

CONTRIBUTION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE AU RISQUE VASCULAIRE DU DIABÉTIQUE

M. MARRE, B. BOUHANICK, S. HADJADI, L. WEEKERS

SUMMARY - Contribution of hypertension to vascular risk in diabetic patients. Hypertension is a major cardiovascular risk factor in diabetic subjects. Recent trials have suggested that blood pressure objectives should be $\leq 140/80$ mmHg. However, there is currently no evidence supporting any particular preferential drug strategy for this treatment objective.

Key-words: Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular risk.

RÉSUMÉ - L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur chez les diabétiques. Les résultats d'essais récents suggèrent qu'il faut viser des chiffres de pression artérielle $\leq 140/80$ mmHg chez ces sujets, mais il n'y a pas de donnée pour suggérer une stratégie médicamenteuse particulière pour atteindre cet objectif.

Mots-clés : diabète de type 1, diabète de type 2, hypertension, risque cardio-vasculaire.

L'hypertension artérielle a un effet délétère plus fort chez les sujets diabétiques que chez les sujets qui ne le sont pas. Dans ce travail, nous examinerons successivement la taille du risque cardio-vasculaire résultant de l'interaction entre pression artérielle et diabète, la relation entre nature du diabète et nature de l'hypertension chez le diabétique, l'intérêt des marqueurs de risque intermédiaires, les objectifs de pression artérielle que l'on peut assigner aux diabétiques, et la nature du traitement antihypertenseur que l'on peut utiliser.

■ DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Au plan épidémiologique, la relation entre mortalité cardio-vasculaire et pression artérielle est continue et linéaire, aussi bien chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Mais la pente de la relation est plus forte chez les diabétiques, ce qui indique un risque attribuable plus fort, alors que le risque relatif induit par l'hypertension est semblable chez les diabétiques par rapport aux autres sujets [1]. De ces données épidémiologiques, on pouvait proposer qu'un abaissement d'un niveau identique de la pression artérielle

éviterait 3 fois plus d'événements (ou de morts) d'origine cardio-vasculaire chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, si l'on admettait que la réduction du risque produite par un traitement antihypertenseur était semblable, que l'on soit diabétique ou non. L'analyse d'essais thérapeutiques menés chez des diabétiques n'est que très récente.

■ NATURE DU DIABÈTE ET DE L'HYPERTENSION

L'excès d'hypertension observé chez les diabétiques est entièrement expliqué par les cas de néphropathie diabétique chez les diabétiques de type 1 [2], alors que la situation est différente chez le diabétique de type 2 (environ un tiers de diabétiques de type 2 hypertendus, et seulement 7 % protéinuriques). En conséquence, découvrir une pression artérielle élevée chez un diabétique de type 1 doit amener à mesurer le taux d'albumine urinaire. Dans le cas où le sujet est albuminurique, l'hypertension est secondaire à la néphropathie diabétique [3]. Les stratégies de diagnostic et de traitement de la néphropathie (y compris débutante) sont bien établies chez le diabétique de type 1. Mais celles-ci reposent sur l'évaluation du taux d'albumine urinaire, et non sur ceux de la pression artérielle [4]. A l'inverse de cette situation où le rein est coupable de l'hypertension, la découverte d'une microalbuminurie (ou d'une protéinurie) chez un hypertendu essentiel indique la sévérité de l'hyperten-

 : M. Marre, Service de Médecine B, Centre Hospitalier Universitaire, 49033 Angers Cedex 01.
Received : 16 février 1999

sion et son retentissement sur les organes-cibles (rein victime). Chez le diabétique de type 2, la relation entre albumine urinaire et pression artérielle est incertaine. Ceci est dû à l'incertitude qui existe sur la précession ou non de l'hypertension par rapport au diabète, à l'interférence produite par les autres facteurs de risque cardio-vasculaire souvent présents chez le diabétique de type 2 et, en eux-mêmes, causes d'albuminurie, et aux nombreux traitements médicamenteux pris par ces sujets qui peuvent modifier le taux d'albumine urinaire. En conséquence, les deux situations (rein coupable et rein victime de l'hypertension) peuvent se rencontrer chez le diabétique de type 2 et il paraît actuellement impossible de recommander une stratégie de traitement antihypertenseur particulière chez le diabétique de type 2 basée sur la découverte d'un taux d'albumine urinaire anormal en raison de l'absence de preuve actuelle pour soutenir cette conduite.

