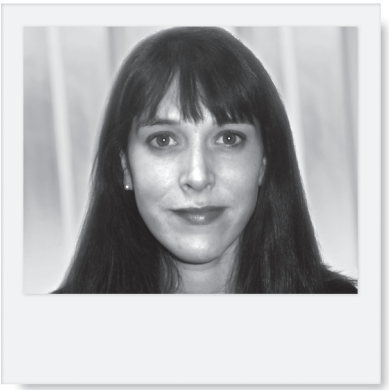
REVUES GÉNÉRALES
Diabétologie

La prise en charge du patient diabétique hypertendu

RÉSUMÉ : Le contrôle de l'HTA est essentiel chez les diabétiques afin de réduire le risque de survenue de maladies cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardiovasculaire. La littérature ne montre pas de bénéfice à abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg.

Si les mesures hygiéno-diététiques restent essentielles, les bloqueurs du SRAA sont à privilégier en première intention en raison de leur effet néphroprotecteur. Le recours à une plurithérapie est fréquent dans cette situation, et l'association bloqueurs du SRAA et antagonistes calciques permet la meilleure protection cardiovasculaire.

Le recours à la MAPA est souvent nécessaire pour s'assurer du contrôle optimal de la pression artérielle. Plus que jamais, il ne s'agit pas seulement de baisser les chiffres tensionnels, mais le risque cardiovasculaire global, avec la nécessité le plus souvent d'avoir recours aux statines, voire à l'aspirine au cas par cas.



→ **B. TANGUY, V. ABOYANS**
Service de Cardiologie, CHU, LIMOGES.

Le diabète est souvent associé à l'hypertension (HTA) : près de 75 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus, et 15 % des hypertendus sont diabétiques. L'HTA est un facteur de risque 3 fois plus fréquent chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques. La présence d'une HTA chez un diabétique augmente le risque de survenue d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (CV), avec un risque 2 fois plus élevé de mortalité et d'AVC, et 3 fois plus élevé de maladie coronarienne par rapport aux diabétiques non hypertendus. La présence d'une HTA accélère la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie diabétique.

L'HTA du diabétique présente plusieurs particularités : par des mécanismes physiopathologiques divers au-delà du champ de cet article, la rigidité artérielle est augmentée chez le diabétique, et à pression brachiale égale, la pression centrale (aortique) est plus élevée chez les diabétiques, ce qui explique en partie pourquoi à baisse de pression égale, le bénéfice en termes d'événements CV est moindre chez ces derniers. Récemment, un intérêt croissant est porté sur la variabilité tensionnelle (VT), avec un risque CV augmenté chez les patients ayant une VT importante, situation retrouvée plus fréquemment chez les diabétiques. Inversement, l'hypertendu diabétique est plus souvent un *non-dipper*, c'est-à-dire une personne souffrant d'une perte de la variation circadienne physiologique, ce qui est également associé à une augmentation des atteintes d'organes cibles. Lors de mesures ambulatoires de pression artérielle chez des diabétiques normotendus, la prévalence d'HTA masquée est importante, jusqu'à plus de 40 % dans certaines séries, associée à un plus grand risque de néphropathie [1] et de maladies cardiovasculaires cliniques ou infra-cliniques dans ce cas (***fig. 1***). Enfin, l'hypotension orthostatique est plus fréquente chez le diabétique (15 % à 25 %). Si la tendance globale actuelle est de favoriser la MAPA plutôt que la mesure de la PA lors d'une visite pour dépister et surveiller une HTA, cela semble encore plus vrai chez l'hypertendu diabétique.

Revues Générales
Diabétologie

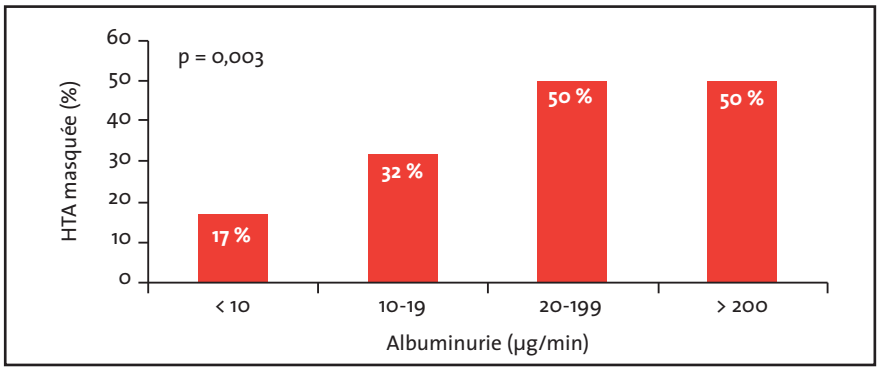


FIG. 1 : Prévalence d'HTA masquée sur l'albuminurie chez les diabétiques [1].

