

Les inhibiteurs calciques dans les affections cardiovasculaires

Données cliniques issues des études de morbimortalité

Suzanne Oparil et Stephen E. Bakir

Université d'Alabama, Département de Médecine, Biologie Vasculaire et Hypertension, Birmingham, Alabama, Etats-Unis

Abstract

Calcium Antagonists in Cardiovascular Disease: Clinical Evidence from Morbidity and Mortality Trials

Calcium antagonists, particularly the newer, longer-acting agents, are clearly effective in reducing elevated blood pressure with minimal to modest adverse effect profiles, and are therefore used extensively. The goal of antihypertensive therapy, however, is not simply to reduce blood pressure, but also to reduce vascular injury due to hypertension. Prospective controlled clinical trials evaluating cardiovascular morbidity and mortality are needed to test calcium antagonists in patients with hypertension. This review summarises the design and, in some cases, the results of 7 trials (5 of them still ongoing) that have provided insight into the effects of moderate- to long-acting calcium antagonists on mortality and target-organ damage in patients with hypertension.

The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial studied 4695 elderly patients with isolated systolic hypertension, and demonstrated significant reductions in stroke and all fatal and nonfatal cardiac end-points in patients randomised to nifedipine versus placebo. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) compares the effects of standard diuretic treatment with 3 alternatives (amlodipine, lisinopril, and doxazosin) on the incidence of fatal coronary artery disease and nonfatal myocardial infarction in more than 42 000 hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) compares the effects of amlodipine +/- perindopril with atenolol +/- bendrofluazide on fatal coronary artery disease and nonfatal myocardial infarction in 18 000 high risk patients. The Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) study is assessing the incidence of fatal or nonfatal myocardial infarction and stroke, and cardiovascular disease-related death in patients on controlled-onset extended-release verapamil compared with a standard regimen of hydrochlorothiazide or atenolol. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL) also compares a calcium antagonist (diltiazem) with conventional antihypertensive drug treatment (diuretics or β -blockers) with add-on therapy as needed, in preventing cardiovascular mortality or morbidity. The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) tests a similar hypothesis, examining the effects of amlodipine on atherosclerotic lesions. The

African-American Study of Kidney Disease (AASK) trial is evaluating the effects of amlodipine in hypertensive patients with renal disease.

These important clinical trials of different classes of antihypertensive agents are critical for optimising the treatment of hypertensive patients in order to prevent coronary artery disease and other vascular diseases in this new millennium. Importantly, these randomised trials are free of the major problems of observational studies, i.e., confounding by indication, and should fully address the concerns raised by observational studies and small, under-powered, randomised trials that calcium antagonists may have adverse effects on myocardial infarction, bleeding and cancer. To date, these trials in progress have provided no evidence to support these concerns.

Résumé

Les inhibiteurs calciques ont clairement démontré leur efficacité dans la réduction de l'hypertension avec des effets secondaires modérés. Toutefois, il existe moins de données concernant leur effet sur la mortalité et les événements cardiovasculaires. Le risque de mortalité est plus élevé avec les molécules à courte durée d'action et l'on s'interroge toujours pour savoir s'il s'agit d'un effet spécifique à cette classe de médicaments ou d'un effet propre aux produits à libération rapide par rapport à ceux à libération prolongée. Plusieurs études prospectives à grande échelle ont étudié ou étudient actuellement les effets des inhibiteurs calciques à durée d'action prolongée sur la morbimortalité chez les sujets hypertendus. L'étude Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) a été interrompue prématurément car une réduction significative du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et d'événements cardiaques (fatals et non-fatals) a été observée chez les patients traités par la nitrendipine par rapport au placebo. Six autres études, portant sur plus de 90 000 patients présentant des profils de risque cardiovasculaire divers, comparent actuellement l'effet des inhibiteurs calciques à longue durée d'action avec celui des traitements anti-hypertenseurs classiques. Les résultats de ces études permettront de mieux guider les traitements afin de réduire l'atteinte des organes cibles et la morbimortalité liées à l'hypertension.

Les inhibiteurs calciques, et plus particulièrement les nouvelles formes à longue durée d'action, ont clairement montré leur efficacité dans la réduction de la pression artérielle (PA). Du fait de leurs effets indésirables modestes ou modérés, ces agents sont largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Toutefois, le but d'un traitement antihypertenseur n'est pas seulement de faire baisser la PA mais également de réduire le risque vasculaire dû à l'hypertension. Des essais cliniques prospectifs et contrôlés, ayant pour objectif l'évaluation de la morbimortalité cardiovasculaire, doivent être réalisés pour rendre

compte de l'efficacité des inhibiteurs calciques chez les patients hypertendus. Cette revue présente la méthodologie et, dans certains cas, les résultats de sept essais (dont cinq sont toujours en cours) qui ont permis de mieux comprendre les effets des inhibiteurs calciques à durée d'action moyenne ou prolongée, sur la mortalité et l'atteinte des organes cibles chez l'hypertendu (tableau I).

Les résultats de toutes ces études constitueront des outils importants permettant d'établir le meilleur traitement de l'hypertension pour ce millénaire, susceptible, de plus, de prévenir les lésions coronaires et autres maladies vasculaires.

Tableau I. Etudes de morbidité portant sur les inhibiteurs calciques dans le traitement de l'hypertension