Il est à noter que d'autres marqueurs intermédiaires de risque cardio-vasculaire que l'albuminurie (l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insulinémie) soulèvent le même type d'interrogation quant à leur nature (causes ou conséquences du facteur de risque classique comme l'hypertension ou l'obésité) et n'ont pas non plus d'intérêt pour établir une stratégie de traitement chez les diabétiques de type 2, en l'absence d'essais thérapeutiques spécifiques.

Enfin, il faut rappeler que le risque vasculaire global dépendant de la pression artérielle chez un individu, en particulier un diabétique de type 2, est fonction de l'accumulation des autres facteurs de risque classiques (sexe masculin, tabagisme, cholestérol), et que ce risque est quantifiable, au moins pour une période de temps déterminé, avec des équations établies à partir d'études d'observation prospective [5].

Par la suite, nous ne considérerons que la situation de l'hypertension artérielle chez le diabétique de type 2.

■ QUELS OBJECTIFS DE PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Jusqu'à peu, les recommandations concernant le traitement de l'hypertension artérielle [6, 7] reposaient, chez le diabétique de type 2, sur les conséquences logiques des observations épidémiologiques recueillies de façon prospective [1] et sur les résultats des essais thérapeutiques effectués dans la population des hypertendus tout venant, mais pas sur des essais concernant spécifiquement les diabétiques de type 2. Ces recommandations suggéraient, de façon arbitraire, de réduire la pression artérielle en deçà de 130/85 mmHg [6] ou 140/90 mmHg [7]. Aujourd'hui, nous disposons des résultats de l'essai UKPDS [8] d'une part, et de l'essai HOT [9] d'autre part.

L'essai HOT

L'essai HOT (Hypertension Optimal Treatment) a été mené chez des sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle et comportait deux types d'interventions sur le risque cardio-vasculaire global, menées selon un plan factoriel : efficacité et tolérance de l'administration d'aspirine versus placebo, et efficacité et tolérance d'une réduction de la Pression Artérielle Diastolique (PAD) en deçà de 3 niveaux prédéterminés : ≤ 90 , ≤ 85 , et ≤ 80 mmHg. Pourquoi réduire la PAD à des niveaux bas à très bas ? Pour tester si une réduction intensive en deçà des niveaux recommandés par l'OMS [10] procurait un bénéfice supplémentaire, ou si une telle réduction n'entraînait pas un risque supplémentaire (il avait été spéculé que la relation entre risque cardio-vasculaire et PAD dessinait une courbe en J [9]). Parmi les sujets inclus, un cinquième environ présentaient un diabète de type 2. Chez les sujets non-diabétiques, la réduction intensive de la PAD n'a pas apporté de bénéfice, ni de risque supplémentaire. Par contre, chez les diabétiques de type 2, le bénéfice (la réduction du risque) a été proportionnel à l'objectif tensionnel assigné, que ce soit pour le risque cardio-vasculaire global (Fig. 1), ou pour chacun de ses constituants (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque). Il est à noter que, dans cette étude, le médicament antihypertenseur utilisé en première intention a été la félodipine, un anticalcique de la classe des dihydropyridines de longue durée d'action [9].

L'essai hypertension dans l'essai UKPDS

L'essai UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a été conçu pour estimer si le contrôle strict de la glycémie procure un bénéfice clinique aux diabétiques de type 2 [11]. En 1987, une sous-étude a été mise en place chez les diabétiques inclus dans l'étude UKPDS présentant par ailleurs une hypertension permanente ($\geq 160/95$ mmHg). L'objectif était de tester l'intérêt d'un contrôle strict de la pression artérielle (objectif $< 150/85$ mmHg) par rapport à un contrôle moins strict (objectif $< 180/105$ mmHg) en utilisant, pour obtenir un contrôle strict, soit du captopril, soit de l'atenolol en première intention. Dans le groupe où les objectifs tensionnels étaient moins stricts, les médicaments utilisés en première intention étaient des diurétiques ou des antagonistes calciques [8]. Le résultat obtenu a été une différence de 5 mmHg pour la PAD et de 10 mmHg pour la Pression Artérielle Systolique (PAS) (Tableau I). Le bénéfice obtenu pour le contrôle strict de la pression artérielle a été une réduction du risque de survenue des événements cliniques attribuables au diabète de 24 %, soit un bénéfice environ 2 fois supérieur à celui obtenu par une stratégie de contrôle strict de la glycémie. Le détail du bénéfice obtenu est présenté dans le Ta-