Le traitement de l'HTA chez le diabétique présente des spécificités, compte tenu du "climat métabolique" fréquemment présent. De plus, l'HTA du diabétique est plus difficile à contrôler : à titre d'illustration, dans l'étude ASCOT-BPLA, le diabète était un facteur indépendant d'hypertension résistante à une trithérapie, avec un risque de +69 % par rapport aux non-diabétiques [2]. Dans ce contexte, la présence d'un syndrome d'apnée de sommeil doit être évoquée.

Bénéfice macrovasculaire d'une diminution tensionnelle

Plusieurs études ont démontré que le contrôle de l'HTA (< 140/90 mmHg) chez le diabétique permettait de réduire le risque d'événements CV [3]. L'étude SYST-EUR a montré une réduction de 62 % du risque d'événements cardiovasculaires et une réduction de 69 % du risque d'AVC dans le sous-groupe des patients diabétiques. L'étude SHEP a montré une réduction de 34 % du taux d'événements CV et une réduction de 56 % du taux de maladies coronaires dans le sous-groupe des patients diabétiques. L'étude ADVANCE ayant inclus exclusivement des patients diabétiques a montré des bénéfices plus modestes, avec une réduction de 14 % de la mortalité toutes causes et de 18 % de la mortalité CV.

Ainsi, la prise en charge de l'HTA chez le diabétique semble un élément pronostique vital, chez un patient déjà à haut risque CV.

Intérêt d'un traitement intensif ?

Depuis plusieurs années l'intérêt d'un traitement intensif de l'HTA chez le patient diabétique est le sujet de controverses (***fig. 2***) [3]. HOT et UKPDS ont été les premières études à comparer un traitement intensif de l'HTA à un traitement moins intensif chez les patients diabétiques.

L'étude UKPDS a montré une incidence moindre des événements CV dans le groupe objectif tensionnel "strict" (< 150/85 mmHg), avec une réduction de 44 % du risque d'AVC (p = 0,013) et une réduction de 32 % du risque de mortalité d'origine diabétique (p = 0,019).

L'étude HOT a démontré l'intérêt de cibles tensionnelles encore plus basses. Dans le sous-groupe des patients diabétiques, l'objectif de pression artérielle diastolique (PAD) ≤ 80 mmHg a permis une réduction de 51 % du risque d'événements CV et de 70 % du risque de mortalité CV par rapport à l'objectif de PAD ≤ 90 mmHg.

L'étude ABCD a également montré un bénéfice à un traitement intensif de la PAD (< 75 mmHg) chez les diabétiques hypertendus avec une diminution de 49 % de la mortalité toutes causes, bien qu'il s'agisse d'un objectif secondaire de l'étude.

L'étude ACCORD [4] n'a montré aucune différence significative sur le risque d'infarctus du myocarde ou de décès CV entre le groupe traitement intensif (PAS < 120 mmHg) et le groupe traitement standard (PAS < 140 mmHg). Seule une réduction de 42 % du risque d'AVC a été observé, mais le risque annuel d'AVC était très faible (0,32 % et 0,53 % respectivement dans le groupe traitement intensif et traitement standard). En revanche, les effets secondaires ont été plus importants dans le groupe trai-

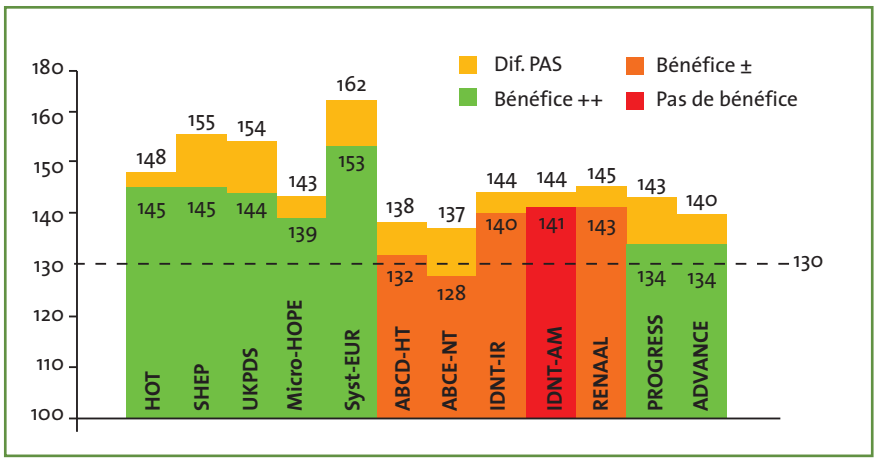


FIG. 2 : Synthèse des études comparant un contrôle "strict" versus "lâche" de l'HTA chez les diabétiques [3].

