

QUELLE PLACE POUR LES DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 ?

SCHEEN AJ (1), KRZESINSKI JM (2)

RÉSUMÉ : L'utilisation des diurétiques de type thiazide a été controversée en raison des divers troubles métaboliques qu'ils sont susceptibles d'induire comme manifestations indésirables, notamment les effets diabétogènes. Ces manifestations sont, cependant, moins marquées pour de faibles doses d'hydrochlorothiazide et pour les thiazidiques apparentés comme la chlorthalidone et l'indapamide. Dans des analyses *post hoc* de sous-groupes de patients avec un diabète de type 2 et une hypertension artérielle, les diurétiques thiazidiques ont montré une réduction significative des événements cardiovasculaires, de la mortalité toutes causes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport à un placebo. De plus, ils se sont révélés non inférieurs à d'autres antihypertenseurs, en ce compris les inhibiteurs du système rénine-angiotensine chez les patients sans albuminurie. Les bénéfices attribués aux diurétiques thiazidiques, surtout à faible posologie, en termes de protection cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2 hypertendu dépassent largement les éventuels effets secondaires de détérioration de certains paramètres métaboliques. Ainsi, les diurétiques thiazidiques et apparentés, à faible posologie, gardent une place de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients avec diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : Chlorthalidone - Diabète de type 2 - Diurétique - Hypertension - Indapamide - Insuffisance cardiaque - Maladie cardiovasculaire - Thiazide

WHICH PLACE FOR THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ?

SUMMARY : The use of thiazides as antihypertensive agents has been challenged because associated metabolic adverse events, including new-onset diabetes. However, these metabolic disturbances are less marked with low-dose of hydrochlorothiazide and with thiazide-like diuretics such as chlorthalidone and indapamide. In *post hoc* analyses of subgroups of patients with hypertension and type 2 diabetes, thiazide(-like) diuretics resulted in a significant reduction in cardiovascular events, all-cause mortality and hospitalization for heart failure compared to placebo. Furthermore, they were shown to be non-inferior to other antihypertensive agents, including blockers of the renin-angiotensin system in diabetic patients without albuminuria. Benefits attributed to thiazide(-like) diuretics (especially at low dose) in terms of cardiovascular protection outweigh the risk of worsening glucose control and inducing other metabolic disorders in patients with type 2 diabetes. Thus low dose thiazide(-like) drugs still play a major role in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : Cardiovascular disease - Chlorthalidone - Diuretic - Heart failure - Hypertension - Indapamide - Thiazide - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les diurétiques jouent un rôle majeur dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'insuffisance cardiaque (IC) (1), deux comorbidités fréquemment associées au diabète de type 2 (DT2) (2, 3). La plupart des patients avec un DT2 sont en surpoids ou obèses et l'HTA en relation avec l'obésité est caractérisée par une certaine rétention hydro-sodée (4). Ainsi, les diurétiques devraient occuper une place importante chez les patients avec DT2 et HTA, soit en monothérapie, soit comme composante d'un traitement combiné (5). La restriction sodée renforce leur efficacité, particulièrement chez le patient DT2.

Les diurétiques appartiennent à une famille hétérogène si bien que plusieurs agents peuvent être individualisés, en ce compris dans la classe pharmacologique des thiazides au sens large (6, 7). Il est habituel de séparer les diurétiques thiazidiques vrais, dont la référence est l'hydrochlorothiazide (HCTZ) (8) et les thiazides apparentés comme la chlorthalidone (CTD, surtout utilisée aux Etats-Unis) et l'indapamide (IDP, davantage utilisé en Europe, et en Belgique en particulier) (9, 10). Ils peuvent être utilisés en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie, dans différentes combinaisons fixes (Tableau I).

