

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

CHU Tlemcen - Service Médecine Interne
Chef de service : Pr. A. Lounici

Mémoire de Fin d'Etudes en vue de l'obtention
Du Diplôme de Docteur en Médecine

Thème

Hypertension et diabète

Présentée par : SAID FAIZA

Encadrée par : Dr. E. TABTI

Année Universitaire : 2016-2017

Remerciements :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUNICI

Chef de service médecine interne chu Tlemcen

J'ai eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'a énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude

AU DOCTEUR TABTI. E

Encadreur du mémoire

J'ai eu le privilège de pouvoir bénéficier de vos compétences, de vos conseils, et votre sens de travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements et ma reconnaissance.

A l'ensemble de l'équipe du service médecine interne chu Tlemcen

Je tiens à remercier votre encadrement votre bienveillance et votre sympathie pendant cette année.

Je vous éprouve tout le respect et la gratitude

Dédicaces

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

A mon père

Pour son soutien, son amour et son sacrifice. Nulle dédicace ne saurait exprimer suffisamment ma gratitude, mon amour et mon profond respect dédié à mon père. Sa présence et ses encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. C'est grâce à votre confiance et votre soutien inconditionnels que j'ai pu mener mes études à bien. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A ma mère :

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre à cette source de tendresse, de patience et de générosité ; vous êtes une Femme exemplaire, J'admire la femme et la mère que tu es. Tout l'amour que tu m'as donné, tous les sacrifices que tu as faits ; Sache que je t'aime très fort ; que Dieu t'accorde longue vie afin que tu puisse récolter ce que tu as semé. Jamais je ne pourrai vous remercier assez ; je vous dédie ce travail avec tout mon amour.

A mes tres chers frères, ma chère sœur son mari et ses deux filles :

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma meilleur amie et ma sœur Meriem :

Pourquoi es-tu ma meilleure amie ? Tout simplement parce qu'entre toi et moi, c'est évident. Pas besoin de demi-mots ou d'arrondir les angles. On peut tout se dire, sans crainte de se vexer, d'être jugée ou de s'ennuyer. J'aime ton franc-parler et ton humour, qui jamais ne me déçoivent. Et surtout, je sais que tu es là pour moi, autant que je suis là pour toi. Je t'aime énormément

A mes très chers amies imane , souad , khadidjas , zineb

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des, sœurs sur lesquelles je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Je vous aime énormément

A tous mes camarades de la promotion 2010.

Je souhaiterais remercier toutes les personnes que j'oublierais de citer, et elles sont nombreuses ; pour les moments partagés, les joies, les peines, et qui ont fait que je suis la personne qui écrit ces lignes.

SAID FAIZA

Liste des Abréviations :

ACCOMPLISH :	avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension
ACCORD :	action to control cardiovascular risk in diabetes
ADVANCE	action in diabetes and vascular disease : pretera ax and diamicron mr controlled evaluation
ARA2	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
ASCOT-BPLA	blood pressure lowering arm of anglo scandinavian cardiac outcomes trial
AVC :	accident vasculaire cérébrale
BENEDICT :	bergamo nephrologic diabetes complications trial
CV :	cardiovasculaire
DT1 :	diabète type 1
DT2	diabète type 2
ESC	european society of cardiology
HDL :	high density of lipoprotein
HOPE	heart outcomes prevention evaluation
HOT	hypertension optimal treatment
HTA	hypertension artérielle
HVG	hypertrophie ventriculaire gauche
IDM	infarctus du myocarde
IDNT	irbesartan diabetic nephropathy trial
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
INVEST	international verapamil trandolapril study
IRMA II	irbesartan microalbuminuria in type 2 diabetic
JNC	joint national committee
LDL :	low density of lipoprotein
MAPA	mesure ambulatoire de la pression artérielle
MNT	maladies non transmissibles

NHLB...	national heart lung and blood institute
OMS	organisation mondiale de la santé
PA	pression artérielle
PAD :	pression artérielle diastolique
PAS. :	pression artérielle systolique
RENAAL :	reduction of endpoint in noninsulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensine II antagonist losartan
ROADMAP	.:randomised olmesartan and diabetes microalbuminuria prevention study
SRAA :	système rénine angiotensine aldostérone
SYST-EUR :	systolic hypertension in europe
TA :	Tension artérielle
UKPDS :	united kingdom prospective diabetes study

Résumé

L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète. La physiopathologie est différente selon qu'il s'agit d'un diabète de type 1 ou de type 2. Mais dans tous les cas, l'hypertension aggrave le pronostic du malade diabétique en augmentant le risque cardiovasculaire et accélérant la survenue des complications dégénératives. D'où la nécessité de lutter contre tous ses facteurs de risques (sédentarité, obésité, tabagisme, dyslipidémie...) Le contrôle optimal des chiffres tensionnels permet d'en limiter l'évolution et, plusieurs études ont été faites dans ce but.

Abstract

High blood pressure is a common condition associated with diabetes. The pathophysiology is different according to type 1 or type 2 diabetes. In all cases, hypertension aggravates the prognosis of the diabetic patient by increasing cardiovascular risk and accelerating the occurrence of degenerative complications. Hence the need to fight against (Sedentariness, obesity, smoking, dyslipidemia, etc.). The optimal control of the blood pressure makes it possible to limit their evolution that's why several studies have been carried out for this purpose.

ملخص

كثيرا ما يرتبط ارتفاع ضغط الدم بداء السكري سواء كان نوع 1 أو 2 لكن في جميع الأحوال يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب و الأوعية الدموية لذلك يجب علينا تكثيف طرق الوقاية منها عن طريق محاربة كل ما يضاعف من خطر حدوثها كالسمنة، التدخين، ارتفاع الدهون في الدم...بالإضافة إلى محاولة تعديل ضغط الدم و لهذا الغرض أجريت العديد من البحوث في هذا المجال

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des Abréviations :	iii
Résumé	V
1/Introduction	1
2/Epidémiologie	2
3/Mécanisme de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique	5
• Diabète type 1 :	5
• Diabète type 2	5
• Diabète secondaire a une endocrinopathie :	6
4/Détecter l'hypertension chez le patient diabétique	7
• Mesure clinique, automesures, mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) : que choisir ?	7
5/ Aperçu sur les grands études en matière du diabète et l'hypertension :	9
• Etude de l'U.K.P.D.S : United Kingdom Prospective Diabetes Study:	9
• Etude HOT (Hypertension Optimal Treatment):	9
• Étude ADVANCE (Action in Diabetes andVascular disease: preterAx and diamicon 30mg Controlled Evaluation)	10
• L'essai ACCORD :	10
• L'étude INVEST (The International Verapamil-Trandolapril Study):	11
• ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention Study):	11
• L'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes	12

