



Hypertension artérielle et diabète

Jacques Blacher, PU-PH (AIHP 1988) photo
Gérard Slama, PU-PH (AIHP 1966) ; Michel Safar, PU-PH (AIHP 1960)
Unité HTA, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaires
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu, AP-HP
Université Paris Descartes

Définition de l'hypertension artérielle chez le diabétique

Les données épidémiologiques ne permettent pas de déterminer avec précision une valeur seuil pour définir l'hypertension artérielle, séparant les patients à risque des autres, du fait d'une relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire. Cette relation est observée à partir de 115/75 mmHg. C'est la composante systolique qui prédit le mieux ce risque (1, 2). Par convention, l'hypertension artérielle est donc définie de façon arbitraire ; néanmoins cette définition est sujette à modification (de même que le diabète ou l'hypercholestérolémie). Depuis quelques décennies, les normales de pressions artérielles deviennent de plus en plus exigeantes. Alors qu'on avait une pression artérielle normale à 159/94 il y a une trentaine d'années (3), le patient de 2009 est pré-hypertendu dès qu'il dépasse 120/80 (4).

La définition de l'hypertension artérielle est la même quels que soient le niveau de risque cardiovasculaire associé, le sexe, l'âge et l'existence conjointe d'autres maladies (diabète, néphropathie...). Est hypertendu tout patient présentant de façon permanente une pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg, mesurée au cabinet médical et confirmée au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois (5).

Finalement, même si les objectifs du traitement diffèrent, la définition de l'hypertension artérielle est la même chez le diabétique et chez le non diabétique.

Première arme dans l'HTA du diabétique : les mesures non médicamenteuses

Rappelons que la prise en charge de l'hypertension artérielle débute en théorie par les mesures non médicamenteuses qui ont montré leur efficacité en termes de réduction des chiffres de pression artérielle, à savoir :

- la réduction de la consommation sodée jusqu'à 6 g/jour,
- la réduction du poids pour arriver si possible en dessous de 25 kg/m² d'IMC,
- la pratique d'une activité physique régulière,
- la réduction de la consommation d'alcool en cas de consommation

trop abondante,

- depuis l'étude DASH, on a l'habitude d'associer à ces quatre recommandations l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes et la réduction d'acides gras saturés.

- Enfin, il importe d'insister auprès des hypertendus diabétiques, sur un arrêt complet et définitif d'une éventuelle intoxication tabagique. En effet, même si cette mesure n'a pas d'effet direct sur les chiffres de pression artérielle, elle a indiscutablement un effet sur la réduction du risque cardiovasculaire.

Finalement, autant que possible, des règles hygiéno-diététiques sérieuses doivent être encouragées chez tout diabétique, avec dans le type 2 une attention particulière à la perte de poids et à la restriction de l'apport sodé (5). Ces mesures sont malheureusement rarement suivies de façon stricte et prolongée, ce qui n'enlève rien à la nécessité d'un conseil obstinément réitéré.

Quelle classe pharmacologique utiliser prioritairement chez l'hypertendu diabétique ?

La prise en charge de l'hypertension artérielle du diabétique comporte, en dehors des règles classiques, quelques considérations spécifiques ; par exemple, du fait du risque accru d'hypotension orthostatique, la pression artérielle en position debout doit être vérifiée.

Il y a finalement assez peu d'études comparatives en groupes parallèles ayant évalué différentes classes anti-hypertensives chez les hypertendus diabétiques.

Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés, pour autant qu'ils soient efficaces et bien tolérés. Une plurithérapie est très souvent indispensable.

Plusieurs études relativement anciennes prêtent aux antagonistes calciques une moindre efficacité en matière de prévention cardiovasculaire qu'une stratégie thérapeutique à base d'IEC. Néanmoins, les études sous-entendant ces conclusions n'amènent qu'un niveau de preuves relativement faible.

De nombreuses études, beaucoup plus convaincantes, montrent que les IEC font mieux que leur comparateur chez l'hypertendu diabétique de type 1, notamment en matière de protection néphronique. Chez l'hypertendu de type 2, plusieurs études à larges effectifs et aux critères de jugement relativement peu discutables montrent une supériorité des

ARA II en comparaison au placebo, à l'Aténolol ou à l'Amlodipine.

N'oublions pas que la baisse de la pression artérielle a un effet protecteur sur l'apparition et la progression de l'atteinte rénale ; néanmoins, une protection plus importante encore peut être apportée par un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine). Ainsi, un bloqueur du système rénine-angiotensine doit faire partie du traitement, et c'est le traitement qui doit être privilégié si une monothérapie est suffisante.

Autant les méta-analyses s'accordent sur un effet de protection néphronique supérieure avec les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ils ne confirment pas la supériorité des IEC ou des ARA II en matière de réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus diabétiques.

Finalement, même si la plupart des recommandations propose de débiter le traitement anti-hypertenseur du diabétique par un médicament qui bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone, il est hautement probable que la part la plus importante du bénéfice cardiovasculaire est liée à la baisse tensionnelle plutôt qu'à la drogue par elle-même (5).