Les diurétiques thiazidiques ont été les premiers antihypertenseurs à avoir démontré une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire (CV) dans des essais cliniques contrôlés randomisés *versus* placebo (11). Au vu de la haute prévalence de ces complications CV dans la population DT2, une place préférentielle devrait donc leur être réservée dans cette optique. Cependant, les thiazides peuvent exercer des effets métaboliques délétères susceptibles d'aggraver certains facteurs de risque CV, comme une hyperuricémie (favorisant les crises de goutte qui en limiteront alors l'usage), une dyslipidémie ou une diminution de la tolérance au glucose. Cette dernière peut

(1) Professeur ordinaire honoraire, ULiège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire, ULiège, Chef de Service de Néphrologie, Transplantation, Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

Tableau I. Diurétiques de type thiazide disponibles en Belgique en monothérapie ou en traitement combiné pour l'hypertension artérielle

THIAZIDES ET APPARENTÉS	HYDROCHLOROTHIAZIDE (HCTZ)	INDAPAMIDE (IDP)	CHLORTHALIDONE (CTD)	ALTIZIDE
MONOTHÉRAPIE	Non disponible	Générique ou Fludex® 2,5 mg	Générique ou Hygroton® à 50 mg sécable	Non disponible
BITHÉRAPIE	En traitement combiné avec un diurétique d'épargne potassique : coamilofide (HCTZ 50 mg et amiloride 5 mg, comprimé sécable) En traitement combiné avec la majorité des bêtabloquants, IECA et AIIIRA à la posologie de 12,5 mg et 25 mg/comprimé	Combinaison avec périndopril (comprimé avec IDP 0,625, 1,25 et 2,5 mg) (générique, Coversyl plus®, Preterax®)	Combinaison avec aténolol : soit aténolol 50 mg et CTD 12,5 mg), soit Tenoretic® (aténolol 100 mg + CTD 25 mg)	Association avec spironolactone : Aldactazine® (altizide 15 mg et spironolactone 25 mg)
TRITHÉRAPIE	Combinaison avec amlodipine et un ARAI, soit l'olmésartan (Forzaten HCT®, Sevikar HCT®), soit le valsartan (Exforge HCT®)	Combinaison avec amlodipine et périndopril (Triplixam®)	Pas de trithérapie	Pas de trithérapie
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.				

même aller jusqu'à augmenter l'incidence de nouveaux cas de DT2 chez des patients non diabétiques hypertendus, comme ceux avec un syndrome métabolique (12-14). Cet effet diabéto-gène est favorisé par le développement d'une hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. Force est de reconnaître que ce risque métabolique est surtout présent pour l'HCTZ utilisé à haute dose (> 25 mg/jour) et qu'il est moins important pour la CTD et l'IDP (15-17)). Par ailleurs, les diurétiques sont souvent associés à un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA), classe de médicaments qui ont montré une certaine potentialité à réduire le risque de survenue d'un DT2 (18).

En 1991, à cause d'une suspicion d'une surmortalité associée à un traitement diurétique chez les patients DT2, il était conclu que «à défaut d'un essai clinique montrant un bénéfice des diurétiques dans la population DT2, il paraît urgent de reconsidérer la poursuite de la prescription de ces agents dans cette population» (19). Il n'existe, cependant, pas d'études ayant analysé les effets des diurétiques de type thiazide spécifiquement chez des patients DT2. Seules des analyses *post hoc* de sous-groupes de patients DT2 ayant participé à de grandes études d'intervention chez des patients hypertendus sont disponibles (20). Quoi qu'il en soit, en 2018, les diurétiques thiazidiques et apparentés gardent une place de choix dans le traitement des patients avec DT2 et HTA. Au cours des trois dernières années, plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont comparé

les effets de différents antihypertenseurs chez les patients DT2 et ont apporté des arguments en faveur de l'utilisation de diurétiques de type thiazide dans cette population (17).

L'objectif de cette revue est d'analyser les effets des diurétiques thiazidiques vrais et des thiazidiques apparentés sur les complications CV chez des patients DT2 avec HTA. Nous discuterons également, brièvement, la place des diurétiques de type thiazide chez les patients DT2 avec IC, avec insuffisance rénale chronique (IRC) et ou (micro)albuminurie, ou encore avec des oedèmes des membres inférieurs (OMI), quelle qu'en soit la cause.

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS CHEZ DES PATIENTS DT2 AVEC HTA

De nombreux patients avec un DT2 présentent une HTA (21). Dans les recommandations du traitement de l'HTA, les diurétiques occupent toujours une place de choix (22). Sur le plan pratique, la question de savoir si un patient avec un DT2 et une HTA peut ou doit bénéficier de la prescription d'un diurétique se pose donc fréquemment. C'est d'autant plus vrai après les résultats de l'étude ACCOMPLISH («Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension»), déjà commentée dans la revue (23). En effet, cette étude avait montré une meilleure protection CV avec la combinaison bédézépril-

amlodipine qu'avec la combinaison bédazépril-HCTZ chez les patients hypertendus systoliques à haut risque CV, en ce compris des patients avec DT2.

A) RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans une méta-analyse de 19 essais cliniques contrôlés qui ont enrôlé un total de 25.414 patients avec un DT2, les inhibiteurs du SRA ne se sont pas montrés supérieurs aux autres classes d'antihypertenseurs, en ce compris les diurétiques de type thiazide, pour réduire le risque d'événements CV majeurs et la mortalité toutes causes (risque relatif *versus* thiazides 0,99; IC 95 % 0,90-1,08) (24). Dans ce travail, les résultats étaient majoritairement influencés par les résultats de la grande étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ayant comparé le lisinopril et la CTD. Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse en réseau de 25 essais avec 49.418 participants, qui n'a pas montré de supériorité évidente d'une classe d'antihypertenseurs par rapport à une autre quant à la réduction de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes chez des patients DT2 (25). Selon les recommandations de 2017 de l'American Diabetes Association, chez les patients DT2 sans albuminurie pour lesquels la prévention CV est l'objectif prioritaire du contrôle de la pression artérielle (PA) (plutôt que la protection rénale), un diurétique de type thiazide peut être prescrit comme alternative à, ou en combinaison avec, un inhibiteur du SRA (26).

Une méta-analyse de quatre essais contrôlés *versus* placebo, publiée en 2000, a étudié les effets de l'HCTZ ou de la CTD dans des sous-groupes de patients DT2 hypertendus (27). Elle a montré une réduction de 20 % ($P=0,032$) des événements CV majeurs (un critère composite combinant la mortalité CV, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux – AVC –). Cette réduction était surtout due à une réduction des AVC (-36 %, $P=0,011$), sans différences significatives en ce qui concerne la mortalité CV et la mortalité toutes causes (27).

Depuis l'année 2000, plusieurs publications ont analysé les effets de l'HCTZ, de la CTD et de l>IDP sur les événements CV et la mortalité dans des sous-groupes de patients DT2 hypertendus (revue dans (17)). D'une façon générale, les résultats confirment que les diurétiques thiazidiques et apparentés sont associés à une réduction significative des événements CV et de la mortalité en comparaison au placebo.

Lorsqu'ils sont comparés aux inhibiteurs du SRA ou à des bloqueurs des canaux calciques, la plupart des essais contrôlés ne montrent pas de différence significative, quel que soit le critère pris en compte. Il faut noter, cependant, que les thiazides sont associés à une plus grande réduction du risque d'IC dans certains essais (17).

Enfin, une méta-analyse, publiée en 2017, a comparé les événements CV avec les diurétiques thiazidiques et apparentés par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs chez des patients DT2 (28). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les incidences des infarctus du myocarde (Odds Ratio ou OR 1,06; IC 95 % 0,97-1,15), des AVC (OR 1,01; 0,89-1,13), de la mortalité CV (OR 1,18; 0,89-1,55) et de la mortalité toutes causes (OR 1,01; 0,95-1,08). Par contre, une réduction significative du risque de survenue d'une IC a été notée chez les patients DT2 hypertendus traités par thiazides (OR 0,84; 0,72-0,98, $p<0,05$). Aucune différence n'a été objectivée entre les diurétiques de type thiazide et les autres agents antihypertenseurs en ce qui concerne deux critères composites : maladie coronaire plus AVC (OR 1,04; 0,98-1,11); maladie coronaire plus AVC plus IC (OR 0,97; 0,93-1,02) (28).

B) RÉSULTATS AVEC L'INDAPAMIDE

Plusieurs études ont analysé les effets de l>IDP chez des patients DT2 avec HTA, mais leurs résultats sont difficiles à interpréter en raison des protocoles d'étude utilisés (10). Dans l'étude NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria), l>IDP à libération prolongée n'a pas été moins efficace que l'énalapril pour réduire la PA et la microalbuminurie chez des patients DT2 hypertendus âgés de plus de 65 ans (29); dans le sous-groupe des patients avec rétention hydro-sodée, l>IDP s'est même montré plus efficace que l'énalapril (30). Cependant, cette étude n'avait pas la puissance statistique pour analyser les issues CV. Dans l'étude HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), le traitement antihypertenseur avec l>IDP à libération prolongée, avec ou sans périndopril, chez des patients âgés de 80 ans ou plus, a été accompagné de réductions significatives des AVC (- 30 %), des décès d'origine CV (- 23 %), de la mortalité toutes causes (- 21 %) et des épisodes d'IC (- 64 %) après un suivi moyen d'un peu moins de 2 années (1,8 années); cependant, seulement 7 % des patients avaient un DT2, un nombre insuffisant pour réaliser une sous-analyse spécifique (31). Dans une analyse

de sous-groupe de l'étude observationnelle, en vie réelle, PICASSO (Perindopril Plus Indapamide Combination Blood Pressure Reduction), 2.762 patients hypertendus avec DT2 ou pré-diabète non correctement contrôlés par divers agents antihypertenseurs ont été transférés vers une combinaison fixe périndopril 10 mg/indapamide 2,5 mg; après 3 mois, ce changement thérapeutique a entraîné une réduction significative des valeurs de PA mesurées au cabinet médical et enregistrées en continu pendant 24 heures, avec un bon profil de tolérance. Cependant, outre le fait qu'il s'agit d'une étude ouverte sans groupe contrôle, PICASSO a été d'une durée trop faible pour pouvoir analyser les issues CV (32).

Le plus grand essai contrôlé randomisé pour tester les effets de l'IDP sur les événements CV chez des patients DT2 hypertendus est l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron - MR Controlled Evaluation) (33) (34). Il a comparé les effets d'une combinaison fixe périndopril 4 mg plus indapamide 1,25 mg ou d'un placebo sur les complications macrovasculaires et microvasculaires chez 11.140 patients DT2. La thérapie combinée a entraîné une réduction moyenne de la PA systolique de 5,6 mmHg et de la PA diastolique de 2,2 mmHg. Après un suivi moyen de 4,3 années, le risque relatif des complications macro- et micro-vasculaires a été significativement réduit : hasard ratio ou HR 0,91; IC 95 % 0,83-1,00; $p = 0,04$. La réduction a été comparable pour les deux types de complications, mais l'analyse séparée n'a plus permis d'atteindre la signification statistique (HR 0,92; IC 95 % 0,81-1,04 pour le critère composite des événements CV). Il est intéressant de noter que les risques relatifs des décès d'origine CV (HR 0,82; IC 95 % 0,68-0,98; $p = 0,03$) et de la mortalité toutes causes (HR 0,86; IC 95 % 0,75-0,98; $p = 0,03$) ont été réduits de façon significative dans le groupe ayant bénéficié de cette thérapie combinée. Cependant, à cause du dessin même de l'étude ADVANCE, il est impossible de dissocier les effets de l'IDP de ceux de l'inhibiteur du SRA (périndopril) sur les bénéfices rapportés, d'autant plus que l'objectif primaire de cet essai était de tester les effets d'un contrôle de PA plus intensif par rapport à un contrôle moins intensif (33, 34).

