



Sujets d'examens de médecine

CSCT 2013-2014

Annales de l'Université Lyon 1

Faculté de médecine Lyon Est

**Année universitaire
2013-2014**

**Université Lyon 1
Faculté de médecine
Lyon est**

CSCT

1ère session

Dossier clinique n° 1
(Pr Jean-Louis TERRA)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2013-2014
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Un homme de 38 ans vous consulte pour un tableau clinique associant fatigue matinale, réveils précoces, perte d'intérêt et des difficultés à se concentrer pour son travail. Il dit que son épouse cherche à l'aider mais lui en demande trop. Ne supportant plus cette situation, il a décidé ce matin de venir vous voir sans délai. Car son trouble dure depuis plus de 15 jours, vous posez le diagnostic d'épisode dépressif majeur.

Question 1

Sur ces seuls éléments, quelle est votre conduite thérapeutique pharmacologique ?

Question 2

Quelle est votre conduite thérapeutique non pharmacologique ?

A la deuxième consultation, le patient vous explique qu'il a dû arrêter le traitement en proie à de l'agitation, des frissons, des nausées et une diarrhée.

Question 3

Quelle est votre hypothèse ?

Question 4

Quel changement thérapeutique proposez-vous ?

Une semaine après, le patient revient totalement guéri selon ses propos intarissables. Son épouse qui l'accompagne vous fait des signes comme quoi la vie est devenue intenable. Il est constamment agité, il ne dort plus, a changé tous les meubles de place. Il veut vendre l'appartement, dont il est seul propriétaire, pour acheter plus grand avec une meilleure exposition au soleil. Il ne s'est jamais senti aussi bien et affirme que son entourage devrait prendre le même traitement. Il les trouve tristes ne faisant que lui mettre des bâtons dans les roues. Son épouse vous confie qu'elle fera tout le nécessaire pour qu'il se soigne.

Question 5

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

Question 6

Quelles mesures thérapeutiques envisagez-vous pour les heures à venir ?

Question 7

Quelle mesure doit être mise en place pour le protéger de ses décisions soudaines ?

Question 8

Quelle révision diagnostique opérez-vous ?

L'épisode est en voie de résolution. En raison d'antécédents familiaux de suicide, vous optez pour le lithium qui est le plus efficace en termes de prévention des rechutes et de prévention du suicide.

Question 9

Quel est votre bilan pré thérapeutique ?

Question 10

Quels sont les effets indésirables précoces que vous signalez à votre patient ?

Le patient a pris quelques kilos. Vous lui trouvez une hypertension à 150/100 mm Hg. Il est prêt à faire un régime strict.

Question 11

Quel conseil lui donnez-vous en priorité en lien avec le traitement ? Pour quelle raison ? Par quel mécanisme ?

Dossier clinique n° 2
(Pr Nicolas GIRARD)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2013-2014
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Vous recevez aux urgences de l'hôpital un homme de 63 ans, pour une dyspnée aigue. Il a pour antécédents médicaux un infarctus myocardique en 2005, une hypertension artérielle, et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Il est porteur d'une prothèse totale du genou droit. Son poids est de 91 kg pour 175 cm. Il est fumeur depuis l'âge de 15 ans, et consomme 30 cigarettes par jour. Il exerce la profession de commercial.

Le patient prend un traitement de clopidogrel (Plavix®) 75 mg le matin et ramipril (Triatec®) 0,50 mg matin et soir.

A l'examen, le patient a une fréquence respiratoire à 32/min, une fréquence cardiaque à 130/min, une SpO2 à 85% en air, une tension artérielle à 190/95 mmHg, et la température est à 38°C. L'auscultation montre des crépitations dans la base droite. Il existe des oedèmes des membres inférieurs, une turgescence jugulaire. Les lèvres sont bleutées. Le patient est en sueurs.

1. Quels signes de gravité cardio-respiratoires identifiez-vous chez ce patient ?
2. Quels autres signes de gravité recherchez-vous à l'examen ?
3. Quel est le premier geste thérapeutique à proposer dans l'immédiat, avec quel objectif thérapeutique ?
4. Quelles sont vos deux principales hypothèses diagnostiques ? Citez trois éléments cliniques discriminants en faveur de chacune de ces hypothèses ?
5. Quels sont les trois examens utiles à visée diagnostique ? Qu'en attendez-vous dans ce contexte, en faveur de l'une ou l'autre de vos hypothèses diagnostiques ?

A distance de l'épisode, vous revoyez le patient en consultation. Une exploration fonctionnelle respiratoire est réalisée.

SPIROMÉTRIE			Observé	Théorique	Obs./Théo
Capacité vitale	litre	CV	5.19	5.47	94.90
Capacité inspiratoire	litre	CI		4.16	
Volume expiratoire maximum sec	litre	VEMS	2.45	4.22	58.06
Rapport de Tiffeneau	%	VEMS/CV	47.20	78.93	59.80
TESTS PHARMACODYNAMIQUES			Observé	Théorique	Obs./Théo
BRONCHONSTRICTEUR POSITIF OU NÉGATIF :					
Après bronchodilatateur : VEMS	litre	VEMS	2.51	4.22	59.48
Après bronchodilatateur : VEMS/CV	%	VEMS/CV		78.93	
% d'amélioration du VEMS	%	%	2.45		

Broncoconstricteur		BC			
VOLUME RÉSIDUEL			Observé	Théorique	Obs./Théo
DILUTION D'HÉLIUM :					
Capacité résiduelle fonctionnelle	litre	CRF	4.07	3.70	110.01
Volume résiduel	litre	VR	2.20	2.23	98.58
Capacité pulmonaire totale	litre	CPT	8.39	7.86	124.00
Volume résiduel/capacité totale	%	VR/CT	29.77	31.90	93.32
DIFFUSION			Observé/Théorique, %		
Capacité de transfert du CO	%	DLco			61.53
Coefficient de transfert du CO	%	Kco			62.23

6. Interprétez les données para-cliniques. Quel est votre diagnostic ?

7. Quels sont les éléments de votre prise en charge respiratoire au long cours ?

Epreuve de LCA
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2013-2014
DCEM4 – UFR Lyon-Est

Prévention des accidents cardiovasculaires grâce à un schéma antihypertenseur Amlodipine plus ou moins Perindopril vs Atenolol plus ou moins Bendrofluméthiazide, dans l'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : étude multicentrique randomisée comparative.

Proposez un résumé structuré de 250 mots maximum

- Question 1. L'étude a-t-elle été réalisée en double aveugle ? Commentez.
- Question 2. Le nombre de sujets à inclure a-t-il été calculé. Si oui, sur quelles hypothèses ?
- Question 3. Qu'est-ce qui selon vous a justifié le fait que les auteurs ont mesuré plusieurs fois la pression artérielle et prennent la moyenne des deux dernières mesures ?
- Question 4. Pour le critère de jugement principal, les auteurs ont choisi un critère composite. Cela vous semble-t-il pertinent ? Pourquoi ?
- Question 5. Quels enseignements pouvez-vous tirer des résultats présentés dans la figure 2 ?
- Question 6. En considérant le tableau 2, que concluez-vous sur l'efficacité de la randomisation ?
- Question 7. Les résultats obtenus ne permettent pas de conclure que le traitement à base d'Amlodipine est plus efficace que celui à base d'Aténolol sur le critère principal. Quels sont les éléments dans la figure 4 qui permettent de le dire ?
- Question 8. Comment les auteurs justifient-ils l'absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal ?
- Question 9. L'analyse statistique a-t-elle été effectuée en intention de traiter ? Justifiez.
- Question 10. D'un point de vue formel, l'étude ASCOT-BPLA est-elle concluante ? Argumentez succinctement.

Prévention des accidents cardiovasculaires grâce à un schéma antihypertenseur amlodipine plus ou moins perindopril *versus* aténolol plus ou moins bendrofluméthiazide, dans l'étude *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)* : étude multicentrique randomisée contrôlée

Introduction

L'hypertension est la principale cause évitable de décès prématurés dans les pays développés¹, et les bénéfices des médicaments antihypertenseurs pour la prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires sont reconnus². Bien que les conclusions d'une méta-analyse précédente³ des résultats de 17 essais sur l'hypertension, qui utilisaient tous des traitements standard avec un diurétique ou un β -bloquant ou avec les deux agents, aient indiqué que la baisse de la pression artérielle était associée à une diminution significative des événements coronaires, le bénéfice observé a été moindre que ce qui était attendu à partir des données observationnelles prospectives. De plus, aucun des essais n'a montré de réduction significative des événements coronaires. Il a été évoqué l'idée³ que des

agents antihypertenseurs plus récents, tels que les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), pourraient être plus efficaces que les traitements fondés sur les diurétiques ou les β -bloquants. Cependant, il n'existait que peu de données sur les effets relatifs des nouveaux antihypertenseurs, comparativement aux options thérapeutiques standard, notamment dans les schémas thérapeutiques d'associations spécifiques³.

La question de savoir quel antihypertenseur doit être utilisé en traitement de première intention fait l'objet de débats depuis presque 20 ans. Cependant, pour atteindre les pressions artérielles cibles préconisées dans les recommandations nationales et internationales⁴⁻⁷, il faut utiliser pour la plupart des patients deux agents antihypertenseurs ou plus⁸. En outre, les recommandations européennes⁴ et américaines⁵ préconisent de débiter avec un traitement

	Traitement à base d'un inhibiteur calcique	Traitement à base d'un β -bloquant
Étape 1	Amlodipine 5 mg	Aténolol 50 mg
Étape 2	Amlodipine 10 mg	Aténolol 100 mg
Étape 3	Amlodipine 10 mg + perindopril 4 mg	Aténolol 100 mg + bendrofluméthiazide 1,25 mg + potassium
Étape 4	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2×4 mg)	Aténolol 100 mg + bendrofluméthiazide 2,5 mg + potassium
Étape 5	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2×4 mg) + doxazosine à libération prolongée 4 mg	Aténolol 100 mg + bendrofluméthiazide 2,5 mg + potassium + doxazosine à libération prolongée 4 mg
Étape 6	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2×4 mg) + doxazosine à libération prolongée 8 mg	Aténolol 100 mg + bendrofluméthiazide 2,5 mg + potassium + doxazosine à libération prolongée 8 mg

Les autres traitements utilisés pour atteindre les objectifs de pression artérielle sont indiqués sur : <http://www.ascotstudy.org>.
Tous les médicaments étaient administrés par voie orale.

Tableau 1. Algorithmes thérapeutiques.

associé, bien qu'à ce jour il n'existe que des données limitées d'essais d'associations optimales en termes de morbidité et mortalité. Cette absence de données d'études a conduit à différentes recommandations⁴⁻⁷ concernant les associations d'agents antihypertenseurs.

