

✓ **Le diabétique: un patient à haut risque cardiovasculaire et rénal**

→ **Etude ADVANCE: méthodologie et résultats**

→ **Quels enseignements tirer de l'étude ADVANCE en pratique clinique?**

J. AMAR
Service de Médecine Interne
et d'HTA,
Pôle Cardiovasculaire
et Métabolique,
CHU, TOULOUSE.



Le diabétique: un patient à haut risque cardiovasculaire et rénal

■ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Nous sommes confrontés à une épidémie d'obésité. Cette épidémie frappe les pays émergents comme les pays développés. Aux Etats-Unis, plus d'un adulte sur deux (56 %) est en surpoids et 25 % sont obèses. La France compte, quant à elle, un tiers d'adultes en surpoids et 10 % d'obèses.

La conséquence prévisible de ce développement de l'obésité est le diabète. Aux Etats-Unis, la prévalence du diabète dans la population générale a crû de 50 % en 10 ans, passant de 4,9 % à 7,3 % des adultes. En France, la prévalence du diabète est actuellement estimée à 3 % avec un doublement attendu d'ici 2020.

1. – Diabète, cœur, vaisseaux et rein

● *Atteinte coronaire*

L'étude transversale INTERHEART [1] montre que la présence d'un diabète multiplie le risque d'infarctus du myocarde par 2,3 après ajustement sur les facteurs de risque associés. A la phase aiguë de l'infarctus, la présence d'une hyperglycémie à l'admission et l'antécédent de diabète sont deux facteurs indépendants de mortalité: le premier à court terme (augmentation de 70 % de la mortalité à 30 jours lors d'une hyperglycémie) et le second à

La conséquence attendue de l'épidémie d'obésité qui frappe les pays développés et les pays émergents est une augmentation des cas de diabète. L'augmentation du risque cardiovasculaire associée au diabète est particulièrement importante en présence d'une artériopathie ou d'une atteinte rénale. Les diabétiques amputés ou hémodialysés ont un taux de mortalité de 20 %/an.

Au premier rang des moyens validés pour réduire ce risque figure la baisse de la pression artérielle. L'inflammation associée à la fois au diabète, à l'hypertension artérielle et aux événements cardiovasculaires pourrait expliquer l'é étroitesse des relations qui unissent la pression artérielle et le risque chez le diabétique.

Actuellement, l'utilisation qui est faite de la stratégie antihypertensive proposée dans les recommandations ne permet le contrôle que d'un hypertendu diabétique sur dix.

long terme (augmentation de 40 % de la mortalité à 3 ans en présence d'un diabète avéré).

Le pronostic après une revascularisation par pontage aorto-coronaire est altéré chez le diabétique présentant une insuffisance rénale ou une artériopathie des membres inférieurs: le taux de mortalité annuelle dans cette population est de 9,4 %/an. En revanche, la mortalité est comparable chez les diabétiques exempts de ces complications (taux de mortalité annuel 3,4 %/an) et les patients indemnes de diabète (taux de mortalité annuel 3,1 %/an).

● *Atteinte rénale*

Un tiers des patients développent une atteinte rénale dans les 20 ans qui suivent le diagnostic du

POINTS FORTS

- La conséquence attendue de l'épidémie d'obésité qui frappe la plupart des pays est une augmentation des cas de diabète.
- L'augmentation du risque cardiovasculaire du diabétique est particulièrement importante en cas de néphropathie ou d'artérite des membres inférieurs.
- La baisse de la pression artérielle est au premier rang des outils validés de réduction du risque cardiovasculaire du patient diabétique.
- L'inflammation associée à la fois au diabète, à la pression artérielle et aux maladies cardiovasculaires pourrait expliquer l'étroitesse des relations qui unissent la pression artérielle et le risque chez le diabétique.
- La stratégie antihypertensive actuelle ne permet le contrôle que d'un hypertendu diabétique traité sur dix.

diabète. L'évolution de la protéinurie est étroitement corrélée à la fonction rénale. La présence d'une néphropathie est associée à un doublement de la mortalité à 30 mois. A l'inverse, la réduction de la protéinurie est associée à une réduction du risque cardiovasculaire [2].

