

L'efficacité du traitement anti-hypertenseur dans la méta-analyse de Psaty

par le Dr Jeannine Gailly*

* Médecin généraliste
6061 Montignies-sur-Sambre

La prescription d'un premier médicament hypotenseur chez un patient hypertendu n'est pas toujours simple. Les classes proposées et les molécules sont multiples. Comment choisir ? Sous quels critères ? Le critère principal est, à efficacité équivalente sur les chiffres tensionnels, la capacité de ce traitement de diminuer la morbi-mortalité. Cette méta-analyse a l'ambition de nous aider à y voir plus clair. Celle-ci porte uniquement sur la classe d'anti-hypertenseurs utilisée en première intention chez le patient hypertendu. Les études recrutant des patients décompensés cardiaques ou ayant eu un infarctus du myocarde ont été exclues de la méta-analyse. Les conclusions ne concernent donc pas ce type de patients. Les diurétiques étudiés sont la chlorthalidone et l'hydrochlorothiazide (12,5 mg à 25 mg par jour). Les conclusions ne peuvent donc pas être extrapolées aux autres diurétiques. Les limites méthodologiques de la méta-analyse sont présentées dans le texte.

Les premières études d'efficacité des médicaments anti-hypertenseurs ont été réalisées versus placebo. Les diurétiques et les bêta-bloquants ont ainsi démontré leur efficacité dans la prévention des accidents cardiovasculaires. Il devenait dès lors exclu de réaliser de nouvelles études versus placebo. Les études publiées après 1995 concernent des comparaisons entre des traitements de 1^{re} ligne : non seulement des diurétiques (DIU) ou des bêta-bloquants (bB), mais également des alpha-bloquants (aB), des antagonistes calciques (AC), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des sartans (Sar). De plus, des molécules différentes sont étudiées dans chacune de ces classes. Ce qui aboutit à un patchwork de conclusions, à interpréter en fonction de la conception particulière de chaque étude. Il n'est plus possible d'avoir une vision globale. Psaty et ses collaborateurs ont rassemblé ces études en une méta-analyse¹, en vue d'en dégager une synthèse.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTA-ANALYSE

La recherche de littérature va de janvier 95 à décembre 2002. Les études retenues ont comme objectif la mesure de l'impact d'un traitement anti-hypertenseur sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Sont exclues les études qui recrutent des patients décompensés cardiaques ou ayant eu un infarctus du myocarde, ainsi que celles où un traitement hypocholestérolémiant ou d'arrêt du tabac intercurrent pourrait avoir un impact non mesurable sur les résultats. Mais sont conservées les études multifactorielles comme ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) dans lesquelles l'impact des différentes interventions pouvait être analysé. Les études retenues sont des essais contrôlés randomisés (RCT : Randomized Controlled Trials).

Les auteurs ont ainsi sélectionné 42 études (publiées entre 1967 et 2002) incluant un total de 192.478 patients suivis pendant une durée

moyenne de 3 à 4 ans.

Cette méta-analyse intègre des études de conceptions et de publics fort différents :

- Les anciennes études (versus placebo) et les études récentes (versus une autre molécule active).
- Les études récentes, plus conséquentes en nombre, et recrutant parfois des publics particuliers : des diabétiques, des personnes âgées, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), des patients noirs avec insuffisance rénale...
- L'étude ALLHAT, dont le poids est important en nombre et en durée, inclut des patients âgés de plus de 55 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

Psaty et ses collaborateurs étudient l'impact de la molécule utilisée en première intention. Or, pour obtenir les objectifs tensionnels visés, la plupart de ces études utilisent plus d'une molécule par groupe traité. L'utilisation de schémas graduels de traitement permet d'identifier et ensuite de regrouper les utilisateurs de la même classe thérapeutique en première intention^a. Ces groupes reconstitués sont traités statistiquement et comparés entre eux de façon indirecte selon une technique de Network méta-analyse.

CLASSES THÉRAPEUTIQUES ÉTUDIÉES

1. **Diurétiques (DIU)** divisés en 2 groupes :

- **DIU à faibles doses** : c'est-à-dire de 12,5 mg à 25 mg par jour de chlorthalidone^b ou d'hydrochlorothiazide^c = *Low-Dose Diuretics*
- **DIU à fortes doses**^d : c'est-à-dire ≥ 50 mg par jour de chlorthalidone ou d'hydrochlorothiazide.

a. Mais pas nécessairement en monothérapie.

b. Hygroton®, Chlorthalidone®.

c. N'existe qu'en association avec des IEC, Sartans ou Bêta-bloquants en Belgique.

d. Ces doses ne sont plus utilisées actuellement et ne figurent pas dans les résultats présentés ci-dessous.

ABSTRACT



The authors of this meta analysis show that low doses of diuretics are the most effective primary preventive treatment of both coronary morbidity and mortality in case of hypertension.