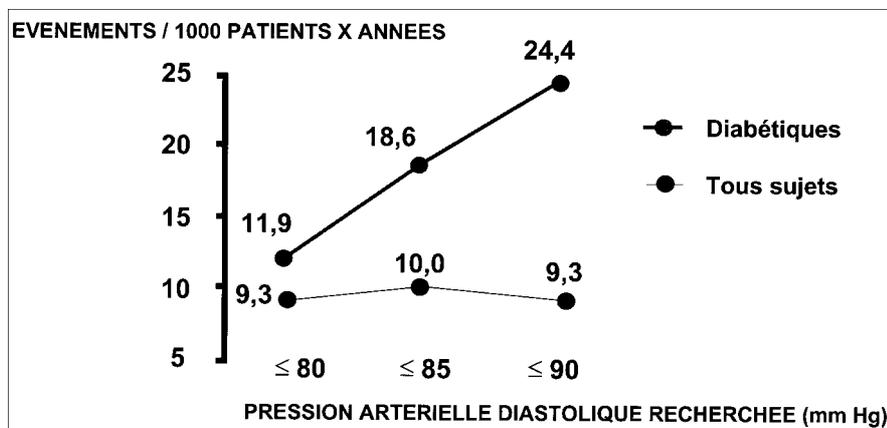


FIG 1. Résultats de la HOT study (d'après la référence 9) : relation entre le nombre d'événements cardio-vasculaires majeurs observés et l'objectif tensionnel assigné (pression artérielle diastolique) chez les participants diabétiques (*) par rapport à l'ensemble des sujets (○).

bleau II. On peut noter que le contrôle strict de la pression artérielle permet d'éviter non seulement des événements cardio-vasculaires, mais aussi des complications spécifiques au diabète (oculaires et rénales) [11].

Des résultats de l'étude HOT [9] et de l'étude UKPDS – Hypertension [11], il ressort que les recommandations concernant les objectifs tensionnels à rechercher chez un diabétique de type 2 [6, 7] doivent être révisés ; il est probable qu'un objectif de pression artérielle ≤ 140/80 mmHg est recommandable aujourd'hui.

■ QUELS MÉDICAMENTS UTILISER POUR SOIGNER L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE D'UN DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ?

Nous considérerons les bénéfices et inconvénients potentiels à utiliser chez les diabétiques de type 2 les

quatre grandes classes d'antihypertenseurs : diurétiques, bêtabloquants, IEC, antagonistes calciques.

Diurétiques

Les diurétiques, en particulier les thiazidiques, réduisent la capacité de sécrétion de et la sensibilité à l'insuline, par le biais de l'hypokaliémie d'une part, mais aussi, pour les thiazidiques, de leur parenté structurale avec le diazoxide, médicament bloquant de façon réversible l'insulino-sécrétion (également puissant vasodilatateur) par blocage de certains canaux calciques transmembranaires [12]. En fait, les doses de thiazidiques suffisantes pour avoir un effet hypotenseur sont inférieures à celles nécessaires pour provoquer une hypokaliémie et les troubles du rythme ventriculaire qui peuvent s'ensuivre [13]. Cependant, les diurétiques peuvent provoquer une élévation de la glycémie, des triglycérides, et aussi une baisse du HDL-cholestérol et une montée de l'uricémie. Ces

TABLEAU I. Objectifs tensionnels recherchés, moyens utilisés en première intention, et résultats tensionnels dans Hypertension Diabetes Study de l'UKPDS (d'après la référence [8]). Les résultats sont exprimés en moyenne (DS).