L'association la plus courante d'antihypertenseurs utilisée dans le monde entier lorsque cette étude a débuté était un β -bloquant plus un diurétique^{9,10}, et les médicaments de ces classes les plus souvent utilisés étaient l'aténolol et les thiazides, respectivement. Par conséquent, nous avons choisi l'aténolol et le bendrofluméthiazide avec du potassium comme médicaments comparateurs pour l'étude ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*). L'insuffisance d'effets bénéfiques sur les événements coronaires du traitement avec des β -bloquants ou des diurétiques (souvent imputée à leurs effets métaboliques indésirables) a fait de la comparaison de l'aténolol et d'un thiazide avec une association totalement nou-

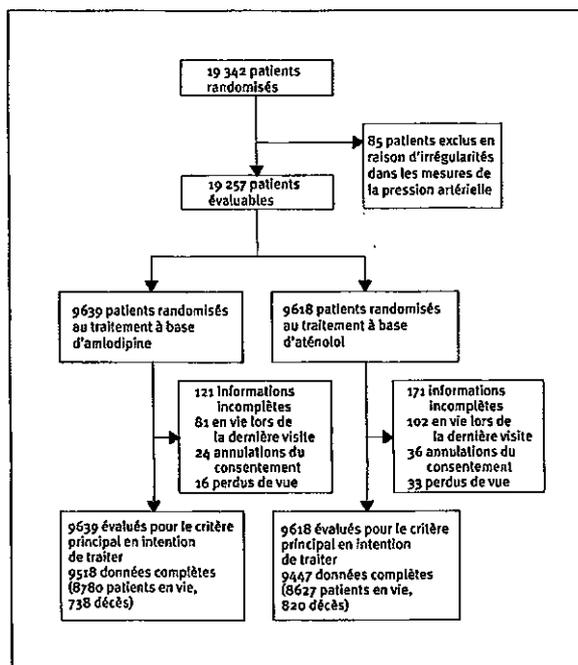


Figure 1. Profil de l'étude

velle qui n'a pas ces effets secondaires sur le métabolisme, un choix rationnel³. Au cours des années 1990, certaines données observationnelles¹¹ ont soulevé des questions sur l'innocuité des dihydropyridines, qui sont des inhibiteurs calciques. Ces agents étaient très couramment utilisés et étaient des hypotenseurs efficaces¹², mais il n'avait pas été mené d'essais cliniques pour établir leur innocuité et leur efficacité jusqu'en 1997¹³, et les essais n'ont ensuite été réalisés que dans le contexte de l'hypertension systolique isolée. De même, malgré l'usage étendu des IEC dans les années 1990, il n'a pas été effectué d'essais contrôlés contre placebo pour démontrer leur innocuité et leur efficacité. Par conséquent et compte tenu de leurs profils métaboliques favorables, nous avons choisi de comparer l'effet sur l'infarctus du myocarde non fatal et les décès d'origine coronaire d'une association d'un inhibiteur calcique de type dihydropyridine, (l'amlodipine) et d'un IEC (le perindopril) à celle d'un β -bloquant et d'un diurétique thiazidique.

Méthodes

Participants

Le protocole ASCOT détaillé, incluant le schéma de l'étude, sa méthodologie, les mesures cliniques, les définitions des critères, les calculs de puissance, les taux de recrutement et certaines données de référence préliminaires, a été publié¹⁴; d'autres informations détaillées sont disponibles sur le site web ASCOT.

En résumé, entre février 1998 et mai 2000, nous avons recruté des patients pour une étude multicentrique, prospective, indépendante, randomisée et contrôlée, menée à l'initiative et sous la direction des investigateurs¹⁴⁻¹⁶. Les patients étaient éligibles pour l'étude ASCOT-BPLA s'ils étaient âgés de 40 à 79 ans au moment de la randomisation et s'ils avaient soit une hypertension non traitée (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 100 mmHg), soit une hypertension traitée avec une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg. De plus, la population de l'étude devait avoir au moins trois des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertrophie ventriculaire gauche (détectée par électrocardiographie ou échocardiographie), autres anomalies de l'ECG précisées, diabète de type 2, artériopathie oblitérante, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, sexe masculin, âgé de 55 ans ou plus, microalbuminurie ou protéinurie, tabagisme, rapport cholestérol plasmatique total sur HDL-cholestérol ≥ 6 ou antécédents familiaux de maladies coronaires précoces^{14,16}. Les critères d'exclusion étaient (entre autres) : antécédents d'infarctus du myocarde, angor actuellement traité, accident vasculaire cérébral au cours des trois mois précédents, triglycéridémie à jeun supérieure à 4,5 mmol/l, insuffisance cardiaque, arythmies non contrôlées, ou toute anomalie hématologique ou biochimique cliniquement significative lors des analyses de routine à la sélection^{14,16}.

L'étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et dans le respect de la Déclaration d'Helsinki. Le protocole et tous ses amendements ultérieurs ont été révisés

et approuvés par les comités d'éthique centraux et régionaux au Royaume-Uni et par les comités d'éthique et autorités de tutelle nationales en Irlande et dans les pays nordiques (Suède, Danemark, Islande, Norvège et Finlande). Les patients avaient donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude avant d'être randomisés.

Procédures

Quatre semaines environ avant la randomisation, nous avons déterminé que les critères d'éligibilité pour l'étude ASCOT-BPLA étaient remplis et obtenu les caractéristiques appropriées des patients^{14,16}. La pression artérielle a été mesurée trois fois après 5 minutes de repos en position assise. Nous avons utilisé un tensiomètre semi-automatique¹⁷ et nous avons pris en compte la moyenne des deux dernières valeurs pour les analyses. Des prélèvements sanguins post-prandiaux ont été effectués et envoyés à l'un des deux laboratoires centraux, un pour le Royaume-Uni et l'Irlande et l'autre pour les pays nordiques, qui ont effectué les analyses de sang pendant toute l'étude. Les électrocardiogrammes à 12 dérivations ont été envoyés par télécopie au centre coordinateur scandinave pour une évaluation centralisée au centre principal d'électrocardiographie du Sahlgrenska University Hospital/Östra, Suède. Après la période de préinclusion de quatre semaines, nous avons confirmé l'éligibilité des patients et obtenu leur consentement pour la randomisation. Lors de la visite de randomisation, un examen physique a été pratiqué, avec mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Des prélèvements sanguins à jeun ont été effectués pour le dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol, des triglycérides et de la glycémie ainsi qu'un autre ECG à 12 dérivations^{14,16}.

Les patients ont été randomisés sous amlodipine plus du perindopril si besoin afin d'atteindre les objectifs de pression artérielle (traitement à base d'amlodipine) ou sous aténolol plus bendrofluméthiazide et potassium si besoin (traitement à base d'aténolol), selon un algorithme prédéfini présenté dans le tableau 1 et décrit plus en détails sur le site web ASCOT. La randomisation a été faite sous forme d'assignation optimale par ordinateur, en aveugle pour toutes les personnes impliquées dans la réalisation de l'étude. Cette étude a été menée selon la méthodologie PROBE (*Prospective Randomized Open Blinded Endpoint*)¹⁵. Les visites de suivi ont eu lieu après six semaines, trois mois, six mois, puis tous les six mois. Lors des visites annuelles, des prélèvements sanguins à jeun ont été pratiqués pour le dosage du glucose et des lipides et des échantillons d'urine ont été recueillis pour la recherche de sang, de sucre et de protéines. À chaque visite de suivi, la posologie du traitement antihypertenseur a été adaptée pour atteindre les pressions artérielles cibles (< 140/90 mmHg pour les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques), et tous les événements indésirables et les nouveaux événements ou procédures cardiovasculaires ont été enregistrés, y compris le motif des éventuelles hospitalisations.

L'objectif principal d'ASCOT-BPLA était d'évaluer et comparer les effets à long terme sur le critère composite d'infarctus du myocarde non fatals (y compris les infarctus

Caractéristiques démographiques et cliniques	Traitement à base d'amlodipine	Traitement à base d'aténolol
Sexe		
Hommes	7381 (77 %)	7361 (77 %)
Femmes	2258 (23 %)	2257 (23 %)
Âge (années)		
≤ 60 ans	63,0 (8,5 %)	63,0 (8,5 %)
> 60 ans	3558 (37 %)	3534 (37 %)
Race blanche	6081 (63 %)	6084 (63 %)
Tabagisme	9187 (95 %)	9170 (95 %)
Consommation d'alcool (unités par semaine)	3168 (33 %)	3109 (32 %)
Pression artérielle systolique (mmHg)	8,0 (11,6)	7,9 (11,7)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	164,1 (18,1)	163,9 (18,0)
Fréquence cardiaque (bpm)	94,8 (10,4)	94,5 (10,4)
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m ²)	71,9 (12,7)	71,8 (12,6)
Poids (kg)	28,7 (4,6)	28,7 (4,5)
Cholestérol total (mmol/l)	84,6 (15,7)	84,6 (15,3)
LDL-cholestérol (mmol/l)	5,9 (1,1)	5,9 (1,1)
HDL-cholestérol (mmol/l)	3,8 (1,0)	3,8 (1,0)
Triglycérides (mmol/l)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Glucose (mmol/l)	1,8 (1,0)	1,9 (1,0)
Créatinine (µmol/l)	6,2 (2,1)	6,2 (2,1)
	98,7 (16,6)	98,7 (17,0)
Antécédents médicaux		
Antécédents d'AVC ou d'AIT	1050 (11 %)	1063 (11 %)
Diabète*	2567 (27 %)	2578 (27 %)
Hypertrophie ventriculaire gauche*	2091 (22 %)	2076 (22 %)
Fibrillation auriculaire	117 (1 %)	113 (1 %)
Anomalies de l'ECG autres qu'une hypertrophie ventriculaire gauche*	2206 (23 %)	2249 (23 %)
Artériopathie oblitérante	586 (6 %)	613 (6 %)
Autre pathologie cardiovasculaire significative	533 (6 %)	486 (5 %)
Traitements		
Traitements antihypertenseurs précédents		
Aucun	1841 (19 %)	1825 (19 %)
1	4280 (44 %)	4283 (45 %)
≥ 2	3518 (36 %)	3510 (36 %)
Traitement hypolipémiant	1046 (11 %)	1004 (10 %)
Utilisation d'aspirine	1851 (19 %)	1837 (19 %)

Les données sont exprimées en moyenne (écart type) ou nombre (%).
* Sur la base des informations de l'investigateur, de l'électrocardiogramme (ECG) et de la glycémie.

Tableau 2. Caractéristiques initiales des patients.

silencieux) et de décès d'origine coronaire de deux schémas de traitements antihypertenseurs. Les critères secondaires étaient la mortalité toutes causes, les AVC totaux, le critère principal moins les infarctus du myocarde silencieux, tous les événements coronaires, tous les événements et procédures cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et les insuffisances cardiaques non fatales et fatales. Les objectifs tertiaires étaient : infarctus du myocarde silencieux, angor instable, angor stable chronique, artériopathies oblitérantes,

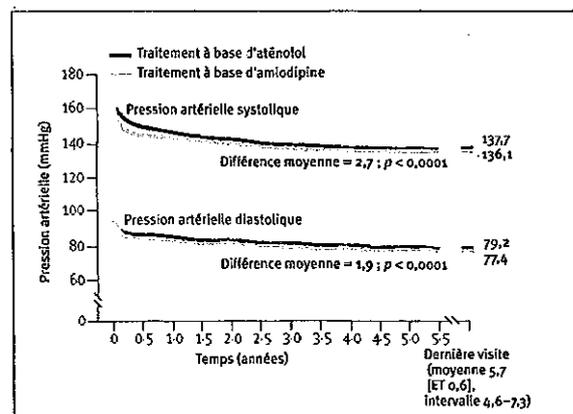


Figure 2. Évolution de la pression artérielle dans chaque groupe.

