation possibles.

Dans ce contexte, il faut encore relever qu'à 5 ans, un grand pourcentage de patients ne prenaient plus le médicament en double aveugle qu'ils étaient censés recevoir. Ainsi, 61% des patients attribués au lisinopril recevaient effectivement du lisinopril en double-aveugle alors que 71,2% des patients rece-

vaient toujours le diurétique. Ces données sont importantes car elles montrent les limites du système d'analyse selon «l'intention de traiter» qui veut que les données de chaque patient soient analysées en fonction de la randomisation et non pas en fonction du traitement effectivement reçu.

Finalement, on parle peu des effets secondaires des trois classes de médicaments utilisés dans cette étude. Il me semble pourtant important de tenir compte de la tolérance des médicaments dans un traitement de longue durée. Les chiffres sont assez parlants. On constate 10 fois plus d'hypokaliémie ($K < 3,5$ mmol/l) sous chlorthalidone que sous lisinopril (8,5% au lieu de 0,8%) et après 4 ans de traitement, 32,7% des patients sous diurétiques avaient une glycémie supérieure à la norme contre 28,7% dans le groupe lisinopril et 30,5% dans le groupe amlodipine. L'impact défavorable des diurétiques sur la glycémie aura certainement des répercussions à long terme dont on ne tient pas compte dans la discussion de l'étude ALLHAT.

En conclusion, les résultats de ALLHAT sont intéressants avant tout pour les populations nord-américaines et ils sont difficilement transposables à nos patients. Si l'intérêt des diurétiques est indéniable pour une bonne prise en charge des patients hypertendus, il me semble faux de mettre en compétition les différentes classes de médicaments d'anti-hypertenseurs car là n'est pas le problème. En effet, il ne faut jamais oublier que l'objectif principal est de prévenir les complications cardiovasculaires et pour cela il faut obtenir une normalisation de la pression artérielle. Cette normalisation n'est généralement obtenue qu'avec des combinaisons thérapeutiques rationnelles incluant les diurétiques. Savoir si l'un des médicaments est un peu meilleur que l'autre n'est finalement qu'un faux débat. Même le prix devient une question aléatoire puisqu'il existe aujourd'hui des génériques de toutes les principales classes d'anti-hypertenseurs à l'exception des antagonistes de l'angiotensine II. Dès lors, les résultats de l'étude ALLHAT sont à mon sens une fausse bonne nouvelle. Concentrons-nous plutôt sur la qualité du contrôle de la pression artérielle de nos patients!

Références

- 1 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: 2981-97.