

## Différences sur le plan de l'efficacité et des effets indésirables métaboliques entre les diurétiques thiazidiques

Andréanne Groleau<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Julie Méthot<sup>4,5</sup>, B.Pharm., Ph.D.

<sup>1</sup>Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, site Hôpital Sainte-Croix, Drummondville (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne et chercheure associée, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 20 juillet 2017; Accepté après révision le 3 décembre 2017

### Exposé de la question

Les diurétiques thiazidiques forment une sous-classe hétérogène de diurétiques; l'hydrochlorothiazide est sans contredit la molécule la plus utilisée en pratique, par opposition à la chlorthalidone et à l'indapamide, des « thiazide-like » qui sont plus rarement prescrits<sup>1-3</sup>. Ces dernières molécules sont faiblement représentées au sein des formulations regroupant plusieurs molécules. Par souci d'observance, les prescripteurs peuvent les prescrire pour faciliter le début d'un traitement à l'hydrochlorothiazide<sup>2,4</sup>. Dans l'édition de 2017 du programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH), les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et ceux apparentés aux thiazides, aussi appelés « thiazide-like » (chlorthalidone et indapamide), demeurent des options de traitement initial de l'hypertension systolo-diastolique. Toutefois, le PECH favorise dorénavant les thiazides apparentés, qualifiés comme ayant une longue durée d'action, comparativement à l'hydrochlorothiazide<sup>5</sup>. Les lignes directrices de 2016 du PECH ne faisaient pas de distinction entre les divers diurétiques thiazidiques<sup>6</sup>. Plusieurs données probantes cliniques et particularités des molécules viennent appuyer ce récent changement de recommandation.

Les thiazidiques présentent des différences considérables dans le cadre de leur profil pharmacocinétique. D'abord, l'hydrochlorothiazide se caractérise par son temps de demi-vie et sa durée d'action relativement courts, puisqu'ils varient respectivement entre 8 et 15 h et 16 et 24 h<sup>7</sup>. La molécule atteint sa concentration plasmatique maximale environ 2 h après son administration<sup>8</sup>. Son effet hypotenseur reposerait principalement sur l'induction d'une natriurèse<sup>9</sup>. L'hydrochlorothiazide se retrouve très fréquemment associé à une autre molécule, d'autant plus que, sur le territoire européen, la formulation combinée est la seule qui soit accessible<sup>10</sup>. Par contre, la chlorthalidone présente un temps de demi-vie supérieur, évalué entre 45 et 60 h et une durée d'action de 24 à 72 h<sup>3,9</sup>. Cette différence majeure s'explique

en partie par la concentration rapide de la chlorthalidone au sein des érythrocytes après son administration, ce qui contribue à augmenter son volume de distribution. La molécule se libère ensuite lentement au sein du compartiment sanguin<sup>11</sup>. En plus d'induire elle aussi une natriurèse, la chlorthalidone présente d'autres propriétés, notamment une inhibition puissante de l'anhydrase carbonique, ce qui contribue à lui conférer une puissance hypotensive évaluée au double de l'hydrochlorothiazide<sup>2,11</sup>.

L'indapamide présente un temps de demi-vie estimé entre 6 et 15 h et une durée d'action s'élevant entre 24 et 36 h<sup>9</sup>. La molécule exercerait un effet vasodilatateur direct en réduisant notamment l'entrée de calcium dans les muscles vasculaires<sup>2,12</sup>. Contrairement à l'hydrochlorothiazide, la chlorthalidone et l'indapamide présentent de nombreuses propriétés pléiotropes leur conférant un profil d'action particulier, ces dernières étant décrites dans le présent article<sup>9</sup>.