	Année						Toute l'étude
	1	2	3	4	5	≥ 6	
Randomisés à l'amlodipine							
Amlodipine	88,2 (28,0)	83,1 (36,2)	81,5 (37,9)	80,8 (38,6)	80,0 (39,3)	79,2 (39,9)	82,5 (33,4)
Perindopril	46,2 (40,3)	58,7 (47,3)	61,6 (47,4)	63,4 (47,2)	64,1 (47,2)	64,0 (47,4)	58,5 (41,4)
Amlodipine + perindopril	39,1 (40,1)	49,6 (48,1)	52,2 (48,7)	53,8 (48,9)	54,2 (49,0)	54,2 (49,2)	49,5 (42,4)
Randomisés à l'aténolol							
Aténolol	87,4 (28,9)	81,3 (37,6)	78,4 (40,1)	76,4 (41,6)	74,9 (42,5)	73,9 (43,3)	79,4 (35,0)
Bendrofluméthiazide	56,6 (39,6)	68,2 (44,3)	69,0 (44,6)	69,3 (44,8)	69,0 (45,0)	68,6 (45,6)	65,7 (38,2)
Aténolol + bendrofluméthiazide	49,1 (40,6)	58,0 (47,1)	57,6 (47,7)	57,3 (48,1)	56,4 (48,4)	55,7 (48,8)	54,9 (40,8)

Les données sont exprimées en moyenne (écart type)

Tableau 3. Pourcentage du temps sous antihypertenseur, par groupe de traitement et période de l'étude.

arythmies menaçant le pronostic vital, développement d'un diabète, développement d'une insuffisance rénale, ainsi que les effets sur le critère principal et sur tous les événements et procédures cardiovasculaires dans des sous-groupes prédéterminés. Nous avons également réalisé des analyses *post hoc* sur deux autres critères combinés : mortalité cardiovasculaire plus infarctus du myocarde et AVC non fatals, et critère principal plus revascularisation coronaire. L'évaluation du critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC était destinée à faciliter les comparaisons avec les autres principaux essais sur l'hypertension dans lesquels ce critère principal était utilisé. Il a été décidé de combiner le critère principal avec la revascularisation coronaire en raison de l'augmentation rapide depuis la définition du critère principal d'ASCOT de l'utilisation de procédures interventionnelles dans la prise en charge des coronaropathies pour prévenir de futurs infarctus du myocarde.

Au Royaume-Uni et en Irlande, toutes les données ont été enregistrées sur ordinateur et transmises au centre coordinateur britannique, l'*International Centre for Circulatory Health (Imperial College, Londres)* pour être envoyées ensuite au centre coordinateur scandinave. Dans les pays nor-

diques, les données ont été enregistrées à la main sur les cahiers d'observation et transmises au système informatisé par les moniteurs de l'étude, qui les ont envoyées au centre coordinateur scandinave. Le traitement et les analyses des données centralisées, incluant le nettoyage final des données, ont été coordonnés dans les deux centres coordinateurs (consulter les sites web respectifs pour plus d'informations). Nous avons transmis toutes les informations pertinentes concernant les résultats potentiels au centre coordinateur scandinave pour analyse centralisée par le Comité d'évaluation, qui ne connaissait pas la répartition des traitements. Le Comité a utilisé des critères définis *a priori* pour la classification des diagnostics^{14,16}. Nous avons recherché les causes certifiées des décès et, lorsqu'elles existaient, utilisé les registres nationaux pour trouver des informations sur les patients qui n'étaient pas revenus pour une dernière visite. Nous avons transmis les résultats confirmés au centre coordinateur scandinave, qui a envoyé ces données au Comité indépendant de surveillance (CIS). Les critères validés n'ont pas été considérés comme des événements indésirables graves (bien que certains résultats rejetés aient pu l'être) et ont été notifiés à Pfizer, le promoteur principal de l'étude.

Analyse statistique

Nous avons estimé qu'il était nécessaire de suivre au moins 18 000 patients pendant cinq ans en moyenne dans l'étude ASCOT-BPLA. Ce nombre s'appuyait sur un taux estimé pour le critère principal annuel dans le groupe témoin de 14,2 pour 1000 années-patients, et sur le chiffre total de 1150 patients ayant un critère principal dans l'étude globale. En prenant pour hypothèse un rapport de risque (RR) de 0,84 pour le critère principal, nous avons estimé que l'étude devait avoir une puissance de 80 % ($\beta = 0,20$) à un niveau de significativité bilatéral de 5 % ($\alpha = 0,05$).

Nous avons comparé le délai jusqu'au premier événement selon le principe de l'intention de traiter. Pour toutes les analyses, les critères considérés comme invalides par le Comité d'évaluation ont été exclus, avec application d'une censure statistique à la fin de l'étude, arrêtée à minuit, heure locale, le jour de la dernière visite, ou au décès avant cette date. La date utilisée pour indiquer un infarctus du myocarde silencieux a été calculée comme le temps moyen entre les dates de deux ECG, dont le premier était normal et dont le second montrait des signes d'infarctus du myocarde.

Pour les analyses principales, nous avons utilisé la méthode du log-rank et les modèles de risques proportionnels de Cox pour calculer les intervalles de confiance. La méthode de Kaplan-Meier a servi à générer les courbes d'incidence cumulée pour tous les critères principaux.

Le Comité indépendant de surveillance (CIS) avait décidé *a priori* d'utiliser les limites statistiques symétriques de Haybittle-Peto (valeur critique $Z = 3$) comme paramètre pour décider de recommander l'arrêt prématuré de l'étude. Cette limite n'a pas nécessité d'ajustement important des valeurs de *p* finales. En octobre 2004, le CIS a recommandé d'arrêter l'étude en raison d'une mortalité significativement supérieure et de résultats plus mauvais pour plusieurs autres

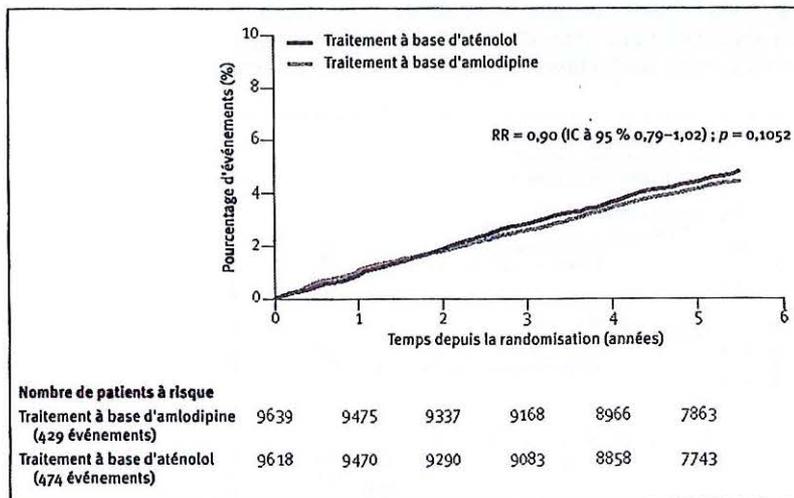


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier d'incidence cumulée d'infarctus du myocarde non fatals, incluant les infarctus du myocarde silencieux, et de décès d'origine coronaire.

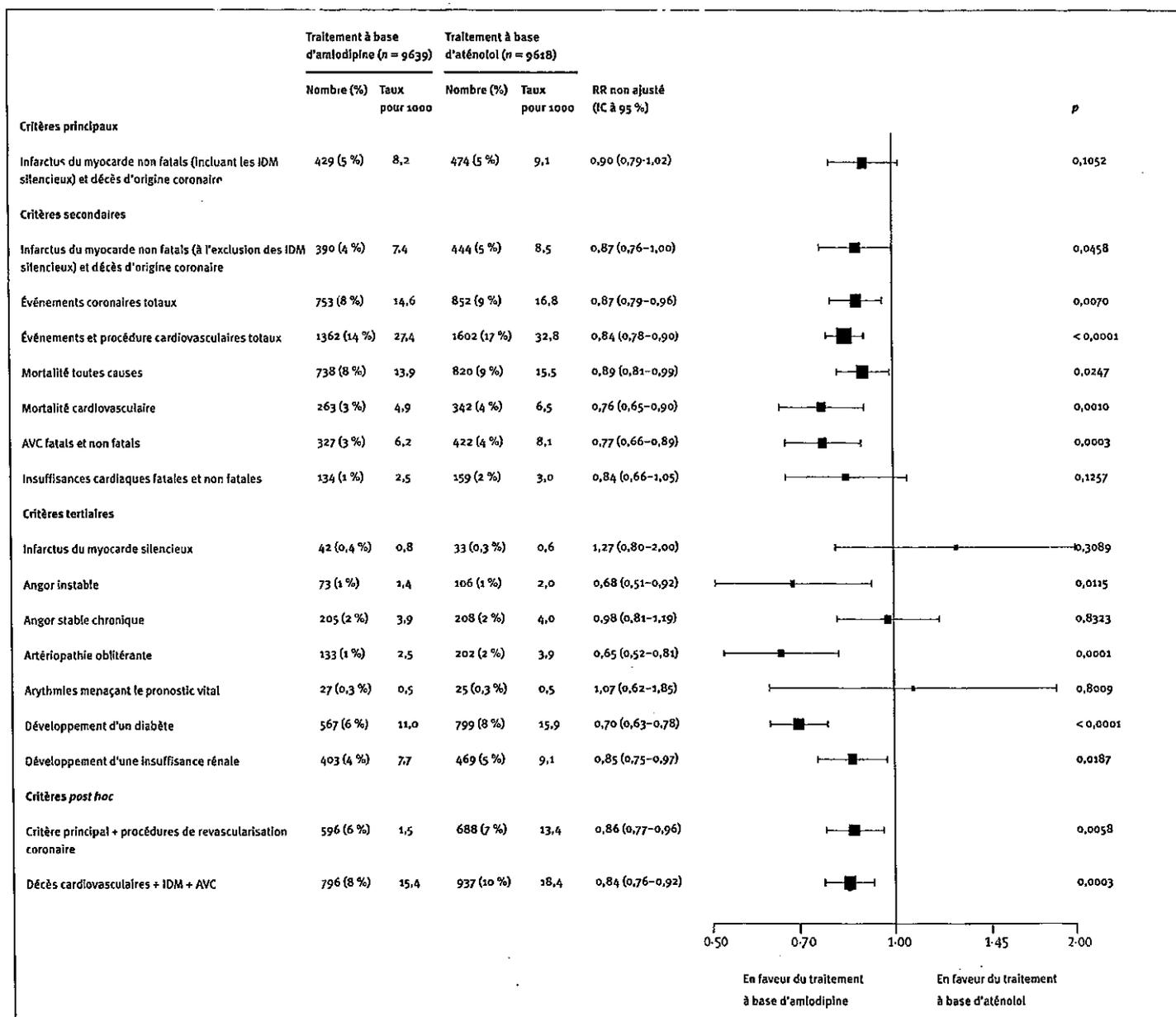


Figure 4. Effet du traitement sur tous les critères (taux pour 1 000 années-patients).

critères secondaires dans le groupe aténolol. Cette recommandation a été ratifiée par le Comité directeur et, entre décembre 2004 et juin 2005, les investigateurs ont rappelé tous les patients pour une dernière visite de fin d'étude.

Rôle du promoteur

Les promoteurs de l'étude ne sont pas intervenus dans la conception du plan de l'étude, la collecte des données, leur analyse, leur interprétation ou la rédaction du rapport, même s'ils avaient trois membres sans droit de vote dans le Comité directeur. Le Comité directeur a eu un accès com-

plet à toutes les données à la fin de l'étude et il a été le décisionnaire final pour présenter les données pour publication.