Trial):	
• ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension):	12
• L'étude renaal :	13
• Etude IDNT	13
• L'étude BENEDICT1 (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial):	13
• IRMA 2:	14
• L'étude HOPE :	14
6/Objectifs de pression artérielle chez le patient diabétique :	15
• Les recommandations américaines du joint national committee (JNC VII) :	17
• Les recommandations américaines du joint national committee (JNC VIII)	18
❖ Schéma récapitulatif des recommandations JNC VIII	19
7/Les médicaments antihypertenseurs chez le patient diabétique :	20
8/Place des différentes classes antihypertenseurs :	21
• Les bloqueurs du système rénine angiotensine (bloqueurs du SRAA)	21
• l'inhibiteurs de l'enzyme de conversion	22
• Les diurétiques :	22
• Les bêtabloquants	23
• Les antagonistes calciques	23
9/ Prise en charge globale du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique	25
• Place du traitement non médicamenteux dans le traitement de l'hypertension chez le diabétique	25
• Dyslipidémie et diabète	26

❖ Mesures hygiéno-diététiques	27
❖ Traitement médicamenteux : statines et diabète	27
• La prescription d'aspirine	29
10/Conclusion	30
11/ bibliographie	31

1/Introduction

Problèmes majeurs de la santé publique par leur forte prévalence en constante augmentation, leur dépistage et leur contrôle encore insuffisants et l'impact de leur association sur la majoration du risque cardiovasculaire et rénal, l'hypertension artérielle et le diabète sont de réelles préoccupations médicales, sociales et médico-économiques.

L'apparition d'une HTA chez le patient diabétique suggère l'installation des altérations vasculaires centrales rendant plus difficile le contrôle tensionnel et majorant le risque cardiovasculaire, cérébrovasculaire et rénal Le plus souvent, le patient diabétique hypertendu se place d'emblée à haut risque.

La prise en charge de ces patients doit être précoce, multifactorielle et intensive, médicamenteuse et non médicamenteuse, en gardant à l'esprit que le retard à l'initiation des traitements réduit son bénéfice et que l'intensification du traitement antihypertenseur ou diabétique peut même présenter un risque très important en termes de morbi-mortalité coronarienne en particulier chez les patients fragiles, âgés ou avec comorbidités.

2/Epidémiologie :

Hypertension, diabète et cancers font partie de ce que l’OMS appelle les maladies non transmissibles, en opposition aux maladies infectieuses. Ces maladies non transmissibles sont en forte hausse selon les dernières statistiques de l’OMS.

Maladies cardiovasculaires et cancers vont tuer de plus en plus alors que les décès liés aux maladies infectieuses vont se réduire!!!!

L’OMS a analysé les données de 194 pays. Sur les 57 millions de décès survenus dans le monde en 2008, 36 millions (63 %) étaient dus à des maladies non transmissibles. D’après les projections, le nombre annuel de décès par maladie cardiovasculaire devrait passer de 17 millions en 2008 à 25 millions à 2030, tandis que les décès dus au cancer devraient augmenter de 7,6 millions à 13 millions. À partir de ces tendances, on obtient une projection pour 2030 du nombre total annuel de décès par MNT de 55 millions – tandis que les projections de la mortalité annuelle par maladie infectieuse prévoient une baisse de ce paramètre sur les 20 prochaines années.

En 2008, 80 % environ des décès prématurés liés à ces maladies non transmissibles (29 millions) se sont produits dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. En outre, on estime que dans ces pays, 48 % de ces décès touchent des personnes de moins de 70 ans, contre 26 % dans les pays à revenu élevé et 44 % en moyenne dans le monde. À tous âges, les adultes des pays à revenu faible ou intermédiaire sont exposés à un risque plus important de décès que les adultes des pays à revenu élevé. Un grand nombre de ces décès pourraient être évités par la réduction des risques sanitaires et l’amélioration des soins médicaux.

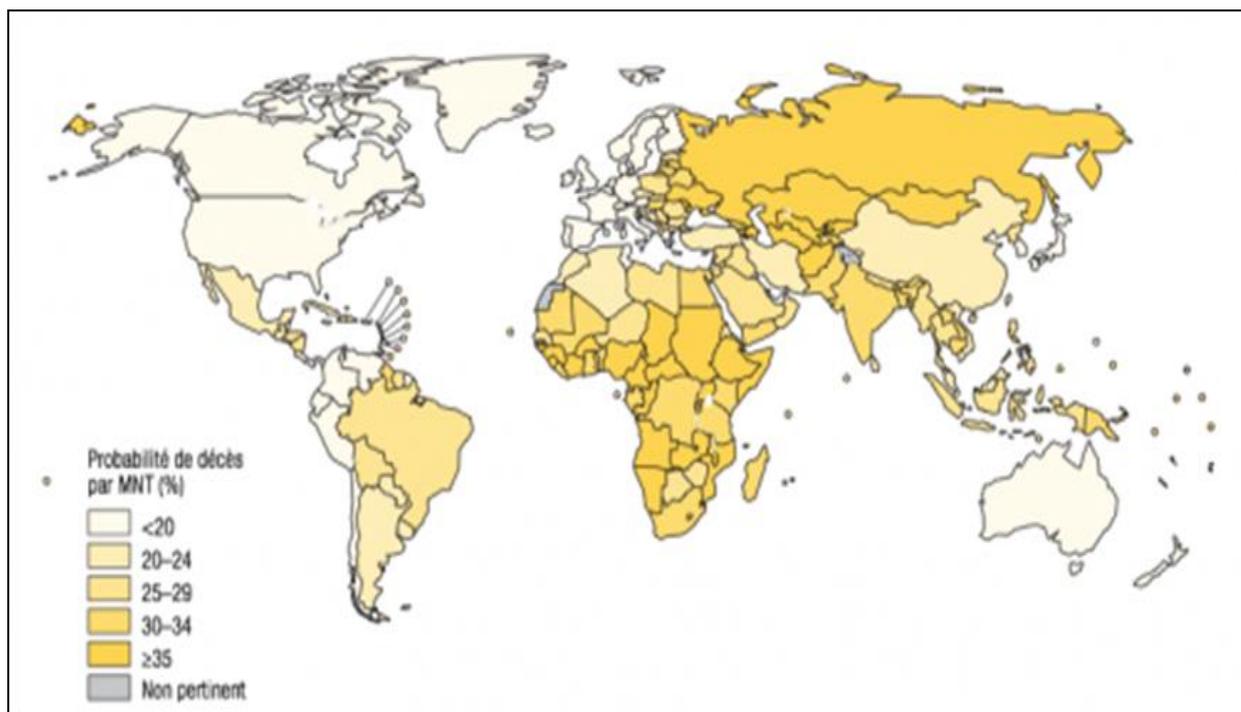


Figure 01 : Probabilité de décès par les maladies non transmissibles entre 30 et 70 en 2008

Parmi les maladies non transmissibles, les maladies cardiovasculaires sont à l'origine du plus fort pourcentage de décès (48 %), suivies par les cancers (21 %) et les maladies respiratoires chroniques (12 %). Le diabète est directement responsable de 3,5 % des décès. On estime que certains facteurs de risque comportementaux, dont le tabagisme, l'inactivité physique, la mauvaise alimentation et l'usage nocif de l'alcool, sont responsables d'environ 80 % des maladies cardiovasculaires, à travers les cardiopathies coronariennes et les maladies cérébrovasculaires (accident vasculaires cérébraux).

