

## **Même si les diurétiques augmentent la glycémie à jeun, ils réduisent la morbimortalité des patients âgés hypertendus !**

Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes.

*Effets à long terme d'un traitement diurétique sur la mortalité des patients atteints d'une hypertension artérielle systolique isolée, avec ou sans diabète.*

Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, for the SHEP Collaborative Research Group.

Am J Cardiol 2005;95:29-35.

---

**Contexte.** Chez des patients hypertendus, les diurétiques sont le traitement de premier choix, quelque soient les facteurs de risque associés (1). Ils ont démontré leur capacité à réduire le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque. De plus, bien que les diurétiques augmentent la glycémie, ils ont montré un bénéfice sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Ce paradoxe pourrait être expliqué par une durée trop courte des essais pour mettre en évidence les éventuels effets délétères d'un diabète induit.

**Question.** Les diurétiques sont-ils un bon traitement de l'hypertension chez le patient diabétique ?

**Objectif.** Evaluer la mortalité à long terme des patients inclus dans l'étude SHEP, après la fin de l'étude.

**Population étudiée.** L'étude SHEP était une étude en double insu randomisée incluant des patients de plus de 60 ans ayant une pression artérielle systolique comprise entre 160 et 220 mmHg et une pression diastolique inférieure à 90 mmHg. Les patients recevant de l'insuline ou sous diurétiques n'ont pas été inclus. Les 4 732 patients randomisés ont reçu 12,5 ou 25 mg/j de chlortalidone ou un placebo.

Après la fin de l'étude en 1991, les patients ont été suivis régulièrement afin de recueillir les événements majeurs.

**Méthode.** L'objectif thérapeutique était une diminution de plus de 20 mmHg de la systolique ou une PAS < 160 mm Hg. Les patients qui conservaient une HTA élevée ont reçu de l'aténolol ou un placebo. La durée moyenne de traitement par la chlortalidone a été de 3,3 ans et 32 % des patients recevant un traitement actif ont reçu de l'aténolol.

Le diabète a été défini par une glycémie > 1,26 g/l ou la prise d'au moins un antidiabétique oral.

L'essai thérapeutique s'est déroulée de 1985 à 1991. Le suivi moyen a été de 4,3 années. L'évolution du diabète a été notée ainsi que la mortalité cardiovasculaire. Enfin, le suivi à long terme des patients après l'étude a été en moyenne de 10 ans.

**Résultats.** L'âge moyen des patients était de 71,6 ans avec 58% de femmes. 16,9% des patients ont développé un diabète, 49,8% étaient ou ont été fumeurs. La pression systolique a été en moyenne de 170,3 mm Hg ± 9,4 mm Hg.

Sur les 4 732 patients inclus dans SHEP, 453 (9,6%) sont décédés durant l'étude.

1 987 patients (42%) sont décédés à la fin du suivi à long terme : 1018 (43%) dans le groupe placebo et 969 (41%) dans le groupe traité (RR = 0,92 ; IC95 = 0,84-1,01). 48% des décès étaient d'origine cardiovasculaire. La mortalité cardiovasculaire a été moindre dans le groupe diurétique (19%) que dans le groupe placebo (22%) (RR = 0,85 ; IC95 = 0,75-0,97).

Au départ, il y avait 384 (16,3%) diabétiques dans le groupe traité et 415 (17,5%) dans le groupe placebo (ns). Lors du suivi à long terme, 258 (13%) patients du groupe traité ont développé un diabète et 169 (8,7%) dans le groupe suivi (p < 0,0001).

Dans le groupe traité, les malades ayant reçu de la chlortalidone et de l'aténolol ont plus souvent développé un diabète (16,4% vs 11,8%, p < 0,007) que ceux recevant de la chlortalidone seule.

La mortalité cardiovasculaire et globale a été plus élevée dès le début (RR = 1,63 ; IC95 = 1,39-1,94) chez les patients diabétiques, qu'ils soient dans le groupe placebo ou dans le groupe traité.

Les patients diabétiques du groupe placebo ont eu une surmortalité cardiovasculaire et globale (RR = 1,34 ; IC95 = 1,05-1,72).

En revanche, chez les patients diabétiques traités (258) il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de mortalité cardiovasculaire (RR = 1,04 ; IC95 = 0,7-1,4) ou globale à la fin de l'essai thérapeutique.

Dans le suivi au long cours, le traitement diurétique chez les diabétiques a été associé à une diminution de la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,68 ; IC95 = 0,52-0,84) et à une diminution de la mortalité globale (RR = 0,80 ; IC95 = 0,68-0,95).

En résumé, un traitement par diurétique réduit de manière importante la mortalité cardiovasculaire à long terme chez les patients âgés hypertendus systoliques. Cet effet bénéfique n'apparaît clairement qu'après une période longue (10 ans en moyenne).

La prise de chlortalidone et un diabète de type 2 n'entraînent pas de surmortalité, au contraire la prise de diurétiques diminue la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale, même si elle augmente la glycémie à jeun et l'incidence du diabète de type 2.

A la fin de l'étude SHEP, la baisse moyenne dans le groupe traité a été de 11 mm Hg.

Les patients sous chlortalidone ont évidemment continué leur traitement, et ceux du groupe placebo ont été traités.

**Résultat principal.** Le traitement antihypertenseur par chlortalidone améliore la mortalité à long terme surtout chez les patients diabétiques.

**Commentaires.** Cette étude au long cours confirme l'étude ALLHAT qui a montré également une diminution de la morbidité cardiovasculaire chez les hypertendus diabétiques traités par diurétiques. Cela rejoint les recommandations du JNC VII, qui préconise le traitement par diurétiques chez les diabétiques.

L'élévation modérée de la glycémie provoquée par les diurétiques est une donnée biologique qui n'influence pas le pronostic cardiovasculaire global. C'est toute la différence entre un concept pharmacologique basé sur un critère intermédiaire (la glycémie), et un concept clinique basé sur un critère principal (la mortalité) ! Un cas d'école.

Eugène Castelain  
UFR Lille

#### **Références.**

1. Hypertension artérielle de l'adulte. Des repères pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Rev Prescr 2004;253:601-11.

#### **Mots-clés :**

Hypertension artérielle, diabète, diurétique.