À ce jour, aucune étude prospective ne compare directement tous les différents thiazidiques entre eux, sur la base de leurs effets cardiovasculaires, métaboliques et sur la mortalité. Outre les interrogations portant sur les différences pharmacocinétiques, on peut aussi se questionner sur les données probantes cliniques sur lesquelles reposent les recommandations de 2017 du PECH et les distinctions entre les molécules sur le plan de leur efficacité respective à prévenir les événements cardiovasculaires et leur propension à engendrer des effets indésirables métaboliques<sup>5</sup>. L'article actuel tente donc de répondre à l'énoncé précédent et fait suite à un article déjà publié en 2017 intitulé Chlorthalidone et indapamide : effet sur la pression artérielle plus soutenu en comparaison avec l'hydrochlorothiazide<sup>13</sup>. Fournier et Méthot y rapportaient des données probantes qui favorisent les diurétiques apparentés aux thiazides pour le contrôle de la pression artérielle, en particulier lorsqu'elle est mesurée la nuit<sup>5</sup>.

## Réponse à la question

Différentes études d'envergure fréquemment citées dans la littérature médicale ont comparé l'efficacité des thiazidiques pour prévenir les événements cardiovasculaires et pour contrôler la pression artérielle<sup>5,14-16</sup>. Ces études fournissent des preuves cliniques sur lesquelles s'appuient les recommandations de 2017 du PECH.

D'abord, l'étude *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH), publiée en 2008, est une étude à répartition aléatoire multicentrique évaluant le taux d'événements cardiovasculaires et de décès attribués à une cause cardiovasculaire chez plus de 11 000 patients hypertendus à haut risque d'événements cardiovasculaires<sup>14</sup>. Jamerson et coll. comparaient la combinaison composée d'amlodipine (5-10 mg/jour) et de bédazépril à la combinaison composée d'hydrochlorothiazide (12,5-25 mg/jour) et de bédazépril à dose identique. À la fin de l'étude, les pressions artérielles moyennes des deux groupes mesurées au bureau médical étaient similaires; moins d'un mmHg séparait la pression systolique des deux groupes. De plus, 9,6 % des patients du groupe amlodipine-bédazépril ont subi un événement cardiovasculaire ou ont présenté un décès d'origine cardiovasculaire comparativement à 11,8 % dans le groupe hydrochlorothiazide-bédazépril. L'étude a été interrompue précocement en raison des avantages sur la mortalité dans le groupe amlodipine-bédazépril (rapport de risque [RR] 0,80,  $p < 0,001$ ). Les auteurs concluaient que la combinaison amlodipine-bédazépril était plus efficace pour réduire les événements cardiovasculaires et la mortalité parmi les patients traités pour une hypertension risquée. Ils concluaient que l'amlodipine était supérieur à l'hydrochlorothiazide pour prévenir les événements cardiovasculaires parmi les patients faisant usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cependant, en raison des particularités entre les thiazidiques, ces résultats ne peuvent pas s'appliquer aux thiazides apparentés<sup>1,11,14</sup>.

L'étude *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) a été réalisée auprès de 33 000 patients dont l'âge était égal ou supérieur à 55 ans, qui présentaient au moins un facteur de risque de maladies cardiovasculaires<sup>15</sup>. Cet essai contrôlé et à répartition aléatoire évaluait quel traitement permettrait d'abaisser le nombre de maladies coronariennes et d'événements cardiovasculaires par rapport à la chlorthalidone. Les patients pouvaient recevoir de la chlorthalidone (12,5-25 mg/jour), de l'amlodipine (2,5-10 mg/jour) ou du lisinopril (10-40 mg/jour). À l'arrêt de l'étude, on n'a noté aucune différence statistiquement significative sur le plan de l'objectif primaire et de la mortalité toutes causes confondues entre les différentes molécules étudiées. Après cinq ans, la pression artérielle systolique était légèrement mieux contrôlée dans le groupe chlorthalidone, puisqu'elle était légèrement inférieure par rapport aux groupes amlodipine (0,8 mmHg;  $p = 0,03$ ) et lisinopril (2 mmHg;  $p < 0,001$ ). Comparativement au groupe chlorthalidone, le groupe amlodipine était associé à une incidence supérieure d'insuffisance cardiaque (10,2 % contre 7,7 %; risque relatif : 1,38 : intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %], 1,25-1,52). Puis, dans le groupe lisinopril, un nombre supérieur d'événements cardiovasculaires est