Ces facteurs de risque comportementaux entraînent quatre changements métaboliques et/ou physiologiques importants: une élévation de la pression artérielle (hypertension artérielle), une prise de poids évoluant vers l'obésité, une hyperglycémie (évoluant vers un diabète) ou une hyperlipidémie (élévation du cholestérol). Ces changements ont des effets multiples. Par exemple, outre son rôle dans les diabètes, l'élévation de la glycémie à jeun accroît aussi le risque de décès d'origine cardiovasculaire et on estime qu'elle est à l'origine de 22 % des décès par cardiopathie coronarienne et de 16 % des décès par accident vasculaire cérébral. En termes de décès attribuables, les principaux facteurs de risque comportementaux et physiologiques à l'échelle

mondiale sont l'hypertension (à laquelle 13 % des décès dans le monde sont attribués), suivie par le tabagisme (9 %), l'élévation de la glycémie (6 %), l'inactivité physique (6 %) et le surpoids ou l'obésité (5 %)

On estime que l'hypertension est à l'origine de 51 % des décès par accident vasculaire cérébral et de 45 % de ceux dus à une cardiopathie coronarienne. La pression artérielle moyenne a notablement diminué dans presque tous les pays à revenu élevé: la pression artérielle systolique (PAS) moyenne standardisée selon l'âge est passée aux États-Unis d'Amérique chez les hommes, de 131 mm Hg en 1980 à 123 mm Hg en 2008 et chez les femmes, de 125 mm Hg en 1980 à 118 mm Hg en 2008.

A l'opposé, la pression artérielle moyenne est restée stable ou a augmenté dans la plupart des pays africains. Aujourd'hui, c'est en Afrique que la prévalence de l'hypertension était la plus élevée : plus de 40% des adultes seraient hypertendus, la plupart ne seraient pas diagnostiqués.

Si la prévalence moyenne du diabète dans le monde se situe aux alentours de 10%, jusqu'à un tiers des populations de certains pays des îles du Pacifique en souffrent. Non traité, le diabète peut entraîner des maladies cardiovasculaires, une cécité ou une insuffisance rénale.

A l'échelle mondiale, 2,8 millions de personnes meurent chaque année en conséquence de leur surpoids ou de leur obésité .Ces excès pondéraux peuvent entraîner des effets métaboliques préjudiciables sur la pression artérielle, le taux de cholestérol ou de triglycérides et conduire à un diabète. Ils augmentent donc le risque de cardiopathie coronarienne, d'AVC ischémique, de diabète de type 2 et de certains cancers courants. Entre 1980 et 2008, la prévalence mondiale de l'obésité (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) a presque doublé. En 2008, 10 % des hommes et 14 % des femmes dans le monde étaient obèses, contre 5 % des hommes et 8 % des femmes en 1980. On estime en conséquence que le nombre d'hommes et de femmes de plus de 20 ans obèses atteignait un demi-milliard en 2008. Dans toutes les régions, les femmes ont une plus grande probabilité que les hommes de souffrir d'obésité. C'est dans les régions américaines que la prévalence du surpoids et de l'obésité était la plus forte (62 % de surpoids chez les deux sexes, et 26 % d'obèses) et en Asie du Sud-Est qu'elle était la plus faible (14 % de surpoids chez les deux sexes et 3 % d'obèses).

3/Mécanisme de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique :

Diabète type 1 :DT1

Le patient diabétique de type 1 est généralement confronté à l'hyperglycémie dès le jeune âge (pic d'incidence de la maladie à la puberté). en absence de toute autre pathologie. La pression artérielle est normale au diagnostic et le restera longtemps, sauf si le patient DT1 a hérité, en outre, une prédisposition génétique à l'HTA. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge, comme dans la population générale non diabétique, en raison du vieillissement des artères et de la perte de «compliance» (augmentation de la rigidité artérielle) qui en découle. Comme cette rigidité est favorisée par une hyperglycémie chronique, une HTA (surtout systolique) peut apparaître plus précocement chez les personnes diabétiques que dans la population générale (avancée d'une dizaine d'années environ par rapport à des sujets témoins non diabétiques)..

Il existe une condition particulière où la PA peut s'élever encore plus précocement chez le patient DT1. Il s'agit de la survenue d'une néphropathie diabétique. Le premier marqueur de néphropathie incipiens est l'apparition d'une microalbuminurie qui, en l'absence de mesures thérapeutiques adéquates, va progresser plus ou moins rapidement vers une protéinurie (détectable avec une bandelette urinaire). Ce stade de la néphropathie s'accompagne alors d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une HTA. Cette HTA est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et joue un rôle majeur dans l'accélération de la perte de la fonction rénale). Dès lors, il est indispensable de bloquer le SRAA chez le patient DT1 dès la mise en évidence d'une micro albuminurie (qui doit être recherchée annuellement) et de contrôler aussi bien que possible la PA.

Diabète type 2 : DT2

Le patient DT2 présente, dans la plupart des cas, un excès pondéral ou une obésité, avec une Distribution de l'adiposité prédominant au niveau abdominal. La grande majorité des patients DT2 Présentent un syndrome métabolique, combinant entre l'obésité abdominale et l'hyperglycémie, une HTA et une dyslipidémie athérogène (hyper-triglycéridémie et/ou cholestérol HDL abaissé)

Le tissu adipeux péri viscéral est très actif sur le plan métabolique, ce qui peut expliquer les relations fortes entre obésité, diabète de type 2 et HTA. Il est capable de sécréter de nombreuses substances dont certaines sont susceptibles d'activer le SRAA. Par ailleurs, l'insulinorésistance associée à l'obésité abdominale entraîne chroniquement un hyperinsulinisme qui contribue à activer le système nerveux sympathique.