| Etude ^a | Méthodologie | Indication | Participants | Médicaments étudiés | Critères d'évaluation | Nombre de participants |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|---|---|------------------------|
| ALLHAT ^[1,2] | Double-insu | Hypertension chez les patients présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire | >55 ans, PA 140-180 mm Hg/90-110mm Hg, HVG ou maladie cardiovasculaire ou tabagisme ou HDL <35 mg/dl | Chlortalidone, amlodipine, doxazosine, ou lisinopril | Critères principaux : accident coronarien fatal, IDM non-fatal | 42 000 |
| AASK ^[3,4] | Double-insu | Evolution d'une néphropathie | Afro-Américains porteurs d'une insuffisance rénale | Amlodipine ou ramipril ou métoprolol | Insuffisance rénale | 1 151 |
| PREVENT ^[5] | Double-insu, contrôlé par placebo | Evolution de l'athérosclérose | Lésions coronaires objectivées par angiographie | Amlodipine ou placebo | Survenue ou progression de plaques d'athérosclérose dans les artères coronaires et carotides | 825 |
| ASCOT ^[6] | PROBE | Hypertension chez les patients à risque élevé | Patients hypertendus de ≥40 ans à <80 ans avec 3 facteurs de risque concomitants | Amlodipine ± périndopril ; aténolol ± bendrofluméthiazide | Critères principaux : Accident coronarien fatal, IDM non-fatal | 18 000 |
| Syst-Eur ^[7,8,9] | Double-insu | Hypertension systolique isolée | ≥60 ans, PA 160-219 mm Hg/< 95mm Hg | Nitrendipine ou placebo | AVC, décès, hémorragie rétinienne ou exsudats, maladie cardiovasculaire, ^b insuffisance rénale | 4 695 |
| CONVINCE ^[10,11] | Double-insu | Hypertension chez les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire | 55 ans, PA >140/90 mm Hg ou sous traitement antihypertenseur + un 2 ^e facteur de risque cardiovasculaire reconnu | Vérapamil LP ou hydrochlorthiazide ou aténolol | IDM fatal ou non-fatal, AVC, décès d'origine cardiovasculaire | 16 600 |
| NORDIL ^[12] | PROBE | Hypertension chez des patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire | 50-69 ans, PAD >100 mm Hg chez des patients déjà traités et porteurs d'un autre facteur de risque cardiovasculaire ; PAD >110 mm Hg chez des patients non traités sans autres facteurs de risque | Diltiazem ou diurétiques ou β-bloquants | Morbidité ou mortalité cardiovasculaire | 12 000 |

a Toutes les études incluent des patients hommes et femmes.

b IDM, ICC, DA, anévrisme.

AASK = African-American Study of Kidney Disease ; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial ; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial ; AVC = accidents vasculaires cérébraux. CONVINCE = Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints ; DA = dissection aortique ; HDL = high density lipoprotein ; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; IDM = infarctus du myocarde ; LP = libération prolongée ; NORDIL = Nordic Diltiazem Study ; PA = pression artérielle ; PREVENT = Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial ; PROBE = Prospective Randomized Open-Blinded End-Points ; Syst-Eur = Systolic Hypertension in Europe.

Il est important de souligner que ces études ne sont pas limitées par les inconvénients des études d'observation, liés à de mauvaises indications, et devraient, de ce fait, lever toutes les incertitudes soulevées par ces études d'observation et les petites études randomisées à portée limitée concernant les éventuels effets adverses des inhibiteurs calciques sur le risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'hémorragie et de cancer. A ce jour, aucune des

études en cours n'a permis de confirmer de tels inconvénients.

1. L'étude Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)

En 1989, le groupe de travail européen sur l'hypertension chez le sujet âgé (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly)

a débuté l'étude Syst-Eur, étude en double-aveugle contre placebo. Son objectif était de vérifier qu'un traitement médicamenteux antihypertenseur était susceptible de diminuer l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), fatals ou non, chez le sujet âgé porteur d'une hypertension systolique isolée.^[7-9,13] Après répartition initiale selon le centre, le sexe et l'existence d'une maladie cardiovasculaire, 4696 patients âgés de 60 ans ou plus, présentant une pression artérielle systolique (PAS) de 160 à 219mm Hg et une pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 95mm Hg, ont été randomisés pour recevoir un traitement actif ou un placebo. Le traitement actif consistait en une dose de 10 à 40mg de nitrendipine par jour avec possibilité d'ajouter 5 à 20mg d'énelapril et/ou 12,5 à 25mg d'hydrochlorothiazide par jour, doses associées adaptées aux besoins du patient pour obtenir une baisse de PAS en position assise d'au moins 20mm Hg, c'est-à-dire atteindre un niveau inférieur à 150mm Hg. La prise en charge a été poursuivie même chez les patients pour qui le traitement en double-aveugle avait été interrompu.

L'étude a été arrêtée par le Comité de Surveillance de la Sécurité des Données (Data Safety Monitoring Board) après la deuxième analyse intermédiaire, l'objectif initial, c'est-à-dire la réduction significative du nombre d'AVC, ayant été atteint. Au moment de l'arrêt, la durée moyenne du suivi était de 24 mois (entre 1 et 97). Dans le groupe placebo, une baisse des pressions systolique et diastolique de 13mm Hg et 2mm Hg en position assise a été observée alors que dans le groupe sous traitement actif, cette baisse a été de 23 et 7mm Hg (fig. 1). L'écart entre les deux bras de l'étude a été de 10,1mm Hg [8,8 à 11,4 ; intervalle de confiance (IC) 95%] pour la PAS et de 4,6mm Hg (3,9 à 5,1 ; IC 95%) pour la PAD. A la visite de contrôle du milieu de l'étude, 43,5% des patients dans le groupe sous traitement actif avaient atteint le niveau cible de PA contre 21,4% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). 11 patients (0,5%) dans le groupe sous traitement actif et 126 (5,5%) dans le groupe placebo ont interrompu le

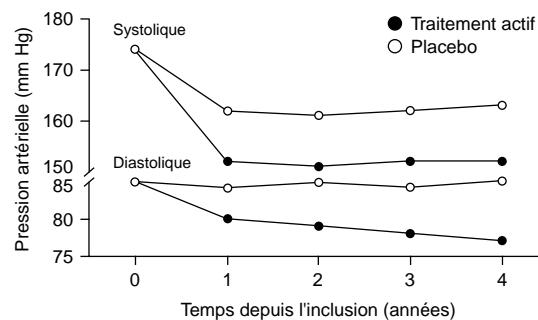


Fig. 1. Pression artérielle moyenne en position assise au moment de la randomisation et au cours du suivi. D'après Staessen et al.,^[8] © The Lancet Ltd, avec autorisation.

traitement en raison d'un contrôle insuffisant de l'hypertension.