survenu par rapport au groupe chlorthalidone (33,3 % contre 30,9 %; risque relatif : 1,10; IC 95 %, 1,05-1,16). Quant aux effets indésirables engendrés par les différents traitements, les niveaux de cholestérol, la présence d'hypokaliémie ( $K^+$  sérique  $< 3,5$  mmol/L) et l'incidence de diabète (glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L) étaient plus élevés dans le groupe chlorthalidone. Toutefois, ce constat ne s'est pas traduit par une augmentation des événements cardiovasculaires ou de la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont conclu que les thiazides apparentés étaient supérieurs pour prévenir au moins une forme de maladies cardiovasculaires, en plus d'être disponibles à faible coût.

Trois méta-analyses évaluant les effets des thiazidiques sur les événements cardiovasculaires et sur la mortalité démontrent un avantage des diurétiques apparentés aux thiazides comparativement aux diurétiques thiazidiques conventionnels<sup>17-19</sup>.

En 2015, Chen et coll. ont notamment publié une méta-analyse englobant 19 études, qui regroupaient 112 113 patients hypertendus dont l'âge moyen était de 66,4 ans. Cette méta-analyse a démontré la supériorité des thiazides apparentés sur le plan de la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) comparativement aux thiazidiques conventionnels, comme l'hydrochlorothiazide<sup>17</sup>. Les différents rapports de cote (RC) démontrent les avantages significatifs engendrés par l'utilisation des thiazidiques apparentés. En effet, les thiazides apparentés se démarquent sur le plan des événements cardiovasculaires (RC : 0,78 contre 0,92 [ $p < 0,001$ ]) et de la réduction du risque d'AVC (RC 0,82 contre 1,03 [ $p < 0,001$ ]), des résultats où les thiazides conventionnels ne semblent pas pouvoir réduire le risque. En ce qui concerne la réduction du risque d'insuffisance cardiaque, les thiazides apparentés démontrent là aussi leur supériorité significative (RC : 0,57 contre 0,71 [ $p = 0,039$ ]). Les auteurs concluent donc que les thiazides apparentés se révèlent supérieurs sur le plan cardiovasculaire, particulièrement en matière de prévention du développement de l'insuffisance cardiaque<sup>17</sup>.

La méta-analyse de Olde Engberink et coll., également publiée en 2015, comptait plus de 480 000 patients hypertendus issus de 21 études comparant les diurétiques thiazidiques ou apparentés au placebo ou à un autre antihypertenseur. En tenant compte des différences de pression artérielle obtenues, associées aux patients traités ou appartenant aux groupes contrôles au sein des études, les évaluateurs ont observé que les thiazides apparentés réduisaient significativement les événements cardiovasculaires de 12 % ( $p = 0,049$ ) et l'insuffisance cardiaque de 21 % ( $p = 0,023$ ), comparativement aux thiazides conventionnels. Les auteurs expliquent ces résultats par les propriétés pléiotropes des thiazides apparentés<sup>18</sup>. La chlorthalidone permettrait notamment l'inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique plaquettaire, en réduisant l'agrégation plaquettaire médiée par l'adrénaline, ce qui contribuerait à la réduction du risque d'AVC parmi les patients souffrant d'hypertension. La chlorthalidone pourrait en outre contribuer à réduire le développement de l'insuffisance cardiaque en diminuant la perméabilité vasculaire pulmonaire et en favorisant le développement de vaisseaux collatéraux, ce qui réduirait la résistance vasculaire<sup>20</sup>. Comparativement à

l'hydrochlorothiazide, l'indapamide aurait également la capacité de réduire l'agrégation plaquettaire, selon une étude *in vitro*, et réduirait l'index de masse du ventricule gauche de 17 %, tandis que l'hydrochlorothiazide n'aurait aucun effet sur ce paramètre ( $p < 0,001$ )<sup>21,22</sup>. Les résultats de la méta-analyse d'Olde Engberink et coll. seraient aussi attribuables à la longue durée d'action des thiazides apparentés, qui renforce le contrôle de la pression artérielle sur 24 heures et augmente la natriurèse<sup>23</sup>.