Comme l'obésité est présente bien avant l'apparition du DT2, l'HTA est fréquemment présente au moment du diagnostic de DT2, dans au moins un tiers des cas et ce, contrairement à ce qui est observé dans le DT1. À terme, avec le vieillissement (rigidité artérielle déjà évoquée, encore aggravée par la présence d'une dyslipidémie) et, éventuellement, la survenue d'une altération de la fonction rénale, environ 80% des patients DT2 finiront par présenter une HTA. Celle-ci est objectivée plus fréquemment chez les patients suivis dans les centres de référence diabétologiques que chez ceux suivis en médecine générale (L'HTA du patient DT2 en surpoids ou obèse est généralement assez résistante au traitement. Les mesures hygiéno-diététiques sont évidemment cruciales, mais souvent mal suivies. Diverses études ont montré que la plupart des patients DT2 nécessitent la prescription d'au moins 3 antihypertenseurs pour atteindre les objectifs tensionnels.

Diabète secondaire à une endocrinopathie :

Il peut exister des diabètes secondaires à une sécrétion autonome d'une hormone hyperglycémisante, dotée d'un effet antagoniste vis-à-vis de l'action de l'insuline. Plusieurs hormones peuvent être impliquées et, de façon intéressante, elles sont également capables d'élever la PA. C'est le cas de l'adrénaline dans le phéochromocytome, de l'aldostérone dans le syndrome de Conn, du cortisol dans le syndrome de Cushing, ou même de l'hormone de croissance dans l'acromégalie. Dans tous les cas, l'exérèse chirurgicale de la tumeur endocrine conduit à l'amélioration (ou la disparition) à la fois du Diabète et de l'HTA. Même si ces pathologies sont intéressantes, elles n'en restent pas moins rares, assez souvent suggérées par la clinique et aisément identifiées par les analyses biologiques.

4/Détecter l'hypertension chez le patient diabétique :

Tout patient diabétique doit subir une évaluation médicale complète incluant la mesure de sa TA, lors de sa première évaluation en clinique. La TA doit également être mesurée à chacune de ses visites de routine.. Cette évaluation a pour but de déterminer le risque de complications cardiovasculaires à court et moyen termes, en détectant la présence ou l'absence d'autres facteurs de risque de maladie méthodes pour diagnostiquer et suivre un hypertendu. En effet la mesure clinique de la PA ne peut être chiffrée précisément. il s'agit du principal facteur confondant dans la mesure clinique de la pression artérielle aussi soignée soit-elle . l'effet blouse blanche cardiovasculaire et/ou d'atteinte d'organes cibles (maladie coronarienne, hypertrophie ventriculaire gauche, accident vasculaire cérébral, néphropathie ou rétinopathie). Cette évaluation permet également de réviser le traitement médical en cours et de l'adapter, de même que l'investigation, aux besoins du patient

Mesure clinique, automesures, mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) : que choisir ?

- **Mesure clinique :**

La mesure clinique de la pression artérielle (PA) au cabinet médical est sans doute la plus mauvaise des concerne tous les patients et particulièrement les personnes âgées. Contrairement à ce que pensent les patients il n'y a pas d'accoutumance à la mesure tensionnelle et l'effet blouse blanche se reproduit à chaque mesure au cabinet médical. . Le diagnostic d'HTA chez le diabétique sans néphropathie est posé après 3 visites si la TA excède 130/80 mmHg. En présence d'une néphropathie significative associée (soit une protéinurie supérieure à 1 gramme/jour) le seuil d'HTA est établi si la TA est supérieure à 125/75 mmHg.

Une place importante sinon essentielle doit dorénavant être faite aux techniques alternatives de mesure tensionnelle : mesure ambulatoire de la PA ou

automesures. Selon la société française d'HTA, il est recommandé de pratiquer des mesures en dehors du cabinet médical pour confirmer le diagnostic d'HTA. Il peut s'agir d'automesures ou de MAPA.

- **MAPA :**

De nombreux facteurs peuvent faire varier la tension, l'activité, le stress, le repos, le sommeil... L'enregistrement holter ou MAPA permet l'analyse des variations de la pression artérielle dans des conditions normales d'activité quotidienne, au repos et lors des efforts de la vie courante, pendant toutes les périodes d'une journée et d'une nuit. Il permet ainsi de confirmer la réalité de l'hypertension artérielle, de vérifier la bonne tolérance ou la bonne efficacité d'un traitement antihypertenseur ou de s'assurer de l'absence d'hypotension artérielle, tout en évitant l'effet blouse blanche et une élévation de la tension lors de la consultation du médecin.

- **l'automesure tensionnelle :**

L'automesure de la pression artérielle permet au diabétique de contrôler sa pression artérielle comme il surveille déjà sa glycémie. Elle reste encore peu utilisée chez les diabétiques et elle mérite d'être proposée aux patients motivés chaque fois que le diagnostic ou la prise en charge de l'HTA pose problème. C'est pourquoi cette méthode de mesure, qui a été validée, est maintenant prônée par les sociétés savantes qui ont édité des recommandations particulières.

- ❖ La mesure doit se faire à distance de tout effort, prise de café ou de cigarette. Un repos au calme durant les 5 minutes qui précèdent cette mesure est indispensable.
- ❖ Le patient, confortablement assis dans un fauteuil, ne doit pas parler pendant la prise de pression.
- ❖ Le brassard doit être étroitement appliqué sur le bras, le bord inférieur situé à 2 centimètres au-dessus du pli du coude
- ❖ aucun vêtement ne devant serrer le bras au-dessus.
- ❖ Le brassard doit être au même niveau que le cœur.
- ❖ Le patient doit prendre 3 mesures à une minute d'intervalle, matin et soir, trois jours consécutifs.

Dans le cadre de la surveillance d'un traitement antihypertenseur, une séquence de mesure dans la semaine qui précède la consultation paraît suffisante.

L'automesure ne doit être effectuée qu'avec un matériel validé et les organismes officiels publient régulièrement la liste des appareils recommandés.

5/ Aperçu sur les grands études en matière du diabète et l'hypertension :

- **Etude de l'U.K.P.D.S : United Kingdom Prospective Diabetes Study:**

Etude prospective randomisée incluant 3 867 patients, avec 10 ans de suivi moyen. inclus sur 23 centres en Grande Bretagne, présentant les caractéristiques du diabète de type 2, sans complications microangiopathiques ou macroangiopathiques sévères, avec une glycémie à jeun entre 6 et 15 mmol/l après 3 mois de mesures diététiques, ne présentant pas un surpoids majeur.. Randomisé en deux groupes : un groupe traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiant avec un objectif de glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l ; un groupe traité par diététique puis éventuellement sulfamides ou insuline, avec un objectif de glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l.

son but était de comparer l'effet d'un traitement hypoglycémiant intensif (ayant pour objectif une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l) et l'effet d'un traitement conventionnel (ayant pour objectif une glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l) sur le risque de complications microangiopathiques et macroangiopathiques dans le diabète de type 2.