Keywords :
Hypertension, EBM, diuretics.

RÉSUMÉ

Les auteurs de cette méta-analyse nous apportent la preuve que de faibles doses de diurétiques sont le traitement de première intention le plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité coronaire.

Mots clefs :
Hypertension artérielle, EBM, diurétique.

2. **Bêta bloquants (bB)** = *b-Blockers*.
3. **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** = *ACE inhibitors*.
4. **Antagonistes Calciques (AC)^e** = *Calcium Channel Blockers*.
5. **Alphabloquant (aB)** = *a-Blockers*.
6. **Sartans (Sar)** = *Angiotensin Receptor Blockers*.

POINTS ÉTUDIÉS (OUTCOMES)

CHD = Maladie coronaire fatale ou non (coronary heart disease).

CHF = Décompensation cardiaque fatale ou non (coronary heart failure).

Stroke = AVC fatal ou non.

CVD Events = Événement cardio-vasculaire (= CHD + CHF + Stroke + autre mortalité cardio-vasculaire).

CVD Mortality = Mortalité cardio-vasculaire.

Total Mortality = Mortalité totale.

Les variations de pression artérielle étaient similaires pour les traitements comparés.

RÉSULTATS

VERSUS PLACEBO

Le groupe placebo inclut des groupes non traités, des groupes conservant leur traitement habituel (non défini) et des groupes utilisant un placebo.

e. Les auteurs n'ont pas retenu les molécules à courte durée d'action Une analyse des données portant sur les dihydropyridines et les non dihydropyridines n'a pas montré de différence significative entre ces 2 groupes pour les points analysés. Les résultats sont donc présentés groupés pour les antagonistes calciques.

Dans cette méta-analyse, tous les traitements anti-hypertenseurs étudiés sont supérieurs au placebo pour tous les points étudiés, exception faite des alpha-bloquants.

Les résultats significatifs versus placebo sont indiqués dans la figure 1 par une petite astérisque située derrière le RR (95 % CI).

VERSUS DIURÉTIQUES À FAIBLE DOSE

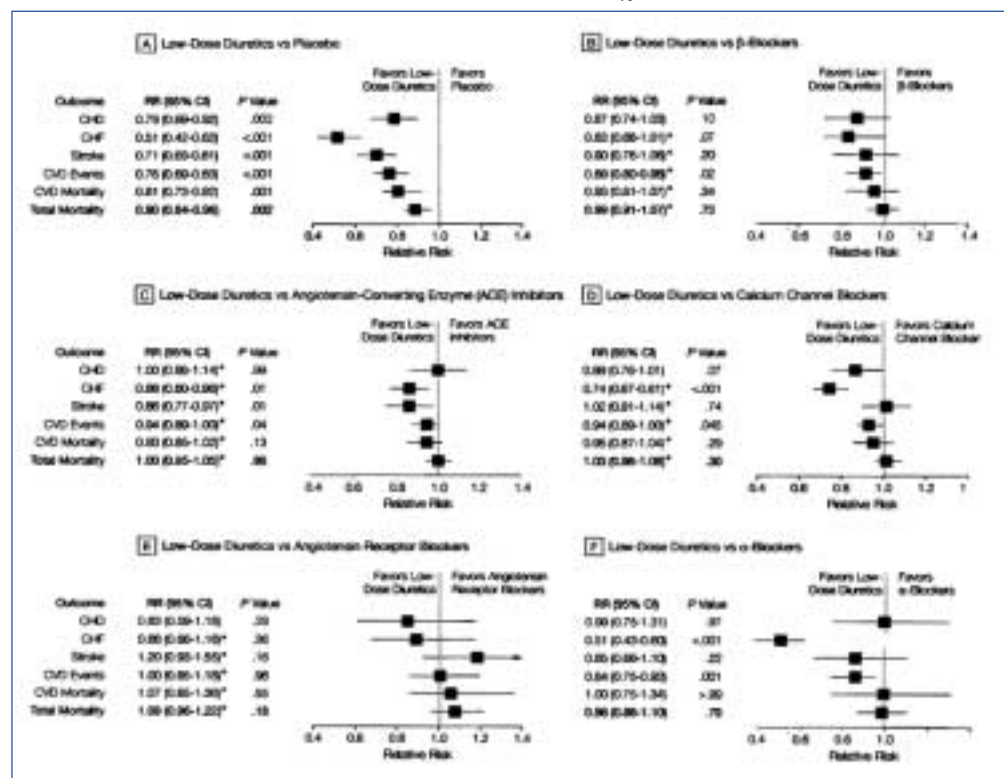
Dans cette méta-analyse, aucun traitement de 1^{re} ligne (que ce soit bB, IEC, AC, aB ou Sar) n'a apporté de bénéfice supplémentaire par rapport à de faibles doses de diurétiques, dans aucun des points analysés.