L'étude MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), débutée en 1973 et réalisée auprès de plus de 8 000 patients hypertendus, mesurait l'effet sur les maladies coronariennes de plusieurs traitements portant sur le début d'un traitement antihypertenseur, des conseils sur la cessation tabagique et l'amélioration des habitudes alimentaires. Une comparaison a eu lieu entre le groupe recevant ces interventions spéciales et un groupe bénéficiant des soins usuels disponibles au sein de la communauté. Les prescripteurs avaient la possibilité de choisir d'entreprendre l'administration de l'hydrochlorothiazide ou de la chlorthalidone comme traitement antihypertenseur<sup>16</sup>. L'étude MRFIT est donc, à ce jour, la seule étude ayant examiné les deux molécules utilisées en concomitance<sup>16,24</sup>. La mortalité dans le groupe de patients ayant reçu la chlorthalidone était inférieure à celle des utilisateurs de l'hydrochlorothiazide, mais aucune étude prospective n'a confirmé ces résultats<sup>4,11</sup>. Diverses analyses rétrospectives ont cependant été réalisées auprès de ces patients<sup>25,26</sup>. Ernst et coll. ont notamment observé les changements de la masse du ventricule gauche au moyen de l'échographie cardiaque 48 et 84 mois après la répartition aléatoire. Ainsi, les participants recevant la chlorthalidone présentaient une réduction de la masse ventriculaire supérieure (-4,4 g par rapport à -2,8 g,  $p = 0,002$ ). Les auteurs concluent que ces résultats seraient liés à une réduction supérieure de la pression artérielle engendrée par la chlorthalidone (pression artérielle systolique : -10,4 par rapport à -8,6 mmHg;  $p = 0,001$  et de la pression artérielle diastolique -6,5 par rapport à -5,1 mmHg;  $p < 0,001$ ), ce qui aurait pu contribuer à l'écart des résultats sur la mortalité entre les groupes<sup>25</sup>. Dorsch et coll. ont évalué directement la survenue d'événements cardiovasculaires parmi les patients de l'étude MRFIT selon la molécule antihypertensive reçue. La chlorthalidone a été associée à une diminution du risque d'événements cardiovasculaires de 21 % (rapport de risque ajusté [RRA] : 0,79 IC 95 % : 0,68-0,92;  $p = 0,0016$ ) comparativement à l'hydrochlorothiazide. Les différences entre les molécules étaient principalement basées sur l'incidence d'infarctus du myocarde cliniques, révélés par l'électrocardiogramme (ECG), de pontage, d'angine et de maladie vasculaire périphérique<sup>26</sup>.

Certaines données probantes appuient les avantages cardiovasculaires de l'indapamide. Dans l'étude *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS), une étude réalisée auprès de 5682 patients chinois ayant des antécédents d'AVC, l'indapamide réduisait la mortalité cardiovasculaire de 23 % ( $p < 0,01$ ) et la survenue d'AVC, de 27 % ( $p < 0,01$ ) comparativement au placebo<sup>12,27</sup>. Dans l'étude *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) qui regroupait plus de 6000 patients ayant des antécédents d'AVC ou d'ICT et recevant le perindopril avec ou sans indapamide, les événements cardiovasculaires et la survenue d'AVC ont été réduits de manière statistiquement significative

uniquement dans le groupe utilisant la combinaison des deux molécules (réduction du risque relatif de 28 %, IC 95 % 17-38,  $p < 0,0001$ )<sup>28</sup>. Malheureusement, l'étude PROGRESS n'a pas pris en compte les bras recevant l'indapamide en monothérapie, mais ses conclusions portent à croire que l'ajout de l'indapamide à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine procure des avantages supplémentaires sur le plan de la prévention des AVC et des événements cardiovasculaires<sup>4,28,29</sup>.

