

Folia Pharmacotherapeutica avril 2020

Traitement initial de l'hypertension: quelques publications récentes

Pendant longtemps, les diurétiques thiazidiques et apparentés ont été le premier choix pour le traitement initial de l'hypertension. La plupart des guides de pratique clinique actuels ne proposent plus de médicament de premier choix pour initier un traitement antihypertenseur ou privilégient d'autres classes de médicaments (IECA ou sartans, antagonistes du calcium) ou même des produits combinés en traitement initial.

Un thiazide reste toutefois un choix correct dans l'hypertension. C'est ce que confirment les données d'une grande étude observationnelle publiée en automne 2019 et une mise à jour de 2018 d'une *Cochrane Review* sur le traitement initial de l'hypertension. Tant au niveau de critères d'évaluation forts qu'en termes de profil d'innocuité, les thiazides semblent au moins égaler les autres classes d'antihypertenseurs.

Ces études n'ont pas évalué le traitement combiné initial. Les recommandations à ce sujet dans les récents guides de pratique clinique de l'ESC ne s'appuient pas sur des données d'études randomisées.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre quiz en ligne Folia Quiz - Hypertension. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Pendant longtemps, les diurétiques thiazidiques et apparentés ont été le premier choix pour le traitement de l'hypertension pour les raisons suivantes: leur efficacité a été prouvée sur des critères d'évaluation forts dans de nombreuses études contrôlées par placebo, ils bénéficient d'un long recul d'utilisation, leurs effets indésirables sont légers et ils sont peu coûteux. D'autres classes de médicaments (IECA, antagonistes du calcium, β -bloquants, sartans), ayant entre-temps également un grand recul d'utilisation dans cette indication, se sont avérées efficaces dans des études randomisées. Leur coût a également baissé. C'est pourquoi la plupart des guides de pratique clinique actuels¹⁻³ ne proposent plus de médicament de premier choix pour initier le traitement antihypertenseur ou privilégient d'autres classes de médicaments (IECA ou sartans, antagonistes du calcium) ou même des produits combinés en traitement initial. Certains médecins et patients jugent les effets indésirables des thiazides et apparentés moins acceptables.

Le CBIP estime toutefois que les thiazides ou apparentés restent un choix correct et selon certaines sources EBM indépendantes, telles que *La Revue Prescrire*⁴ et *Therapeutics Initiative*⁵, ils restent le premier choix pour le traitement initial d'une hypertension non compliquée.

Données observationnelles

Fin 2019, *The Lancet* publiait les résultats d'une très grande étude observationnelle "en conditions réelles" sur le traitement initial de l'hypertension⁶. L'étude a recueilli les données d'un peu moins de 5 millions de patients ayant commencé un traitement antihypertenseur, provenant de 9 bases de données administratives et médicales. Un peu plus de la moitié des patients ont commencé avec un IECA et 1/6 des patients ont commencé le traitement avec un thiazide (principalement l'hydrochlorothiazide), 1/6 avec un antagoniste du calcium et un autre 1/6 avec un sartan.

Après un suivi médian de plus de 2 ans, l'incidence de chacun des 3 critères d'évaluation primaires (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) était significativement moins élevée chez les utilisateurs d'un thiazide que chez les utilisateurs d'un IECA. À part cela, on n'a pas observé de différences significatives entre les différentes classes de médicaments, à l'exception des antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines (initiés chez seulement 3% des patients inclus), qui se révélaient significativement inférieurs aux autres classes sur tous les critères d'évaluation. Les auteurs ont également analysé l'innocuité des différentes classes et concluent que le profil d'innocuité des thiazides se révélait

remarquablement meilleur que celui des IECA.

Dans leurs conclusions, les auteurs indiquent que les résultats de leur étude semblent généralement confirmer l'équivalence entre les différents antihypertenseurs, mais démontrent également une supériorité des thiazides par rapport aux IECA (ainsi que l'infériorité des antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines, par rapport aux autres classes).

Études randomisées, contrôlées par placebo

Bien qu'il existe de nombreuses RCT qui aient évalué l'efficacité des différents antihypertenseurs en les comparant entre eux ou avec un placebo, aucune ne permet de répondre clairement à la question de savoir quel médicament privilégier pour le traitement initial de l'hypertension. En effet, la plupart de ces études n'incluaient pas seulement des patients ayant récemment reçu le diagnostic d'hypertension, mais également des patients hypertendus déjà traités pour leur hypertension.

Une *Cochrane Review* mise à jour en 2018⁷, consacrée spécifiquement au traitement initial de l'hypertension, se limitait à des études randomisées contrôlées par placebo et constatait que les preuves d'un effet positif dans ce contexte étaient les plus importantes pour les diurétiques thiazidiques à faibles doses, sur lesquels portaient la plupart des études disponibles (8). Les IECA se révélaient également significativement supérieurs au placebo sur tous les critères d'évaluation (mortalité totale, nombre total d'accidents cardio-vasculaires, infarctus aigu du myocarde et AVC), mais la qualité des preuves est estimée moins bonne, notamment en raison du nombre moins élevé d'études ayant comparé les IECA avec un placebo. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses, les β -bloquants et les antagonistes du calcium ne se révélaient pas significativement supérieurs au placebo sur tous les critères d'évaluation, et aucune étude contrôlée par placebo n'a été trouvée avec les sartans dans cette indication.