Sous traitement, une réduction de 42% ($p = 0,003$) de l'incidence des AVC a été rapportée, de 13,7 à 7,9 événements/1000 patients-années. Le nombre d'AVC non-fatals a diminué de 44% ($p = 0,007$) [fig. 2]. La survenue d'AVC, fatals ou non, combinés, objectif principal de l'étude, a été observée chez 77 patients dans le groupe placebo et 47 dans le groupe sous traitement actif. L'efficacité du traitement actif a été rapidement constatée après randomisation alors que la plupart des patients étaient encore traités par la nitrendipine en monothérapie. L'analyse des données a montré qu'en traitant 1000 patients âgés présentant une hypertension systolique isolée, pendant 5 ans, il est possible d'éviter la survenue de 29 AVC ou de 53 événements cardiovasculaires majeurs.

Dans le groupe sous traitement actif, une réduction de 26% ($p = 0,03$) du nombre total d'événements cardiaques, fatals ou non, y compris la mort subite, a été observée. Le nombre d'événements cardiaques non-fatals a baissé de 33% ($p = 0,03$) et le nombre total de tous les événements cardiovasculaires fatals ou non a diminué de 31% ($p < 0,001$). Dans le groupe sous traitement actif, une tendance favorable mais statistiquement non-significative a été observée quant à la réduction du nombre de cas d'insuffisances cardiaques non-fatales (-36%, $p = 0,06$), d'insuffisances cardiaques tous types confondus (-29%,

$p = 0,12$) et d'IDM fatals ou non-fatals (-30% , $p = 0,12$) [fig. 2]. De plus, les taux d'angor (-24% , $p = 0,04$) et d'artériopathies (-32% , $p = 0,06$) ont eu tendance à être plus faibles chez les sujets sous traitement actif (tableau II). Il est important de souligner que le taux de survenue de cancers, de tumeurs bénignes et d'hémorragies, à l'exception des hémorragies cérébrales et rétiniennes, a été comparable dans les deux groupes (tableau II).

Il y a eu moins de décès pour causes cardiovasculaires dans le groupe sous traitement actif (-27% , $p = 0,07$) que dans le groupe placebo mais la mortalité toute cause confondue n'était pas

significativement différente (-14% , $p = 0,22$). Dans le groupe sous traitement actif, il a été observé moins de décès par AVC, insuffisance cardiaque et IDM ainsi que moins de morts subites que dans le groupe sous placebo. Toutefois, les IC étaient importants et ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une absence d'effet du traitement antihypertenseur. La mortalité d'origine non-cardiovasculaire ou due à un cancer ne s'est pas révélée différente de façon significative entre les deux groupes.

L'analyse par intention de traiter, telle que rapportée dans le compte-rendu principal de l'étude Syst-Eur,^[8] limite le risque de biais dû à des interruptions sélectives de traitement. Toutefois, il se peut qu'elle sous-estime les effets réels du traitement car sont inclus dans les calculs l'ensemble des événements survenus, sous traitement randomisé ou en étude ouverte. Ainsi, une analyse des résultats de l'étude Syst-Eur a également été réalisée en "per-protocole", c'est-à-dire sur les sujets ayant parfaitement observé les indications du protocole.^[9] Dans l'ensemble, l'analyse des effets du traitement sur la PA ainsi que sur les événements fatals ou l'association d'événements fatals et non-fatals, a montré des résultats comparables à ceux observés avec l'approche "intention de traiter". Parmi les patients ayant poursuivi le traitement en double-aveugle, le traitement actif a permis de réduire le nombre total d'AVC de 44% ($p = 0,004$), le nombre d'AVC non-fatals de 48% ($p = 0,005$), le nombre total de décès de 26% ($p = 0,05$), le nombre d'événements cardiaques fatals ou non-fatals incluant la mort subite, de 26% ($p = 0,05$) et le nombre total d'événements cardiaques fatals et non-fatals de 32% ($p < 0,001$). L'analyse "per-protocole" a montré, par rapport aux taux observés dans le groupe placebo, que traiter 1000 patients pendant 5 ans permettrait d'éviter 24 décès, 54 événements cardiaques majeurs, 29 AVC fatals et non-fatals, 24 AVC non-fatals, 25 événements cardiaques fatals et non-fatals ou 18 événements cardiaques non-fatals.

L'analyse des sous-groupes de données fournies par l'étude Syst-Eur a montré que l'effet

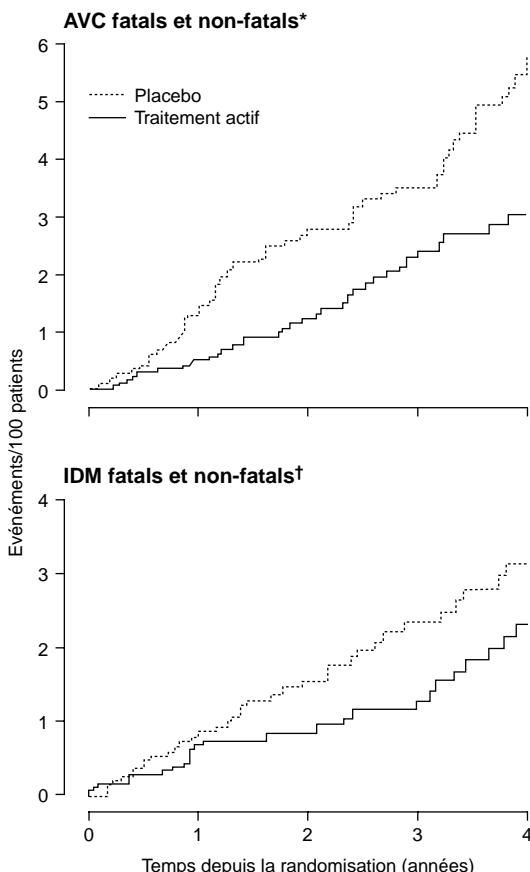


Fig. 2. Taux cumulatif d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'infarctus du myocarde (IDM) fatals et non-fatals selon le groupe de traitement. * $p = 0,03$; † $p = 0,12$. D'après Staessen et al.,^[8] ©The Lancet Ltd, avec autorisation.