Résultats

La Figure 1 présente le profil de l'étude ; les caractéristiques initiales des 19 257 patients randomisés sont présentées dans le tableau 2. Dans les pays nordiques, 686 médecins généralistes ont randomisé les patients et, au Royaume-Uni et en Irlande, les patients ont été recrutés par 32 centres régionaux auxquels ils étaient adressés par leur

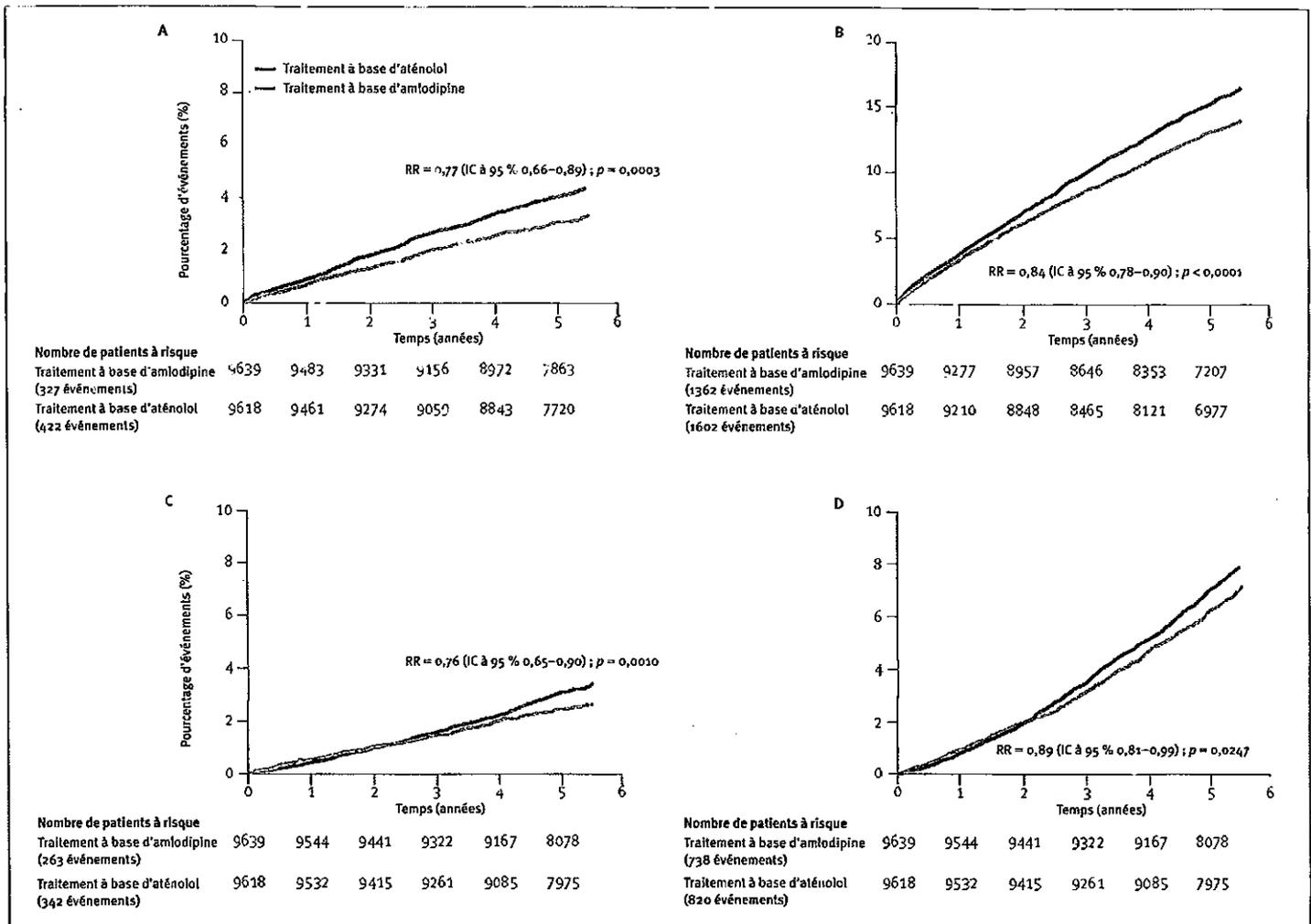


Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier d'incidence cumulée d'accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals (A), d'événements et procédures cardiovasculaires totaux (B), de mortalité cardiovasculaire (C) et de mortalité toutes causes (D).

médecin généraliste. Deux centres, représentant 85 patients au total, ont été exclus avant la fin de l'étude en raison d'irrégularités dans les mesures de la pression artérielle¹⁸. Les participants étaient bien appariés entre les groupes, plus de 80 % étaient déjà sous traitement antihypertenseur, c'était en majorité des hommes de race blanche, l'âge moyen était de 63 ans, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de presque 29 kg/m², la cholestérolémie moyenne totale de 5,9 mmol/l et la pression artérielle moyenne en position assise était de 164/95 mmHg. Au total, l'étude a représenté 106 153 années-patients (censurées à la date du décès ou de la dernière visite connue) après un suivi médian de 5,5 ans. Nous avons collecté des données complètes à la fin de l'étude pour 18 965 patients (99 %, Figure 1). Seuls 60 patients (0,3 %) ont annulé leur consentement et 49 (0,3 %) ont été perdus de vue.

En moyenne, dans les deux groupes de traitement combinés, la pression artérielle a baissé d'une moyenne de 164,0/

94,7 mmHg (écart type 18,0/10,4) à une moyenne de 136,9/78,3 (16,7/9,8), soit une réduction moyenne de 26,6/16,6 (21,7/11,5). À la clôture de l'étude, 10 070 patients (53 %) avaient atteint les objectifs de pression artérielle systolique et diastolique (32 % [1646 sur 5109] des patients diabétiques et 60 % [8424 sur 14 034] des patients non diabétiques). Après deux ans, les chiffres correspondants étaient de 21 % (965 sur 4675) pour la population diabétique et 49 % (6452 sur 13 065) pour le groupe non diabétique. Comparativement aux patients recevant le traitement à base d'aténolol, ceux traités à base d'amlodipine ont eu des valeurs de pression artérielle plus basses pendant toute l'étude (Figure 2). Ces différences ont été plus importantes à 3 mois (5,9/2,4 mmHg) et la différence moyenne pendant toute l'étude a été de 2,7/1,9 mmHg. Lors de la dernière visite, les valeurs moyennes de pression artérielle (écarts types) avaient baissé à 136,1 (15,4) / 77,4 (9,5) mmHg et 137,7 (17,9) / 79,2 (10,0) mmHg dans les groupes traités à

base d'amlodipine et aténolol respectivement, ce qui représente des diminutions moyennes de 27,5 (21,1) /17,7 (11,3) mmHg et 25,7 (22,3) /15,6 (11,6) mmHg.

À la fin de l'étude, comme le prévoyait le protocole, la plupart des patients (78 %, 14 974 sur 19 242) prenaient au moins deux agents antihypertenseurs, et seulement 15 % (1401 sur 9634) et 9 % (857 sur 9608) respectivement prenaient de l'amlodipine ou de l'aténolol en monothérapie. Le tableau 3 présente les pourcentages d'années totales de suivi pour chaque groupe de traitement, pendant chaque année de suivi, pendant lesquelles les patients ont pris de l'amlodipine, de l'aténolol, du perindopril et du bendrofluméthiazide, et de l'amlodipine avec ou sans perindopril ou de l'aténolol avec ou sans bendrofluméthiazide. Globalement, pendant toute l'étude, 50 % des patients en moyenne ont pris l'association amlodipine/perindopril, avec ou sans autres antihypertenseurs, et 55 % en moyenne ont pris l'association aténolol/bendrofluméthiazide avec ou sans autres antihypertenseurs. En moyenne, sur la durée totale, 83 % (écart type 33) ont pris de l'amlodipine, 79 % (35) ont pris de l'aténolol, 59 % (41) ont pris du perindopril et 66 % (38) ont pris du bendrofluméthiazide (avec ou sans autres agents). Chez les patients assignés au traitement par amlodipine et au traitement par aténolol, le nombre moyen d'antihypertenseurs utilisés a été de 2,2 et 2,3 respectivement, et 16 % (1520 sur 9634) et 26 % (2503 sur 9613) des patients sont passés à un médicament du groupe auquel ils n'étaient pas assignés.

Lors de la dernière visite, dans le groupe à base d'amlodipine, la fréquence cardiaque (11,2 bpm [ET 12,2], $p < 0,0001$) et le HDL-cholestérol (0,1 mmol/l [0,4], $p < 0,0001$) étaient significativement plus élevés et l'IMC (0,3 kg/m² [4,9], $p = 0,0001$), les triglycérides (0,3 mmol/l [1,0], $p < 0,0001$), la créatininémie (5,3 μmol/l [26,2], $p < 0,0001$) et la glycémie (0,20 mmol/l [2,08], $p < 0,0001$) étaient significativement plus bas que chez les patients du groupe aténolol. Il n'y avait pas de différences significatives dans les cholestérolémies-LDL ou totale.

Le critère principal d'infarctus du myocarde non fatals (incluant les IDM silencieux) et de décès d'origine coronaire a été réduit de manière non significative de 10 % dans le groupe à base d'amlodipine, comparativement au groupe à base d'aténolol (Figures 3 et 4). Il y a eu cependant des réductions significatives de tous les critères secondaires (à l'exception des insuffisances cardiaques fatales et non fatales) chez les patients recevant le traitement à base d'amlodipine (Figures 4 et 5). Ces critères étaient : infarctus du myocarde non fatal (à l'exclusion des infarctus silencieux) et décès d'origine coronaire (réduction de 13 %) ; événements coronaires totaux (13 %) ; événements et procédures cardiovasculaires totaux (16 %) ; mortalité toutes causes (11 %) ; mortalité cardiovasculaire (24 %) et accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals (23 %). La différence pour le critère de la mortalité toutes causes a été due à la réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, sans différence apparente de la mortalité non cardiovasculaire (475 versus 478 décès dans les groupes à base d'amlodipine et aténolol respectivement).

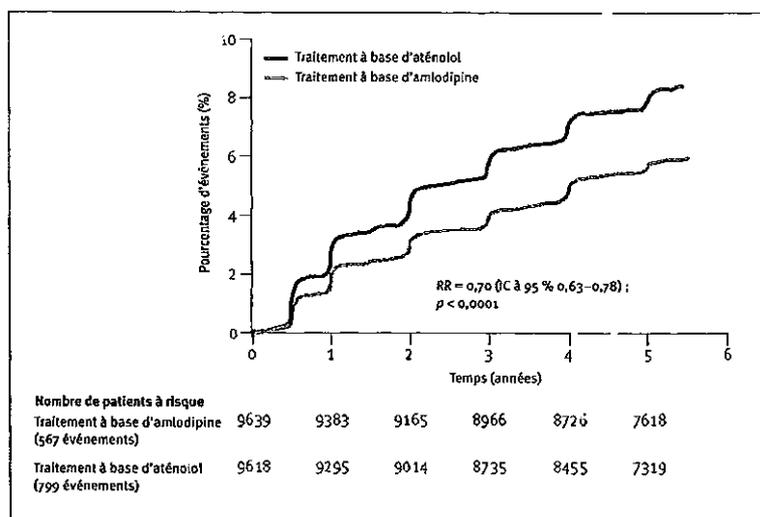


Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier d'incidence cumulée de nouveaux cas de diabète.

Pour les critères tertiaires, il a été observé des réductions significatives associées au traitement à base d'amlodipine pour les angors instables (32 %), les artériopathies oblitérantes (35 %), le développement d'un diabète (30 %, Figure 6) et le développement d'une insuffisance rénale (15 %). Il n'a pas été observé de différences significatives dans l'un des sous-groupes prédéterminés en termes d'événements et procédures cardiovasculaires totaux (Figure 7). Dans le groupe à base d'amlodipine, le critère composite défini rétrospectivement de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux a été réduit significativement de 16 % comparativement au groupe à base d'aténolol, et le critère combiné du critère principal et de revascularisation coronaire a été significativement réduit de 14 % (Figure 4). Au total, 25 % des patients (4760 sur 19 257) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, sans différences intergroupes significatives. Il y a eu cependant une différence significative en faveur du traitement à base d'amlodipine dans le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement étudié en raison d'événements indésirables graves (2 % [162 sur 9639] versus 3 % [254 sur 9618], $p < 0,0001$). Le tableau 4 présente les événements indésirables observés à une fréquence de plus de 5 % dans un groupe au moins et avec une différence d'au moins 1 % entre les groupes.

