



# Tous les diurétiques sont-ils égaux pour traiter les malades hypertendus ?



Rev Med Suisse 2012; 8: 1699-701

**B. Waeber**  
**F. Feihl**

Prs Bernard Waeber et François Feihl  
Division de physiopathologie clinique  
PPA MP 14/204  
CHUV, 1011 Lausanne  
Bernard.Waeber@chuv.ch

## Are all diuretics equal for the treatment of hypertensive patients?

Thiazide (hydrochlorothiazide,...) and thiazide-like (chlortalidone, indapamide,...) diuretics are widely used to treat hypertensive patients. There is growing evidence that these diuretics are not interchangeable and that it might be preferable to choose a thiazide-like diuretic whenever the use of a diuretic is considered. This is in order to prevent optimally the development of cardiovascular complications and the occurrence of metabolic side effects, in particular diabetes.

Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide,...) et «thiazide-like» (chlortalidone, indapamide,...) sont largement utilisés pour traiter les malades hypertendus. Il y a de plus en plus d'évidence que ces diurétiques ne sont pas interchangeables et qu'il peut y avoir intérêt à choisir un diurétique «thiazide-like» chaque fois que l'emploi d'un diurétique est considéré, ceci pour prévenir de façon optimale les complications cardiovasculaires et diminuer les effets indésirables sur le plan métabolique, en particulier le développement d'un diabète.

## INTRODUCTION

Les diurétiques ont joué un rôle de premier plan dans le traitement de l'hypertension artérielle depuis leur introduction en 1958. Ils ont été impliqués dans toutes les grandes études de morbidité-mortalité et font partie aujourd'hui des options à considérer pour initier le traitement antihypertenseur.<sup>1,2</sup> Ces agents sont par ailleurs indispensables pour augmenter l'efficacité d'autres classes thérapeutiques, les bloqueurs du système rénine-angiotensine en particulier. Ainsi existe-t-il aujourd'hui de nombreuses associations fixes dont un des composants est un diurétique.

On distingue habituellement plusieurs types de diurétiques: les diurétiques thiazidiques, dont le représentant le plus connu en Suisse est l'hydrochlorothiazide (Esidrex); les diurétiques «thiazide-like», comme la chlortalidone (Hygroton), l'indapamide (Fludex SR) et la métolazone (Métolazone); les diurétiques de l'anse, en particulier le furosémide (Lasix, Furodrix, Furosémide, Fursol, Oedemex) et le torasémide (Torem, Torasémide); les diurétiques d'épargne du potassium comme les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone (Aldactone, Xenalon), l'éplérénone (Inspra)) et l'amiloride (disponible en Suisse seulement en association avec de l'hydrochlorothiazide). Les diurétiques de l'anse sont indispensables lorsque la fonction rénale est altérée, ou occasionnellement en cas d'hypertension sévère, résistante au traitement. Les antagonistes de l'aldostérone augmentent considérablement l'efficacité des autres diurétiques, tout en préservant le capital potassique de l'organisme. Pour ce qui est de l'amiloride, il n'a qu'une faible efficacité antihypertensive, mais a l'avantage de prévenir la survenue d'hypokaliémie lorsqu'il est coadministré avec de l'hydrochlorothiazide.

En 2011 ont été publiées les dernières recommandations des experts anglais (NICE Guidelines) concernant la prise en charge et le traitement des malades hypertendus.<sup>3</sup> Ces experts proposent de choisir préférentiellement un diurétique «thiazide-like» chaque fois qu'un diurétique doit être introduit. Cela n'est pas vraiment surprenant étant donné les doutes émis récemment quant à l'interchangeabilité des diurétiques thiazidiques et «thiazide-like».<sup>4</sup>

Le but du présent article est d'examiner s'il y a un avantage à utiliser dans la pratique de tous les jours l'un plutôt que l'autre type de diurétique. La discussion sera limitée à l'hydrochlorothiazide, à la chlortalidone et à l'indapamide, puisque ce sont ces diurétiques qui occupent une place prépondérante dans notre pays. Il y a malheureusement très peu de données disponibles sur la métolazone, une substance pourtant intéressante grâce à sa longue durée d'action et à la persis-



tance de son effet natriurétique plus longtemps que l'hydrochlorothiazide, la chlortalidone et l'indapamide lors de détérioration de la fonction rénale.