tement intensif (hypotension, bradycardie, arythmies). L'étude ACCORD n'a montré aucun bénéfice pour la réduction des événements CV, mais il est important de noter que les niveaux tensionnels des patients de l'étude ACCORD étaient plus bas que ceux des études HOT et UKPDS.

Cependant, une méta-analyse parue en 2011 [5] montre que chez le diabétique, la diminution du risque d'AVC est proportionnelle à la réduction de la PAS et même pour des valeurs inférieures à 130 mmHg. La mortalité et le risque coronaire ne diminuent plus pour des valeurs de PAS inférieures à 130 mmHg, ce qui suggère l'existence d'une courbe en J et des effets néfastes à une baisse tensionnelle trop importante. En faveur de cette hypothèse, l'étude ROADMAP [6] qui avait comme objectif d'évaluer l'effet préventif de l'olmésartan dans la survenue de microalbuminurie chez le diabétique a retrouvé une surmortalité cardiovasculaire sous ce traitement : à l'entrée, la pression artérielle était en moyenne à 136/81, avec un objectif de baisser la PA < 130/80 mmHg tenu dans 80 % des cas sous olmésartan (71 % dans groupe placebo, pouvant avoir recours aussi à d'autres antihypertenseurs). L'analyse post hoc a révélé que cette surmortalité CV survenait notamment chez les patients aux antécédents coronaires, et ayant eu la plus forte baisse de pression artérielle.

Il y aurait donc un bénéfice CV important à obtenir une PAS < 150 mmHg, mais peu ou pas de bénéfice à obtenir une PAS < 130 mmHg, avec un risque de mauvaise tolérance.

Bénéfice microvasculaire d'une diminution tensionnelle

Plusieurs études se sont intéressées au bénéfice d'une diminution tensionnelle sur la microcirculation. L'étude ADVANCE a démontré qu'une baisse tensionnelle permettait de réduire significativement la progression d'une microalbuminurie. L'étude UKPDS a montré une réduction de 34 % du risque de détérioration de rétinopathie dans le groupe objectif tensionnel "strict".

Quel objectif tensionnel chez les patients hypertendus et diabétiques ?

Les recommandations concernant l'objectif tensionnel des patients diabétiques se sont modifiées au cours des dernières années suite aux différentes publications. En 2007, les recommandations européennes [7] préconisaient un objectif tensionnel < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques. En 2009, les recommandations européennes ont été mises à jour [3], soulignant qu'il n'y avait pas de preuve à proposer une cible tensionnelle inférieure à 130 mmHg chez le patient diabétique. L'objectif tensionnel pour tous les patients hypertendus devrait être une PAS < 140 mmHg et le traitement des patients diabétiques devrait être prudent. Les dernières recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [8] publiées en 2011 conseillent un objectif tensionnel < 140/90 mmHg chez tous les patients hypertendus, diabétiques ou non.

Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques font partie intégrante du traitement. La perte de poids, l'arrêt du tabac, la restriction sodée, l'exercice physique, la diminution de la consommation d'alcool, l'augmentation des apports en fruits et de légumes avec diminution des apports en graisses totales et saturées permettent de diminuer la pression artérielle et réduire le risque cardiovasculaire.

Place des différentes classes d'antihypertenseurs

Si les recommandations de l'ESH/ESC en 2007 ne privilégiaient aucune des 5 grandes classes d'antihypertenseurs en première intention chez les patients hypertendus [7], plusieurs publications ces dernières années apportent des arguments pour privilégier certaines classes thérapeutiques en première intention, notamment chez le diabétique.

1. Les bloqueurs du système rénine angiotensine (bloqueurs du SRAA)

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) doit être privilégiée en cas de néphropathie diabétique. Les études RENAAL et IDNT ont bien démontré l'effet néphroprotecteur de ces molécules. Les sartans diminuent la progression de l'insuffisance rénale et du risque d'insuffisance cardiaque terminale par rapport au placebo (étude RENAAL) et à l'amlodipine (étude IDNT) chez les patients diabétiques compliqués de néphropathie protéinurique. Les ARA2 permettent également de retarder la progression de la maladie rénale. L'étude IRMA II a montré que les ARA2 diminuent l'incidence de la macroalbuminurie chez les patients diabétiques avec microalbuminurie.

