

Nous avons lu avec intérêt l'excellente revue générale de Chantrel et coll.¹ sur le traitement antihypertenseur chez le diabétique de type II dont le risque cardiovasculaire absolu est très élevé qu'il ait ou non une néphropathie incipiens ou macroprotéïnurique. Nous voudrions cependant renforcer ou atténuer certaines de leurs recommandations concernant l'utilisation des diurétiques, des bêta-bloquants et des IEC.

Nous souscrivons entièrement à la recommandation des auteurs *de ne pas oublier l'emploi des diurétiques* comme ceci est le cas chez plus de 40% des patients d'après la communication personnelle que leur a faite Lewis. Aussi, nous ne comprenons pas pourquoi dans les recommandations pratiques concernant l'hypertension artérielle avec ou sans microalbuminurie, ils donnent la préférence à un IEC ou à un bêta-bloquant, et non à un diurétique. L'étude UKPDS n'étaye que partiellement cette proposition, les diurétiques ayant été rapidement utilisés en deuxième intention dans les deux bras de l'étude comparative aténolol versus captopril. L'étude CAPPP certes, montre dans le sous-groupe diabétique une diminution du risque d'infarctus et de mortalité globale, mais comme les facteurs du risque n'ont pas été prospectivement stratifiés pour ce sous-groupe, les conclusions de cette comparaison captopril versus diurétiques et/ou bêta-bloquants sont incertaines dans le groupe captopril et ne sont d'ailleurs même pas reprises par les auteurs de l'essai. Seule la diminution du risque de nouveau diabète observé dans cette étude (ainsi que dans l'étude HOPE² mais non dans l'étude STOP Hypertension 2³ pourrait être un argument pour privilégier les IEC chez les diabétiques de type II. Les résultats récents de l'étude HOPE chez les diabétiques (normotendus ou dont l'hypertension a été normalisée par bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques) montrent certes un effet protecteur remarquable et indépendant de la baisse tensionnelle de fortes doses de ramipril vis-à-vis des complications à la fois de la macro- et de la micro-angiopathie, mais il faut faire remarquer que cet effet n'est significatif que dans les sous-groupes de diabétiques avec complications cardiovasculaires antérieures ou microalbuminurie et non dans celui sans ces complications.⁴

Une autre raison de ne pas oublier les diurétiques, au moins en associations avec les IEC ou les bêta-bloquants, est qu'ils ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux aussi bien dans la population générale que dans celle des diabétiques. Ceci n'est pas le cas dans la population générale pour les bêta-bloquants (comme l'a montré dès 1985 l'étude du MRC) ni pour le captopril (comme l'a récemment montré l'essai CAPPP). Certes la randomisation de ce dernier essai n'était pas optimale puisque la pression artérielle était plus élevée dans le groupe captopril (de 2,2 à 1,7 mmHg pour la systolique et la diastolique). Cependant, une différence comparable de pression existait entre le groupe placebo et le groupe ramipril de l'étude HOPE et expliquait un accroissement

du risque d'AVC de 13% dans le groupe placebo. Or l'augmentation du risque d'AVC sous captopril par rapport au traitement par diurétique et/ou bêta-bloquant était de 43% en analyse sous traitement réel, de telle sorte que l'augmentation du risque d'AVC lié au captopril indépendamment de la pression artérielle reste de 30%. Certes l'étude STOP hypertension 2 n'a pas retrouvé un risque d'AVC plus élevé sous énalapril ou lisinopril que sous diurétiques et/ou bêta-bloquant dans l'analyse en intention de traiter, mais il faut souligner qu'à la fin de l'étude 38% des patients sous IEC avaient abandonné leur traitement initial et que 46% avait dû recevoir en plus un diurétique. On comprend qu'avec de telles modifications thérapeutiques, il est difficile de s'attendre à observer une différence de risque cardiovasculaire entre les groupes IEC versus traitement conventionnel par diurétique et/ou bêta-bloquant.

De plus ce risque accru d'AVC lié à l'absence de diurétique dans la thérapeutique antihypertensive est encore corroboré par deux études :

- l'étude HOT qui ne montre pas de réduction significative du risque d'AVC (-5%) alors que la différence de pression artérielle entre les groupes extrêmes de pression (81 et 85 mmHg de pression diastolique) aurait dû être associée à une diminution du risque de 30%.⁵ Or cette différence de pression a été obtenue essentiellement par de plus fortes doses de féléodipine, d'IEC et de bêta-bloquants mais non de diurétiques qui n'étaient utilisés que dans une cinquième étape chez 24 et 19% des patients ;
- la communication de Psaty à la 40^e conférence sur l'épidémiologie et la prévention des maladies cardiovasculaires (San Diego, 6 mars 2000) montrant dans une étude cas/contrôle de 1237 personnes hypertendues sans antécédents cardiovasculaires traitées en monothérapie, que le traitement thiazidique divisait le risque d'AVC ischémique par 2-2,3 et 2,8 par rapport à un traitement par bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou IEC.

Compte tenu que l'apparition d'une protéinurie s'accompagne d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une rétention sodée qui contribuent à l'aggravation de l'hypertension, la justification d'un diurétique en première intention ou du moins en association simultanée avec un IEC nous paraît encore plus évidente quand une protéinurie s'installe. Aussi partageons-nous l'opinion des auteurs sur la nécessité quasi constante d'un traitement diurétique associé.

Si nous partageons bien entendu leur opinion quant à *l'intérêt des bêta-bloquants* chez le coronarien et l'insuffisant cardiaque (du moins quand ils sont utilisés chez ce dernier à doses très progressives) nous ne comprenons pas leur référence à l'étude MRC 1985 et à l'étude HAPPHY pour démontrer leur

efficacité en prévention cardiovasculaire primaire. En effet, l'étude MRC 1985 a montré que le propranolol, contrairement au bendrofluazide, n'avait aucun effet protecteur non seulement vis-à-vis de l'infarctus du myocarde mais aussi vis-à-vis des AVC. Quant à l'étude HAPPHY, elle n'a pas montré de supériorité de l'aténolol ou du métoprolol sur les thiazides dans la prévention de la mortalité cardiovasculaire. Seule l'étude MAPHY, prolongation scandinave et canadienne de l'étude précédente avec le métoprolol a montré, dans une population exclusivement masculine de la cinquantaine, une baisse légère, mais significative, de la mortalité cardiovasculaire du métoprolol par rapport au thiazide (42 décès contre 57). Chez le sujet âgé la récente méta-analyse de Messerli⁷ montre que les bêta-bloquants ne diminuent pas cependant la mortalité cardiovasculaire générale ou par accident coronarien ou AVC, quand ils sont utilisés seuls contrairement aux thiazides. Celle-ci n'est abaissée que lorsque les bêta-bloquants sont associés à un diurétique, efficacité retrouvée par ailleurs par l'étude UKPDS chez le diabétique.

Adresse de correspondance:

Pr. A. Fournier
Groupe hospitalier Sud
F-80054 Amiens Cedex 1



Références

1. Chantrel F, Bouiller M, Kolb I, Hannedouche Th. Traitement antihypertenseur du diabète et de la néphropathie diabétique de type II. *Néphrologie* 2000; 21: 47-55.
2. Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
3. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, Dahlöf B for the STOP Hypertension – 2 Study Groups. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
4. Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
5. Gueyffier F, Boissel JP. Hypertension optimal treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998; 352: 572.
6. Wikstrand DJ, Warnold I, Olson G. Primary prevention with metoprolol inpatient with hypertension mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-82.
7. Messerli F, Grossman E. Are betablockers efficacious as first line therapy in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.