

Le diurétique est-il encore le premier choix lors de l'instauration d'un traitement de l'hypertension artérielle ?

Référence

Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008161.pub3

Analyse de

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet des diurétiques de premier choix (thiazides et médicaments apparentés (diurétiques de type thiazidique), diurétiques de l'anse) sur la mortalité, la morbidité et les sorties d'étude, par comparaison avec d'autres classes de médicaments, pour le traitement de première intention de l'hypertension artérielle ?

Contexte

La méta-analyse en réseau de Psaty (2003) a montré, avec un niveau de preuve élevé, que les diurétiques à faible dose (thiazides) constituent le meilleur traitement de premier choix de l'hypertension artérielle (1,2). Une synthèse méthodique réalisée en 2018 par la Collaboration Cochrane a rassemblé toutes les études randomisées contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'hypertension artérielle et a réaffirmé la supériorité d'une faible dose de thiazide. Minerva, dans son commentaire (3,4), a qualifié cette étude d'« ultime » parce que, pour des raisons éthiques, on considère ne plus pouvoir mener des études portant sur le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle avec un placebo comme contrôle. Une récente synthèse méthodique Cochrane (5) a réexaminé les preuves de l'effet des diurétiques de premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle, par comparaison avec d'autres classes de médicaments.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse.

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane sur l'hypertension (*Cochrane Hypertension Specialised Register*) jusqu'en juin 2022
- CENTRAL, MEDLINE, Embase, jusqu'en mars 2021
- listes de références des études trouvées
- auteurs contactés pour des études supplémentaires.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : RCT avec un suivi d'au moins un an, effectuant une comparaison directe des diurétiques de premier choix (thiazides, diurétiques de type thiazidique, diurétiques de l'anse) et un autre traitement de première intention de l'hypertension artérielle (bêta-bloquants, antagonistes du calcium, alphabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), sartans, inhibiteurs directs de la rénine, antihypertenseurs à action centrale) avec des données sur la mortalité et la morbidité pouvant être analysées en intention de traiter
- critères d'exclusion : études sans données sur les principaux critères de jugement (*voir ci-dessous*)
- finalement, inclusion de 20 études comptant pour la plupart plus de 500 participants, dont 9 études comptant plus de 1000 participants et 1 étude (étude ALLHAT) comptant 40 000 participants ; 15 études comparaient des thiazides (principalement l'hydrochlorothiazide), et 5 études, des

diurétiques de type thiazidique (chlorthalidone ou indapamide) aux antagonistes du calcium (N = 8), aux bêtabloquants (n = 6), aux IEC (N = 5), aux alphabloquants (N = 3), aux sartans (N = 2), aux inhibiteurs directs de la rénine (N = 1) et aux antihypertenseurs à action centrale (N = 1).

Population étudiée

- inclusion de 90 000 participants au total, à la fois des hommes et des femmes dans la plupart des études (uniquement des hommes dans 5 études), d'âge moyen (50-60 ans en moyenne), présentant une hypertension artérielle primaire (définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg au repos lors de deux mesures classiques consécutives*), éventuellement avec comorbidité ou avec des facteurs de risque cardiovasculaire (tels que le diabète de type 2).

* à l'aide d'un manomètre à mercure ou d'un manomètre oscillométrique portable avec brassard autour de la partie supérieure du bras nu et fléchi, en position assise

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement :
 - mortalité globale
 - nombre de patients présentant au moins un effet indésirable grave
 - nombre de participants présentant au moins un des événements cardiovasculaires suivants : AVC, coronaropathie (mort subite, infarctus du myocarde fatal et non fatal), hospitalisation ou décès à la suite d'une insuffisance cardiaque congestive, autres événements vasculaires tels qu'une rupture d'anévrisme (donc ni l'angor, ni l'AIT, ni les interventions de revascularisation, ni l'hypertension artérielle maligne)
 - AVC fatal et non fatal
 - coronaropathie : infarctus du myocarde fatal et non fatal, mort subite
 - mortalité ou hospitalisation à la suite d'une insuffisance cardiaque
 - sorties d'étude en raison d'effets indésirables
- critères de jugement secondaires :
 - pourcentage de patients qui nécessitent une augmentation de la dose ou l'ajout d'un deuxième ou d'un troisième antihypertenseur
 - pourcentage de patients devant passer à un autre médicament antihypertenseur
 - tension artérielle systolique et diastolique après 1 an de traitement
- les résultats dichotomiques sont exprimés en risque relatif (RR) avec un IC à 95% ; les résultats continus sont exprimés en différence moyenne (DM) avec un IC à 99%
- l'hypertension légère était définie comme une pression artérielle de 140-159/90-99 mmHg, l'hypertension modérée de 160-179/100-109 mmHg, et l'hypertension sévère de $\geq 180/110$ mmHg.