Aucune étude n'a à ce jour démontré d'avantages cardiovasculaires de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide en monothérapie<sup>12</sup>. Les seules études où l'hydrochlorothiazide a démontré des avantages cardiovasculaires sont celles ayant combiné la molécule avec un diurétique antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, tels que le triamtèrene ou l'amiloride<sup>12,30,31</sup>. De nombreuses publications abordent plutôt son infériorité par rapport aux thiazides apparentés<sup>12,18,19,32</sup>. Les changements apportés aux recommandations de 2017 du PECH sont largement appuyés par une littérature médicale mettant en évidence les avantages supplémentaires des thiazides apparentés<sup>5</sup>.

Les diurétiques thiazidiques présentent de nombreux effets indésirables connus, notamment l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, les modifications du bilan lipidique et le développement du diabète de type II<sup>9</sup>. Le profil d'effets indésirables métaboliques des diurétiques apparentés semble comporter certaines différences par rapport à celui de l'hydrochlorothiazide<sup>3,8,12,32</sup>.

Dans une méta-analyse publiée en 2010, Ernst et coll. ont étudié 108 essais cliniques portant sur l'hydrochlorothiazide et 29 essais cliniques, sur la chlorthalidone. Aux doses usuelles de 12,5 à 25 mg par jour, les deux molécules ont produit des changements associés au potassium sérique similaires. Pendant un traitement qui a duré entre 12 et 52 semaines, sous l'effet de la chlorthalidone et de l'hydrochlorothiazide, le potassium sérique diminuait en moyenne respectivement de 0,40 mEq/L et de 0,24 mEq/L. Selon l'analyse d'équivalence de Schuirmann, les variations de potassium étaient équivalentes (IC 90 %, -0,23 à -0,09,  $p = 0,008$ )<sup>33</sup>. L'étude de Saseen, réalisée auprès de 900 patients recevant la chlorthalidone à 25 mg par jour ou l'hydrochlorothiazide à 25 ou 50 mg par jour, corrobore ces résultats. La chlorthalidone était associée à une valeur moyenne de potassium sérique de 3,94 mEq/L, tandis que les utilisateurs de l'hydrochlorothiazide présentaient respectivement un potassium sérique évalué à 4,13 mEq/L ( $p < 0,1$ ) et à 3,96 mEq/L, avec des doses de 25 et 50 mg par jour. En raison de la puissance antihypertensive de la chlorthalidone évaluée à près de deux fois celle de l'hydrochlorothiazide, les variations du potassium sérique semblent être similaires lorsque l'analyse prend en compte les différents potentiels antihypertenseurs<sup>33,34</sup>. La revue systématique de Roush et coll. mentionne que l'indapamide dosé à 2,5 mg par jour engendre une réduction du potassium sérique d'environ 0,30-0,42 mEq/L, ce qui serait comparable à l'hydrochlorothiazide à 25 mg<sup>32</sup>. Cependant, l'indapamide fait partie des bloqueurs des canaux cardiaques potassiques lents ( $I_{Ks}$ ); leur association avec un bloqueur rapide ( $I_{Kr}$ ) peut occasionner une augmentation de la phase de repolarisation cardiaque et un risque accru de torsade de pointes<sup>35,36</sup>.