Les résultats sont présentés à la figure 1.

La représentation nous permet de visualiser les résultats. Les auteurs ont pris les traitements par diurétiques à faible dose comme base de la comparaison. Les résultats sont exprimés en terme de risque relatif (RR) symbolisé par le carré. L'intervalle de confiance (95 % CI) est représenté par la ligne horizontale, traversant le carré.

La ligne verticale (en pointillé) situe le risque relatif valant 1 : les 2 traitements étudiés sont équivalents au niveau de cette ligne. Si le risque relatif (le carré) se situe à gauche de la ligne verticale, le résultat est en faveur des diurétiques à faible dose. Si l'intervalle de confiance (ligne horizontale traversant le carré) comprend le risque relatif de 1 (croise la ligne verticale), le résultat est considéré comme non significatif.

Figure 1 : Résultats de la méta-analyse étudiant les stratégies de traitement en première intention dans les études contrôlées randomisées de l'hypertension.



GLOSSAIRE²**Méta-analyse**

Analyse systématique et structurée d'un problème en combinant les informations de plusieurs études indépendantes sur le même sujet.

RCT: Randomized Controlled Trials ou Essai Randomisé Contrôlé

Etude dans laquelle un expérimentateur soumet un groupe de sujets à un traitement donné, en le comparant à un autre groupe similaire non traité (ou soumis à un autre traitement). La distribution des sujets à l'intérieur des groupes expérimentaux est aléatoire.

RR: Relative Risk ou Risque Relatif

Rapport entre le risque de maladie chez les personnes exposées à un facteur donné (ici des diurétiques à faible dose) sur le risque de maladie chez les personnes non exposées (ici soit un placebo, soit une autre classe d'anti-hypertenseur).

RR = Incidence chez les exposés/Incidence chez les non exposés

Par exemple dans la figure 1.E:

RR = Incidence de décompensation cardiaque (CHF) sous diurétiques à faible dose/Incidence de décompensation cardiaque (CHF) sous IEC = 0,88

(95% CI): Intervalle de confiance à 95 %

Intervalle calculé avec une probabilité de 95 %, que la valeur réelle du résultat (moyenne, proportion) soit comprise dans ces limites, si on tire un nouvel échantillon dans la même population.

Dans la figure 1.A, les auteurs comparent l'utilisation de diurétiques à faible dose et celle d'un placebo. Tous les résultats sont en faveur de l'utilisation des diurétiques: tous les risques relatifs sont à gauche et aucun intervalle de confiance ne croise la barre du 1.

Dans la figure 1.C, les auteurs comparent l'utilisation de diurétiques à faible dose et celle d'IEC. Le Risque Relatif de développer une maladie coronaire (CHD) ou de mourir (Total Mortality) est de 1. Les 2 classes ont la même efficacité pour ces points analysés. Par contre, le risque de développer une décompensation cardiaque (CHF), ou un AVC (Stoke) est plus faible chez celui qui prend un diurétique à faible dose. Pour le risque de développer un événement cardiovasculaire (CVD Events) ou d'en mourir (CVD Mortality), l'intervalle de confiance croise la barre du 1. La différence entre les traitements n'est donc pas significative.

Dans la figure 1.E, les auteurs comparent l'utilisation de faibles doses de diurétiques et celle des sartans. Les intervalles de confiance sont très larges et recoupent tous la barre du 1. Il n'apparaît pas de différence significative mais

selon les auteurs, ce pourrait être lié au petit nombre de patients sous sartans^f inclus dans la méta-analyse.

CONCLUSION DES AUTEURS

Cette méta-analyse apporte la preuve que de faibles doses de diurétiques sont le traitement de première intention le plus efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire. La pratique clinique et les guidelines devraient désormais s'appuyer sur cette preuve, et les recherches futures devraient utiliser les traitements par diurétiques à faible dose comme standard pour leurs comparaisons cliniques. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Psaty B, Lumley T, Furberg C and al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agent. JAMA. 2003; 289: 2534-2544.
2. Paulus D. Glossaire d'épidémiologie. Recommandations de Bonne Pratique de la SSMG. Supplément au numéro 171 (Mars 2000) de la Revue de la Médecine Générale.

DANS LA PRATIQUE,
NOUS RETIENDRONS

1. Par rapport au placebo, toutes les molécules utilisées en monothérapie sont efficaces en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire à l'exception des alpha-bloquants.
2. Par rapport à la chlorthalidone et à l'hydrochlorothiazide, aucune molécule utilisée en monothérapie n'a montré une efficacité supérieure en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire.
3. Par contre, le risque de faire un AVC ou une décompensation cardiaque est plus faible sous hydrochlorothiazide et chlorthalidone.

La Rédaction

^f. Ce qui correspond à la littérature disponible actuellement.