

Est-ce que le diltiazem est aussi efficace que les diurétiques et les β -bloqueurs dans la prévention des maladies et de la mortalité cardiovasculaires?

Marie-Pierre Rousseau, étudiante en pharmacie

Ema Ferreira, Pharm. D., pharmacienne, CHU Mère-enfant Sainte-Justine, Université de Montréal

Résumé de l'étude

Titre - Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet 2000; 356: 359-65.

Auteurs - Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. (NORDIL)

Commanditaires - Pharmacia

Cadre de l'étude - Mille trente-deux (1 032) centres de santé en Norvège et en Suède (7 108 patients suédois et 3 733 patients norvégiens).

Le recrutement a débuté le 9 octobre 1992 et s'est terminé le 31 octobre 1999.

Devis - Étude multicentrique à répartition aléatoire, non à l'insu des patients ni des investigateurs, contrôlée avec deux autres traitements (diurétiques et β -bloqueurs). Cependant, l'évaluation des événements primaires et secondaires était effectuée à l'aveugle, par un comité ignorant le traitement assigné et la pression artérielle des individus rapportant l'événement.

Patients - Cette étude incluait des patients ayant une pression diastolique de 100 mm Hg ou plus à deux occasions, âgés entre 50 et 74 ans et non traités préalablement. Les patients préalablement traités pouvaient être inclus s'ils présentaient une pression diastolique de 100 mm Hg ou plus lors de deux visites consécutives (séparées d'au moins une semaine) pendant une période où ils ne recevaient aucun traitement antihypertenseur.

Un centre de l'étude comprenant 35 patients a été exclu de l'étude à cause des doutes portés sur la qualité des données.

Intervention

Les patients recevaient le diltiazem (entre 180 et 360 mg par jour) ou un traitement antihypertenseur conventionnel avec un diurétique, un β -bloqueur ou les deux. Tous les patients pouvaient recevoir un traitement additionnel pour diminuer la pression diastolique sous 90 mm Hg. Initialement, les patients traités avec le diltiazem recevaient une formulation à courte action. Après 1997, on administrait la formulation prolongée. En plus du diltiazem, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IECA) pouvait être ajouté en second traitement pour diminuer la pression diastolique sous 90 mm Hg et on pouvait

ajouter comme troisième traitement, un diurétique ou un β -bloqueur. Ensuite, n'importe quel autre antihypertenseur pouvait être ajouté. Dans le groupe recevant un diurétique et un β -bloqueur, le second traitement était la combinaison des deux agents et le troisième traitement était un IECA ou un β -bloqueur. Ensuite, n'importe quel antihypertenseur pouvait être ajouté sauf un bloqueur des canaux calciques (BCC).

La durée moyenne de suivi des patients était de 4,5 années.

Points évalués

La pression artérielle était évaluée chez tous les patients. De plus, on considérait les accidents vasculaires cérébraux (AVC) fatals ou non fatals, les infarctus du myocarde fatals ou non fatals et les autres mortalités cardiovasculaires comme des événements primaires. Les événements secondaires combinaient les AVC fatals et non fatals, et les infarctus du myocarde fatals et non fatals. Les effets indésirables reliés à chaque traitement étaient également évalués.

Résultats

Chez les patients participant à l'étude pendant au moins 24 mois, la diminution moyenne de la pression systolique et diastolique était de 20,3/18,7 mm Hg dans le groupe diltiazem et de 23,3/18,7 mm Hg dans le groupe diurétique et β -bloqueur ($p < 0,001$).

La proportion de patients ayant subi un événement primaire était semblable dans les deux groupes ($p = 0,97$) (Tableau I). Cependant, le diltiazem semble plus efficace pour diminuer l'incidence d'AVC fatals et non fatals ($p = 0,04$). La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative pour les infarctus du myocarde fatals et non fatals ($p = 0,17$). Quant aux effets indésirables, on retrouve plus de maux de tête dans le groupe diltiazem ($p < 0,001$), mais plus de fatigue ($p < 0,001$), de dyspnée ($p = 0,006$) et d'impuissance ($p < 0,001$) dans le groupe diurétique et β -bloqueur. Les autres effets indésirables rencontrés étaient similaires dans les deux groupes.

Il n'y a pas de différence significative parmi les autres points de l'étude incluant 727 patients souffrant de diabète de type 2.

Conclusion

Le diltiazem est aussi efficace que les diurétiques, les β -bloqueurs ou les deux agents associés pour prévenir les événements primaires combinés incluant les AVC, les infarctus du myocarde et la mortalité.