Les diurétiques thiazidiques peuvent également engendrer une hyponatrémie<sup>9</sup>. Blijderveen et coll. ont comparé l'incidence d'hyponatrémie, définie comme une mesure du sodium sérique  $\leq 130$  mmol/L ou une hospitalisation en raison d'une hyponatrémie, auprès de patients utilisant la chlorthalidone et l'hydrochlorothiazide. L'étude des 1033 cas d'hyponatrémie répertoriés n'a révélé aucune différence significative entre les patients recevant la chlorthalidone et ceux soignés à l'hydrochlorothiazide au double de la dose de chlorthalidone<sup>37</sup>. Cependant, dans une autre étude, les patients semblaient être davantage hospitalisés pour cause d'hyponatrémie lorsqu'ils utilisaient la chlorthalidone comparativement à l'hydrochlorothiazide (RRA 1,68 IC 95 % 1,24-2,28)<sup>38</sup>. Ainsi, la différence de la propension des molécules à engendrer une hyponatrémie semble varier selon les publications, il est donc possible que d'autres facteurs relatifs à la médication ou à une condition médicale concomitante viennent modifier ces résultats<sup>9,39</sup>. Dans une étude réalisée auprès de 2000 patients recevant l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide, aucune différence n'a été notée entre les groupes quant à l'incidence d'hyponatrémie (37,8 % dans le groupe indapamide par rapport à 38,3 % dans le groupe hydrochlorothiazide), définie selon une mesure de sodium sérique  $\leq 135$  mmol/L<sup>40</sup>. Dans l'étude de Plante et coll., les patients recevant l'indapamide ont présenté une stabilité de leur valeur de sodium sérique au cours de la période de suivi de 48 semaines, tandis que les patients recevant l'hydrochlorothiazide affichaient une réduction de  $140 \pm 1$  à  $134 \pm 1$  mmol/L<sup>41</sup>. Ainsi, l'incidence d'hyponatrémie semble également varier en présence de l'indapamide comparativement à l'hydrochlorothiazide, selon les publications consultées<sup>39</sup>.

Les diurétiques thiazidiques contribuent au développement du diabète de type II en augmentant la résistance à l'insuline et en réduisant la tolérance au glucose, notamment en raison de l'abaissement du potassium sérique et de l'influence potentielle du système nerveux sympathique<sup>9,42</sup>. L'étude MRFIT n'a révélé aucune différence significative entre les glycémies des patients recevant la chlorthalidone et ceux soignés à l'hydrochlorothiazide. Durant sept ans, les glycémies ont évolué respectivement de 103,3 à 107,1 mg/dL (5,73 à 5,94 mmol/L) et de 102,5 à 109,7 mg/dL (5,69 à 6,10 mmol/L) ( $p = 0,1595$ )<sup>26</sup>. Dans l'étude de Saseen et coll., les patients utilisant la chlorthalidone à 25 mg par jour présentaient une valeur moyenne de glucose sérique de 111 mg/dL (6,2 mmol/L), tandis que ceux recevant l'hydrochlorothiazide à 25 et 50 mg par jour avaient respectivement des valeurs moyennes de 107,3 mg/dL (6 mmol/L) et 109,6 mg/dL (6,1 mmol/L). Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes<sup>34</sup>. Cependant, parmi les patients de l'étude ALLHAT ne présentant pas de syndrome métabolique, l'incidence de diabète était supérieure chez les patients recevant la chlorthalidone (7,7 %) par rapport à ceux utilisant l'amlodipine (4,2 %) ou le lisinopril (4,7 %), et ce, de manière significative ( $p < 0,05$ )<sup>43</sup>. En ce qui concerne l'indapamide,

son profil d'effets secondaires métaboliques est davantage neutre, comme le précise l'analyse de Weidmann, réalisée sur trois études regroupant près de 1200 patients. Au terme d'une période de suivi de 12 mois, les patients recevant l'indapamide à 1,25 mg présentaient des glycémies stables, passant d'une valeur moyenne initiale de 5,57 mmol/L à une valeur de 5,48 mmol/L<sup>44</sup>.

En ce qui concerne les variations du bilan lipidique, les thiazides apparentés présentent un profil favorable comparativement à l'hydrochlorothiazide<sup>12,26,44</sup>. Dans l'analyse de Weidmann, la valeur du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (c-LDL) des patients recevant l'indapamide à 1,25 mg est restée stable, puisqu'elle se situait à 3,99 mmol/L initialement et à 3,92 mmol/L au terme d'une période de suivi de neuf mois<sup>44</sup>. La revue systématique de Roush et coll. rapporte que, contrairement aux autres thiazidiques, l'indapamide n'engendre aucun effet délétère sur le bilan lipidique<sup>32</sup>. Concernant la chlorthalidone, Dorsch et coll. ont évalué la présence de différents effets indésirables métaboliques auprès des patients de l'étude MRFIT. Par rapport au groupe utilisant l'hydrochlorothiazide, les patients du groupe chlorthalidone présentaient une réduction significative des taux de c-LDL (-12,8 mg/dL [0,33 mmol/L] contre -10,4 mg/dL [0,27 mmol/L]; [ $p = 0,0009$ ]) et de cholestérol total (-20,7 mg/dL [0,54 mmol/L] contre -16 mg/dL [0,41 mmol/L],  $p < 0,0001$ ) au terme de la période de suivi de 6 ans<sup>26</sup>.