Discussion

Les conclusions de l'étude ASCOT-BPLA montrent que, chez les patients hypertendus qui ont un risque modéré de développer des événements cardiovasculaires, le traitement antihypertenseur instauré avec de l'amlodipine plus du perindopril est plus efficace que le traitement par aténolol plus un thiazide pour réduire l'incidence de tous les types d'événements cardiovasculaires et de mortalité toutes causes et le risque de développement ultérieur d'un diabète.

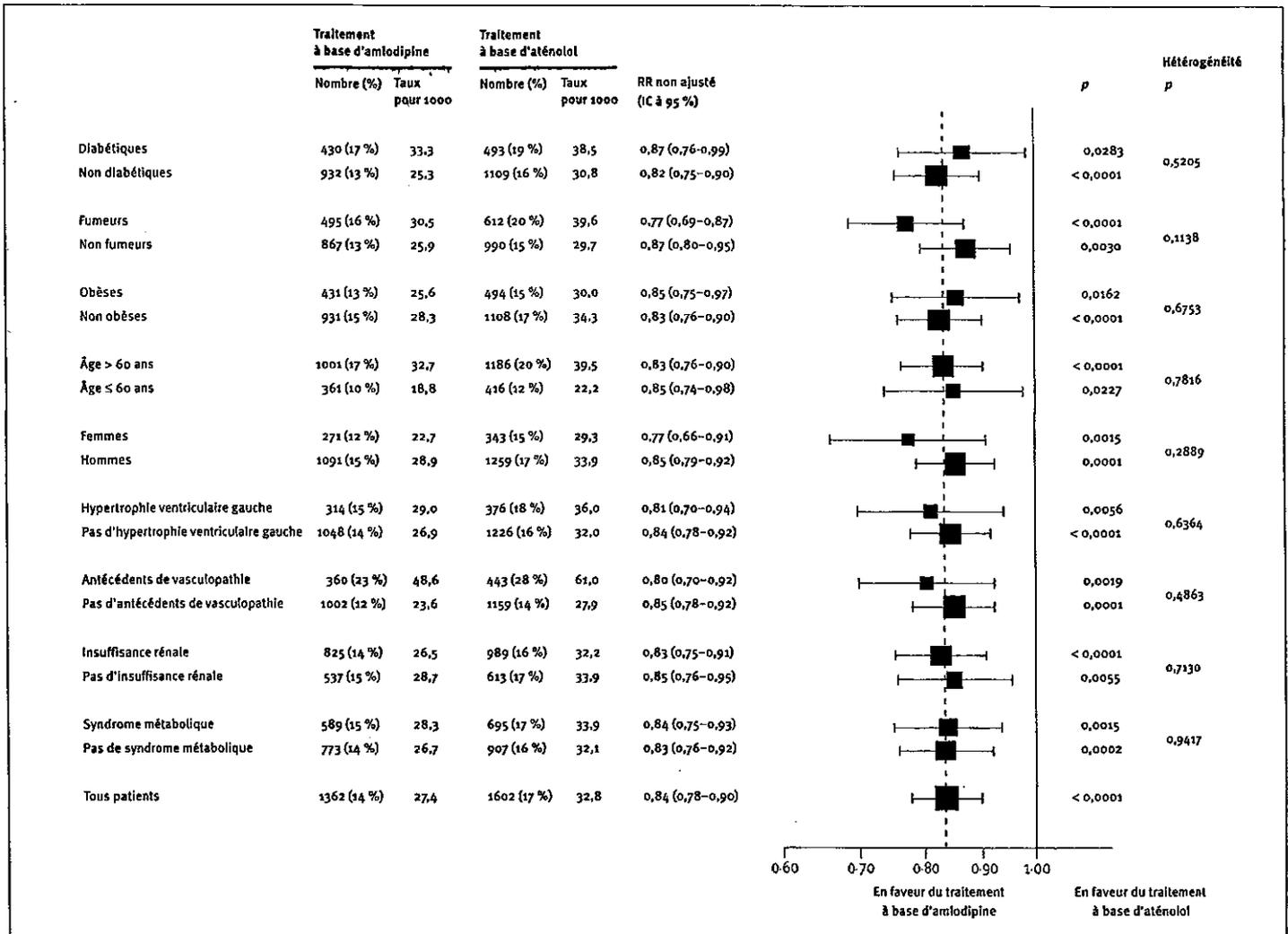


Figure 7. Effet du traitement sur les évènements et procédures cardiovasculaires.

Comparativement au traitement à base d'aténolol, le traitement à base d'amlodipine n'a pas été significativement plus efficace pour réduire le risque d'infarctus du myocarde non fatals et de maladies coronaires fatales. Cependant, la puissance de cette étude avait été calculée pour que 1150 patients présentent ces évènements, alors que 903 seulement s'étaient réellement produits à la dernière date de suivi en raison de l'arrêt prématuré de l'étude. L'étude n'avait donc pas la puissance nécessaire pour ce critère. Le critère secondaire étendu d'évènements coronaires totaux a toutefois été réduit de manière significative. De plus, depuis la conception et le début de l'étude ASCOT, une approche plus agressive d'interventions vasculaires à un stade plus précoce de l'évolution clinique des coronaropathies est devenue une pratique clinique de routine. Nous pensons donc qu'un reflet approprié de la pratique médicale actuelle serait de tenir compte du critère principal plus des revascularisations coronaires, pour lesquelles il existe une

différence significative en faveur du traitement à base d'amlodipine.

Les diminutions de la pression artérielle moyenne observées pendant l'étude ont été plus importantes que dans la plupart des études précédentes des traitements antihypertenseurs¹⁹. Au début de l'étude, de nombreux patients étaient sous traitement antihypertenseur et les valeurs moyennes de pression artérielle étaient pourtant élevées. Dans les deux groupes de traitement, la pression artérielle a diminué de manière importante après l'instauration du traitement étudié, même si la baisse a été plus importante dans le groupe à base d'amlodipine, et la plupart des patients ont ainsi atteint les niveaux cibles de pression artérielle⁴⁻⁷. Cette observation étaye l'utilisation et l'adhésion à des algorithmes thérapeutiques standardisés pour faire diminuer la pression artérielle de manière efficace, sauf en cas de contre-indications ou de survenue d'effets secondaires. Le nombre moyen de médicaments utilisés dans ASCOT pour atteindre les valeurs cibles de PA

a été de 2,2. Près de 40 % des patients prenaient des antihypertenseurs autres que ceux que nous avons prescrits et 8 % prenaient quatre médicaments ou plus. Pendant l'étude, les associations les plus fréquentes de deux antihypertenseurs (avec ou sans autres agents) ont été, comme le prévoyait le protocole, l'amlodipine plus le perindopril et l'aténolol plus le bendrofluméthiazide.

Jusqu'à une époque récente, l'association d'antihypertenseurs la plus couramment utilisée était un β -bloquant plus un diurétique^{9,10}, et il a été démontré dans de nombreuses grandes études de morbidité et de mortalité que ces agents administrés seuls ou en association étaient efficaces pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus³. De plus, les résultats d'analyses en régression plus actuelles de plus de 30 essais sur l'hypertension dans la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*² semblent indiquer que la réduction absolue de la pression artérielle est un élément déterminant plus important des effets relatifs sur les événements cardiovasculaires totaux que le choix du médicament antihypertenseur. Une exception possible à ces conclusions a été apportée par l'essai LIFE²⁰, dans lequel un traitement à base de losartan (essentiellement losartan plus thiazide) s'est révélé plus efficace qu'un traitement à base d'aténolol (essentiellement aténolol plus thiazide), notamment pour la prévention des AVC, bien que la diminution de la pression artérielle systolique n'ait été que de 1 mmHg, comparativement au traitement à base d'aténolol. Il semble évident que la diminution effective de la PA obtenue dans ASCOT-BPLA avec le traitement à base d'amlodipine, notamment pendant la première année de suivi, a probablement contribué aux bénéfices cardiovasculaires différentiels. Cependant, une différence de 2,7 mmHg de la PAS (différence moyenne entre les deux groupes pendant toute l'étude ASCOT-BPLA) devrait générer une différence de 4 à 8 % seulement des événements coronaires et de 11 à 14 % des AVC (sur la base des bénéfices observés dans les essais randomisés^{2,21}) et d'environ 8 et 11 % respectivement, sur la base des données observationnelles prospectives à long terme²².

Par conséquent, les bénéfices importants et étendus du traitement à base d'amlodipine que nous avons observés semblent incompatibles avec les conclusions de l'analyse *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*², dans la mesure où les bénéfices semblent être quelque peu supérieurs à ceux qui pourraient être attendus suite uniquement à des différences observées en termes de pression artérielle. D'autres facteurs qui pourraient expliquer la différence des résultats dans ASCOT sont les valeurs plus élevées de l'IMC, de la triglycéridémie, de la créatininémie et de la glycémie à jeun, et les cholestérolémies-HDL plus basses observées chez les patients du groupe à base d'aténolol. L'article joint²³ décrit l'évaluation de la mesure dans laquelle ces variables et d'autres mécanismes potentiels contribuent aux différences en termes de critères cardiovasculaires.

La réduction significative de la mortalité toutes causes chez les patients du groupe à base d'amlodipine est inatten-

	Groupe à base d'amlodipine (n=9639)	Groupe à base d'aténolol (n=9648)	p
Bradycardie	34 (0,4 %)	536 (6 %)	< 0,0001
Douleur thoracique	740 (8 %)	849 (9 %)	0,0040
Toux	1859 (19 %)	782 (8 %)	< 0,0001
Diarrhées	377 (4 %)	548 (6 %)	< 0,0001
Étourdissements	1183 (12 %)	1555 (16 %)	< 0,0001
Dyspnée	599 (6 %)	987 (10 %)	< 0,0001
Eczéma	493 (5 %)	383 (4 %)	0,0002
Dysfonction érectile	556 (6 %)	707 (7 %)	< 0,0001
Fatigue	782 (8 %)	1556 (16 %)	< 0,0001
Œdèmes des articulations	1371 (14 %)	308 (3 %)	< 0,0001
Léthargie	202 (2 %)	525 (5 %)	< 0,0001
Œdème périphérique	2188 (23 %)	588 (6 %)	< 0,0001
Refroidissement des extrémités	81 (1 %)	579 (6 %)	< 0,0001
Vertiges	642 (7 %)	745 (8 %)	0,0039

Sauf indication contraire, les données sont exprimées en nombre (%).

Tableau 4. Événements indésirables observés à une fréquence de plus de 5 % dans un groupe de traitement et avec une différence intergroupes de plus de 1 %.

due, car cet effet n'a été observé que dans un seul essai sur l'hypertension²⁴. Cependant, les conclusions de cet essai ont peut-être été biaisées par l'inclusion d'autres interventions, telles que l'arrêt du tabac, pour lesquelles il n'y avait pas de différences intergroupes dans ASCOT-BPLA. De plus, les effets significatifs dans ASCOT-BPLA sur la mortalité toutes causes étaient tous imputables à la réduction de la mortalité cardiovasculaire et moins de la moitié des décès ont été d'origine cardiovasculaire.