Tableau I : Résultats principaux

	Diurétiques/ β-bloqueurs (n= 5 471)	Diltiazem (n=5 410)	RR (IC 95 %)	RRR	RAR	NPT	p
Événement primaire	400 (7,3 %)	403 (7,4 %)	1,00 (0,87-1,15)	1,3 %			0,97
AVC	196 (3,6 %)	159 (2,9 %)	0,80 (0,65-0,99)	19 %	0,7 %	143	0,04*
IM	157 (2,9 %)	183 (3,3 %)	1,16 (0,94-1,44)	13,8 %			0,17
Mortalité	228 (4,0 %)	231 (4,2 %)	1,00 (0,83-1,20)	5 %			0,99

RR = risque relatif RRR = réduction relative du risque; RAR = réduction absolue du risque; IC = intervalle de confiance; NPT = nombre de patients à traiter * p<0,05 (résultat statistiquement significatif)

Tableau II: Effets indésirables

Effets indésirables	% patients		RRR	RAR	NPT	P*
	Groupe diurétiques β-bloqueurs	Diltiazem				
maux de tête	5,7 %	8,5 %	-49,1 %	-2,8 %	36	<0,001
fatigue	6,5 %	4,4 %	32,3 %	2,1 %	48	<0,001
dyspnée	3,9 %	2,9 %	25,6 %	1,0 %	100	=0,006
impuissance	3,7 %	2,3 %	37,8 %	1,4 %	72	<0,001

RRR = réduction relative du risque; RAR = réduction absolue du risque; IC = intervalle de confiance; NPT = nombre de patients à traiter

* p<0,05 (résultat statistiquement significatif)

Discussion et conclusion

Une étude de grande envergure a démontré que les BCC étaient plus efficaces que les diurétiques et les β-bloqueurs pour diminuer la pression artérielle et traiter l'hypertrophie ventriculaire gauche (1). En se basant sur les résultats de cette étude, les auteurs de cette publication ont émis l'hypothèse que les BCC sont au moins aussi efficaces que les diurétiques et les β-bloqueurs pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

Cette étude nous démontre que le diltiazem est équivalent aux diurétiques et aux β-bloqueurs pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires pendant une période moyenne de 4,5 années. L'utilisation du diltiazem, d'un diurétique ou d'un β-bloqueur permettrait de réduire la mortalité et la morbidité de la même façon. Comme il est démontré dans le Tableau II, certains effets indésirables sont plus fréquents avec l'un ou l'autre des traitements; il importe donc de bien cibler nos patients afin de leur éviter ces inconvénients.

Les résultats de cette étude nous semblent peu valides, puisque le devis est inadéquat. En effet, il aurait été préférable d'utiliser un devis à double insu pour éviter les biais. Or, dans cette étude, les patients et le médecin connaissaient le traite-

ment administré. Par conséquent, l'opinion du patient sur la valeur de son traitement pouvait influencer les résultats de l'étude, malgré la présence d'un comité à l'aveugle pour évaluer les résultats. L'assignation aléatoire, les critères diagnostiques standardisés, la définition d'hypertension précise et l'évaluation centralisée des résultats sont les points positifs de cette étude.

L'utilisation de plusieurs agents anti-hypertenseurs dans chacun des groupes pose un certain problème, puisque cela aurait pu fausser l'effet du diltiazem. En effet, certains patients traités avec le diltiazem pouvaient recevoir en plus un β-bloqueur ou un diurétique. Il est possible que l'effet observé sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire résulte de la combinaison d'agents et non de chaque traitement seul. Il aurait été souhaitable de comparer chaque traitement administré seul pour éviter ces présomptions et pour déterminer le risque d'événements cardiovasculaires associés à chaque agent.

L'effet du diltiazem sur le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde et la mortalité demeure indéfini. Des études supplémentaires semblent être nécessaires pour répondre à cette question.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI, les investigateurs devaient joindre le centre <i>Clinical Data Care</i> pour obtenir un numéro de répartition aléatoire et l'assignation au traitement.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	NON, 52 patients (0,5 %) ont été perdus dans le suivi, mais on a pu compléter l'information sur les événements fatals chez 31 de ces patients. Or, l'inclusion de ces patients n'affecterait probablement pas les conclusions de l'étude, car il s'agit d'une très faible proportion de patients.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI, ils mentionnent l'analyse des résultats par intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à «l'insu» des patients, des médecins et du personnel impliqués?	NON, les auteurs de l'étude ont utilisé la méthode PROBE, donc non à l'insu des patients ni du personnel impliqué. Cependant, l'évaluation des résultats de l'étude était effectuée à l'aveugle.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche?	NON mentionné

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	En analysant le Tableau I, nous constatons que le seul résultat statistiquement significatif est la diminution des AVC. En fait, il faudrait traiter 143 patients avec le diltiazem pendant 4,5 années pour prévenir un AVC de plus par rapport aux autres anti-hypertenseurs. Par ailleurs, bien que le nombre de patients à traiter pour voir l'apparition de l'un des quatre effets indésirables mentionnés au Tableau II, soit faible, ces effets sont mineurs.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance calculés dans l'étude pour le risque relatif de chaque événement étaient fixés à 95 % et sont tous étroits (Tableau I). Le risque relatif d'AVC varie entre 0,65 et 0,99; ce résultat s'approche de 1 (pas de différence).

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Il y a peu de critères d'exclusion, ce qui augmente la possibilité de généralisation à tous les patients hypertendus.
Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?	La mortalité par AVC et IM sont les deux plus importants paramètres à considérer, ainsi que la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	Les résultats de cette étude ne permettent pas d'affirmer que le diltiazem est supérieur aux β -bloqueurs et aux diurétiques dans la prévention des maladies et de la mortalité cardiovasculaire.

Référence

1. Materson BJ, Reda J, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men - a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours PHM 6504 - Soins pharmaceutiques en gériatrie (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal)