

3. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 1433-8.
4. Bogaert M, Maloteaux J. Répertoire Commenté des Médicaments. Bruxelles. CBIP, 2003.
5. De Meyere M. Manipulations insidieuses: Minerva pas assez critique? [Editorial] *MinervaF* 2004;3 :36-7.
6. Geddes J, Butler R. Depressive disorders. *Clin Evid* 2003;10:1121-44.
7. Rogiers R. Unipolaire depressie: niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Tijdschr Geneeskunde* 2002; 58: 1426-34.
8. De Meyere M. Antidepressiva: indicaties en keuzecriteria bij de eerstelijnsaanpak van depressie. *Tijdschr Geneeskunde* 2002; 58: 1422-5.
9. Livingston M, Livingston H. New antidepressants for old people? The evidence that newer drugs are much better than the old is thin. *BMJ* 1999; 318: 1640-1.
10. Edwards J. Drug choice in depression. selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants? *CNS Drugs* 1995; 4: 141-59.
11. De Meyere M. Dépression in de eerste lijn: pleidooi voor eigen aanpak. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000; 29: 158-61.

## Les diurétiques restent le premier choix pour traiter l'hypertension artérielle non compliquée

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.

Analyse: P. De Cort

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Quels sont, en fonction du meilleur niveau de preuve possible, les médicaments de choix pour le traitement de l'hypertension artérielle?

#### Contexte

Depuis la publication des directives de l'Organisation Mondiale de la Santé/Société Internationale d'Hypertension en 1999, les diurétiques et les  $\beta$ -bloquants sont le traitement de premier choix de l'hypertension artérielle<sup>1</sup>. Depuis lors, plusieurs études comparatives avec de nouveaux médicaments ont été publiées. Différentes méta-analyses ont tenté d'en extraire des conclusions qui ne sont cependant pas toujours congruentes. Elles incluent souvent trop peu d'études et présentent différents problèmes méthodologiques.

#### Méthode

##### Sources consultées

Les auteurs ont recherché dans Medline, de 1995 à 2002, les études sur le traitement de l'hypertension.

##### Études sélectionnées

Ont été sélectionnées les seules RCTs étudiant l'efficacité des six principales classes d'anti-hypertenseurs (diurétiques,  $\beta$ -bloquants, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II (sartans) et  $\alpha$ -bloquants) sur des critères de jugement cardiovasculaires majeurs évalués et portant sur une durée d'au moins un an. Les études concernant des patients atteints d'insuffisance car-

diaque ou présentant un infarctus du myocarde à l'anamnèse, ont été exclues. Finalement, 42 études ont été incluses.

##### Population de l'étude

Au total, 192 478 patients ont été suivis sur une période moyenne de 3 à 4 ans.

##### Mesure des résultats

Une méta-analyse basée sur une recherche en réseau calcule le risque relatif de faibles doses de diurétiques par rapport à un placebo et aux autres cinq classes d'antihypertenseurs en matière de critères cardiovasculaires majeurs (ischémie coronarienne, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, événements cardiovasculaires, mortalité cardiovasculaire et mortalité totale).

##### Résultats

Aucune classe de médicaments de première ligne pour traiter l'hypertension ( $\beta$ -bloquants, IEC, antagonistes calciques,  $\alpha$ -bloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) n'est significativement supérieure à des doses faibles de diurétiques. La diminution de la pression artérielle, par rapport au placebo, n'est également pas significativement différente pour les traitements respectifs. En plus, pour la prévention de l'insuffisance cardiaque, les doses faibles de diurétiques font mieux que les IEC (RR 0,88; IC à 95 % 0,80-0,96), que les antagonistes calciques (RR 0,74; IC à 95 % 0,67-0,81) et que les  $\alpha$ -bloquants (RR 0,51; IC à 95 % 0,43-



0,60). En matière de prévention de l'accident vasculaire cérébral, les faibles doses de diurétiques sont plus performantes que les IEC (RR 0,86; IC à 95 % 0,77-0,97). Pour la protection contre la somme de tous les incidents cardiovasculaires, elles sont également supérieures aux  $\beta$ -bloquants (RR 0,89; IC à 95 % 0,80-0,98) et aux  $\alpha$ -bloquants (RR 0,84; IC à 95 % 0,75-0,93).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que de faibles doses de diurétiques sont le traitement médicamenteux de première ligne le plus efficace dans l'hypertension pour prévenir la morbidité et mortalité cardiovasculaires.

## DISCUSSION

*Intérêt d'une méta-analyse basée sur une recherche en réseau (network meta-analysis).*

Une comparaison directe, randomisée est la méthodologie la plus fiable pour évaluer deux traitements. Au vu de la multiplicité de traitements disponibles pour une même pathologie, ce processus de recherche n'est plus toujours réalisable. Par ailleurs, pour des raisons éthiques, il n'est plus possible d'évaluer l'efficacité d'un nouvel antihypertenseur dans une étude versus placebo. La recherche se limitera donc souvent à une étude d'efficacité comparative d'un médicament versus traitement «de référence». C'est ainsi que s'établit un «travail en réseau» d'études, avec, parfois, des résultats contradictoires dans certaines voies de recherche. Les motifs connus de cette «inconsistance» sont les différences entre les populations des études, le caractère ouvert (open label) de l'étude ou une consigne aveugle non effective et une puissance insuffisante. Ces inégalités méthodologiques (associées, par exemple, à des différences dans les critères de jugement, dans la durée de l'étude, dans le protocole d'étude, etc.), fournissent, malgré une pondération et un calcul en fonction de l'hétérogénéité, des méta-analyses moins fiables. Il existe, de surcroît, une autre différence notable entre des études qui ne sont pas reprises dans une méta-analyse classique, plus précisément la possibilité d'une réaction individuelle différente à un traitement spécifique, même si les personnes étudiées appartiennent à des groupes d'études (stratifiés) consistants. Cette «différence individuelle de réaction» ne pourrait être éliminée que par une participation de ces mêmes personnes dans toutes les études.

Une méta-analyse basée sur une recherche en réseau offre une solution à ce problème. En premier lieu, en évaluant et en mathématisant ce «facteur d'incohérence»<sup>2</sup>, le modèle insère un «paramètre d'incohérence  $\tau$ », méthodologie éprouvée qui est empruntée à l'analyse de variance et qui trouve également son application dans la théorie de la généralisation possible en psychométrie<sup>3</sup>. Dans cette méta-analyse basée sur une recherche en réseau, l'incohérence estimée est cependant faible pour les différentes expressions des résultats, ce qui

### Financement

Cette méta-analyse est financée par le «National Heart Lung and Blood Institute», le «National Institute on Aging», la «American Heart Association» et le «AHA Pharmaceutical Roundtable Outcomes Research Program» (E.U.).

### Conflits d'intérêt

Tous les auteurs mentionnent des liens financiers avec des firmes pharmaceutiques (Merck, Pfizer, Bristol-Myers Squibb et Novartis).

n'entraîne donc pas de nécessité d'ajouter un facteur de correction de ceux-ci. Cette méthode apporte également un plus par rapport à la méthode de calcul classique en méta-analyse, parce qu'elle permet de tirer des conclusions de toutes les études plus ou moins «incohérentes» entre elles, à condition qu'elles soient de bonne qualité et appartiennent à une même recherche en réseau sur une question scientifique spécifique. En effet, une méta-analyse basée sur une recherche en réseau permet de formuler des conclusions sur des comparaisons entre les études, directes (RR entre l'étude A et l'étude B) et indirectes (RR entre l'étude A et l'étude C, via l'étude B). Les auteurs de cette méta-analyse ont donc esquissé une recherche en réseau limitée aux 42 études incluses.