En Belgique, l'IDP peut être utilisé en monothérapie ou en association libre avec d'autres antihypertenseurs, mais il est aussi disponible en combinaisons fixes, double avec le périndopril, depuis longtemps déjà (35), ou triple avec le périndopril et l'amlodipine, plus récemment (36) ([Tableau I](#)).

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS CHEZ DES PATIENTS DT2 AVEC IC

L'IC est devenue une complication majeure chez le patient DT2 (37) et les diurétiques font partie intégrante de toute prise en charge d'un patient avec IC. A l'évidence, les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) sont généralement considérés comme de meilleures options thérapeutiques que les diurétiques de type thiazide, en l'absence d'essais cliniques spécifiquement réalisés dans cette population avec ces derniers (38). Cependant, des études récentes ont suggéré que la combinaison d'un diurétique de l'anse et d'un thiazide apparenté pourrait s'avérer utile dans le traitement de l'IC (39). Certaines ont même étudié l'effet de l'addition d'un diurétique de type thiazide chez des patients avec une IC aiguë en cas de réponse insuffisante au traitement classique (40). L'étude en cours CLOROTIC est un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, visant à analyser les effets d'une thérapie combinant un diurétique de l'anse et un diurétique thiazidique chez des patients avec IC décompensée, dont certains présentent un DT2 (41).

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS CHEZ DES PATIENTS AVEC ATTEINTE RÉNALE

Les diurétiques sont des médicaments quasi systématiquement utilisés dans les maladies caractérisées par un excès de liquide extracellulaire, en ce compris chez les patients avec une IRC (42). Le DT2 s'accompagne souvent d'une IRC, non seulement liée au développement d'une néphropathie diabétique, mais aussi d'une néphroangiosclérose en relation avec l'HTA et d'une atteinte cardiovasculaire (43). A côté de leur effet sur le volume liquidien extracellulaire, les diurétiques sont aussi capables de réduire l'excrétion urinaire de protéines et limitent le risque de voir se développer une hyperkaliémie en présence d'une IRC (42). Cependant, les diurétiques de type thiazide peuvent également être associés à une augmentation de l'uricémie, à des perturbations électrolytiques et à des troubles métaboliques (glucose, lipides), anomalies qui peuvent s'avérer délétères, en particulier chez

des patients DT2 avec IRC (42). Il est généralement admis que les diurétiques de l'anse doivent être préférés chez les patients avec une IRC, qu'ils soient diabétiques ou non. En effet, les diurétiques de type thiazide ne sont pas, dans la plupart des cas, suffisamment puissants pour provoquer une natriurèse et une diurèse assez importantes pour améliorer la situation clinique en présence d'une IRC modérée à sévère (44). Cependant, les thiazides peuvent parfois être combinés à un diurétique de l'anse (45). Il y a de nouvelles preuves que les diurétiques de type thiazide conservent un bon pouvoir anti-hypertenseur, même chez les patients avec une IRC avancée (46). Ces données devraient cependant être confirmées chez des patients DT2 avec IRC.

Chez des patients avec DT2, la possibilité d'un effet néphroprotecteur des diurétiques de type thiazide a été rapportée. Une diminution du pool sodé, soit par un apport alimentaire réduit, soit par la prescription d'une dose de 50 mg d'HCTZ par jour, s'est montrée efficace pour potentialiser l'effet des inhibiteurs du SRA chez des patients DT2 avec néphropathie (47). La combinaison d'HCTZ et de diurétiques de l'anse permet un meilleur contrôle de la PA et diminue la protéinurie chez des patients DT2 avec une IRC à un stade avancé compliquée d'OMI sévère (48). Un essai clinique de 12 semaines, en ordre croisé, a montré que l>IDP était aussi efficace que le captopril pour réduire la PA et l'excrétion urinaire d'albumine (diminution moyenne de 30-40 %) chez des patients avec DT2 et microalbuminurie (49). Des résultats comparables ont été rapportés dans l'étude NESTOR dans laquelle l>IDP à libération prolongée s'est montré équivalent à l'énalapril pour réduire la microalbuminurie, avec une même efficacité concernant le contrôle de la PA, chez des patients DT2 avec HTA (50). Dans l'étude PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression) un traitement de première intention avec une combinaison à faible dose de périndopril/indapamide a induit une diminution plus importante de l'albuminurie que l'énalapril pris isolément, de façon partiellement indépendante de la réduction de la PA (51). Enfin, dans la grande étude ADVANCE, les bénéfices d'un traitement au long cours d'une combinaison fixe périndopril-indapamide sur les événements CV et rénaux ont été observés, de façon consistante, dans tous les sous-groupes, quel que soit le niveau IRC à l'inclusion (52).

