



## Diurétiques thiazidiques à faible dose en première ligne pour le traitement de de l'HTA : pourquoi cette divergence Europe-USA ?

La thérapeutique de l'HTA est difficile : on admet actuellement que l'objectif tensionnel n'est atteint que dans 1/4 à 1/3 des cas<sup>1</sup>. Si la PA-cible n'est pas atteinte avec les seules mesures non pharmacologiques, le traitement médicamenteux s'impose. Se pose alors la question du choix du médicament de première ligne, en dehors de situations cliniques particulières<sup>1</sup>. L'étude ALLHAT dont les conclusions privilégiaient les diurétiques thiazidiques (DT) a donné lieu à de nombreuses controverses<sup>2,3</sup>. Une méta-analyse récente a tenté de faire le point<sup>4</sup>. Parallèlement deux groupes d'experts, européens<sup>5</sup> et américains<sup>6</sup>, ont des conclusions divergentes.

**La méta-analyse de Psaty et al<sup>4</sup>**, a utilisé une procédure originale permettant de combiner les résultats de 42 essais cliniques réalisés chez des patients n'ayant pas de complications de l'HTA, les uns contre placebo ou comparant les médicaments entre eux: près de 200 000 patients randomisés en 7 stratégies différentes. On y retrouve tous les grands essais connus, y compris ALLHAT et ANBP2, les 2 derniers grands essais de 2002 et 2003. Les résultats analysés étaient les événements coronariens (EC), l'insuffisance cardiaque (IC), les AVC, la mortalité cardiovasculaire, et la mortalité globale.

Pour tous ces critères, les résultats des DT à faible dose étaient significativement supérieurs à ceux du placebo. Aucune des autres stratégies de première ligne ne donnait de meilleurs résultats que les DT. Comparés aux inhibiteurs calciques, les DT réduisaient le risque d'EC et d'IC. Comparés aux IEC, les DT réduisaient le risque d'EC, d'IC, et d'AVC. Comparés aux  $\beta$ -bloqueurs, les DT réduisaient le risque d'EC. Comparés aux  $\alpha$ -bloqueurs, les DT réduisaient le risque d'IC et d'EC. Les résultats sur la PA étaient comparables dans tous les groupes traités.

Les auteurs ont conclu que le traitement par DT à faible dose est le traitement de première ligne de l'HTA le plus efficace pour prévenir la morbidité et mortalité cardiovasculaire. Ils insistent sur la nécessité pour toutes les recommandations à venir de tenir compte de l'importance de ces nouvelles preuves. Tout nouvel essai thérapeutique devrait utiliser les DT à faible dose comme le

seul standard possible pour obtenir des comparaisons cliniques satisfaisantes.

**La recommandation des sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie<sup>5</sup>** met en avant les problèmes de tolérance du traitement, souvent en rapport avec les doses utilisées. Toute monothérapie ou association à faible dose est donc considérée comme une option valable. Si la PA-cible n'est pas atteinte, 3 stratégies sont possibles : changement de médicament, ajustement du dosage ou ajout d'un ou plusieurs médicaments en combinaisons « rationnelles », incluant donc presque obligatoirement un DT à faible dose.

Les experts européens soulignent que la prise en charge de l'HTA nécessite dans la majorité des cas une association de plusieurs médicaments, le choix du traitement initial n'ayant finalement que peu d'importance...

**Le JNC VII américain<sup>6</sup>**, recommandation pluridisciplinaire du *National Heart, Blood and Lung Institute*, recommande en première intention, pour la plupart des HTA non compliquées, les DT à faible dose, seuls ou associés, notamment si la PA est  $\geq 16/10$ . En cas d'échec, la stratégie proposée est globalement identique à celle des experts européens.

Les experts américains insistent plus que leurs confrères européens sur les chiffres tensionnels qui leur apparaissent comme l'élément le plus important à prendre en compte dans l'estimation du risque cardiovasculaire global.

### Comment expliquer les divergences, les Européens mettant tous les antihypertenseurs sur le même plan pour le choix d'un traitement de première ligne, et les Américains privilégiant les DT ?

- La nécessité d'une polythérapie dans la majorité des cas est apportée pour minimiser l'importance du premier choix. Mais 30 à 40% seront équilibrés par une monothérapie, ce qui est loin d'être nul.
- La crainte de l'hypokaliémie est souvent avancée avec les DT. Mais avec les petites doses, elle reste faible (12,7% dans ALLHAT), et la surveillance de la kaliémie conjointement avec la créatinine est simple.
- La recommandation américaine est pluridisciplinaire, alors que la recommandation européenne est un consensus d'experts. Ceux-ci, plus impliqués dans les études des diverses classes médicamenteuses, peuvent avoir de ce fait, au-delà des possibles conflits d'intérêts, une approche moins large des données.
- Le moindre coût des DT est souligné par les américains, cette approche économique semblant un tabou en France et en Europe. Pourtant il faut rappeler le coût des médicaments de l'HTA, estimé en France à 9,3 milliards de francs en 1996<sup>1</sup> ; à l'heure où l'avenir de la Sécurité Sociale est en question, une économie sur ce poste qui ne nuirait pas à la qualité des soins ne semblerait pas sans intérêt.

**Les DT à faible dose restent le Gold Standard de la prescription de 1<sup>ère</sup> ligne dans l'HTA non compliquée.** Ils sont les mieux représentés dans les essais. Leur efficacité est largement prouvée. Au delà des problèmes de coût, leur usage préférentiel (non systématique) n'entraîne aucune perte de chance pour le patient.

1- ANAES. Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle. ANAES ; 2000.

2- Collectif. Efficacité comparée de 3 grandes classes médicamenteuses dans l'HTA. Bibliomed 2003 ; 288.

3-Collectif. Les diurétiques et nos prescriptions initiales dans l'HTA après ALLHAT. Bibliomed 2003 ; 290.

4-Psaly BM. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 2003 ; 289 : 2534-44.

5-2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003 ; 21 : 1011- 53.

6-The seventh report of the Joint Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003 ; 289 : 2560-72.

**Mots-clé :** HTA, IEC, inhibiteur calcique, bêtabloquant, diurétique, prescription.