Tableau II. Autres événements observés lors de l'étude Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial) [d'après Staessen et al.,^[8] ©The Lancet Ltd, avec autorisation]

| Type d'événement | Taux par 1000 patients-années (nombre d'événements) | | Différence (traitement actif sans placebo) | |
|--|--|--------------------------------|--|-------|
| | placebo (n = 2297) | traitement actif (n = 2398) | taux % (IC 95%) | p |
| Événements cardiovasculaires non-fataux | | | | |
| Accident ischémique transitoire | 5,1 (29) | 4,5 (27) | -12 (-48 à 49) | 0,62 |
| Angor | 23,9 (131) | 18,1 (105) | -24 (-41 à -2) | 0,04 |
| Artériopathie | 10,2 (57) | 6,9 (41) | -32 (-54 à 2) | 0,06 |
| Événements non-cardiovasculaires | | | | |
| Cancer fatal et non-fatal | 14,7 (82) | 12,4 (73) | -15 (-38 to 16) | 0,29 |
| Tumeur bénigne | 3,0 (17) | 4,0 (24) | 35 (-28 to 151) | 0,35 |
| Maladie intercurrente ^a | 31,4 (168) | 33,1 (186) | 5 (-15 to 90) | 0,63 |
| Hémorragies ^b | 3,5 (20) | 3,2 (19) | -10 (-52 to 69) | -0,74 |

a Une maladie intercurrente comprend toute affection non-cardiovasculaire non-fatale qui nécessite l'hospitalisation du patient, l'arrêt du traitement en double-INSU ou un suivi par un traitement ouvert surveillé.

b Excluant hémorragies cérébrales et rétiniennes.

IC = intervalle de confiance.

bénéfique du traitement actif s'est fait ressentir aussi bien chez les hommes que chez les femmes, quelque soit le type de complication cardiovasculaire.^[9] De plus, le traitement antihypertenseur actif s'est avéré efficace quel qu'ait été le niveau de PA au moment de l'inclusion. En ce qui concerne la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire, plus les patients étaient âgés moins le traitement a été efficace. Quant à la mortalité totale, l'efficacité du traitement a été plus marquée chez les sujets dont le niveau de PAS à l'inclusion était le plus élevé tandis que pour les AVC fatals ou non-fatals, le traitement s'est avéré plus efficace chez les non-fumeurs. Le traitement antihypertenseur ne semble pas avoir retardé le décès chez les sujets âgés de plus de 75 ans mais en revanche, il a permis d'éviter des complications cardiovasculaires, AVC et événements cardiovasculaires, chez le sujet très âgé.

L'étude Syst-Eur a confirmé que la nitrendipine (inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines) pouvait réduire l'incidence de complications cardiovasculaires et notamment AVC et événements cardiovasculaires de façon aussi efficace qu'un traitement classique par diurétiques et β-bloquants. Ces données confirment celles de l'étude SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program).^[14] Par ailleurs, aucune augmentation du risque de mortalité non-cardiovasculaire,

d'hémorragie ou de cancer n'a été observée avec la nitrendipine par rapport au placebo confirmant ainsi la sécurité d'emploi de cet inhibiteur calcique d'action modérée dans le traitement du sujet âgé hypertendu.

2. L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Parmi les essais cliniques actuellement en cours, ALLHAT constitue la plus importante et la plus ambitieuse des études qui tentent d'évaluer les avantages et risques relatifs de mortalité et d'événements cardiovasculaires, par la réduction de la PA avec différentes classes d'agents antihypertenseurs.^[1,2,15,16] Afin de réduire la durée de la période d'observation normalement nécessaire pour que survienne un nombre suffisant d'incidents, tous les patients inclus dans cette étude l'ont été car ils présentaient un risque cardiovasculaire élevé dû à leur âge et/ou à la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire concomitants. Les investigateurs prévoient qu'une période de suivi de 6 ans sera nécessaire pour qu'apparaissent des différences significatives au niveau des événements cardiovasculaires dans les différents bras de traitement de cet essai clinique coûteux et complexe.

ALLHAT est une étude clinique, prospective, randomisée, en double-aveugle réalisée en cabinets de ville et portant sur plus de 42 000 patients hypertendus à haut risque, âgés de 55 ans ou plus et dont 37% sont de race noire. Cette étude, réalisée aux Etats-Unis et au Canada, évalue deux composantes. La composante hypertension est un essai randomisé en double-aveugle visant à déterminer si l'incidence combinée de lésions coronaires fatales et d'infarctus non-fatals diffère selon que l'on traite par un diurétique, la chlortalidone, ou par l'un de trois autres médicaments antihypertenseurs, un inhibiteur calcique (amlodipine), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) [lisinopril], ou un α -bloquant (doxazosine). L'autre composante, qui évalue l'effet hypolipémiant, est un essai ouvert randomisé qui va tenter de déterminer l'effet sur le taux de mortalité, toutes causes confondues, d'une baisse de la cholestérolémie induite par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (la pravastatine) chez 10 000 hommes et femmes âgés de 55 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie modérée (sous-groupe des 42 000 sujets de l'essai dans l'hypertension). Les résultats seront confrontés à ceux d'un groupe de contrôle recevant des "soins classiques".

L'essai sur la composante hypertension tentera de confirmer une première hypothèse selon laquelle l'incidence combinée de lésions coronaires fatales et d'IDM non-fatals (initiaux ou récidives) serait plus faible chez les patients hypertendus randomisés, sous traitement par un inhibiteur calcique, un IEC ou un α -bloquant, que chez ceux traités par un diurétique thiazidique en première intention. Selon une seconde hypothèse, on devrait observer une réduction des événements suivants chez les patients randomisés, traités par un inhibiteur calcique, un IEC ou un α -bloquant, par rapport aux patients traités par un diurétique thiazidique : mortalité toutes causes confondues ; association de lésions coronaires, angioplastie ou angor hospitalisé ; AVC ; association de maladies cardiovasculaires (lésions coronaires, AVC, angioplasties coronaires, angor, insuffisance cardiaque congestive ou artériopathie) ; hypertrophie ventri-

culaire gauche (HVG) confirmée par ECG ; néphropathies (simple augmentation de la créatininémie jusqu'à insuffisance rénale en phase terminale) ; qualité de vie en terme de santé et enfin, principaux coûts des soins de santé. Afin de maximiser la signification statistique de l'essai dans l'hypertension, le nombre de patients recrutés sous traitement diurétique a été 1,7 fois plus important que ceux des trois autres bras de l'essai.

Pour la deuxième composante évaluant l'effet d'un traitement hypolipémiant, l'hypothèse de départ était que la mortalité toutes causes confondues serait plus faible dans le sous-groupe de patients hypertendus randomisés présentant un taux de LDL-cholestérol (lipoprotéines de faible densité) entre 120 et 189 mg/dl (ou de 100 à 129 mg/dl chez les sujets ayant des lésions coronaires connues), sous traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (la pravastatine) associé à un régime alimentaire hypolipémiant [National Cholesterol Education Program (NCEP) Step I diet, USA] que chez ceux, sous traitement classique associé à un régime alimentaire.

Pour remplir les critères d'inclusion dans l'étude ALLHAT, un patient doit être porteur d'une hypertension et d'au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire tel que HVG, diabète non-insulino-dépendant, tabagisme en cours, un taux de HDL-cholestérol (lipoprotéines de haute densité) inférieur à 35 mg/dl, modifications des ondes ST-T traduisant une ischémie visible à l'ECG ou bien au moins une manifestation d'athérosclérose. Cette dernière peut comprendre des antécédents d'IDM ou d'AVC, une angioplastie déjà réalisée ou d'autres manifestations d'athérosclérose. Les patients non traités devaient présenter une hypertension de stade 1 ou 2 (PA de 140 à 180/90 à 110 mm Hg) et les patients traités, une PA \leq 160/100 mm Hg à la première visite et \leq 180/110 mm Hg à la deuxième visite (quand le traitement médicamenteux a pu être partiellement interrompu) afin de satisfaire aux conditions d'inclusion de l'essai. Les patients présentant une hypertension plus sévère ont été exclus car il était très peu probable qu'une monothérapie seule

suffise à contrôler leurs chiffres tensionnels. Les facteurs de risque des patients randomisés dans le bras de l'étude portant sur l'hypertension sont présentés dans le tableau III.^[16]

Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement de première intention par un diurétique (la chlortalidone), un inhibiteur calcique (l'amiodipine) et un IEC (le lisinopril) ou un α -bloquant (la doxazosine) selon les posologies indiquées dans le tableau IV. Les chiffres tensionnels cibles dans les quatre bras de l'étude sont une PAD inférieure à 90mm Hg et une PAS inférieure à 140mm Hg. Si le contrôle de l'hypertension reste insuffisant chez certains patients malgré des doses maximales du médicament de première intention, un certain nombre de médicaments de deuxième ou troisième intention sont disponibles sous forme non-masquée (tableau IV). Le choix de ces derniers est à la discrétion de l'investigateur, mais ils doivent être administrés en association et non à la place du médicament de première intention, sauf en cas de mauvaise tolérance de celui-ci.

Il est prévu une durée moyenne de 6 années de traitement et de suivi des patients inclus dans l'étude ALLHAT. Des procédures d'arrêt précoce du traitement ou d'une partie de l'étude sont prévues si l'un des médicaments de première intention s'avérait être associé à une évolution défavorable.^[2]

Tableau III:

Permission for any future electronic versions must be applied for (i.e. permission granted for one-time electronic use only)

Permission granted by: Julie Lawley, Permissions Department, W.B. Saunders Company

Fax: +1 215 238 8483

3. L'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

Le concept de cette étude est semblable à celui de l'étude ALLHAT. 18 000 patients hypertendus au Royaume-Uni, en Irlande et en Scandinavie, tous présentant un risque élevé, seront randomisés avec un traitement de première intention par l'amiodipine ou l'aténolol et suivis selon la méthodologie PROBE (Prospective Randomised Open-Blinded End-Points).^[6,17] Si un traitement complémentaire s'avérait nécessaire, les sujets du bras amiodipine recevraient également du périndopril et ceux du bras aténolol, du bendofluméthiazide afin de comparer les effets d'un traitement "moderne" avec ceux d'un traitement antihypertenseur classique comprenant un β -bloquant et un diurétique. Si nécessaire, un traitement par doxazosine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) pourra être adjoint en troisième intention.

Cette étude comporte également un bras concernant le traitement hypolipémiant. Les sujets présentant un taux de cholestérol total \leq 6,5 mmol/L (sans limite inférieure) et un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol \leq 4,5, c'est-à-dire des niveaux qui normalement ne seraient pas traités médicalement, seront randomisés pour recevoir un traitement par atorvastatine (10 mg/jour) ou un placebo.

Le principal critère d'inclusion dans l'étude ASCOT est satisfait lorsque le médecin traitant considère que son patient ne présente aucune indication formelle ni contre-indication pour un des médicaments de l'étude.^[3] Le recrutement porte sur des patients des deux sexes, âgés de \geq 40 à $<$ 80 ans avec, chez les sujets hypertendus non traités, une PAS \geq 160mm Hg et/ou une PAD \geq 100mm Hg. Les patients traités doivent présenter une PAS \geq 140mm Hg et une PAD \geq 90mm Hg. Les patients inclus devront également présenter au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : sexe masculin, âge \geq 50 ans, anomalies ECG, HVG, artériopathie périphérique, antécédents d'AVC notamment accident ischémique transitoire survenu au moins 3 mois avant l'inclusion, micro-albuminurie ou protéinurie, tabagisme, rapport

Tableau IV. Traitements antihypertenseurs de première (en aveugle), deuxième et troisième intention (en ouvert) de l'étude ALLHAT^a (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [d'après Davis et al.,^[1] reproduit avec l'autorisation d'Elsevier Science. Copyright 1996 par American Journal of Hypertension Ltd]

| | Dose initiale (mg) | Dose 1 (mg) | Dose 2 (mg) | Dose 3 (mg) |
|--|--------------------|--|--------------------|--------------------|
| Médicament de 1^{ère} intention | | | | |
| Chlortalidone | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 25 |
| Amlodipine | 2,5 | 2,5 | 5 | 10 |
| Lisinopril | 10 | 10 | 20 | 40 |
| Doxazosine | 1 | 2 | 4 | 8 |
| Médicaments de 2^{ème} et 3^{ème} intention | | | | |
| Réserpine | | 0,05 par jour ou 0,1 tous les 2 jours | 0,1 par jour | 0,2 par jour |
| Clonidine (oral) | | 0,1 deux fois/jour | 0,2 deux fois/jour | 0,3 deux fois/jour |
| Aténolol | | 25 par jour | 50 par jour | 100 par jour |
| Hydralazine (3 ^{ème} intention uniquement) | | 25 deux fois/jour | 50 deux fois/jour | 100 deux fois/jour |

a Origine des quatre médicaments de première intention : chlortalidone, Ogden Bioservices, Rockville, MD, Etats-Unis ; amlodipine, Pfizer, New York, Etats-Unis ; lisinopril, Zeneca Pharmaceuticals Group, Wilmington, DE, Etats-Unis ; et doxazosine, Pfizer, New York, Etats-Unis.