- **Etude HOT (Hypertension Optimal Treatment):**

(HOT) est une étude prospective, randomisée et multicentrique, qui était menée dans 20 pays dans le monde entier.

Deux grandes questions étaient étudiées:

- ❖ Quelle est la pression cible optimale artérielle diastolique au cours du traitement antihypertenseur en ce qui concerne la réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires? Afin de répondre à ces question les patients étaient randomisés pour trois différents objectifs thérapeutiques: une pression artérielle diastolique ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mm Hg ou ≤ 80 mmHg;
- ❖ Le second objectif est d'évaluer l'effet d'une faibles doses d'acide acétylsalicylique (AAS, aspirine) 75 mg en comparaison avec le placebo sur la

morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Le premier objectif était d'étudiée en conformité avec la conception PROBE (prospective randomisée d'évaluation ouvert Endpoint Aveuglé), tandis que l'évaluation de l'aspirine versus placebo sera menée en double aveugle. On estime que 1.100 événements cliniques seront nécessaires afin de répondre à la question concernant la relation entre la pression artérielle cible diastolique et les événements cardiovasculaires majeurs. La collecte de ces événements, il fallait l'inscription d'au moins 18.000 hommes hypertendus et les femmes âgés de 50-80 ans pour être suivi pendant 2,5 ans (environ 40.000 années-patients). Tous les patients recevaient la félodipine 5 mg que le traitement antihypertenseur de base avec l'ajout d'un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'ECA dans une seconde étape, avec des incréments plus prédéterminés dans le dosage selon les besoins afin d'obtenir l'objectif thérapeutique randomisé.

- **Étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicon 30mg Controlled Evaluation)**

C'est un essai thérapeutique englobait environ 11 000 personnes atteintes de diabète de type 2 ayant deux objectifs:

- ❖ évaluer si l'addition d'un traitement antihypertenseur (une association fixe d'un IEC et d'un diurétique, en l'occurrence le perindopril et l'indapamide) aux traitements en cours chez des diabétiques de type 2, indépendamment de leur statut tensionnel initial, permet de réduire le risque des événements macro- et microvasculaires,
- ❖ évaluer si un contrôle glycémique strict à base de gliclazide 30 mg avec comme objectif d'atteindre une cible d'HbA1c inférieure à 6,5%, permet de réduire le risque d'événements macro et microvasculaires.

- **L'essai ACCORD : (Action to control cardiovascular risk in diabetes)**

Dans sa globalité, a inclus 10251 diabétiques 2 à haut risque, 77 centres nord-américains et canadiens ont participé à cette étude sponsorisée par la NHLBI (national heart lung and blood institute). Les sujets devaient avoir une HbA1c > 7,5%, être âgés de 40 ans ou plus avec une pathologie cardiovasculaire (ou > 55 ans avec preuve anatomique d'une atteinte athéromateuse), une

albuminurie, une HVG ou bien au moins deux facteurs de risque additionnels (HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité). Dans cette population, les sujets avec une PA entre 130 et 180 mm Hg, prenant au maximum 3 antihypertenseurs et avec une protéinurie des 24h < 1g, étaient éligibles pour participer à la cohorte ACCORD-HTA.

La première partie de l'étude, ACCORD-glycémie, a randomisé les 10 251 diabétiques entre un groupe sous contrôle glycémique intensif et un groupe sous contrôle standard. Dans cette même population, 5518 sujets ont été randomisés en deux groupes pour participer à l'étude ACCORD-Lipides et 4733 autres ont été inclus dans l'essai ACCORD-HTA comparant l'impact d'un contrôle intensif de la PA à un contrôle standard.

ACCORD HTA est un essai non aveugle dans lequel 4733 diabétiques ont été randomisés entre un groupe dont l'objectif tensionnel était < 120 mm Hg de PAS (traitement intensif) versus un groupe avec un objectif < 140 mm Hg (traitement standard). Tous les antihypertenseurs habituellement prescrits en Amérique du Nord pouvaient être administrés pour atteindre la cible. Le suivi moyen de l'étude est de 5 ans (de 4 à 8 ans).

- **L'étude INVEST (The International Verapamil-Trandolapril Study):**

INVEST a inclus 22 576 patients hypertendus et ayant des antécédents cardiovasculaires dont 6400 étaient diabétiques. Le travail présenté était mené chez ces derniers, assignés à un traitement soit à base d'inhibiteur calcique, soit à base de bêtabloqueurs, auquel était ajouté si besoin un IEC et/ou un diurétique thiazidique avec pour but de ramener la tension en dessous de 130/85 mm Hg.

Le critère primaire d'évaluation est la première occurrence d'un décès (toutes causes confondues), d'un infarctus ou d'un AVC non fatals. Le critère secondaire reprenait ces mêmes éléments en y ajoutant le nombre total d'IDM et d'AVC.

- **L'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention Study):**

c'est une étude européenne conduite dans 200 centres investigateurs de 21 pays qui a randomisé en double aveugle 4447 diabétiques, hypertendus ou non, pour recevoir soit un traitement par 40 mg/jour d'olmésartan, soit un placebo.

Pour maintenir une pression artérielle > 130/80 mm Hg, les investigateurs pouvaient administrer, dans l'un ou l'autre groupe, des bêtabloquants, des diurétiques ou des antagonistes calciques mais aucun antagoniste du système rénine-angiotensine.

À l'inclusion, 85 % des patients avaient au moins trois autres facteurs de risque cardiovasculaire que le diabète et un tiers en avaient au moins cinq.

- **L'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial):**

Le but de l'étude, était d'évaluer l'efficacité d'une combinaison atenolol plus thiazide versus amlodipine plus perindopril sur la survenue d'infarctus du myocarde ou de mortalité cardiaque. 19 257 sujets de 40 à 79 ans et avec au moins 3 autres facteurs de risque cardiovasculaire ont été inclus dans l'étude et suivis durant 5,5 ans. Les sujets recevaient amlodipine 5-10 mg plus perindopril 4-8 mg si requis, ou atenolol 50-100 mg plus bendroflumethiazide 1,25-2,5 mg plus potassium si requis. L'issue primaire étudiée était une combinaison de mortalité cardiaque ou d'infarctus non fatal.

- **ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension):**

C'est un essai clinique de morbidité-mortalité incluant 11 506 malades hypertendus âgés de 55 ans ou plus, recevant déjà ou non un traitement antihypertenseur. En l'absence de traitement, le diagnostic d'hypertension était basé sur la mise en évidence de manière répétée d'une pression systolique ≥ 160 mmHg. Les malades ont été alloués au hasard à deux différentes associations fixes de médicaments antihypertenseurs, administrées en double insu, avec pour but d'abaisser la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg. La pression cible était plus basse (< 130/80 mmHg) en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. Le traitement a été instauré avec une association contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (bénazépril, B) et soit un antagoniste du calcium (amlodipine, A), soit un diurétique (hydrochlorothiazide, HCTZ). Les doses de ces agents ont été augmentées si nécessaire pendant les six premiers mois de l'étude (B 20 mg+A 5 mg, puis B 40 mg+A 5 mg, puis B 40 mg+A 10 mg; B 20 mg + HCTZ 12,5 mg, puis B 40 mg + HCTZ 12,5 mg, puis B 40 mg + HCTZ 25 mg). A partir du sixième mois, d'autres médicaments antihypertenseurs pouvaient être ajoutés selon les besoins (β -bloquants, α -bloquants, clonidine, diurétiques de l'anse). L'étude a été réalisée aux

Etats-Unis (71% des malades) ainsi que dans des pays nordiques (Danemark, Finlande, Norvège, Suède).

Le critère de jugement primaire comportait, en plus du décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal, l'hospitalisation pour angor instable et la revascularisation coronarienne (critère combiné).

lors de l'inclusion, 50% des malades étaient obèses et 60% diabétiques, 97% étaient déjà traités pour hypertension artérielle, 67% recevaient un hypolipémiant et 63% un antiagrégant plaquettaire.

L'étude renaal : reduction of endpoint in noninsulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensine II antagonist losartan

-

Porte sur 1513 patients suivis en moyenne pendant 3-4 ans dont le degré d'atteinte rénale de départ est un peu sévère (proteinurie d'au moins 500 mg par 24 heures).

La comparaison se porte sur deux groupes : l'un sous losartan 50 à 100 mg et l'autre sous placebo . ici le traitement (ou placebo) est ajouté aux antihypertenseurs habituels (avec exclusion des IEC ou ARA mais pas des anticalciques)

Avec pour objectifs une pression artérielle inférieure à 140 mmhg pour la systolique et 90 mmhg pour la diastolique

- **Etude IDNT :**

Porte sur 1715 patients diabétiques de type 2 hypertendus (>135/85mmhg) atteints de néphropathie diabétique avérée attestée par la présence d'une proteinurie d'au moins 900mg par 24 heures . ces patients ont été randomisés en 3 groupes recevant respectivement 75 à 300 mg d'irbesartan 2.5 à 10 mg d'amlodipine ou un placebo en plus de leur traitement antihypertenseur habituel (à l'exclusion de tout IEC ARA ou IC)l'objectifs était l'obtention d'une pression artérielle l'objectif était l'obtention d'une PA inférieure à 135 mmhg de systolique ou réduction d'au moins 10 mmhg par rapport à la PA de départ si celle ci était supérieure à 145 mmhg et inférieure à 85 mmhg de diastolique

- **L'étude BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial):**

Comparait l'efficacité de 4 traitements : IECA (trandolapril), bloquant calcique non dihydropyridine (verapamil), trandolapril et verapamil combinés ou placebo. 1204 sujets hypertendus diabétiques de type 2 sans microalbuminurie ont été inclus et suivis durant 3,6 ans. La TA visée était de 120/80 mmHg. L'issue primaire étudiée était la survenue d'une microalbuminurie.

- **L'étude IRMA 2: irbesartan microalbuminuria in type 2 diabetic**

L'étude IRMA 2 a porté sur 590 patients hypertendus diabétique de type 2 avec microalbuminurie (taux d'excrétion d'albumin 20-200 µg/mn) et fonction rénale normale. Après une phase de sélection et d'inclusion durant jusqu'à 5 semaines, les patients étaient randomisés en double aveugle en trois groupes pour recevoir, outre le traitement antihypertenseur habituel, soit le placebo soit un antagoniste de l'angiotensine II, l'irbésartan, à la dose de 150 mg par jour, soit l'irbésartan à la dose de 300mg par jour avec un suivi de 2,3 ans,

- **L'étude HOPE :**

On devait répondre à deux questions :

- ❖ Faut-il traiter par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) les patients à haut risque de complications de l'artériosclérose (par exemple l'infarctus) ou réserver ce traitement aux patients insuffisants cardiaques ou présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche ?
- ❖ La prescription de vitamine E est-elle indiquée ? .

10 000 patients souffrant d'artérite, de maladie coronarienne, ayant une fraction d'éjection anormale, ou ayant présenté un accident vasculaire cérébral ou un diabète, et qui présentaient en plus un autre facteur de risque, ont reçu, après randomisation, de la vitamine E associée soit à du ramipril, soit à un placebo. Les critères étudiés étaient la survenue d'un décès, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde.

6/Objectifs de pression artérielle chez le patient diabétique :

En 1998, les résultats de l'étude UKPDS mettaient déjà l'accent sur le bénéfice d'un objectif tensionnel plus strict en termes de complications macro- et microvasculaires

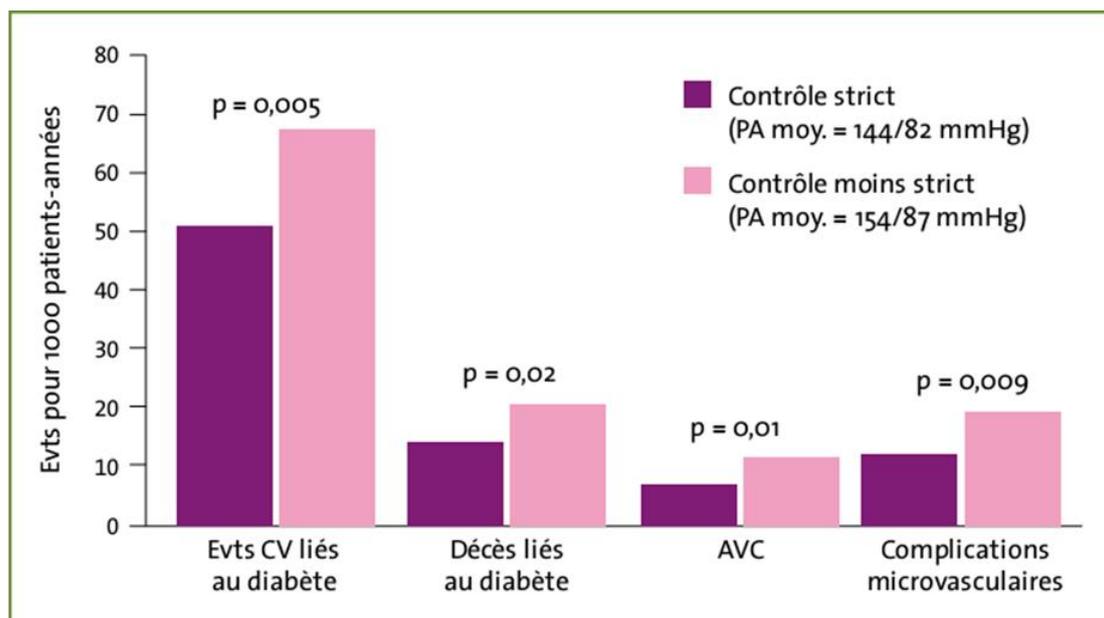


Figure. 2 : Résultats de l'étude UKPDS (taux d'événements avec un contrôle de la pression artérielle strict versus moins strict) d'après BMJ;1998;317:703-713.