Résultats

- résultats des critères de jugement primaires :
 - pas de différence en termes de mortalité globale entre, d'une part, les diurétiques de premier choix et, d'autre part, les bêtabloquants (N = 5), les antagonistes du calcium (N = 7), les IEC (N = 3) et les alphabloquants (N = 1) (données probantes de qualité modérée)
 - pas de différence quant au nombre de patients développant au moins un effet indésirable grave, entre les diurétiques de premier choix et les antagonistes du calcium (N = 2) (données probantes de faible qualité)
 - le nombre de participants qui ont développé un ou plusieurs événements cardiovasculaires était **moins élevé** parmi ceux qui prenaient des diurétiques de premier choix, comparativement aux bêtabloquants (RR de 0,88 avec IC à 95% de 0,78 à 1,00 ; N = 4 ; données probantes de qualité modérée), aux antagonistes du calcium (RR de 0,93 avec IC à 95% de 0,89 à 0,98 ; N = 6; données probantes de qualité modérée) et aux alphabloquants (RR 0,74 avec IC à 95% de 0,69 à 0,80 ; N = 2 ; données probantes de qualité modérée), mais pas comparativement aux IEC (N = 6 ; données probantes de qualité modérée)
 - le nombre de participants qui ont fait un AVC fatal ou non fatal était **moins élevé** avec les diurétiques de premier choix, par comparaison avec les IEC (RR de 0,89 avec IC à 95%

de 0,80 à 0,99 ; N = 3 ; données probantes de qualité modérée), mais pas par comparaison avec les bêtabloquants (N = 4 ; données probantes de faible qualité), les antagonistes du calcium (N = 6 ; données probantes de qualité modérée) et les alphabloquants (N = 2 ; données probantes de qualité modérée)

- pas de différence quant aux coronaropathies entre, d'une part, les diurétiques de premier choix et, d'autre part, les bêtabloquants (N = 4 ; données probantes de faible qualité), les antagonistes du calcium (N = 6 ; données probantes de qualité modérée), les IEC (N = 3 ; données probantes de qualité modérée) et les alphabloquants (N = 2 ; données probantes de qualité modérée)
- il y avait **moins** de décès et d'hospitalisations suite à une insuffisance cardiaque avec les diurétiques de premier choix, par comparaison avec les antagonistes du calcium (RR de 0,74 avec IC à 95% de 0,66 à 0,82 ; N = 6 ; données probantes de qualité modérée) et les alphabloquants (RR de 0,51 avec IC à 95% de 0,45 à 0,58 ; N = 1 ; données probantes de qualité modérée), mais pas par comparaison avec les bêtabloquants (N = 1 ; données probantes de faible qualité) et les IEC (N = 2 ; données probantes de qualité modérée)
- il y avait **moins** de sorties d'étude pour effets indésirables avec les diurétiques de premier choix, comparativement aux bêtabloquants (RR de 0,78 avec IC à 95% de 0,71 à 0,86 ; N = 5 ; données probantes de qualité modérée), aux antagonistes du calcium (RR de 0,81 avec IC à 95% de 0,75 à 0,88 ; N = 7 ; données probantes de faible qualité), aux IEC (RR de 0,73 avec IC à 95% de 0,64 à 0,84 ; N = 3 ; données probantes de qualité modérée) et aux alphabloquants (RR de 0,70 avec IC à 95% de 0,54 à 0,89 ; N = 3 ; données probantes de faible qualité)
- les données sont insuffisantes pour permettre une comparaison entre, d'une part, les diurétiques de premier choix et, d'autre part, les sartans, les inhibiteurs de la rénine et les antihypertenseurs à action centrale
- résultats des critères de jugement secondaires
 - nécessité plus importante, et ce de manière statistiquement significative, d'augmenter la dose ou d'ajouter un deuxième ou un troisième antihypertenseur avec les diurétiques de premier choix qu'avec les bêtabloquants, mais plus faible avec les diurétiques de premier choix qu'avec les antagonistes du calcium, les IEC et les alphabloquants
 - nécessité plus faible, et ce de manière statistiquement significative, de passer à un autre antihypertenseur avec les diurétiques de premier choix qu'avec les alphabloquants
 - après 1 an, la diminution de la pression artérielle systolique était plus importante avec les diurétiques de premier choix qu'avec les bêtabloquants (DM de -2,94 avec IC à 99% de -3,58 à -2,29 ; N = 5), les antagonistes du calcium (DM de -1,36 avec IC à 99% de -1,80 à -0,92 ; N = 7), les IEC (DM de -2,39 avec IC à 99% de -2,93 à -1,86 ; N = 4) et les alphabloquants (DM de -3,01 avec IC à 99% de -3,65 à -2,37 ; N = 2)
 - après 1 an, la diminution de la pression artérielle diastolique était plus importante avec les diurétiques de premier choix qu'avec les IEC (DM de -0,37 avec IC à 99% de -0,67 à -0,07 ; N = 4), mais la pression artérielle diastolique était plus élevée avec les diurétiques de premier choix qu'avec les antagonistes du calcium (DM de 0,47 avec IC à 99% de 0,20 à 0,73 ; N = 7).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que lorsque les thiazides et les diurétiques de type thiazidique sont utilisés comme médicaments de premier choix pour le traitement de l'hypertension artérielle, comparés aux bêtabloquants, aux antagonistes du calcium, aux IEC et aux alphabloquants, ils ne réduisent probablement pas la mortalité, mais peuvent réduire certains autres paramètres tels que les événements cardiovasculaires et les sorties d'étude en raison d'effets indésirables.