La moitié des nouveaux patients dialysés aux Etats-Unis sont diabétiques avec un taux de mortalité de 20 % par an. La proportion de diabétiques parmi les nouveaux patients admis en hémodialyse est plus faible en France, aux environs de 20 %, avec cependant de fortes disparités inter-régionales (40 % en Alsace). Toutefois, la prévalence des diabétiques parmi les patients en insuffisance rénale terminale devrait croître dans notre pays à l'image des Etats-Unis avec le développement de l'obésité.

● *Artériopathie des membres inférieurs*

La présence d'un diabète double le risque de souffrir d'une artérite des membres inférieurs, ce qui établit la prévalence de l'artérite chez les diabétiques à 9,5 % aux Etats-Unis. La présence d'une artérite chez ces patients est un marqueur de risque très puissant avec notamment une mortalité cardiovasculaire triplée par rapport aux diabétiques indemnes de lésion et doublée lors d'un infarctus avec un taux de mortalité cardiovasculaire de 12 % à un an [3]. La mortalité annuelle des patients diabétiques et artéritiques ayant subi une amputation est de 20 %.

● *Au centre de la réduction du risque du diabétique : la baisse de la pression artérielle*

La baisse de la pression artérielle est au premier rang des moyens disponibles pour améliorer le pronostic de nos patients diabétiques.

L'étude UKPDS [4], publiée en 1998, a comparé chez des patients diabétiques hypertendus deux cibles de pression artérielle : 150/85 mmHg et 180/105 mmHg. La plus grande exigence manométrique permettait une réduction de la mortalité associée au diabète de 32 %, une réduction des AVC de 44 % et une réduction de 37 % des événements microvasculaires. La même année, l'étude HOT [5] comparait trois objectifs de pression artérielle diastolique : 90, 85 et 80 mmHg. Dans le sous-groupe des 1501 patients diabétiques inclus dans l'essai, l'objectif de pression diastolique le plus strict – inférieur à 80 mmHg – permettait une réduction de 50 % de la survenue d'un critère composite associant : décès cardiovasculaire, infarctus et accident vasculaire cérébral non fatal. Quelques années plus tard, en 2003, l'étude d'intervention STENO [6] démontrait qu'une prise en charge très rigoureuse des facteurs de risque cardiovasculaire avec notamment un objectif de pression artérielle inférieur à 130/80 mmHg entraîne une réduction très importante des événements micro- et macrovasculaires comparativement à une gestion moins stricte.

Enfin, l'étude ADVANCE dont les résultats viennent d'être présentés à l'ESC et publiés dans le *Lancet* [7] a largement confirmé l'impact positif d'une baisse supplémentaire de la pression artérielle chez les diabétiques hypertendus et normotendus en évaluant l'impact de la plurithérapie perindopril/indapamide. Ce résultat pourrait conduire à proposer une nouvelle stratégie d'utilisation des antihypertenseurs dans cette population.

● *Contrôle de l'hypertension artérielle du diabétique dans le monde réel*

Avec la stratégie actuelle consistant à débiter le traitement par une monothérapie complétée

au fil des consultations, un tiers des hypertendus traités vont atteindre l'objectif de 140/90 mmHg. Chez les diabétiques, cette stratégie permet de contrôler un patient traité sur 10 [8]. De nombreuses hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce résultat décevant :

- le diabète, en favorisant le remodelage aortique et les atteintes du réseau microvasculaire, est un facteur d'élévation de la pression artérielle et rend plus difficile le contrôle de la systolique,
- le syndrome d'apnées du sommeil fréquent dans cette population contribue à la résistance au traitement,
- la néphropathie constitue un facteur majeur de déséquilibre de la pression artérielle,
- l'atteinte du système nerveux autonome, du fait de l'alternance d'épisodes d'hypotension et de paroxysmes tensionnels qu'il génère, est un obstacle parfois insurmontable à l'équilibration de l'HTA,
- il faut aussi reconnaître le rôle d'une mauvaise observance chez ces patients volontiers polymédiqués bien qu'asymptomatiques,
- enfin, la sous-utilisation des associations d'anti-hypertenseurs constitue un frein considérable au contrôle tensionnel [9].