Dans le sous-groupe de patients diabétiques de l'étude HOT, ceux ayant la pression artérielle diastolique (PAD) la plus faible avaient significativement moins d'événements cardiovasculaires (pression artérielle systolique et diastolique en moyenne 144/81 mmHg).

L'étude ADVANCE a présenté le bénéfice additionnel de la baisse de la PAS en dessous de 140 mmHg chez les patients diabétiques: la réduction significative des chiffres tensionnels dans le groupe traitement (en moyenne 135/75 mmHg versus 140/77 mmHg) s'est accompagnée d'un bénéfice en termes de décès (avec une réduction significative des décès de cause cardiovasculaire, de coronaropathie, d'événements rénaux (apparition d'une microalbuminurie, apparition ou aggravation

d'une néphropathie) et indépendamment de l'existence d'une HTA (PAS < 140 mmHg) à l'inclusion.

Les recommandations françaises, européennes et américaines ont traduit ces résultats en objectifs tensionnels plus stricts aussi bien chez le patient diabétique que chez le patient hypertendu à très haut risque (en prévention secondaire) : une cible de PAD < 80 mmHg au vu des résultats de l'étude HOT et une cible de PAS < 130 mmHg, non supportée par les grands essais cliniques, mais choisie arbitrairement dans un souci d'harmonisation des objectifs tensionnels avec les autres recommandations. Suite aux résultats des grands essais publiés depuis 2007, l'accent est mis sur l'absence de preuves convaincantes en termes de morbidité d'un objectif tensionnel plus strict chez le patient diabétique hypertendu à haut risque. En particulier, la récente étude ACCORD BP a évalué le bénéfice d'une réduction de la PAS en dessous de 120 mmHg dans le bras traitement intensif (PA en moyenne 119 mmHg/64 mmHg) par rapport à l'objectif de 140 mmHg du traitement conventionnel (PA en moyenne 133/70 mmHg), ce dernier dépassant déjà les objectifs du traitement intensif des études ADVANCE et HOT. Les résultats ne mettent pas en évidence de bénéfices supplémentaires en termes de critère primaire composite (infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire), ni de la mortalité globale dans le bras traitement intensif, malgré une réduction significative des AVC. Les effets secondaires graves du traitement antihypertenseur, tels que l'hypokaliémie, l'élévation de la créatininémie et la dégradation du débit de filtration glomérulaire, sont significativement plus fréquents avec le traitement intensif. Il n'y a pas de différence en termes d'insuffisance rénale chronique ou de mise en dialyse entre les deux bras, malgré une réduction de la macro-albuminurie dans le bras traitement intensif.

Remettant de nouveau en question le dogme du* *the lower is the better**, des objectifs tensionnels trop stricts chez des patients diabétiques hypertendus coronariens pourraient même être délétères comme le montrent les résultats d'une analyse post-hoc de l'étude INVEST : une baisse de la PAS en dessous de 130 mmHg dans cette population de patients à haut risque n'entraîne pas de bénéfice cardiovasculaire supplémentaire par rapport à une PAS entre 130 et 140 mmHg et de plus est associée à une augmentation du mortalité. Une majoration paradoxale du risque de morbi-

mortalité pour les événements coronariens a été également décrite pour une baisse de la PAD trop ambitieuse, mais restant à des valeurs “physiologiques”, chez des patients hypertendus coronariens. L’étude ROADMAP, dernier essai en date alimentant le débat de la cible tensionnelle, a évalué le bénéfice d’un traitement par olmésartan sur la prévention rénale (critère primaire : délai d’apparition de microalbuminurie) avec un objectif tensionnel < 130/80 mmHg. Malgré l’effet bénéfique significatif du traitement sur la baisse tensionnelle et sur le critère primaire, aucun bénéfice n’a été constaté en termes d’événements cardiovasculaires avec une majoration significative de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe olmésartan versus placebo, surtout chez les patients avec maladie cardiovasculaire préexistante. L’attitude proposée par les recommandations européennes en 2009 est de ne fixer qu’une seule cible tensionnelle, 130-139 pour la systolique et 80-85 mmHg pour la diastolique chez tous les hypertendus, sans descendre en dessous de 130/80 mmHg, devant le peu de bénéfice supplémentaire pour des objectifs plus stricts. Cependant, il existe toujours une imprécision sur les objectifs tensionnels à atteindre, ces recommandations européennes suggérant le “possible bénéfice supplémentaire pour des cibles proches des valeurs de pression artérielles basses”, alors que les recommandations canadiennes en 2010 maintiennent toujours un objectif tensionnel strict < 130/80 mmHg chez le patient diabétique ou avec néphropathie.

- **Les recommandations américaines du joint national committee (JNC VII) :**

publiée en 2003 a défini sous le terme de * préhypertension * une pression artérielle systolique entre 120-139mmhg et une pression artérielle diastolique entre 80-89 mmhg

cette étude a montré que chez ces sujets le risque de développer une hypertension est plus élevé à tout âge , que chez ceux dont la pression artérielle est <120/80 mmHg qualifiée de pression artérielle normale .

ainsi les experts américains du JNC VII ont introduit la notion de préhypertension pour justifier la mise en place ou l’intensification des mesures non médicamenteuses . et de prévenir l’HTA en jouant sur quatre facteurs :

- ❖ réduction pondérale

- ❖ diminution de la consommation d'alcool
- ❖ diminution de la consommation du sel (6 gr de sel / jour)
- ❖ pratique d'une activité sportive (40 minutes tous les 2 jours , type natation vélo ou marche active)

catégorie	PAS		PAD
PA normale	PAS<120	et	PAD <80
Préhypertension	PAS : 120-139	ou	PAD : 80-89
HTA grade 1	PAS : 140-159	ou	PAD : 90-99
HTA grade 2	PAS \geq 160	ou	PAD \geq 100