Faut-il continuer à utiliser des bêtabloquants et des diurétiques thiazidiques chez l'hypertendu diabétique (ou à risque de le devenir) ?

La propension qu'ont certaines drogues anti-hypertensives à réduire la tolérance au glucose et à précipiter la survenue d'une maladie diabétique est connue depuis 1958. Le fait que l'hypertension artérielle est fréquemment associée à l'intolérance au glucose, à la résistance à l'insuline et à l'obésité en population, explique que beaucoup de patients hypertendus développent un diabète, même en l'absence de tout traitement anti-hypertenseur ou sous placebo. Ces dernières années, l'accent a été mis sur une analyse de différents essais thérapeutiques en matière d'hypertension artérielle ayant montré que les sujets hypertendus développaient de nouveaux cas de diabète, et ceci avec une incidence différente en fonction des traitements anti-hypertenseurs. De nombreux essais et plusieurs méta-analyses ont montré que les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, à savoir les IEC et les ARA II, réduisaient le risque de survenue d'un nouveau diabète. De même, l'analyse d'essais thérapeutiques anciens et la méta-analyse de ces essais thérapeutiques montreraient que les patients ayant été randomisés diurétique ou bêtabloquant développeraient plus fréquemment un diabète que les patients randomisés placebo. Afin de quantifier le sur-risque de survenue d'un diabète ou le niveau de protection contre la survenue d'une maladie diabétique, l'utilisation d'une méta-analyse en réseau a été publiée dans *le Lancet* (6). Sur le plan méthodologique, ce type de méta-analyse permet la réalisation de comparaisons directes (différents groupes de randomisation au sein d'un même essai) et indirectes (comparaisons entre essais). Cette méta-analyse, se basant sur l'inclusion de plus de 20 essais thérapeutiques et donc analysant plusieurs dizaines de milliers de patients et plusieurs milliers de cas incidents de diabète, a montré qu'un traitement par bêtabloquant et par diurétique, versus placebo, augmentait significativement le risque de diabète, qu'un traitement à base d'antagonistes calciques était neutre sur le risque de diabète et qu'un traitement à base d'IEC ou d'ARA II réduisait significativement le risque de diabète. Il est important de noter que les risques de survenue d'un diabète ne différaient pas entre un traitement à base d'IEC et un traitement à base d'ARA II. De même, ils ne différaient pas entre un traitement à base de diurétique et un traitement à base de bêtabloquant. Dans cet article, les auteurs rapportent plusieurs limitations : tout d'abord le fait que, souvent, la survenue d'un diabète n'était que critère secondaire de jugement limitant alors la portée d'une interprétation causale ; que la définition du diabète a été modifiée en 1999, passant d'une glycémie à jeun à 7,8 mmol/l à une glycémie à jeun à 7 mmol/l ; de plus, dans certaines études seulement, les glycémies à jeun faisaient partie intégrante du protocole et étaient réalisées chez tous les patients ; enfin,

il pourrait ne pas y avoir d'homogénéité dans une même classe anti-hypertensive concernant le risque de diabète ; on sait en particulier que le Carvédilol et le Métropolol n'entraînent pas la même réponse glycémique chez les patients diabétiques de type 2 (7).

Sur le plan épidémiologique, il importe tout de même de remettre en perspective ce résultat. Tout d'abord réduire ou augmenter le risque de survenue d'un nouveau diabète de 10, 20 ou 30% ne correspond finalement qu'à une différence de glycémie moyenne à jeun entre les deux groupes de comparaison de quelques centièmes ou dixièmes de millimoles de glycémie par litre. Enfin, cette réduction relative élevée ne correspond en fait qu'à une réduction absolue de quelques pourcents ; quelques pourcents de patients en plus ou en moins qui vont franchir la barre fatidique des 7,0 mmol/l de glycémie, ceux qui ne franchissent pas la barre juste en dessous.

Concernant les bêtabloquants en particulier, toute la question posée, à laquelle ne répondent pas ces méta-analyses d'observation, est de savoir si l'augmentation du risque de diabète se traduit par une augmentation, à terme, du risque cardiovasculaire. Une vision un peu conservatrice du problème donnerait envie de penser que les patients hypertendus, nouvellement diagnostiqués comme diabétiques, ne sont peut-être pas à risque beaucoup plus élevé que des patients hypertendus porteurs d'une intolérance au glucose rentrant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome métabolique.

En conclusion, nous sommes tentés de dire que le résultat obtenu en termes de chiffres tensionnels est plus important que les moyens thérapeutiques mis en place pour les obtenir.

Et pour quels objectifs tensionnels ?

La plupart des experts recommandent, chez l'hypertendu diabétique, un objectif tensionnel plus exigeant que dans les autres situations, 130/80 le plus souvent. L'analyse soigneuse des études sous-tendant cette recommandation montre que ceci ne provient pas d'essai thérapeutique bien convaincant. Existe-t-il réellement beaucoup d'éléments scientifiques permettant de recommander un objectif plus exigeant chez l'hypertendu diabétique que l'hypertendu non diabétique ?