cholestérol total/HDL-cholestérol >6. Les niveaux cibles de PAS et PAD chez les patients non-diabétiques sont inférieurs à 140mm Hg et 90mm Hg et chez les sujets diabétiques, inférieurs à 130mm Hg et 80mm Hg. Le suivi moyen sera d'au moins 5 ans ou jusqu'à la survenue des 1150 événements faisant l'objet initial de l'étude. L'étude a débuté en février 1998. L'objectif principal est la survenue d'événements coronaires fatals et d'IDM non-fatals. Un certain nombre d'objectifs secondaires et tertiaires seront également étudiés.

4. L'étude CONVINCE (Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints Trial)

L'étude CONVINCE est un essai clinique randomisé, parallèle, en double-aveugle, d'une durée de 5 ans et incluant 16 600 patients.^[10,11] Cette étude va comparer l'incidence d'IDM fatals ou non-fatals, d'AVC fatals ou non-fatals et de décès par causes cardiovasculaires survenant sous deux types de traitement antihypertenseur. Le premier bras de l'étude porte sur le vérapamil à libération prolongée dont l'essentiel de l'effet antihypertenseur est observé 6 à 12 heures après l'administration. L'autre bras de l'étude repose sur un traitement classique et débute avec l'hydrochlorothiazide ou l'aténolol, l'un des deux médicaments étant présélectionné par l'investigateur

pour chaque patient avant la phase de randomisation. L'objectif secondaire est de comparer (séparation), selon chaque traitement, les différents critères d'évaluation, mortalité toutes causes confondues, décès ou hospitalisations pour causes cardiovasculaires, efficacité antihypertensive par rapport aux chiffres tensionnels cibles, événements survenant entre 6 heures et midi, arrêt des traitements en aveugle, cancer, et hospitalisations pour cause d'hémorragie.

Pourront être inclus les sujets hypertendus âgés d'au moins 55 ans et présentant un deuxième facteur de risque cardiovasculaire reconnu. Le traitement initial comprendra le vérapamil à libération prolongée (180mg par jour) et l'hydrochlorothiazide (12,5mg par jour) ou l'aténolol (50mg par jour). Les doses initiales seront doublées si la PAS n'atteint pas un niveau inférieur à 140mm Hg et la PAD, un niveau inférieur à 90mm Hg. Si la PA n'est pas contrôlée par des doses plus élevées du traitement initial, l'hydrochlorothiazide sera associé au vérapamil ou, dans le groupe contrôle, le traitement classique non retenu au départ sera mis en route. L'administration d'un IEC est recommandée (pratiquement tout antihypertenseur sera autorisé en traitement ouvert) comme traitement de troisième intention chez les patients dont la PA n'est pas suffisamment contrôlée ou qui présentent une contre-indication à l'un des deux médicaments classiques. L'inclusion a débuté au

cours du troisième trimestre de 1996 et le suivi devrait se terminer au cours du troisième trimestre 2002.

Pendant la première année de la période d'inclusion de l'étude CONVINCE, 6482 patients ont été randomisés.^[3,10] 45% étaient âgés de 60 à 69 ans, 55% sont de sexe féminin. 87% étaient sous traitement antihypertenseur au moment de l'inclusion. Le deuxième facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment observé a été l'obésité (48% des sujets) avec une surcharge pondérale de 25% ou plus, suivi d'une dyslipidémie chez 34% des sujets, une maladie cardiovasculaire connue chez 21%, tabagisme chez 21%, diabète de type 2 chez 20%, HVG confirmée par échocardiogramme ou électrocardiogramme chez 12%, antécédents d'IDM chez 9%, souffle vasculaire (6%), antécédents d'AVC (5%) et antécédents d'accidents ischémiques transitoires ayant nécessité une hospitalisation (2%). Parmi les 6 482 patients, 51% présentaient plus d'un seul facteur de risque.

5. L'étude INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

L'essai INSIGHT est une étude prospective réalisée en double-aveugle comparant l'efficacité d'un inhibiteur calcique, la nifédipine, sous forme de comprimé osmotique à libération prolongée (GITS) avec celle de l'association d'un diurétique à épargne potassique, (hydrochlorothiazide 25mg) et d'amiloride 2,5mg dans la prévention de l'IDM et des AVC chez les patients présentant un risque élevé de complications liées à l'hypertension.^[18] Les participants sont tous âgés de plus de 55 ans et présentent au moins un facteur de risque cardiovasculaire en plus de l'hypertension. Les événements principaux évalués par l'essai sont la survenue d'AVC, d'IDM, d'insuffisance cardiaque et de mort subite. Les objectifs secondaires évaluent la mortalité toutes causes confondues et la mortalité cérébrovasculaire et cardiovasculaire. L'étude INSIGHT devait se terminer en mai 1999 et à ce jour, aucune donnée n'a été divulguée quant aux objectifs principaux. Lors

d'une première évaluation de l'efficacité du traitement au terme d'une année de suivi, il s'est avéré que 69% des patients avaient une PA $\leq 140/90$ et près de 70% des patients randomisés sous traitement ne recevaient que le premier médicament. L'étude INSIGHT devrait fournir une évaluation précise de l'efficacité de la nifédipine à libération prolongée dans la réduction de la morbidité hypertensive lorsqu'elle est utilisée en traitement de première intention. Du fait de cette efficacité de la nifédipine en traitement de première intention, les résultats ne devraient pas se trouver biaisés par l'addition de multiples agents antihypertenseurs ayant des effets divers sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