■ PRESSION ARTERIELLE ET DIABETE : DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Pourquoi ce lien si étroit chez le diabétique entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire ?

1. – Effets centraux de l'insuline

Le diabète modifie les effets hémodynamiques de l'insuline en perturbant des mécanismes de régulation dépendant du NO. Chez la souris normoglycémique, l'administration d'insuline dans le système nerveux central induit une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit sanguin. A l'inverse, chez des souris soumises à un régime riche en graisses devenues intolérantes au glucose, l'effet vasodilatateur de l'insuline disparaît [10].

2. – Diabète, microcirculation et rigidité aortique

Dès le stade de l'intolérance au glucose, on observe une raréfaction de la microcirculation et une augmentation de la rigidité de la paroi des gros troncs artériels. Ces deux anomalies vont entraîner à leur tour une élévation de la pression artérielle, et en particulier de la pression aortique. Chaque systole ventriculaire gauche donne en effet naissance à une onde de pression qui parcourt l'arbre artériel selon une vitesse qui est proportionnelle à la rigidité du milieu traversé. Cette onde de pression incidente arrive au niveau des bifurcations artériolaires et se réfléchit. Le signal de pression est le résultat de la surimposition de l'onde de pression réfléchie sur l'onde de pression incidente. De fait, la pression artérielle n'est pas identique en tout point du circuit artériel. Plus l'on s'éloigne du cœur, plus la surimposition de l'onde réfléchie sur l'onde incidente est précoce et la pression systolique est élevée. Ainsi, on peut observer chez un sujet jeune une différence de l'ordre de 20 mmHg entre la pression systolique humérale et la pression systolique aortique.

La raréfaction capillaire et l'augmentation de la rigidité aortique associées au diabète ont comme conséquence une augmentation de l'amplitude des ondes réfléchies et de la vitesse de propagation des ondes de pression incidentes et réfléchies. De fait, ces modifications de la micro- et de la macrocirculation tendent à "rapprocher" l'aorte de la périphérie et à élever le niveau de la pression systolique centrale, c'est-à-dire de la pression artérielle ressentie par les organes cibles et de la pression pulsée.

A côté de l'aggravation du pronostic cardiovasculaire, de récents travaux publiés par M. Safar démontrent l'impact délétère de cette augmentation de la pression pulsée sur le devenir de la fonction rénale. Ainsi, le pronostic du rein transplanté est dépendant de la rigidité aortique du donneur. Fait important dans le contexte, comparée à l'aténolol ou à l'aténolol ± hydrochlorothiazide, l'association perindopril-indapamide [11] et la stratégie amlodipine ± perindopril [12] diminuent proportionnellement plus la pression centrale que la pression humérale.

3.- L'inflammation : un lien entre pronostic cardiovasculaire, diabète et hypertension ?

● *Diabète*

Sur un plan épidémiologique, la prise de poids et le diabète sont associés à une élévation continue de la CRP. Sur un plan physiopathologique, le tissu adipeux en excès est le siège d'une infiltration macrophagique à l'origine d'une libération de cytokines responsable d'une réduction de la sensibilité à l'insuline. Des pistes commencent à se dessiner pour expliquer ce qui allume l'inflammation dans le tissu adipeux. Ainsi, il a été montré chez la souris qu'une nourriture riche en graisses provoquait une augmentation du passage de fragments bactériens de la lumière intestinale vers le courant sanguin. Cette augmentation de l'endotoxine bactérienne induit une inflammation médiée par un récepteur dénommé CD14 qui à son tour provoque une prise de poids et l'apparition d'un diabète [13].

● *Hypertension artérielle*

Sur un plan épidémiologique, des corrélations ont été établies entre la pression pulsée, la rigidité aortique et des marqueurs de l'inflammation comme la CRP. Plus important, il a été montré qu'une réduction de la pression pulsée était associée à une réduction de la CRP [14]. En particulier, la plurithérapie perindopril/indapamide a montré chez des patients hypertendus une réduction plus marquée de la pression pulsée et de la CRP, comparée à l'aténolol.

Sur un plan physiopathologique, des liens ont été trouvés entre le récepteur CD14 impliqué

dans l'immunité antibactérienne et la rigidité aortique [15]. De plus, les modifications des forces de frottement sur la paroi vasculaire associées à une augmentation de la pression pulsée sont susceptibles de provoquer l'expression par les cellules endothéliales de facteurs pro-inflammatoires.