Il semble néanmoins raisonnable de proposer une pression artérielle cible de moins de 130/80 mmHg chez l'hypertendu diabétique, et le traitement médicamenteux doit être instauré pour une pression artérielle encore dans la zone "normale haute", notamment en présence d'une microalbuminurie (5).

Et en pratique, quel est le suivi de ces recommandations ?

L'on peut discuter à l'infini de la meilleure première drogue chez l'hypertendu diabétique ou encore de l'objectif tensionnel optimal à atteindre, les analyses en population limitent la portée de ces discussions intellectuelles puisque, de toute façon, l'immense majorité des hypertendus diabétiques n'est pas à la cible tensionnelle désirée (8).

La question de la meilleure monothérapie n'est d'ailleurs peut-être pas tellement pertinente puisque les hypertendus diabétiques vont nécessiter le plus souvent une plurithérapie anti-hypertensive pour obtenir une réduction tensionnelle suffisante.

Les associations les plus classiques chez l'hypertendu diabétique associent :

- pour deux drogues un médicament qui bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II) et un diurétique thiazidique ou un antagoniste calcique, sachant que l'étude Accomplish publiée récemment plaiderait plutôt en faveur de l'antagoniste calcique (9).
- Pour trois drogues, un IEC ou un ARA II, un diurétique thiazidique et un antagoniste calcique,
- La quatrième drogue en cas de quadrithérapie devant être rajoutée à la trithérapie précédente est habituellement un bêtabloquant (en l'absence de contre-indication).

Faut-il s'arrêter aux anti-hypertenseurs dans la prévention cardiovasculaire du diabétique ?

Chez le diabétique, avec l'étude Steno-2, les diabétologues ont jeté les bases des bénéfices d'une intervention multifactorielle intensive chez ces patients à risque cardiovasculaire élevé, ici les diabétiques de type 2 microalbuminuriques (10). Parmi les mesures prises, la cible thérapeutique pour l'HTA était une valeur < 140/90 mmHg dans les années 1993-1999 (vs < 160/95 mmHg) et < 130/80 mmHg dans les années 2000-2001 (vs < 135/85 mmHg). D'autres interventions comprenaient un contrôle glycémique, la réduction du cholestérol et des triglycérides, l'utilisation systématique ou non des IEC et l'utilisation de l'aspirine. Les 160 patients inclus ont été suivis 7,8 ans. La réduction moyenne de la PA systolique a été de 14 mmHg dans le groupe intensif vs 8 mmHg dans le groupe conventionnel. Toutes les complications microvasculaires et macrovasculaires ont été significativement réduites dans le groupe intensif. Il est maintenant clairement établi, en particulier grâce aux résultats de l'étude Steno-2, que les diabétiques bénéficient d'autres interventions que le strict contrôle de leur glycémie. Plus récemment, les auteurs de Steno-2 ont rapporté les résultats à long terme du suivi de leurs patients. Après 13 ans, même la mortalité toutes causes était réduite dans le groupe traitement intensif (11).

Les stratégies modernes de la prise en charge de l'hypertendu diabétique font, certes, appel aux antihypertenseurs, mais aussi aux mesures non médicamenteuses. Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone semblent devoir avoir la priorité lors de l'initiation du traitement anti-hypertenseur chez le diabétique, notamment en matière de protection néphronique. Néanmoins, l'immense majorité des hypertendus diabétiques nécessitera plusieurs drogues antihypertensives pour atteindre l'objectif tensionnel optimal.

De plus, il est clairement établi que le bénéfice cardiovasculaire lié aux antihypertenseurs est plus dépendant de la baisse tensionnelle que de la classe pharmacologique employée. Enfin, l'avancée du concept de prise en charge globale modifie de façon radicale nos comportements en nous

enseignant que l'hypertendu est avant tout un patient à risque cardiovasculaire élevé, et que les thérapeutiques à considérer ne sont pas toutes à visée antihypertensive ; la réduction du risque coronaire de l'hypertendu diabétique sera, par exemple, plus fortement attribuable à l'aspirine ou à la statine, ou encore à l'arrêt du tabac, qu'à la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou anti-diabétique, même efficace. Inutile cependant de prioriser ces différents impacts les uns par rapport aux autres.

Références

- 1) Kannel WB, Vasan RS, Levy D. *Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values ?* Hypertension 2003 ; 42:453-6.
- 2) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials.* Lancet 2000 ; 355:865-72.
- 3) WHO expert committee. *Arterial hypertension.* Geneva, Switzerland : World Health Organization ; 1978. Technical Report Series N° 628.
- 4) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report.* JAMA 2003;289:2560-72.
- 5) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension ; European Society of Cardiology. 2007 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).* J Hypertens 2007; 25 : 1105-87.
- 6) Elliott WJ, Meyer PM. *Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a network meta-analysis.* Lancet 2007 ; 369 :201-7.
- 7) Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. *Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes.* Hypertension 2005 ; 46 : 1309-15.
- 8) Brindley P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetiere P, Alperovitch A, Tzourio C ; 3C Study Investigators. *Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly : the Three City study.* J Hypertens 2006 ; 24:51-8.
- 9) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients.* N Engl J Med 2008 ; 359:2417-28.
- 10) 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.
- 11) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. *Effect of a multifactorial*