L'excès significatif de développement de nouveaux cas de diabète chez les patients du groupe à base d'aténolol est compatible avec les résultats d'études antérieures^{20,25,26}. L'effet sur les résultats cardiovasculaires à court terme chez les patients qui sont devenus diabétiques pendant l'étude est en cours d'évaluation. En raison de la courte durée moyenne de suivi (moins de trois ans) des patients qui ont développé un diabète pendant l'étude ASCOT-BPLA, une évolution cardiovasculaire significativement aggravée pourrait ne pas être apparente comparativement à ceux qui ne sont pas devenus diabétiques, même si une évolution défavorable associée au diabète de type 2 aurait pu être raisonnablement attendue avec un suivi prolongé²⁷. La cohérence des bénéfices associés au traitement à base d'amlodipine observés dans les 18 sous-groupes est rassurante et souligne la possibilité de généraliser les conclusions globales d'une réduction générale des événements cardiovasculaires. Ces résultats d'ASCOT-BPLA confirment que la plupart des patients hypertendus ont besoin d'au moins deux agents pour atteindre les valeurs de PA recommandées et que la plupart d'entre eux peuvent atteindre les objectifs si les algorithmes thérapeutiques adaptés sont respectés. Les résultats observés ne s'appliquent pas nécessairement à tous les β -bloquants ni même à tous les membres des quatre classes pharmacologiques comparées. Ils pourraient par exemple impliquer simplement les inconvénients spécifiques des médicaments utilisés, par exemple l'aténolol, comme cela a été évoqué récemment²⁸. Cependant, en attendant des

informations complémentaires, nous pensons que l'association d'un β -bloquant et d'un diurétique ne doit pas être recommandée, de préférence au traitement comparateur utilisé dans ASCOT-BPLA, en pratique quotidienne, mais uniquement dans des cas spécifiques. Il reste à évaluer chez les patients qui sont devenus diabétiques dans ASCOT si la propension observée à développer un diabète, sur la base de l'origine ethnique, des antécédents familiaux et de l'obésité, doit déterminer si des β -bloquants doivent être ajoutés ou non aux diurétiques. Les modifications de traitement chez les patients qui sont traités avec un β -bloquant et un diurétique, ou l'utilisation préférentielle d'un schéma d'amlodipine et de perindopril, ont des implications financières, et des analyses économiques sont en cours. Ces analyses seront fondées sur les bénéfices absolus relativement minimes associés au traitement à base d'amlodipine.

Certains pourraient prétendre que l'utilisation d'aténolol avec un diurétique thiazidique ne constituait pas un comparateur approprié pour un schéma antihypertenseur plus actuel. Cependant, les β -bloquants et les diurétiques ont été (et pourraient toujours être) l'association de médicaments antihypertenseurs la plus fréquente et l'aténolol et les thiazides sont les agents les plus utilisés dans leurs classes respectives. En outre, plusieurs essais sur l'hypertension^{2,29-32} ont montré de manière répétée les bénéfices de chacune de ces deux classes de médicaments, souvent utilisés en association, pour la prévention des événements cardiovasculaires.

En résumé, l'étude ASCOT-BPLA a montré qu'il est possible de faire baisser efficacement la pression artérielle chez la plupart des patients. De plus, la réduction préférentielle des événements cardiovasculaires associée à un traitement antihypertenseur avec un inhibiteur calcique (amlodipine) et ajout de perindopril si nécessaire, notamment lorsqu'il est utilisé en association avec un hypolipémiant efficace¹⁶, permet de prévenir la plupart des événements cardiovasculaires majeurs associés à l'hypertension. Nous espérons que ces résultats pourront être utilisés en pratique clinique de manière à réduire de façon importante l'impact des maladies cardiovasculaires auxquelles sont exposés les patients hypertendus.

Collaborateurs

B. Dahlöf, P. Sever, N. Poulter et H. Wedel, qui composaient le Comité exécutif et étaient membres du Comité directeur, ont conçu l'étude, rédigé le protocole, supervisé la conduite de l'étude, coordonné le recueil des données, élaboré le plan d'analyse, supervisé les analyses, interprété les résultats et rédigé le rapport. D. G. Beevers, M. Caulfield, R. Collins, S.E. Kjeldsen, A. Kristinsson, G. T. McInnes, J. Mehlsen, M. Nieminen, E. O'Brien et J. Östergren, membres du Comité directeur, ont approuvé le protocole et le plan d'analyse, supervisé la réalisation de l'étude et contribué au rapport final.

Conflits d'intérêt

B. Dahlöf, P. Sever, N. R. Poulter, H. Wedel, D. G. Beevers, M. Caulfield, R. Collins, S. E. Kjeldsen, A. Kristinsson, G. McInnes, J. Mehlsen, M.S. Nieminen, E. O'Brien et J. Östergren ont eu un rôle de consultants et ont reçu le remboursement de leurs frais de déplacement, une rémunération pour des conférences ou des financements de recherche de la part d'un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments

antihypertenseurs ou hypolipémiants et ils ont reçu une aide financière de Pfizer pour couvrir les frais administratifs et de personnel d'ASCOT et les frais de déplacement et d'hébergement encourus pour assister à des réunions.

Comités ASCOT

Comité exécutif et de rédaction — B Dahlöf (co-chairman, Göteborg), P Sever (co-chairman, London), N Poulter (secretary, London), and H Wedel (statistician, Göteborg).

Comité directeur — A Adderkin (London), D G Beevers (Birmingham), J Buch (New York, non-voting), M Caulfield (London), R Collins (Oxford), B Dahlöf (Göteborg), A Jarl (Stockholm, non-voting), S E Kjeldsen (Oslo), A Kristinsson (Reykjavik), J Mehlsen (Copenhagen), G McInnes (Glasgow), M Nieminen (Helsinki), N Poulter (London), E O'Brien (Dublin), P Sever (London), H Wedel (Göteborg), J Östergren (Stockholm), Servier representative (Paris, non-voting).

Groupe de travail — A Adderkin (London), J Buch (New York), S Cavanaugh (up to 2003, New York), R Chamberlain (New York), B Dahlöf (Göteborg), S Gee (London), A Holmner (Göteborg), A Jarl (Stockholm), N Poulter (London), P Sever (London), H Wedel (Göteborg).

Comité indépendant de surveillance (CIS) — J Cohn (Minneapolis), L Erhardt (Malmö), K Fox (London), A Oden (Göteborg), S Pocock (London), J Tuomilehto (Helsinki).

Comité d'évaluation — U Dahlström (Linköping), F Fyhrquist (Helsinki), H Hemingway (London), K Midtbo (Oslo).

Comité de la sous-étude — M Caulfield (London), B Dahlöf (Göteborg), T Kahan (Stockholm), J Mehlsen (Copenhagen), M Nieminen (Helsinki), E O'Brien (Dublin), I Os (Oslo), N Poulter (London), P Sever (London), S Thom (London).

Electrocardiography core centre at Clinical Experimental Research Laboratory, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Östra, Göteborg, Suède — S Jern, H Korhonen, M Leijon, C Linnér.

Équipe principale au Scandinavian CRI AB, Göteborg (Centre coordinateur scandinave) — J Alsén (programmer), A Bergqvist (programmer), B Dahlöf (cochair), B Dahlöf Jr (programmer), A Hagelin (programmer), N Holmberg (programmer), A Holmner (project manager/endpoint handler), M Molin (senior programmer), J Lindqvist (senior programmer), N G Pehrsson (statistician), A Pivodic (programmer), S Strannerdahl (project assistant), H Wedel (statistician).

Équipe principale à the International Centre for Circulatory Health, London (Centre coordinateur Royaume-Uni et Irlande) — A Adderkin (study coordinator), P Bartle (IT manager), C L Chang (statistician), E Currie (monitor), K Disu (computer officer), S Gee (senior administrator), N Glaser (senior monitor), K Hedditch (administrative assistant), J Hignett (administrative assistant), S Mirza (monitor), Y Ngai (monitor), C Papadopoulos (systems manager), R Patel (data manager), S Pellett-Shand (administrative assistant), N Poulter (director of UK/Ireland operations and secretary), T Sasikaran (monitor), P Sever (co-chair), S Watts (database manager).

Coordinateurs régionaux

Danemark et Islande — J V Andersen, K Brokhattingen, B Christensen, E W Eriksen, K Ginger-Mortensen, H S Hansen, B S Jørgensen, A Kristinsson, M L Larsen, J Mehlsen, M K Rasmussen, P Schultz-Larsen.

Finlande — I Kantola, S Majahalme, M S Nieminen, H Vanhanen, T Tähtinen.

Norvège — E V Bjorbaek, C von Brandis, K J Dahl, J-E Davidsen, K Forfang, E Gerds, R Gundersen, T Hole, H Istad, T Johnsen, J Julsrud, S E Kjeldsen, P D Norheim, V Opshaug, J Os, T P Stavsen, H P Stokke, A Svi-laas, J O Svertsen, D T Torvik, A Westheim.

Suède — T Kahan, B Carlberg, A M Ottosson, B Persson, T Thulin, K Tolagen, J Östergren.

Royaume-Uni et Irlande — D G Beevers, M Caulfield, D Collier, K Cruickshank, P Cummin, C Davidson, G Glancey, J Golding, P Jackson, R S Lawrence, G Lip, T MacDonald, G MacGregor, G McInnes, B A Millward, C Naik, E O'Brien, P O'Hare, J Reckless, D Robertson, J Robinson, C Shakespear, H Shaw, A Stanton, B Strachan, S Taylor, S Thom, S Thomas, J Webster, B Williams.

Moniteurs sur site

Danemark et Islande — K Adelheid Schön, B Dam Abildtrup, L Dam Petersen, J G Hansen, L Hasselriis, R Jeppesen, M Mathiasen, Y Meldgaard Nielsen, R Nielsen, B Rasmussen, M Sveinsdóttir, P Weinreich Olsen.

Finlande — I Jauro, M Kärkkäinen, A Leppämäki, K Mällönen, ST Nikkanen, P Närväl, L Pahlama, T Pekkala, S Reivolahiti, J Sintonen, L Tavainen.

Norvège — A Andersen-Johansen, G Finstad, L T Hillerstad, C Hoxmark, O A G Johannesen, A Mannes, P Rudberg, T Sivertsen, K Skjærvee, B Vangen, H K Wold, A I Wälen.

Suède — K Andersson, E Callerhorn, I Carlsson, N Ekholm, G Fransson, B M Forsberg, P Hellqvist, A Jarl, H Kannö, E Lindström, T Ljung, H Magnusson, M Mattsson, M Nilsson, E Norén, M Nyfjord, T Olsen, Å Zöchling, C Åkerberg, C Ösberg.