6. L'étude NORDIL (Nordic Diltiazem Study)

Il s'agit d'une étude d'intervention selon la méthodologie PROBE c'est-à-dire randomisée, en ouvert, sur groupes parallèles et évaluation en aveugle des événements. Cette étude est en cours en Norvège et en Suède depuis 1992.^[3,12,17] Elle est conçue de façon à évaluer l'efficacité potentielle du diltiazem en terme de prévention et ce, par rapport à un traitement antihypertenseur classique. Les objectifs primaires sont la mortalité cardiovasculaire (IDM fatals, AVC fatals, morts subites et autres troubles cardiovasculaires fatals) et la morbidité cardiovasculaire (IDM non-fatals et AVC non-fatals). Les objectifs secondaires sont la mortalité totale, survenue ou aggravation d'une maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, accident ischémique transitoire, survenue d'un diabète et insuffisance rénale. Les sujets, hommes et femmes, âgés de 50 à 69 ans et présentant une hypertension essentielle, sont randomisés, avec un traitement initial d'une dose de 180 à 360mg de diltiazem par jour ou avec un traitement classique par diurétiques ou β -bloquants. Les traitements adjutants dans le groupe à traitement classique excluent tous types d'inhibiteurs calciques.

Au moment de la randomisation, la PAD en position couchée doit être ≥ 100 mm Hg à deux visites

Tableau V. Effet de l'amiodipine sur les événements cardiovasculaires et les interventions dans l'étude PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [d'après Byington et al.,^[19] reproduit avec l'autorisation du Journal of the American College of Cardiology)

| | Nombre de patients présentant un événement | | DS | IC 95% | p |
|---|--|---------|------|-----------|-------|
| | amiodipine | placebo | | | |
| Décès toutes causes confondues | 6 | 8 | 0,74 | 0,26-2,12 | NS |
| IDM fatal ou non | 19 | 20 | 0,94 | 0,50-1,76 | NS |
| Événement cardiovasculaire majeur | 23 | 28 | 0,82 | 0,47-1,42 | NS |
| Angor confirmé | 60 | 85 | 0,67 | 0,48-0,93 | 0,01 |
| Intervention majeure | 52 | 88 | 0,55 | 0,39-0,77 | 0,001 |
| Tout événement ou intervention majeurs ou confirmés | 87 | 117 | 0,70 | 0,53-0,92 | 0,01 |

DS = déviation standard ; IC = intervalle de confiance ; IDM = infarctus du myocarde.

séparées d'au moins une semaine, chez les patients n'ayant aucun traitement antihypertenseur en cours mais qui ont déjà suivi ce type de traitement par le passé. Ces patients doivent présenter au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire tel que diabète, hypercholestérolémie, tabagisme ou HVG. Chez les sujets n'ayant jamais suivi un traitement antihypertenseur et sans autre facteur de risque cardiovasculaire, la PAD en position couchée au moment de l'inclusion doit être $\geq 110\text{mm Hg}$ confirmée à deux visites séparées d'au moins une semaine ou $\geq 100\text{mm Hg}$ confirmée à 3 visites sur une période de 3 mois. La PAD cible est $\leq 90\text{mm Hg}$ avec une baisse d'au moins 10% par rapport au niveau de départ. Au total, 12 000 patients seront inclus dans cette étude, recrutés à partir d'environ 500 centres de soins primaires ou services hospitaliers spécialisés en hypertension. Le suivi moyen sera de 5 ans.

7. L'étude PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)

L'étude PREVENT est un essai clinique randomisé en double-aveugle contre placebo portant sur 825 patients dans 16 centres aux Etats-Unis et au Canada. Tous les participants présentaient des lésions coronaires confirmées préalablement par angiographie.^[5,19] L'hypothèse initiale de cette étude visait à confirmer que la progression de l'athérome coronaire à un stade précoce, évaluée par coronarographie quantitative, pouvait être diminuée par l'amiodipine. Un deuxième objectif était l'évaluation sur une période de 3 ans de

l'effet de l'amiodipine sur la survenue d'événements et d'interventions cardiovasculaires. Les événements cardiovasculaires majeurs concernés ont été précisés dès le départ : IDM, AVC et tout événement vasculaire à issue fatale. Les procédures d'intervention comprenaient notamment, pontage coronaire, stents, et angioplastie. Si pour le critère principal de l'étude (l'athérome coronaire), les résultats sont négatifs pour le moment, la progression de l'athérome carotidien est cependant ralentie. Pour le critère secondaire, les résultats montrent (tableau V) que l'amiodipine a été associée à des réductions significatives de la survenue d'angor, d'interventions majeures et de l'objectif combiné de tout événement ou intervention, majeurs et documentés. Les investigateurs ont conclu que la réduction du nombre de cas d'angor et d'interventions vasculaires majeures attribuables à l'amiodipine pourrait se traduire par une diminution des dépenses de santé.

8. L'étude AASK (African-American Study of Kidney Disease)

Cette étude évalue actuellement les effets de différentes modalités de traitement par l'amiodipine sur la progression de la néphropathie chez les afro-américains hypertendus présentant une insuffisance rénale au moment de l'inclusion.^[3,4,20] Les médicaments servant de comparaison dans cette étude en double-aveugle sont le ramipril et le métaproterolol. L'étude porte sur un échantillon de 1151 sujets. L'objectif principal est d'étudier le développement d'une insuffisance rénale, et le suivi sera d'environ 7 ans.