## Conclusion

Les recommandations de 2017 du PECH préconisent désormais le recours aux diurétiques apparentés<sup>5</sup>. Les avantages associés à ces molécules, comparativement aux diurétiques thiazidiques conventionnels, portent sur la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité. Il existe également certaines différences entre les effets indésirables métaboliques des thiazidiques; les résultats sur le bilan lipidique sont généralement favorables aux thiazides apparentés, comparativement à l'hydrochlorothiazide. À la lumière de ces données probantes cliniques, il importe de revoir l'utilisation des thiazides apparentés au sein de notre pratique quotidienne.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

- Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011;124:896-9.
- Roush GC. Not just chlorthalidone: Evidence-based, single tablet, diuretic alternatives to hydrochlorothiazide for hypertension. *Current Hypertension Reports* 2015;17:11.
- Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control* 2014;7:35-47.
- Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2011;107:1178-84.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB et coll. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017;33:557-76.
- Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K et coll. Hypertension Canada's 2016 canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
- Neff KM, Nawarskas JJ. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone in the management of hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:51-6.
- Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:361-5.
- DiNicolantonio JJ. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol* 2015;11:203-17.
- International agency for research on cancer. Some drugs and herbal products. Lyon: WHO Press; 2016. Hydrochlorothiazide. [en ligne] <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol108/mono108.pdf> (site visité le 11 décembre 2017).
- Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlorthalidone: the forgotten diuretic. *Postgrad Med* 2012;124:60-6.
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: A review and update. *Am J Hypertens* 2016;29:1130-7.
- Fournier F, Methot J. Chlorthalidone et indapamide : effet sur la pression artérielle plus soutenu comparativement à l'hydrochlorothiazide. *Pharmactuel* 2017; 50:65-9.
- Jamerson K. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- Officers A. Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple risk factor intervention trial research group. *JAMA* 1982;248:1465-77.
- Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardio-protective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1453-63.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
- Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.
- Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463-70.
- Rendu F, Bachelot C, Molle D, Caen J, Guez D. Indapamide inhibits human platelet aggregation in vitro: Comparison with hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 6:S57-63.
- Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F et coll. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: An international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 6:S106-10.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdert CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB et coll. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
- Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:354-6.
- Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Collins G, Thomas W, Soliman EZ et coll. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011;58:1001-7.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-94.
- Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1515-26.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et coll. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine gits study: Intervention as a goal in hypertension treatment (insight). *Lancet* 2000;356:366-72.
- Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. MRC working party. *BMJ* 1992;304:405-12.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH, Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: Effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010;23:440-6.
- Saseen JJ, Ghushchyan V, Nair KV. Comparing clinical effectiveness and drug toxicity with hydrochlorothiazide and chlorthalidone using two potency ratios in a managed care population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:134-40.
- Geelen P, Drolet B, Lessard E, Gilbert P, O'Hara GE, Turgeon J. Concomitant block of the rapid (I<sub>Kr</sub>) and slow (I<sub>Ks</sub>) components of the delayed rectifier potassium current is associated with additional drug effects on lengthening of cardiac repolarization. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:143-50.
- Viskin S. Long qt syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
- van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, et coll. Risk of hyponatremia with diuretics: Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *Am J Med* 2014;127:763-71.
- Irfan A. Dhalla. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults. *Ann Intern Med* 2013;158:447-55.
- Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: What the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:175-82.
- Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhald N, Al Johani N, Al Ammari M et coll. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: A single center retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:281-5.
- Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988;84:98-103.
- Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ et coll. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012;60:319-25.
- Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H et coll. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: A report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353-60.
- 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.