Groupe	Objectif (mmHg)	Moyens	Résultats (mmHg)
Contrôle strict (n = 758)	< 150/85	Captopril ou Atenolol en 1 ^{re} intention	144 (14)/82 (7) (297 sujets sur 9 ans)
Contrôle moins strict (n = 390)	< 180/105	Autre chose	154 (16)/87 (7) (156 sujets sur 9 ans)

TABLEAU II. Réduction du risque obtenu par un contrôle strict, par rapport à un contrôle moins strict de la pression artérielle dans l'étude Hypertension Diabetes Study de l'UKPDS (d'après la référence [8]).

Nature des événements	Nombre d'événements Contrôle		Evénements pour 1 000 patients × années Contrôle		Réduction relative du risque (95 % IC)
	Strict (n = 758)	Moins strict (n = 390)	Strict	Moins strict	
Tous les événements en rapport avec le diabète	259	170	50,9	67,4	0,76 (0,62–0,92)
Morts en rapport après le diabète	82	62	13,7	20,3	0,68 (0,49–0,94)
Mortalité toute cause	134	83	22,4	27,2	0,82 (0,63–1,08)
Infarctus du myocarde	107	69	18,6	23,5	0,79 (0,59–1,07)
Accident vasculaire cérébral	38	34	6,5	11,6	0,56 (0,35–0,89)
Maladie vasculaire périphérique	8	8	1,4	2,7	0,51 (0,19–1,37)
Complications microvasculaires	68	54	12,0	19,2	0,63 (0,44–0,89)

éléments, en apparence fâcheuse, n'ont peut-être aucune conséquence sur le pronostic clinique des hypertendus essentiels [14]. A l'inverse, les diurétiques ont largement apporté la preuve de leur utilité dans la prévention primaire des complications de l'hypertension artérielle, en particulier l'hypertension systolique isolée du sujet âgé [15], situation où le sujet est fréquemment diabétique de type 2. Egalement, l'état diabétique (de type 1 ou de type 2) se caractérise par une rétention de sodium, et il paraît judicieux d'utiliser un diurétique si l'on veut potentialiser l'action des nombreux vasodilatateurs actuellement disponibles.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants réduisent l'insulino-sécrétion dans des conditions expérimentales, et la glycémie à jeun s'est élevée modérément sous bêtabloquants dans les essais de prévention primaire des accidents de l'hypertension artérielle. Egalement, on y a constaté une baisse du HDL-cholestérol et une élévation des triglycérides. Mais, ici encore, la signification de ces perturbations biologiques modérées sur le pronostic à long terme n'est pas démontrée [14], ce qui souligne le bénéfice de leur utilisation en prévention primaire des accidents de l'hypertension artérielle. Enfin, lors d'une hypoglycémie, les signes adrénergiques sont atténués. Mais la remontée de la glycémie après hypoglycémie n'est pas modifiée si l'on utilise un bêtabloquant cardio-sélectif [16]. Pour finir, le risque relatif d'hypoglycémie sévère conduisant à l'hospitalisation d'un diabétique sous antihypertenseur

est de 1 sous bêtabloquant, alors qu'il est de 3 sous IEC, d'après une étude de pharmacovigilance néerlandaise [17].

IEC

Les IEC sont bien tolérés par les diabétiques sur le plan métabolique [18], et ils ont bien démontré leur utilité pour prévenir ou ralentir la progression de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1 [19, 20]. Cependant, l'extrapolation de ces résultats à l'utilisation préférentielle des IEC face à un diabétique de type 2 micro- ou macroalbuminurique doit être démontrée [21]. De fait, dans la sous-étude Hypertension de l'UKPDS, l'utilisation du captopril en première intention n'a pas fait mieux que celle de l'atenolol, y compris sur l'incidence de la microalbuminurie ou de la protéinurie clinique [22].

Antagonistes calciques

Le vérapamil et le diltiazem peuvent procurer des bénéfices en cas d'insuffisance coronarienne et/ou de troubles du rythme. Ca n'est pas le cas pour les dihydropyridines. Qui plus est, trois essais thérapeutiques suggèrent que l'utilisation en première intention de dihydropyridines (de longue durée d'action) chez des hypertendus diabétiques de type 2 s'accompagne d'un risque accru de pathologie cardio-vasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde, par rapport à un traitement diurétique de référence ou à un IEC [23-25]. Cependant, une méta-analyse de ces résultats souligne

l'hétérogénéité de ces essais et la difficulté à interpréter des résultats qui n'étaient que des critères de jugement secondaires dans les essais en question [26]. A l'inverse, la félodipine, une dihydropyridine de longue durée d'action, était utilisée dans l'essai HOT [9] dont l'intérêt pour les diabétiques hypertendus a été souligné plus haut.

■ CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'excès de pression artérielle est un pourvoyeur de pathologies cardio-vasculaires majeur chez le diabétique, en particulier le diabétique de type 2. Il est accessible à une thérapeutique médicamenteuse relativement facile à manier et efficace. La limite du bénéfice atteignable en baissant la pression artérielle n'est pas déterminée pour les diabétiques aujourd'hui. Les classes médicamenteuses dont nous disposons offrent des avantages et des inconvénients potentiels variés, mais assez bien repérés. Les grands essais en cours dans ce domaine devront permettre d'individualiser des stratégies de soins en fonction des caractéristiques particulières de différents sous-groupes de diabétiques.

Remerciements : A L. Godiveau pour son excellent travail de secrétariat, et aux Professeurs J. Menard, Ph. Passa et G. Chatellier, pour l'inspiration qu'ils ont suscitée au premier auteur sur le sujet de cet article depuis bientôt deux décades.

RÉFÉRENCES

- 1 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group : diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, 16, 434-444.
- 2 Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Dec-kert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990, 33, 407-410.
- 3 Marre M. Microalbuminuria and Prevention of Renal Insufficiency and Cardiovascular Diseases American. *Journal of Hypertension*, 1998, 11, 884-886.
- 4 Marre M, Fabbri P, Berrut G, Bouhanick B. The concept of incipient diabetic nephropathy and effect of early antihypertensive intervention. Chapter 35, in *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, third Mogensen CE (ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht London, 1997, pp. 351-360.
- 5 Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat : a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*, 1996, 312, 426-429.
- 6 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197.
- 7 Bauduceau B, Chatellier G, Cordonnier D, Marre M, Mimran A, Sauvagnet JP, Valensi P, Balarac N. Hypertension artérielle et Diabète. *Diabète et Métabolisme*, 1996, 22, 64-76.
- 8 UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317, 703-713.
- 9 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. For the HOT Study Group Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351, 1755-1762.
- 10 JNC VI : The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1997, 157, 2413-2446.
- 11 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837-853.
- 12 Marre M, Berrut G, Bouhanick B, Fressinaud Ph. Dissociation between vascular and hormonal actions of calcium antagonists. *Current topics in Pharmacol*, 1993, 2, 91-97.
- 13 Calsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*, 1990, 300, 975-978.
- 14 Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, Wedel H, Wilhelmsen L. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension - are they of prognostic importance ? Observational study. *BMJ*, 1996, 313, 660-663.
- 15 MRC Working Party : Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *BMJ*, 1992, 304, 405-412.
- 16 Passa Ph, Gauville C, Bentz F, Assan R, Canivet J. Effets de l'acebutolol sur les réactions endocriniennes et métaboliques induites par une hypoglycémie aiguë. Etude chez des sujets normaux et des diabétiques insulino-dépendants. *Nouv Presse Méd*, 1979, 8, 3951-3955.
- 17 Herings RMC, De Boer A, Stricker NHCh, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting Enzyme. *Lancet*, 1995, 345, 1195-1198.
- 18 Passa Ph, Leblanc H, Marre M. Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. *Diabetes Care*, 1987, 10, 200-204.
- 19 Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyenne TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with Microalbuminuria. *BMJ*, 1988, 297, 1092-1095.
- 20 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. For the Collaborative Study Group The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1456-1462.
- 21 Passa P, Chatellier G. On behalf of the Diab.Hycar Study Group The DIAB-HYCAR study. *Diabetologia*, 1996, 39, 1662-1667.
- 22 UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ*, 1998, 317, 713-720.
- 23 Byington RP, Craven TE, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet*, 1997, 350, 1075-1076 (letter).
- 24 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, 338, 645-652.
- 25 Tatti P, Pahor M, Byington RP, Mauro PD, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21, 597-603.
- 26 Chatellier G., Marre M. Choix du traitement de première intention de l'hypertension artérielle : doit-on éviter les dihydropyridines chez les diabétiques ? *Diabetes & Metabolism*, 1998, 23, 370-375.