Investigateurs ASCOT

Danemark et Islande — E A Aabel, I Aagaard-Hansen, C Aasoe Rasmussen, J P Ærthøj, A Ajsik Aisen, S Andersen, A Arnesen, I Arnfred, A Baltzen, M Bang, L Bech Nielsen, J Bendsen, P Bendixen, S Bjerregaard, T Bjørnshave, P Bladt, K Borch, H Bork-Rasmussen, T Borresen, JM Brandt Wulff-Andersen, H Bro, K Brockelmann, K Brokhattingen, J Brøndt Jørgensen, H H Carlsen, B Christensen, J S Christensen, M Christensen, O Christensen, T Damgaard Poulsen, A Droshe, J Eisto, A Engsig, JV Faaborg-Andersen, S Faurischou, T H Frederiksen, O Frimodt Olsen, B S Garne, K Ginger-Mortensen, P Glarbjerg Kraghede, T Gorlen, J Grølsted, J Günther, J K Gylling, R Hald Pedersen, L M Hallingskog, B Hecht-Hansen, S Hempel-Poulsen, O Hoffmann, M Holm, N Holmgard Thomsen, N Hvass Hansen, P E Hven, A Jessen, J A Johannsen, J Jørgensen, P B Jørgensen, O Junge, P Kjørhus, H H Kjærsgård, M Kjærsgård, C Kjellerup, M Kongstad Rasmussen, J Kronsted Pedersen, P Kulmbach, N H Larsen, I Lassen Meyer, C Leerhøj Jørgensen, K M Lind, K Lindvig, K Lorentzen, H H Lund Malling, H P Lund Thomsen, L E Lykkegaard, M Lytken Larsen, B Madsen, H Madsen, J A Madsen, E Mathiassen, F Mathorne, J Mchlsen, O Melskens Mikkelsen, R Milling Eriksen, O Mogenssen, K Mølenberg, B Møller, P C Møller, N Mosbæk, T Müller, H Mulvad, H Nielsen, J C Nielsen, J E Nielsen, P Nielsen, H Nordentoft, K G Nyholm, M Ohrt, H Olesen, J Olesen, H Øllgaard, E Ørum Schmidt, F T Østergaard, V Ottung, E Oxhøj, J B Parn, M Parn, JH Pedersen, N E D Pedersen, M Perlt Hansen, H A Pescettini, J G Petersen, O Petersen, S E Poulsen, T Preisler, A Raft, H H Rasmussen, K Ravnbak, O Riisgård Pedersen, S F Roed, N P Rothe Hansen, J Ruhwald, O Runesten, G Saaby Jensen, B Sand, O Sandgaard Pedersen, P J Schultz, P Schultz-Larsen, M Sie, B Sinding Steensberg, R Skjøth Christensen, B Skov Larsen, J Solgaard, B Søgaard Jørgensen, J Søndergaard Jensen, T Sørensen, NJ Stabel, K Svith Andersen, P Thof-Christensen, P Tiedemann Nyhus, A Tvedegaard Pedersen, S Udholm, B Uhrenholt, J Vang Andersen, B Varming, S Vejle, H-J Vendelbo Knudsen, N Vesterheden, J Villadsen, UG Villadsen, S Vinter, S Vinther-Nielsen, F Vogel, E Wendel Eriksen, N Wiinberg, S Winther Jensen, N J Winther-Pedersen, A-G Wøldike, J Wøldike, C Wulff-Andersen, D Würtz, G Bjørgvins-son, B Blöndal, GI Gunnarsson, B Gunnlaugsson, S Helgason, G Huld Blængsdóttir, F Jóhannesdóttir, G R Jóhannesson, A Jóhannsdóttir, A Kristinsson, M Lárusdóttir, J Ragnarsson, O Reykdalsson, A Sigurdsson, G Sigurjónsson, H Thors, J B Torsteinsson, H O Tómasson.

Finlande — J Airas, K Ala-Kaila, R Antikainen, R Autio, K Azejian, S Bengkulla, M Blomqvist, M Cornu, M Ellonen, L Grönhagen, J Haapaniemi, V-M Häggman, T Hakamäki, V Hällberg, K Halonen, T Hälvä-Torday, H Hänninen, J Heinonen, T Heinonen, S Hellman, H Hentunen, P Himanen, A Hirvonen, M Hokkanen, H Honkanen, J Hopsu, H Huhtanen, P Hujanen, K Humaloja, M Hyvönen, R Icéa, H Isotalus, E Jaakkola, M Jääskivi, V Järveläinen, J-P Jousimaa, S Junnila, P Jutela, L Juurinen, E Kaila, T Kaitila, R Kalli, T Kankaanpää, I Kantola, A Kaprio, T Karhi, M Karhu, A Karila, K Karjalainen, T Käarki, E Karonen, M Kastarinen, M Kekäläinen, S Kekki, T Knuth, P Kohonen-Jalonen, V Koivisto, O Konu, J Korhonen, K Korhonen, R Korhonen, H Kortesoja, P Kuusisto, E Kyllönen, T Larsio, A Latva-Nevala, E Lehmus, J Leppänen, S Majahalm, J Mäntymaa, M Mäntymaa, M Mäntymaa, M Matintalo, P Matintalo, M Mattila, P Mattila, E Mattila, K Miettinen, J Muusavi, T Myllylä, M Niemelä, R Nuutila, M-E Nygård, K Nyyköp, P Parviainen, M Pavela, T Pehkonen, L Penttinen, P Pihlaja, A Piironen, A Pinola, A Pohjamo, J Puhakka, K Puumala, R Puustinen, S Rajala, L Rantanen, J Rantonen, H Rasi, J Rausti, P Riikonen, M Rönty, E Rouhe, J Ruoppa, R Rytönen, P Saarinki, T Saaristo, A Saarni, T Salkojärvi, M Saloniemi, P Saloranta, O Sammalkorpi, C Sarti, R Siren, T Smart, A Strandberg, S Sulosaari, T Tähtinen, S Tastula, P Tiitinen, O Tiitola, J Tolonen, P Uusimaa, M Vähätalo, T Valle, R Valovirta, J Valtonen, I Viherä, M Virtala, H Virtamo, H Wallinheimo, K Ylitölonen.

Norvège — K Alme, K Ambalavanathan, TP Andersen, E Angell, R Apelseth, O Asskildt, B A Baastad, I T Bach-Gansmo, S E Barbo, JE Billington, I A Birkeland, J Bjorvand, P E Bø, B Bovin, B Bråtveit, P Brunovskis, O P Brunstad, B Brustad, J Christensen, S Crozier, E D'Angelo, J-E Davidsen, O R Drønen, R Egelund, T Eikeland, BI Embrå, J Eng, M Eriksen, J Eriksson, T Erikstad, J K Fagermæs, J Fauske, B Folkvord, H Fonnelop, E A Fors, B E Fossdal, I Fossum, K Fossvik, TK Gaard, R E Gilhuus, J Giltvedt, K Gisholt, H Gjessing, K A Gråbø, M Grimsgaard, S A Grimstad, P C Gundersen, R Gundersen, TJ Gundersen, P-E Hafstad, S R Hagen, J Hammerstrøm, E Hånes, A N Hansen, PA Hansen, P E Hansen, T Hansen, A T Hansen-Krone, O I Håskjöld, T Hatlebrekke, O Haug, B G Hegglov, K Heimdal, HJ Helgesen, H Helvig, P Hoff, P O Hognestad, T Holager, A Holm, R Holth, K Høy, TB Jacobsen, S Jensen, R Johansen, T-I Johansen, B Johnsen, T Johnsen, K Jonason, T Jorani, A P Jørgensen, T A Jørstad, O Kaarby, A Kaisen, S Karlson, S Karper, K O Kjørtaug, M Kleiven, R Kleiven, I Klepstad, CA Knutsson, J C Krog, N-E Landmark, K-E Langaker, A Langhammer, BA Larsen, H B Larsen, E K Lein, N I Leraand, A Lerner, E Liljedal, JO Lindebø, C Loennecken, O Løland, T Lømsland, R A Løvøy, G Lund, KR Lund, D Lundgren, L J Lysen, S Madsbu, P Madsen, S E Mårdh, K Mariadasan, J Markussen, J G Melby, T R Meling, J I Mikalsen, TA Mikkelsen, B T Moe, H Moen, K Mogen, K B Molteberg, P Myrstad, E Myrvang, S Nasralla, T Nilsen, B Nordang, D Nordvåg, J Nordvoll, B Norén, P D Norheim, M Nygård, E S Øfjord, T Ofstad, K Olsen, MH Olsen, O Olsen, V Opshaug, J Øvrebo, S Pedersen, A B Pettersen, C Platou, Ø Pløen, G A Råheim, Ø Ranestad, B Ravlo, S Reimer, S Reiten, R Rekke, V Rekke, N Ringdal, K Risberg, S O Rosenberg, S B Rosnes, LI Rössås, A Rygg, I K Rypdal, E Salen, H Sanaker, R Sannes, J Schelin, P Schröder, A C Sellgren, G H Setekleiv, E Shetelig, S G Sivertsen, D Skaare, E Skjegstad, R Skjeie, J C Slørdahl, J A Smith, S M Solberg, L Solnor, P A Stakkevoild, T P Staveng, R Steinum, H P Stokke, O Storro, A M Strand, R O Strøm, M Svaland, H K Sveaas, A Svilaas, L Syltesæter, J O Syvertsen, M Tanem, T Taraldsen, T Teige, T Thomassen, O Thorsen, K O Thorsland, L Tjeldflaat, L-E Tobiasson, T Tomala, G J Torød, POS Tøssebro, L E Traasdahl, J Tveit, H Tyttlandsvik, Ø Vassel, S O Vedal, A Vedvik, O F Vego, P Vik, V Vollsæter, H M Wahl, K Wensaas, EL Werner, O Winge.

Suède — P Ahlström, A Alvång, J Alvång, B Andersson, J-E Andersson, T Anderson, E Andersson, J Andersson, E Angesjö, K Antus, C Aurelius, O Bach Schmidt, B Bandh Henning, E Beling, T Bergholtz, E Berglund, O Berglund, J E Billner, M Björk, I Björkvald, A Blomberg, M Bood, G Boström, M Boström, R-M Brinkeborn, B-M Brogren, N Broman, S Bråthe, U Bruus, G Bülow, E Bylund, I Bäckström, B Carlberg, I Carlsson, P Cederquist, J Cettner, J Corin, O Cronberg, C Dahlin, A Dahlqvist, L Dotevall, A Eglisson, L Ehn, L Ejeklint, K Ekenbratt, R Ekesbo, B Eldeklint, A Elfstrand, B Eliasson, M Elm, M Engberg, JO Engdahl, L Engquist, M Ericsson, U-B Ericsson, S Eriksson, A Eriksson, K Ernebrant, L Escuder Miquel, C Eskilson, B Fagher, K Fernström, M Flodin, K Fredlund, A Friman, M Frisk, L Fröberg, B Furunes, M Gaseb, A Gonn, K Grimstrup, CL Gustafsson, A Guterstam, K Gyllenhammar, C Hallendal, L Hallgren, B Hamborg, K Hammarlund, G Hedberg, K Hedlund, M Hedlund, E Hefner, M Helenius Aronsson, I Hellberg, S Hellestedt, P Hellman, N Henningsen, L Henningsson, A Henriksson, P Hertz, L Hjelmæus, S Hofvendahl, H Hofverberg, S Hollenberg, U Hollertz, R Hollsten, J Holm, G Holmberg, L Hugmark, C Höglberg, L Högländer, C Höglund, P Höök, B-M Jacobaeus, S Ingelög, B Isaxon, A Jacobsson, G Jacobsson Billfors, D Jerzewski, H Johansen, I Johansson, G Johansson, G Johansson, B Johnson, B Johnson, H Jones, P Jonsson, K Juul, C Jägrén, P Karlsson, M Karlstedt, I Karlström, P Katzman, A Kilström, L Klockhoff, A-C Knutsson, U Krigsman, L Kvist, I Lantz, H Larnefeldt, D Larsson, K Larsson, L Larsson, M Larsson, J Leinikka, C Liljenberg, G Lilliehöök, R Lindbergh, H-O Lindbergsson, B Linder, A Lindh, A-C Lindman, P Lindström, I Linnarsson, B Lorentzon, K Lund Larsen, I Lund Olsen, Å Lundén, W Lundgren, M Lundholm, T Lundmark, C Lütz, P Löfdahl, B Löfgren, L Lönneberg, G Madar, B Malmros, K Marcus, K Marits, B Martin, K Meischner, G Melin, T Morgardt, G Moser, J Munch, H Myhr, E Mägi, P Möller, C-M Mølstad, P Nicol, J Nielsen, B Nilsson, L Nilsson, K Nilsson, D Nilsson, I R Nilsson, I Nilsson, G Nilsson, L Nisbeth, D Norberg, L Norberg, J Nordberg, B Nordenhäll, T Nordlund, S Nordström, C Nordström, C Norinder, V Nordlund-Elmroth, A Norring, L Norton, O Nybacka, L Nygaard-Pedersen, H-O Nylén, P Nyman, J Näsström, N Nörgaard, C Oldne, B Olerud, L Olofsson, A-M Olsen, L Paulsson, K Pedersen, R Persson, O Persson, M Persson, R Peste, H Peterson, R Pålsson, M Rados, H Rasmussen, B Reis, K Romberg, L Roos, M