## MÉCANISME D'ACTION

Les diurétiques thiazidiques et « thiazide-like » agissent en inhibant le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  localisé au niveau de la portion initiale du tube contourné distal, ce qui rend compte de leurs propriétés natriurétiques.<sup>5</sup> La diminution du capital sodique de l'organisme entraîne une activation du système rénine-angiotensine, cette hyperréninémie étant un facteur limitant l'efficacité de ces médicaments. En monothérapie, les diurétiques thiazidiques et « thiazide-like » tendent à être plus efficaces chez les malades sensibles au sel, à savoir les malades qui augmentent leur pression artérielle en réponse à une surcharge de sodium, chez les malades âgés et les malades de race noire.<sup>6</sup>

Les diurétiques thiazidiques et « thiazide-like » ont également un effet vasodilatateur.<sup>6</sup> Cet effet est le mieux documenté et est le plus important pour l'indapamide.<sup>7</sup> Ainsi, chez le malade hypertendu, ce diurétique diminue la pression artérielle chez des malades anéphritiques en hémodialyse.<sup>8</sup> Cet effet vasodilatateur a été attribué à une diminution du flux de calcium entrant dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux, en relation peut-être à la haute liposolubilité de l'indapamide qui s'accumule dans la membrane cellulaire.<sup>9</sup>

## EFFICACITÉ ANTIHYPERTENSIVE

Il n'y a que peu d'essais cliniques contrôlés ayant comparé directement l'efficacité antihypertensive de diurétiques différents. En ce qui concerne la chlortalidone (25 mg/jour), elle abaisse, en huit semaines, significativement plus la pression artérielle systolique que l'hydrochlorothiazide (50 mg/jour), la différence atteignant 5 mmHg lorsque mesurée par enregistrement tensionnel en ambulatoire (MAPA).<sup>10</sup> En fait, la chlortalidone a une demi-vie plus longue que l'hydrochlorothiazide. La meilleure efficacité de la chlortalidone a été confirmée dans deux méta-analyses récentes.<sup>11,12</sup> La dernière en date a porté sur 26 essais cliniques impliquant l'hydrochlorothiazide, alors que trois études seulement étaient disponibles pour la chlortalidone.<sup>12</sup> Pour abaisser la pression systolique de 10 mmHg, on peut estimer à 8,6 mg la dose de chlortalidone nécessaire, en comparaison avec 26,4 mmHg pour l'hydrochlorothiazide.

L'indapamide existe sous deux formes galéniques: l'indapamide à libération immédiate (immediate release (IR) formulation) et l'indapamide à libération retardée (slow-release (SR) formulation). L'indapamide SR a l'avantage de pouvoir être administré à une dose plus petite que l'indapamide IR, permettant de minimiser les effets métaboliques indésirables qui ont un caractère dose-dépendant. En fait, 1,5 mg de la formulation SR a une efficacité antihypertensive de même amplitude que celle de 2,5 mg de la formulation IR, que la pression soit mesurée au cabinet ou enregistrée sur 24 heures en ambulatoire.<sup>13,14</sup> L'efficacité de différents agents antihypertenseurs a été comparée dans une méta-analyse n'ayant inclus que des essais cliniques

randomisés et réalisés en double insu.<sup>15</sup> Le **tableau I** montre les résultats obtenus avec l'indapamide SR, 1,5 mg, versus différentes doses d'hydrochlorothiazide.

**Tableau I. Baisse de la pression artérielle systolique (PAS, intervalle de confiance 95%, mmHg) et diastolique (PAD) induite par l'hydrochlorothiazide (HCTZ) ou l'indapamide SR administrés en monothérapie<sup>15</sup>**

\*Nombre de malades.

	n*	PAS	PAD
<b>HCTZ (mg/jour)</b>			
• ≤25	317	-18,88 (-20,84, -16,92)	-11,01 (-11,89, -10,13)
• 50	56	-19,3 (-22,6-16,00)	-14,00 (-15,96,-12,04)
<b>Indapamide SR</b>	265	-22,23 (-23,88,-20,58)	-11,72 (-12,75,-10,69)

## EFFETS SUR LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRES

Il est difficile d'établir si l'un des diurétiques considérés dans cet article possède un avantage en termes de protection contre les maladies cardiovasculaires et rénales. Il n'existe en effet pas de comparaison directe entre les différentes molécules au sein des essais cliniques de morbidité-mortalité randomisés. De plus, dans les études comportant dans un bras de traitement l'hydrochlorothiazide, la chlortalidone ou l'indapamide, ces agents sont administrés dans plus de la moitié des cas avec d'autres agents antihypertenseurs, le plus souvent un  $\beta$ -bloquant ou un bloqueur du système rénine-angiotensine. En effet, sont définis dans les essais cliniques des pressions cibles et des schémas thérapeutiques stricts à suivre pour les atteindre.

La meilleure preuve que la chlortalidone pourrait avoir un avantage sur l'hydrochlorothiazide se fonde sur l'analyse rétrospective d'une cohorte de malades hypertendus âgés de 35 à 57 ans au moment de leur inclusion.<sup>16</sup> Il s'agissait d'hommes qui avaient été suivis pendant sept ans sous un traitement initial, soit d'hydrochlorothiazide (n=4049) ou de chlortalidone (n=2392), à des doses élevées (50 à 100 mg/jour), avec la possibilité d'ajouter un agent sympatholytique ou un vasodilatateur artériolaire si nécessaire pour abaisser la pression diastolique en-dessous de 89 mmHg, ou au minimum de 10 mmHg. Les malades ayant reçu la chlortalidone ont présenté significativement moins d'événements cardiovasculaires que ceux ayant été traités par l'hydrochlorothiazide (hazard ratio: 0,79, intervalle de confiance 95%: 0,68-0,92; p < 0,0016). A relever aussi un avantage significatif en faveur de la chlortalidone sur plusieurs paramètres: une pression systolique, des taux sanguins de cholestérol (LDL) et de triglycérides plus bas, ainsi qu'une kaliémie plus élevée.