L'étude pilote AASK a été le premier essai clinique randomisé et multicentrique dans le domaine de la néphropathie et l'hypertension chez les afro-américains.^[20] Elle vise à établir la faisabilité d'un essai clinique multicentrique à long terme par une méthodologie évaluant trois traitements antihypertenseurs (un inhibiteur calcique, l'amlopipine, un IEC, l'éNALAPRIL et un β-bloquant, l'aténolol) et 2 niveaux différents de contrôle de la PA avec une PA moyenne (102 à 107mm Hg par rapport à < 92mm Hg). Le furosémide, la doxazosine, la clonidine, l'hydralazine et le minoxidil ont servi, de manière séquentielle, de traitements adjutants jusqu'à obtention de la PA moyenne recherchée. Parmi les objectifs de l'étude pilote AASK figurent l'évaluation des techniques de recrutement, l'observance aux traitements antihypertenseurs prescrits, la capacité des traitements antihypertenseurs à atteindre les chiffres tensionnels cibles, le taux de participation aux consultations et aux interventions prévues en clinique et la variabilité dans les mesures du taux de filtration glomérulaire. Les investigateurs se sont également fixés un objectif supplémentaire : obtenir des données concernant des biopsies rénales pour au moins 75% des participants à l'étude randomisée. Les investigateurs d'AASK ont reconnu que la plupart des participants à l'essai principal nécessiteraient une plurithérapie antihypertensive comprenant un diurétique afin de contrôler l'hypertension et surtout pour atteindre le niveau cible le plus bas de la PA moyenne. Ainsi, l'objectif de l'étude dans son ensemble est une évaluation globale de différents types de traitements antihypertenseurs à partir des médicaments randomisés et non une évaluation spécifique de l'efficacité de chaque agent.

9. Conclusion

Les essais portant sur les conséquences de la maladie hypertensive ont montré que le traitement au long cours par les inhibiteurs calciques à durée d'action moyenne ou prolongée permettait de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral, d'accidents coronariens et la survenue d'événe-

ments cardiovasculaires mortels ou non-fataux et ce, sans augmenter le risque de morbidité non-cardiovasculaire telle que cancer ou hémorragies. La plupart de ces essais ont comparé les inhibiteurs calciques, utilisés comme traitement antihypertenseur de première intention, avec un placebo. Plusieurs questions importantes restent cependant sans réponses et font actuellement l'objet d'études en cours ou prévues. Ces études devraient permettre de répondre aux interrogations suivantes : les inhibiteurs calciques, sont-ils plus efficaces dans la prévention des maladies et événements cardiovasculaires que les antihypertenseurs classiques (diurétiques et β-bloquants) et/ou les nouveaux IEC de l'angiotensine, les antagonistes de l'angiotensine II ou les α-bloquants? En plus de leurs effets antihypertensifs, les inhibiteurs calciques, exercent-ils un effet bénéfique spécifique dans certains sous-groupes de patients hypertendus? Quel doit être le niveau cible de la PA dans certaines populations de patients ? Parmi les médicaments antihypertenseurs, certains, y compris les inhibiteurs calciques, ont-ils une indication spécifique dans certaines populations, à savoir, le sujet très âgé (>80 ans), le sujet normotendu présentant un risque cardiovasculaire élevé, le sujet diabétique de type 2, le patient présentant une hypertension de stade 1 ou le patient hypertendu d'origine afro-américaine?

Les études actuellement en cours se focalisent sur deux objectifs principaux à savoir soit une comparaison de l'efficacité des inhibiteurs calciques avec celle des autres antihypertenseurs utilisés dans des populations spécifiques notamment dans l'AVC, la néphropathie diabétique et les accidents coronariens, soit une évaluation de la protection des organes cibles qu'offrent les différentes classes de médicaments antihypertenseurs. Ces essais cliniques contrôlés de grande envergure et réalisés sur le long terme servent à montrer les bénéfices et les risques en matière de conséquences cardiovasculaires associés à une réduction de la PA avec différentes classes de médicaments antihypertenseurs et en particulier, chez les patients présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire.

Les essais cliniques actuellement en cours à travers le monde et impliquant plus de 180 000 patients se consacrent à ces questions. N'étant limités par aucun risque de biais dû au traitement, les résultats de ces essais randomisés sont attendus car ils permettront d'apaiser les controverses soulevées par les petites études non-contrôlées concernant à la fois les effets bénéfiques et les effets adverses des différentes classes d'antihypertenseurs sur les conséquences cardiovasculaires. A ce jour, aucune des études en cours n'a permis de confirmer de tels inconvénients. Une période de suivi de trois à cinq ans sera nécessaire afin d'établir avec certitude les éventuelles différences significatives en matière de conséquences cardiovasculaires des différents traitements étudiés par ces essais cliniques complexes.

Références

1. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-60
2. Proschan M, Davis B, Cutler JA, et al. ALLHAT and calcium channel blockers. ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1997; 10: 142-3
3. Staessen JA, Wang JG. Characteristics of published, ongoing, and planned outcome trials in hypertension. In: Oparil S, Weber M, editors. *Hypertension*. Ch. 35. Philadelphia: WB Saunders, 2000
4. Jamerson K. The effect of blood pressure reduction on end-stage renal disease. *Am J Hypertens* 1996; 9 (8): 60S-4
5. Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997; 80 (8): 1087-90
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al., on behalf of the ASCOT Steering Committee. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) [abstract]. *J Hypertens* 1998; 16: S212
7. Amery A, Birkenhager W, Bulpitt CJ, et al. Syst-Eur. A multi-centre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging (Milano)* 1991; 3 (3): 287-302
8. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681-91
10. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Baseline characteristics of the first 6482 patients enrolled in the CONVINCE study [abstract]. *Am J Hypertens* 1998; 11: 74A
11. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Rationale and design for the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) Trial. *Control Clin Trials* 1998; 19 (4): 370-90
12. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL). A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993; 2 (4): 312-21
13. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8 (5): 393-405
14. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64
15. Nwachukwu CE, Cutler JA, Payne GH, et al. Regional differences in attainment of goal blood pressure (BP) among treated hypertensive patients in the United States [abstract]. *J Hypertens* 1996; 16 Suppl. 2: S22
16. Papademetriou V. The antihypertensive and lipid-lowering to prevent heart attack trial. In: Oparil S, Weber M, editors. *Hypertension*. Ch. 36. Philadelphia: WB Saunders, 2000
17. Hansson L, Hedner T, Dahlof B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) Study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point*. *Blood Press* 1992; 1: 113-9
18. Brown MJ, Casting PW, de Lieu PW, et al. Study population and treatment in the international nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *J Hypertens* 1998; 16: 2113-6
19. Byington RP, Chen J, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 314A
20. Wright Jr JT, Kusek JW, Toto RD, et al. Design and baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996; 17 (4 Suppl.): 3S-16

Correspondance et offprints: Suzanne Oparil, 1034 Zeigler Research Building, 703 South 19th Street, Birmingham, AL 35294-0007, USA.

E-mail : soparil@uab.edu