Financement de l'étude

Aucun n'est mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun n'est mentionné.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette synthèse méthodique Cochrane a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, conformément aux directives du manuel Cochrane (6). Seules étaient éligibles les RCTs comparant de manière directe un diurétique de premier choix et un autre antihypertenseur dans le cadre d'un traitement de première intention de l'hypertension. Un autre critère d'inclusion important était la possibilité de disposer de données en intention de traiter. Les auteurs ont été contactés lorsque des données étaient manquantes. Pour la plupart des études, le risque de biais de sélection n'est pas connu en raison de l'insuffisance des données sur la randomisation et le secret de l'attribution. Ce n'est que dans moins d'une étude sur quatre qu'il est clair que les participants et les médecins ont été mis en aveugle. Plus d'une étude sur quatre présente un risque élevé de biais de performance du fait qu'il n'est pas clair qu'elle dispose d'une mise en aveugle. Ce n'est que dans une étude sur deux qu'il est clair que l'évaluation de l'effet a été effectuée en aveugle. Pour plus d'une étude sur quatre, le risque de biais d'attrition était élevé en raison du pourcentage élevé de sorties d'étude. Il est intéressant de noter que les chercheurs ont encore évalué deux autres sources de biais. Sur les 20 études incluses, 12 étaient clairement commanditées par l'entreprise pharmaceutique de la molécule avec laquelle le diurétique de premier choix était comparé, ce que les chercheurs ont considéré comme entraînant un risque élevé de biais. Ils ont également recherché dans quelle mesure le protocole de l'étude permettait que les médicaments supplémentaires ajoutés pour optimiser l'abaissement de la pression artérielle (*stepped care*) soient différents pour le groupe recevant des diurétiques en première intention et pour le groupe recevant un autre antihypertenseur en première intention. Cette incohérence dans l'ajout de médicaments antihypertenseurs a été identifiée dans 7 études. Les chercheurs ont considéré qu'il s'agissait d'une source importante de biais masquant l'avantage réel des diurétiques. Comme la plupart des études présentaient un risque élevé de biais dû au promoteur ou aux différences dans les médicaments ajoutés, ainsi que de biais de performance ou d'attrition, aucun résultat n'a pu être assorti d'une certitude élevée des preuves. Pour les résultats présentant une importante hétérogénéité statistique ($I^2 > 50\%$), des analyses de sensibilité étaient prévues (études de petite taille ou de grande taille, médicaments supplémentaires ou non, dose de thiazides). Cela n'a pas entraîné de changements substantiels dans les résultats.