### L'étude ALLHAT influence les résultats

Cette méta-analyse est la première qui inclut l'étude ALLHAT, de grande importance numérique (n=33 357) dans ses calculs<sup>4,5</sup>. Pour ce motif, les auteurs donnent les résultats les plus intéressants avec et sans l'inclusion des données ALLHAT. Quelques remarques: les chiffres de ALLHAT (RR 0,98; IC à 95 % 0,90 1,07) montrent que les antagonistes calciques ne sont pas significativement supérieurs à de faibles doses de diurétiques dans la prévention des incidents coronariens (RR 0,89; IC à 95 % 0,76-1,01). Par contre, les résultats ALLHAT soulignent l'intérêt de faibles doses de diurétiques dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral, par rapport à un traitement par IEC (RR 0,86; IC à 95 % 0,77-0,97). La notion connue que les personnes de race noire répondent moins bien à l'effet antihypertenseur des IEC que celles de race blanche, influence donc aussi les résultats de cette méta-analyse basée sur une recherche en réseau. ALLHAT inclut 32 % d'américains de race noire (n=10 702). Il faut encore ajouter que ALLHAT ne comporte pas de traitement  $\beta$ -bloquant en première intention.

Une autre limite de cette étude est l'inclusion de plusieurs RCTs en prévention secondaire. Alors que les études sur des patients avec insuffisance cardiaque ou ayant fait un infarctus du myocarde sont exclues, ce n'est pas le cas pour celles incluant des patients atteints

d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance rénale. Cette inclusion rend l'extrapolation possible des résultats à la prévention primaire de l'hypertension essentielle non compliquée plus difficile. Soulignons que les résultats de cette méta-analyse sont conformes à de précédentes observations, discutées dans Minerva: les nouveaux traitements ne sont pas supérieurs aux anciens, pour lesquels l'expérience est plus importante<sup>6,7</sup>.

Comme l'étude ALLHAT, cette étude souligne la supériorité de faibles doses de diurétiques (équivalentes à 12,5 à 25 mg de chlortalidone ou d'hydrochlorothiazide) pour le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée. Et, nouveauté: les  $\beta$ -bloquants sont placés en deuxième ligne !

Cette méta-analyse ne permet pas de conclusion pour une hypertension artérielle post-infarctus ou en cas d'insuffisance cardiaque. Une autre méta-analyse récente, de conception classique et reprenant l'ensemble des études sans sélection à propos de la comorbidité<sup>8</sup>, conclut à l'équivalence d'efficacité des différentes classes thérapeutiques d'antihypertenseurs, rejoignant ainsi les bases scientifiques des recommandations de

l'OMS/ISH en matière de traitement de l'hypertension et celles, plus récentes des Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie<sup>9</sup>. Les récentes recommandations de bonne pratique éditées par la WVVH<sup>10</sup> sont basées sur une recherche dans la littérature effectuée avant la publication de ALLHAT et de cette méta-analyse de Psaty. Ses conclusions sont: sur base de la recherche dans la littérature et d'analyses coût/efficacité, les diurétiques à faible dose et les  $\beta$ -bloquants sont un premier choix tandis que les antagonistes calciques, les IEC et les sartans ne sont pas un premier choix. Doivent-elles évoluer après ALLHAT et cette méta-analyse basée sur une recherche en réseau? Le nouveau NHG-Standaard sur l'hypertension<sup>11</sup>, les recommandations américaines JNC7<sup>12</sup> et prochainement NICE (prépublication) ont adopté le changement au vu des données actuelles de la littérature: les diurétiques à faible dose sont le seul premier choix dans ces recommandations pour l'hypertension non compliquée. Il est cependant important de faire remarquer que ces conclusions ne sont pas d'application pour des patients qui ont présenté un infarctus myocardique ni en cas d'insuffisance cardiaque.

## RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



La recommandation de bonne pratique de la WVVH «Hypertension» place les diurétiques (thiazidés) à faible dose et les  $\beta$ -bloquants comme premiers choix pour le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée<sup>10</sup>. Cette méta-analyse souligne cette position pour les diurétiques à faible dose mais ne permet pas de conclure quant à la place des  $\beta$ -bloquants.

La rédaction

## Références

1. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
2. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statist Med* 2002;21:2313-24.
3. Cronbach LJ, Gleser GC, Nanda H, Rajaratnam N. The dependability of behavioral measurements: theory of generalizability for scores and profiles. New York: Wiley, 1972.
4. The ALLHAT officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
6. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
7. De Cort P. Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):328-30.
8. 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.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
10. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
11. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
12. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.