● *Maladie cardiovasculaire*

On connaît l'influence des processus inflammatoires dans la genèse, le développement et la rupture de la plaque d'athérome. Ainsi, les études histologiques ont montré la présence d'infiltrats inflammatoires au niveau des zones de rupture de plaques. De nombreuses études épidémiologiques ont argumenté le rôle délétère joué par l'inflammation sur les maladies cardiovasculaires. De fait, les réactions inflammatoires impliquées à la fois dans le diabète et l'hypertension artérielle pourraient contribuer à la survenue des principales maladies cardiovasculaires.

■ CONCLUSION

Le diabétique est un patient à haut risque cardiovasculaire et rénal. La baisse de la pression artérielle est l'acteur le plus puissant dont nous disposons pour réduire ce risque. Les effets hémodynamiques de l'insuline, l'impact du diabète sur la micro- et la macrocirculation sont autant de ponts qui réunissent ces deux facteurs de risque. En toile de fond, on commence à mieux percevoir le rôle de l'inflammation qui constitue un pont entre l'hypertension artérielle, l'alimentation, la résistance à l'insuline et le pronostic cardiovasculaire. ■

Bibliographie

1. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, MCQUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J, LISHENG L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
2. ARAKI S, HANEDA M, KOYA D, HIDAKA H, SUGIMOTO T, ISONO M, ISSHIKI K, CHIN-KANASAKI M, UZU T, KASHIWAGI A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007; 56: 1727-30.
3. GUERRERO M, HARJAI K, STONE GW, BRODIE B, COX D, BOURA J, GRINES L, O'NEILL W, GRINES C. Usefulness of the presence of peripheral vascular disease in predicting mortality in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty (from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Database). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 649-54.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317: 703-13.
5. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLF B, ELMFELDT D, JULIUS S, MENARD J, RAHN KH, WEDEL H, WESTERLING S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351: 1755-62.
6. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383-93.
7. PATEL A. ADVANCE Collaborative Group, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, WOODWARD M, BILLOT L, HARRAP S, POULTER N, MARRE M, COOPER M, GLASZIOU P, GROBBEE DE, HAMET P, HELLER S, LIU LS, MANCIA G, MOGENSEN CE, PAN CY, RODGERS A, WILLIAMS B. 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: 829-40.
8. PREVOST G, PHAN TM, MOUNIER-VEHIER C, FONTAINE P. Control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and hypertension in a French national study (Phenomen). *Diabetes Metab*, 2005; 31: 479-85.
9. AMAR J, VAUR L, PERRET M, BAILLEAU C, ETIENNE S, CHAMONTIN B. PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens*, 2002; 20: 779-84.
10. CABOU C, CANI PD, CAMPISTRON G, KNAUF C, MATHIEU C, SARTORI C, AMAR J, SCHERRER U, BURCELIN R. Central insulin regulates heart rate and arterial blood flow: an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism altered during diabetes. *Diabetes*, 2007 [Epub ahead of print].
11. ASMAR RG, LONDON GM, O'ROURKE ME, SAFAR ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001; 38: 922-6.
12. WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D, HUGHES AD, THURSTON H, O'ROURKE M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213-25.
13. CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, POGGI M, KNAUF C, BASTELICA D, NEYRINCK AM, FAVA F, TUOHY KM, CHABO C, WAGET A, DELMEE E, COUSIN B, SULPICE T, CHAMONTIN B, FERRIERES J, TANTI JF, GIBSON GR, CASTEILLA L, DELZENNE NM, ALESSI MC, BURCELIN R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 1761-72. Epub 2007.
14. AMAR J, RUIDAVETS JB, PEYRIEUX JC, MALLION JM, FERRIERES J, SAFAR ME, CHAMONTIN B. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects. *Hypertension*, 2005; 46: 151-5.
15. AMAR J, RUIDAVETS JB, BAL DIT SOLLIER C, BONGARD V, BOCCALON H, CHAMONTIN B, DROUET L, FERRIERES J. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens*, 2003; 21: 1869-77.