Rosengren, U Rosenqvist, G Roslin, P Rönmark, G Rosner, B Samuelsson, A Sandanam, R Schlüter, M Sedvall, U Siverson, O Sjöberg, M Sjöberg, B Sjöberg, A Sjögren, P Skoghagen, J Skov, L Sohlström, A Steen, K Steferud, N Stenberg, E Stockenvall, S Strand, S Strid, B Sträng Olander, O Strömmer, O Strömstedt, M Strömstedt, T Stureson, D Sundberg, E Sundquist-Stockhaus, P Sundin, S-B Sundqvist, K Swantesson-Persson, J-O Svensson, P Svensson, E Svensson, L Särhammar, B Söderqvist, A Söderström, A Tenhunen, C Tevell, G Thingwall, G Thorbrand, T Thulin, M Tidén, C Tillberg, B Tilling, B Timby, L Tjäder, E Tjörnebo, K-E Tronner, H Unnegård, R Ustav, F Wagner, H-J Wagner, H Wahrenberg, B Walldén, J Wallmark, M Wargelius, G Vatnaland, H Wedegren, AC Weiderman, P Wendel, B Westerdahl, K Veterskog, S Wide, G Widerström, M Widerström, M Widmark, L Wijkander, C Wikman-Lundborn, L Wikström, A Windling, P Vinnal, A Wirfält, N Wittmar, M Vlastos, G Wåström, S Zetterberg, E Zetterberg, R Zlatewa, MR Zucconi, H Åhlander, L Åkerman, K Åresund, P Östgård.

Royaume-Uni et Irlande — S Agarwall, J Aldegather, B Aloul, J Anderson, J Angell-James, T Antonios, B Ariff, G Arunachalam, S Baird, PK Bandyopadhyay, M Banerjee, R J Barker, K Barras, S Bassett, S Bassi, F Baxter, L Bennett, L Bernhardt, S Brookes, K Brown, S Brown, S Brown, M Bruce, G Buchan, J Bunker, S Byrd, J Caldwell, W Callister, F Cappuccio, C Carney, L Cassidy, L Chappell, L Cheesman, Y Chim, H Clark, F Coates, T Cockburn, C Collier, J Collins, G Cooper, N Cooter, M Cullen, E Dahler, C David, M Davies, J Day, A De Vries, K Dobson, E Dolan, T Doulton, D Dugboyle, J Dunkerley, R Durrant, K Edwards, E Ekpo, A C Ellis, D Farrell, D Felmeden, R Fernandez, E Findlay, D Fitzgerald, H Forsyth, J Furnace, OB Gallagher, W Gamble, V Garratt, A George, P Gianakopoulou, H Gillespie, J Gmerek, L Gogola, C Green, C Gribben, C Hall, C Hamon, P Harikrishnan, B Harries, J Harris, T Heath, W Herring, C Hill, A Hobb, M Holland, M Home, R Howard, E Hughes, J Inglis, A Jack, D Jenkins, V Jenkinson, J Jolly, S Jones, T Khong, R Kingston, E Kinselle, L Kinsley, M G Kirby, A Kirkham, N Kola, G Koulaouzidis, P Kumar, P Lacy, J Lawrence, S Leech, G Lewis, M Liboro, HS Lim, H Loomes, M T Lynch, S Lyons, J Macduff, J Mackay, A Mackenzie, K Macluskay, M Maidment, E Malcolm, N Marikandu, C McCallum, G McCarthy, J McGovern, A McLaughlin, C McNiff, C Meachin, G Milborrow, K Mishra, P Mistry, S Mitchell, I Mohammed, M Mohiteshamzadeh, N Moloney, C Moreton, R Mukhtar, S Murphy, R Murray, S Nadar, R Nair, S Nanayakkara, C Nicholas, D O'Brien, AO'Neill, H O'Neill, H Parry, V Patel, D Patterson, R Pawa, L Peebles, H Peel, L Peharic, A Polmear, E Poulton, D Randall, S Reilly, Y Revell-Smith, S Richards, L D Ritchie, A Roberts, R Rosenthal, L Ross, G Salahi-Ali, P Sanmuganathan, B Scott, N Sharma, S Sharman, S Shaw, J Sheil, C Shute, J Slaughter, I Smith, K Smith, N Smith, C Spencer, J Spreckley, A Stanton, C Stirling, A Strain, L Sullivan-Martin, S Sumara, P Swales, P Swift, G Tanner, M Taylor, M Taylor, R Thanacody, D Thomas, P Thomas, H Thurston, J Timeyin, Z Townend, O Trainor, J Turner, N Tzemos, K Valender, G Varghese, A Veiraiyah, C Verow, R Vincent, C Waleczko, J Wallace, M Wallace, E Wallis, N Ward, M Watson, R Watson, K Webb, Z Wells, A Whitehouse, N Wilkinson, R Williamson, C Wilson, S Wilson, C Wolff, E Wray, J Wylie, W Yeo, J Yikona, A Zambanini.

Remerciements

Nous remercions tous les investigateurs, infirmières et médecins des pays participants, et tout particulièrement les patients, pour leur contribution importante. L'étude a été soutenue essentiellement par Pfizer, New York, NY, États-Unis. Elle a également été financée par le Groupe de recherche Servier, Paris, France. Le médicament a été fourni par Leo Laboratoires, Copenhague, Danemark et Solvay Health Care, Southampton, Royaume-Uni. Nous remercions Anita Holmner et Sandra Gee de leur aide pour la dactylographie et l'assemblage du rapport.

Références

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- Collins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. London: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1156-64.

- Guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- The JNC7 report. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- WHO, International Society of Hypertension writing group. 2003 World Health Organization (WHO) /International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
- Williams B, Poulter N, Brown M, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society 2004-BHS IV. *J Human Hypertens* 2004; 18: 139-85.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747-53.
- Hansson L, Himmelman A. Combination therapy in the treatment of hypertension. In: Swales JD, Ed. Textbook of hypertension. London: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1142-49.
- Furberg CD, Psaty BM. Should calcium antagonists be first-line agents in the treatment of cardiovascular disease? The public health perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 463-66.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139-47.
- Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective Randomised Open Blinded Endpoint (PROBE) study: a novel design for intervention trials. *Blood Pressure* 1992; 1: 113-19.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- O'Brien E, Mee F, Atkins N, et al. Evaluation of three devices for blood pressure: according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Phillips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 55-61.
- Poulter NR. Announcement about ASCOT-LLA. *Lancet* 2004; 363: 1478.
- Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-64.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907-13 (published online Sept 4, 2005).
- Hypertension Detection and Follow-up Program Co-operative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. 1: Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.

- 25 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; **342**: 905–12.
- 26 Opic LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; **22**: 1453–58.
- 27 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; **43**: 963–69.
- 28 Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; **364**: 1684–89.
- 29 Black H, Elliot W, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; **289**: 2073–82.
- 30 Brown M, Palmer C, 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**: 366–72.
- 31 Hansson L, Hedner T, Lund-Johanson P, et al. 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.
- 32 Zanchetti A, Blond M, Henning M, et al. Calcium-antagonists lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; **106**: 2422–27.

**Année universitaire
2013-2014**

**Université Lyon 1
Faculté de médecine
Lyon est**

CSCT

2ème session

Dossier clinique n° 2
(Pr Fabienne BRAYE)
CSCT-URGENCE
2^{ème} session 2013-2014
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Une patiente de 24 ans est amenée directement aux urgences de l'hôpital, par son patron, pour brûlures survenues ½ h plus tôt sur son lieu de travail : enflammement d'une bassine d'huile dans la restauration. Elle a été refroidie par une douche froide sur place.

A l'admission elle est brûlée sur la totalité des membres supérieurs, de la tête et du cou. Les brûlures sont blanches, cartonnées et indolores. La patiente est consciente. Elle tousse et présente un tirage respiratoire.

Sa fréquence cardiaque est de 125 battements/mn, sa Pression Artérielle à 80/50 mmHg et sa Saturation en O₂ à 94% en air ambiant.

Elle n'a pas d'antécédents médicaux ni chirurgicaux. Elle pèse 50kg pour 1m60.

1/ Calculez le pourcentage de surface brûlée et l'indice de Baux

2/ Caractérissez l'état hémodynamique de la patiente. Expliquez la physiopathologie des troubles hémodynamiques observés.

3/ Dans ce contexte quelles lésions en dehors des lésions cutanées devez-vous rechercher chez cette patiente? Comment en évaluer la gravité ?

4/ Décrivez votre traitement médical pour les 24 premières heures.

5/ Décrivez la surveillance à mettre en place pour les 24 premières heures.

6/ Quels sont les facteurs de gravité au niveau local ? Décrivez la prise en charge immédiate.

7/ Quelle information donnez-vous à son époux sur le pronostic de cette brûlure ?

Dossier clinique n° 1
(Pr Laurent ARGAUD)
CSCT-URGENCE
2^{ème} session 2013-2014
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Vous recevez aux urgences une patiente âgée 38 ans, sans antécédent particulier, qui consulte pour des douleurs en fosse lombaire droite et de la fièvre. La patiente ne prend aucun traitement. La pression artérielle systolique est à 78 mmHg, la pression artérielle diastolique à 34 mmHg, la fréquence cardiaque à 122 battements par minute, la température à 39,8°C, la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) à 94% en air et la fréquence respiratoire à 32 cycles par minute. La patiente est consciente mais désorientée. L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité ; l'abdomen est souple. La douleur est exacerbée par l'ébranlement de la fosse lombaire droite. La douleur est évaluée par l'Echelle Visuelle Analogique à 8/10. Après l'administration de 2000 ml de NaCl 0,9% en 30 minutes, la pression artérielle est inchangée.

QUESTION 1

Citer les trois principaux signes cliniques non rapportés dans l'observation en faveur d'un état de choc ?

QUESTION 2

Quel bilan étiologique minimum, réalisable aux urgences, au lit de la patiente, devez-vous entreprendre ?

Un examen tomodensitométrique abdominal a été réalisé dont voici un des clichés :



QUESTION 3

Décrivez la principale anomalie présente sur ce cliché tomodensitométrique.

QUESTION 4

Caractériser l'état hémodynamique de la patiente (argumentez). Quelle en est l'étiologie la plus probable ?

QUESTION 5

Décrivez la prise en charge thérapeutique des trois premières heures (sans la surveillance).

QUESTION 6

Quel est le meilleur critère biologique d'efficacité de votre traitement de l'état de choc ?

A 48 heures de prise en charge, la patiente a été placée sous ventilation artificielle invasive devant l'apparition de troubles de la conscience (score de Glasgow à 8) associés à une hypoxémie réfractaire. L'état hémodynamique est stabilisé par le traitement que vous avez initié. Le bilan biologique montre : créatininémie à 540 $\mu\text{mol/L}$, urée à 36 mmol/L , bilirubine conjuguée à 130 $\mu\text{mol/L}$ (valeurs normales : 3-17 $\mu\text{mol/L}$), hémoglobine à 111 g/L , plaquettes à 174 Giga/L. Les gaz du sang artériel réalisés en oxygène pur objectivent un pH à 7,18, une PCO_2 à 32 mmHg et PaO_2 à 85 mmHg .

QUESTION 7

Caractériser cette évolution clinique (justifiez).