Évaluation des résultats

La principale conclusion de cette étude est que les diurétiques de premier choix en première intention donnent d'aussi bons résultats que les autres médicaments antihypertenseurs, quel que soit le critère de jugement principal. En outre, ils causent moins d'événements cardiovasculaires que les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les alphabloquants. Et moins d'AVC fatal et non fatal que les IEC. Les résultats ne concernent que les thiazides (principalement l'hydrochlorothiazide) et les médicaments apparentés (diurétiques de type thiazidique : chlorthalidone et indapamide). Les auteurs avaient initialement prévu d'étudier également l'importance du furosémide en tant que traitement de première intention de l'hypertension artérielle, mais ils n'ont trouvé qu'une seule publication à ce sujet. Cela n'est pas surprenant car les guides de pratique clinique ne considèrent pas les diurétiques de l'anse comme des antihypertenseurs de premier choix. Bien qu'il ne soit nulle part clairement indiqué ce que l'on entend par « faible dose » de thiazide, on peut supposer qu'il s'agit probablement de la moitié d'une dose standard (pour la chlorthalidone, cela correspondrait à 25 mg/2) (7). Trois études plus anciennes (1982-87) utilisaient des doses élevées de thiazide (chacune le comparant à un bêtabloquant) selon les recommandations de l'époque.

Il peut y avoir une différence entre les études en termes de comorbidités (dans l'étude la plus vaste, l'étude ALLHAT, 40% des participants étaient atteints du diabète de type 2). Malheureusement, les analyses de sous-groupes examinant les avantages ou les inconvénients d'un antihypertenseur spécifique sur la comorbidité font défaut. Il n'est pas non plus possible de déterminer si les résultats sont la conséquence directe d'une diminution de la pression artérielle systolique et/ou diastolique.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique de l'association néerlandaise des médecins de famille (NHG) « Gestion du risque cardiovasculaire, dernière mise à jour : septembre 2024 » (8) cite les diurétiques, les IEC, les sartans, les antagonistes du calcium et les bêtabloquants comme options de médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle, vu qu'ils ont un effet hypotenseur équivalent et peuvent tous être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Lors du choix, il est néanmoins recommandé de tenir compte de la morbidité cardiovasculaire. En outre, il y est recommandé d'instaurer une monothérapie quand la pression

artérielle systolique est relativement basse (< 150 mmHg) et/ou chez les patients âgés et fragiles. Ebpnet.be cite le guide de pratique clinique de Domus Medica de 2009, actuellement en révision : « Chez les patients hypertendus sans comorbidité, le premier choix est une faible dose de thiazide ou de diurétique de type thiazidique. Comme deuxième option ou en association avec un diurétique, on recommande les bêtabloquants, les IEC/sartans ou un antagoniste du calcium (GRADE 1A). » (9).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse, de bonne qualité méthodologique, a comparé l'effet d'une faible dose de thiazide ou de diurétique de type thiazidique comme traitement de premier choix de l'hypertension artérielle à celui d'autres classes de médicaments antihypertenseurs comme traitement de première intention. Aucune différence n'a pu être montrée en termes de mortalité globale. Une faible dose de thiazide ou de diurétique de type thiazidique était cependant associée à moins d'événements cardiovasculaires et nécessitait moins souvent l'arrêt du traitement à cause d'effets indésirables. Cette étude ne permet pas de savoir si ces résultats peuvent être généralisés aux patients atteints de comorbidité. La plupart des études incluses présentaient un risque élevé de biais dans un ou plusieurs domaines, notamment en raison du fait que le promoteur était une entreprise pharmaceutique.

Références

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43. DOI: 10.1001/jama.289.19.2534
2. De Cort P. Les diurétiques restent le premier choix pour traiter l'hypertension artérielle non compliquée. *MinervaF* 2004;3(3):47-9.
3. De Cort P. Traitement initial de l'hypertension : l'ultime recherche. *Minerva Analyse* 15/03/2019.
4. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3
5. Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7.
6. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook
7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
8. Cardiovasculair risicomanagement. (M84) NHG-Standaard 2019. Laatste aanpassing september 2024.
9. Gestion globale des risques cardiovasculaires. Domus Medica 2007. Ebpracticenet.