Les essais cliniques contrôlés comportant dans un bras de traitement l'hydrochlorothiazide, la chlortalidone ou l'indapamide ont été revus récemment.<sup>4</sup> Les auteurs sont arrivés à la conclusion que la chlortalidone et l'indapamide pourraient effectivement avoir un meilleur effet sur le pronostic cardiovasculaire que l'hydrochlorothiazide.



## EFFETS MÉTABOLIQUES INDÉSIRABLES

Les effets métaboliques indésirables des diurétiques thiazidiques et «thiazide-like» ont un caractère dose-dépendant. Ils comportent typiquement l'hypokaliémie, l'hyperuricémie, l'hyperglycémie ainsi qu'une altération potentiellement délétère du profil lipidique (taux de LDL-cholestérol et de triglycérides augmentés). Pour ce qui est des troubles lipidiques, ils surviennent surtout en début de traitement, mais semblent ne pas persister au cours d'un traitement à long terme.<sup>17,18</sup> L'indapamide a un avantage à cet égard. Dans sa formulation SR et à une dose de 1,5 mg, il est pratiquement neutre sur le plan métabolique.<sup>19</sup>

Une remarque s'impose concernant l'intolérance au glucose causée par l'hydrochlorothiazide et la chlortalidone. Il semble qu'elle soit favorisée par la diminution du capital potassique de l'organisme, reflétée par une hypokaliémie.<sup>20,21</sup> Il apparaît aujourd'hui que l'effet diabétogène de l'hydrochlorothiazide chez le malade hypertendu peut être évité en administrant simultanément un diurétique d'épargne du potassium comme l'amiloride.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONS

Le recours aux diurétiques thiazidiques et «thiazide-like» est souvent inévitable lors de la prise en charge de malades hypertendus. Ces agents font encore partie des médicaments antihypertenseurs de première intention selon les recommandations d'experts, celles entre autres de la Société européenne d'hypertension.<sup>2</sup> Ils deviennent par ailleurs une aide précieuse lorsqu'il est nécessaire d'avoir recours à une association médicamenteuse, celle avec un

bloqueur du système rénine-angiotensine étant la plus rationnelle et celle dont les effets bénéfiques ont été les mieux documentés. Il semble en fait que les diurétiques thiazidiques et «thiazide-like» ne soient pas interchangeables, ce qui a conduit récemment des experts anglais à préconiser l'emploi préférentiel de chlortalidone ou d'indapamide chaque fois que l'introduction d'un diurétique est envisagée.<sup>3</sup> A l'heure où les associations fixes gagnent en popularité, toutes les préparations basées sur un bloqueur du système rénine-angiotensine contiennent de l'hydrochlorothiazide, à l'exception de celle associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (péridopril) et de l'indapamide. ■

### Implications pratiques

- > Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et «thiazide-like» (chlortalidone, indapamide) ont tous, en traitement de l'hypertension artérielle, des effets bénéfiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire
- > Les diurétiques «thiazide-like» semblent avoir un avantage par rapport aux diurétiques thiazidiques sur le plan de la prévention des complications cardiovasculaires
- > Les diurétiques «thiazide-like» ont moins d'effets métaboliques indésirables que les diurétiques thiazidiques

## Bibliographie

1 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

2 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.

3 National Institute for health and clinical excellence. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011: <http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/pdf/English>.

4 Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie CJ, et al. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2011;107:1178-84.

5 \* Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:155-60.

6 Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:1851-6.

7 \* Campbell DB. The possible mode of action of indapamide: A review. *Curr Med Res Opin* 1983;8 (Suppl. 3):9-24.

8 Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983;106:237-44.

9 Mironneau J, Savineau JP, Mironneau C. Compared effects of indapamide, hydrochlorothiazide and chlor-

thalidone on electrical and mechanical activities in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1981;75:109-13.

10 Ernst ME, Carter BL, Goerdit CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.

11 \*\* Ernst ME, Carter BL, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlortalidone: Effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010;23:440-6.

12 \*\* Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlortalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59:1104-9.

13 Ambrosioni E, Safar M, Degaut JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: Results of randomised double-blind controlled studies. *European study group. J Hypertens* 1998;16:1677-84.

14 Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, et al. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: Results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:673-8.

15 \* Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:131-40.

16 \* Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort

analysis. *Hypertension* 2011;57:689-94.

17 Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of veterans affairs cooperative study group on antihypertensive agents. *Arch Intern Med* 1999;159:551-8.

18 Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, et al. Drug-induced lipid changes: A review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 2001;24:443-56.

19 Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: Data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001;24:1155-65.

20 \*\* Shafi T, Appel LJ, Miller ER, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52:1022-9.

21 \* Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:793-802.

22 \*\* Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934-42.

\* à lire  
\*\* à lire absolument