Les bloqueurs du SRAA permettraient également de prévenir la microangiopathie. L'étude BENEDICT [9] a montré chez 1 204 patients diabétiques hypertendus et normoalbuminuriques que l'incidence de la microalbuminurie est significativement moins importante dans le groupe traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'étude ROADMAP [6] qui a inclus 5 000 patients diabétiques sans néphropathie montre également le bénéfice de l'olmesartan versus placebo sur l'incidence de la microalbuminurie. L'ensemble de ces éléments sont en faveur d'une prescription en première intention d'un bloqueur du SRAA chez le diabétique.

Malheureusement, une monothérapie est insuffisante chez plus de 70 % des diabétiques pour contrôler la pression artérielle. La discussion concernant les

autres classes thérapeutiques est plutôt de savoir quel traitement il faut rajouter aux bloqueurs de SRAA chez ces patients.

2. Les diurétiques

Une récente méta-analyse [10] a montré que l'hydrochlorothiazide prescrit aux doses habituelles, soit 12,5 mg ou 25 mg/j, était moins efficace sur la réduction tensionnelle que les autres classes médicamenteuses. A la dose de 50 mg/j, l'efficacité tensionnelle de l'hydrochlorothiazide est similaire aux autres classes thérapeutiques, mais les effets secondaires sont plus fréquents : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, et notamment insulino-résistance et accumulation de graisses viscérales. Les diurétiques thiazidiques ne sont donc pas les médicaments de première intention chez le patient diabétique, mais gardent une place importante dans une plurithérapie antihypertensive.

3. Les bêtabloquants

En dehors de toute autre indication (notamment en post-infarctus et/ou insuffisance cardiaque), les bêtabloquants ne sont pas les médicaments de premier choix en cas de diabète car ils favorisent la prise de poids et présentent des effets délétères sur le métabolisme lipidiques et l'insulino-résistance. La situation semble être différente avec les bêtabloquants vasodilatateurs (nébivolol, carvédilol).

Plusieurs études ont montré qu'ils ont moins ou pas d'effets néfastes sur le contrôle métabolique, par rapport aux bêtabloquants classiques. Enfin, en faveur de ces dernières molécules, certaines études suggèrent un effet défavorable de la bradycardie induite chez les hypertendus, avec possible augmentation de la pression pulsée centrale, délétère sur le pronostic cardiovasculaire. Cependant, aucune donnée probante n'est publiée spécifiquement chez les diabétiques.

4. Les antagonistes calciques

Deux études (ASCOT-BPLA et ACCOMPLISH) ont démontré que malgré une baisse équivalente de pression artérielle, l'association IEC + antagonistes calciques permet globalement une réduction plus nette des événements CV [11-12]. Ces résultats sont également retrouvés dans les sous-groupes de patients diabétiques. Dans ACCOMPLISH [11], comparant la stratégie bénazépril + amlodipine à celle de bénazépril + hydrochlorothiazide, 60 % des patients inclus étaient des diabétiques. Dans ce sous-groupe, une réduction de 21 % des événements CV à 3 ans a été retrouvée en faveur de l'association bénazépril + amlodipine.

L'étude ASCOT-BPLA [12] a comparé la stratégie amlodipine + périndopril à celle ayant recours à l'aténolol + thiazidique. Comme dans l'ensemble de la population hypertendue recrutée, le sous-groupe des diabétiques a tiré un bénéfice net en termes d'événements CV (-14 %) dans le premier groupe, et ce malgré une baisse équivalente de pressions artérielle brachiale (***fig. 3***). Les hypothèses expliquant ces résultats sont nombreuses, les plus avancées étant une plus forte baisse de la pression centrale et un meilleur contrôle de la variabilité tensionnelle par l'association antagoniste calcique + IEC. Un autre intérêt particulier des antagonistes calciques est l'absence d'effets métaboliques néfastes chez le diabétique. L'action anti-protéinurique de l'association bloqueurs du SRAA et antagonistes calciques est équivalente, voire plus importante qu'avec un traitement par bloqueurs du SRAA en monothérapie [9].

Prise en charge globale du risque CV

1. Prescription d'aspirine

Dans les recommandations conjointes de la SFC et de l'Alfediam de 2004, l'aspirine peut être prescrite à dose modérée chez le diabétique avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires, notamment l'HTA (niveau de preuve B). Néanmoins une récente méta-analyse [13] n'apporte aucune preuve de l'efficacité de la prescription d'aspirine chez les patients diabétiques en prévention primaire des événements cardiovasculaires. La prescription d'aspirine est donc à discuter au cas par cas selon le risque cardiovasculaire global.