Bien que la conception de cette *Cochrane Review* ne permette pas de comparaison directe entre les différentes classes, les auteurs concluent néanmoins qu'un thiazide à faible dose devrait être le traitement initial de premier choix chez la plupart des patients souffrant d'hypertension essentielle non compliquée.

| Risques relatifs (avec IC à 95%) vs. placebo pour les différents antihypertenseurs en traitement initial de l'hypertension (Cochrane Review Wright 2018 ⁷) | | | | | |
|--|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | N/n* | Mortalité totale | Mortalité totale | Cardiopathie coronarienne | AVC |
| Thiazides à faibles doses | 8 19.874 | 0,89 (0,82 à 0,97) | 0,70 (0,64 à 0,76) | 0,72 (0,61 à 0,84) | 0,68 (0,60 à 0,77) |
| Thiazides à fortes doses | 11 19.839 | 0,90 (0,76 à 1,05) | 0,72 (0,63 à 0,82) | 1,01 (0,85 à 1,20) | 0,47 (0,37 à 0,61) |
| β-bloquants | 5 9.313 | 0,96 (0,86 à 1,07) | 0,89 (0,81 à 0,98) | 0,90 (0,78 à 1,03) | 0,83 (0,72 à 0,97) |
| Antagonistes du calcium | 1 4.695 | 0,86 (0,68 à 1,09) | 0,71 (0,57 à 0,87) | 0,77 (0,55 à 1,09) | 0,58 (0,41 à 0,84) |
| IECA | 3 6.002 | 0,83 (0,72 à 0,95) | 0,76 (0,67 à 0,85) | 0,81 (0,70 à 0,94) | 0,65 (0,52 à 0,82) |
| Sartans | 0 0 | | | | |

* N = nombre d'études, n = nombre de patients
Valeurs indiquées en gras: différences statistiquement significatives (p < 0,05).

Conclusion

Les deux publications précitées semblent remettre en avant les thiazides comme médicaments de premier choix pour le traitement initial de l'hypertension non compliquée. Toutefois, leur conception (utilisation de données observationnelles qui, en outre, n'ont pas été collectées spécifiquement pour cette étude dans la publication du *Lancet*, manque de comparaisons directes dans la *Cochrane Review*) ne permet pas de conclure à la supériorité des thiazides et apparentés par rapport aux autres antihypertenseurs sur des critères d'évaluation forts.

On peut cependant en conclure que les thiazides constituent un choix au moins aussi bon que les IECA, les antagonistes du calcium ou les sartans. Le CBIP maintient son avis selon lequel un thiazide ou apparenté est un choix correct pour le traitement de l'hypertension non compliquée.

Addendum: Thérapie combinée en traitement initial

Les études précitées n'ont pas évalué la place de la thérapie combinée dans le traitement initial de l'hypertension. D'après les guides de pratique clinique les plus récents, la thérapie combinée initiale est recommandée chez certains (guideline américain¹) voire chez presque tous les patients (guideline européen²). Les auteurs de ces deux guides de pratique clinique admettent toutefois que leurs recommandations concernant la thérapie combinée ne reposent pas sur des données provenant d'études randomisées. Les auteurs du récent guide de pratique clinique du NICE sur l'hypertension (2019) déclarent, sur la base des mêmes données que leurs collègues américains et européens, qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander une thérapie combinée comme traitement initial³. Ceci est confirmé dans une mise à jour de 2020 d'une *Cochrane Review*, qui n'a trouvé aucune étude randomisée ayant comparé la thérapie combinée en traitement initial de l'hypertension avec la monothérapie⁸. Les auteurs ont donc dû se contenter des résultats de sous-groupes non prédéfinis

provenant de 3 études randomisées relativement petites ayant comparé la thérapie combinée à la monothérapie (568 patients au total). Les auteurs concluent donc que les données sont insuffisantes pour pouvoir en tirer une conclusion sur l'efficacité de la thérapie combinée initiale par rapport à la monothérapie dans le traitement de l'hypertension. Le CBIP est également de cet avis (voir Folia de mars 2019).

Sources spécifiques

1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>

2 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Sur <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

3 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline 136. Published 28 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136

4 Rédaction Prescrire. Hypertension artérielle essentielle chez un adulte : premiers traitements *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation: avril 2019. www.prescrire.org

5 Therapeutics Initiative. Using best evidence for the management of hypertension *Therapeutics Letter* n° 106, May-June 2017. <https://www.ti.ubc.ca/2017/09/15/106-using-best-evidence-management-hypertension/>

6 Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816-26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7

7 Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3

8 Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. doi: 10.1002/14651858.CD010316.pub3

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.