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS CHEZ DES PATIENTS DT2 AVEC OMI

Le patient DT2 a de multiples raisons de présenter des OMI, comme discuté dans une vignette récente (53). Les OMI représentent un signe clinique qui impose une première démarche diagnostique avant d'envisager un traitement, soit étiologique, soit symptomatique. Dans ce cas, un traitement par diurétique peut être envisagé et les thiazides peuvent trouver une place. Si les OMI surviennent dans un contexte d'IC importante ou d'insuffisance rénale, le recours à un diurétique de l'anse est le plus souvent privilégié, comme déjà mentionné.

CONCLUSION

Les bénéfices du traitement de l'HTA, en termes de protection CV et rénale, dépendent principalement de la qualité du contrôle de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseurs utilisée. C'est le cas chez la majorité des patients, en particulier chez les patients DT2. Chez ceux avec une macroprotéinurie, les inhibiteurs du SRA doivent cependant être privilégiés car ils offrent une meilleure protection rénale. La place des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'HTA des patients avec un DT2 a été, un moment, remise en question. La raison était la description de divers effets métaboliques potentiellement délétères attribués à cette classe pharmacologique, dont une hyperuricémie, une dyslipidémie, une diminution de la tolérance au glucose, outre le risque, bien connu, d'hypokaliémie. Plusieurs méta-analyses récentes ont montré que les diurétiques thiazidiques et apparentés sont associés à une réduction des événements CV majeurs, en ce compris l'IC, et de la mortalité chez des patients DT2 hypertendus par comparaison à un placebo. En outre, la protection observée n'est pas significativement différente de celle enregistrée avec d'autres antihypertenseurs, en ce compris les inhibiteurs du SRA et les antagonistes calciques. Globalement, les effets apparaissent plus favorables avec la CTD et l>IDP qu'avec l'HCTZ. Au vu de ces résultats, les diurétiques thiazidiques et apparentés, à faibles doses, occupent toujours une place intéressante dans le traitement de l'hypertension du patient DT2, généralement en association avec d'autres antihypertenseurs, dont, le plus souvent, un inhibiteur du SRA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roush GC, Kaur R, Ernst ME.— Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, **19**, 5-13.
2. Ferrannini E, Cushman WC.— Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*, 2012, **380**, 601-610.
3. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al.— Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 843-851.
4. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al.— Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*, 2015, **116**, 991-1006.
5. Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, et al.— Diuretic treatment of hypertension. *Diabetes Care*, 2011, **34**, Suppl 2, S313-319.
6. Sica DA, Carter B, Cushman W, et al.— Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, **13**, 639-643.
7. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM.— Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, **15**, 527-547.
8. Rosendorff C.— Why are we still using hydrochlorothiazide? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, **13**, 867-869.
9. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, et al.— Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol*, 2015, **11**, 203-217.
10. Robinson DM, Wellington K.— Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs*, 2006, **66**, 257-271.
11. Salvetti A, Ghiadoni L.— Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, S25-29.
12. Sica DA.— Diuretic-related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2004, **6**, 532-540.
13. Cooper-DeHoff RM.— Thiazide-induced dysglycemia: it's time to take notice. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, **6**, 1291-1294.
14. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al.— Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*, 2015, **38**, 1153-1168.
15. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al.— Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*, 2015, **65**, 1041-1046.
16. Liang W, Ma H, Cao L, et al.— Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*, 2017, **21**, 2634-2642.
17. Scheen AJ.— Type 2 diabetes and thiazide diuretics. *Curr Diab Rep*, 2018, **18**, 6.
18. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
19. Warram JH, Laffel LM, Valsania P, et al.— Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1991, **151**, 1350-1356.
20. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al.— Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*, 2005, **165**, 1401-1409.
21. Scheen AJ, Philips JC, Krzesinski JM.— Hypertension et diabète : à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 133-138.
22. Xhignesse P, Krzesinski JM.— Quoi de neuf pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en 2013 ? *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 511-520.
23. Krzesinski JM, Scheen AJ.— L'étude ACCOMPLISH: remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 103-108.
24. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al.— Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2016, **352**, i438.
25. Remonti LR, Dias S, Leitao CB, et al.— Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications*, 2016, **30**, 1192-1200.
26. Association AD.— Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 2017, **40**, S1-S135.
27. Lievre M, Gueyffier F, Ekblom T, et al.— Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients. Results from a meta-analysis. The INDANA Steering Committee. *Diabetes Care*, 2000, **23** Suppl 2, B65-71.
28. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A.— Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2017, **35**, 922-944.
29. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al.— Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 2007, **20**, 90-97.
30. Zhang Y, Agnoletti D, Wang JG, et al.— Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study. *J Am Soc Hypertens*, 2015, **9**, 21-28.
31. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.— Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1887-1898.
32. Farsang C.— Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial. *Adv Ther*, 2014, **31**, 333-344.

33. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
34. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE: amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 639-643.
35. Krzesinski JM.— Preterax®, la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 601-606.
36. Scheen AJ, Lancellotti P, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 565-570.
37. Bahtiyar G, Guterman D, Lebovitz H.— Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2016, **16**, 116.
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.— 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2129-2200.
39. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF.— Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **56**, 1527-1534.
40. Patterson JH, Adams KF, Jr.— Investigating the role of thiazide-like diuretics in acute heart failure: potential approach to an unmet need. *J Card Fail*, 2016, **22**, 537-538.
41. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al.— Rationale and design of the «Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial»: A double-blind, randomized, placebo-controlled study to determine the effect of combined diuretic therapy (loop diuretics with thiazide-type diuretics) among patients with decompensated heart failure. *J Card Fail*, 2016, **22**, 529-536.
42. Sica DA.— Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol*, 2011, **8**, 100-109.
43. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.— Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2011, **29**, 1802-1809.
44. Izzo JL, Jr., Tobe SW.— Is there a preferred diuretic class for patients with renal impairment and hypertension? *J Am Soc Hypertens*, 2016, **10**, 282-284.
45. Elliott WJ, Jurca S.— Loop diuretics are most appropriate for hypertension treatment in chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*, 2016, **10**, 285-287.
46. Karadsheh F, Weir MR.— Thiazide and thiazide-like diuretics: an opportunity to reduce blood pressure in patients with advanced kidney disease. *Curr Hypertens Rep*, 2012, **14**, 416-420.
47. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, et al.— Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 385-395.
48. Hoshino T, Ookawara S, Miyazawa H, et al.— Renoprotective effects of thiazides combined with loop diuretics in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2015, **19**, 247-253.
49. Donnelly R, Molyneaux LM, Willey KA, et al.— Comparative effects of indapamide and captopril on blood pressure and albumin excretion rate in diabetic microalbuminuria. *Am J Cardiol*, 1996, **77**, 26B-30B.
50. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al.— Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*, 2004, **22**, 1613-1622.
51. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.— Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*, 2003, **41**, 1063-1071.
52. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 2888-2896.
53. Scheen AJ, Paquot N, Lancellotti P, et al.— Oedème des membres inférieurs chez un patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 101-106.

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be