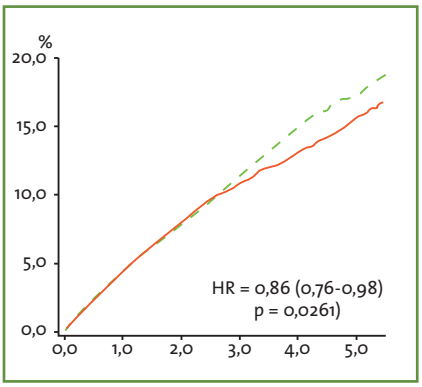


FIG. 3 : Résultats de l'essai ASCOT-BPLA chez les diabétiques [12].

2. Prescription de statines

Si l'étude CARDS [14] montre que les patients diabétiques de type 2 ayant au moins 1 facteur de risque associé bénéficieraient de l'atorvastatine pour réduire le risque d'événements coronaires, ce bénéfice n'est pas retrouvé dans toutes les études. Les recommandations européennes préconisent la prescription de statines pour les patients hypertendus dont le risque CV à 10 ans est évalué ≥ 20 % [7].

Conclusion

L'objectif tensionnel des patients diabétiques et hypertendus fait toujours débat. Il n'y a pas de preuve scientifique solide à abaisser leur PAS en dessous de 130 mmHg. Plus que jamais, chez le diabétique, on ne traite pas seulement

un chiffre tensionnel, mais un risque cardiovasculaire élevé. Comme l'a très bien illustré l'étude STENO-2 [15], c'est la prise en charge globale et intensive qui améliore au mieux le pronostic de ces patients à très haut risque. Les bloqueurs du SRAA sont à privilégier en première intention pour assurer une bonne néphroprotection à ces patients. En cas de bithérapie, l'adjonction d'un antagoniste calcique est la plus efficace. Enfin, plus que pour n'importe quel hypertendu, la MAPA a une place importante pour dépister puis surveiller ces patients.

POINTS **FORTS**

- Le traitement de l'HTA chez le diabétique présente des spécificités, compte tenu du "climat métabolique" fréquemment présent.
- La littérature montre un bénéfice cardiovasculaire important à obtenir une PAS < 150 mmHg, mais peu ou pas de bénéfice à obtenir une PAS < 130 mmHg, avec un risque de mauvaise tolérance.
- La prescription en première intention chez le patient hypertendu diabétique est un bloqueur du SRAA en raison de son effet néphroprotecteur.
- En cas de bithérapie, l'association bloqueur du SRAA et antagoniste calcique est à privilégier pour réduire les événements cardiovasculaires.

Bibliographie

1. LEITAO CB, CANANI LH, SILVEIRO SP *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*, 2007 ; 89 : 315-21, 347-354.
2. GUPTA AK, NASOTHIMIOU EG, CHANG CL *et al.* ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) : a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens,* 2011 ; 29 : 2 004-2 013.
3. MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*, 2009 ; 18 : 308-347.
4. CUSHMAN WC, EVANS GW, BYINGTON RP *et al.* ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 1 575-1 585.
5. BANGALORE S, KUMAR S, LOBACH I *et al.* Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*, 2011 ; 123 : 2 799-2 810,
6. HALLER H, ITO S, IZZO JL *et al.* ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 907-917.
7. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A *et al.* European Society of Hypertension ; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*, 2007 ; 16 : 135-232.
8. KRAUSE T, LOVIBOND K, CAULFIELD M *et al.* Guideline Development Group. Management of hypertension : summary of NICE guidance. *BMJ*, 2011 Aug 25 ; 343 : d4891. doi : 10.1 136/bmj. d4891.
9. RUGGENENTI P, FASSI A, ILIEVA AP *et al.* Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 1 941-1 951.
10. MESSERLI FH, MAKANI H, BENJO A *et al.* Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring : a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 590-600.
11. JAMERSON K, WEBER MA, BAKRIS GL *et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 2 417-2 428.
12. OSTERGREN J, POULTER NR, SEVER PS *et al.* ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial : blood pressure-lowering limb : effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*, 2008 ; 26 : 2 103-2 111.
13. DE BERARDIS G, SACCO M, STRIPPOLI GF *et al.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009 ; 339 : b4531.
14. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004 ; 364 : 685-696.
15. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 383-393.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.