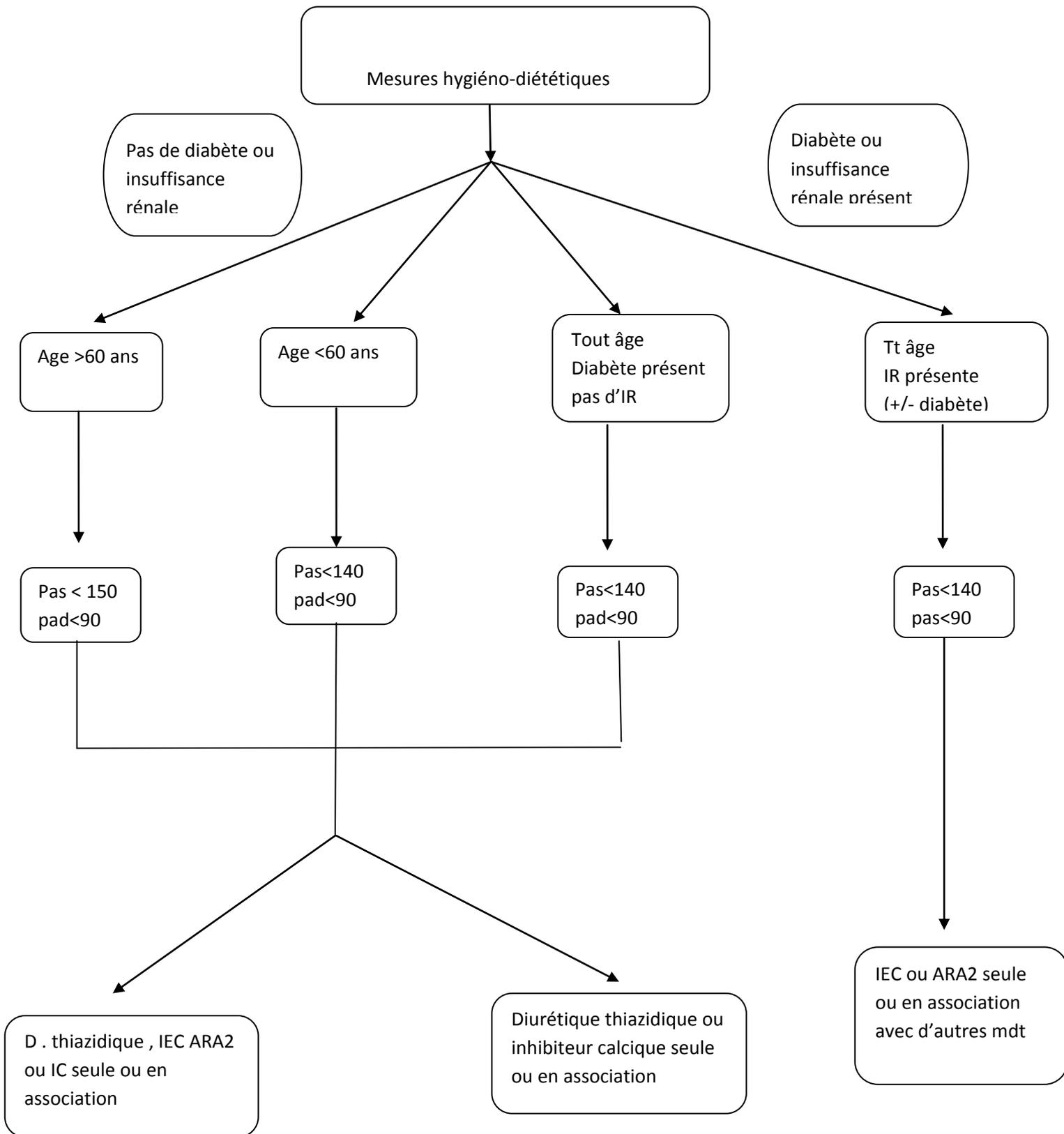
Classification de l'hypertension artérielle selon la JNC VII

• **Les recommandations américaines du joint national committee (JNC VIII)**

En 2014, un panel d'experts issus du Eighth Joint National Committee (JNC 8 ; 2014 BP guideline) a émis de nouvelles recommandations, basées sur des preuves, concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte (HTA). Ces dernières comportent des différences notables avec celles précédemment rédigées, il y a 10 ans, par le JNC 7. Elles sont, dans l'ensemble, moins contraignantes en matière de contrôle tensionnel. Elles reposent sur 2 essais cliniques ayant comparé le devenir cardiovasculaire de sujets âgés hypertendus dont l'un avait pour objectif une pression artérielle systolique (PAS) à 140 mmHg et l'autre une PAS à 150 mmHg. Les recommandations récentes préconisent une PA optimale à atteindre, non plus de 140/90 mmHg mais de 150/90 mmHg au-delà de 60 ans, certains membres du comité n'ayant pas tous été unanimes sur ce point.

Elles modifient également l'objectif tensionnel des sujets diabétiques et des insuffisants rénaux chroniques dont la cible tensionnelle passe de 130/80 mmHg à 140/90 mmHg, valeur également retenue pour la population générale des USA.

• Schéma récapitulatif des recommandations JNC VIII



7/Les médicaments antihypertenseurs chez le patient diabétique :

Toutes les thérapeutiques antihypertensives peuvent être utilisées chez les diabétiques. Les réticences émises fréquemment contre la prescription de certaines classes responsables d'une majoration du taux des lipides ou d'une dégradation de l'équilibre glycémique ont été largement surestimées.

Très employés à juste raison et particulièrement indispensables chez les coronariens, les bêta-bloquants sont régulièrement accusés de masquer les signes adrénurgiques des hypoglycémies. En réalité, leur principal inconvénient concerne la majoration des symptômes des dysfonctions érectiles et des artériopathies.

Les anticalciques ont suscité une controverse qui s'est calmée depuis la publication de grandes études comme HOT ou Syst-Eur utilisant des dihydropyridines de longue durée d'action.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent encore aujourd'hui la pierre angulaire du traitement de l'HTA des diabétiques. Efficaces sur les chiffres de pression, ils exercent un effet néphroprotecteur qui leur est propre, par une action sur l'hémodynamique rénale aussi bien chez les diabétiques de type 1 que de type 2 à tous les stades de la néphropathie diabétique.

Les antagonistes de l'angiotensine II constituent la classe médicamenteuse la plus récemment testée chez les diabétiques de type 2 avec des résultats très intéressants en terme de tolérance et de protection rénale.

La richesse de la pharmacopée est donc particulièrement bienvenue dans le domaine de l'HTA des diabétiques. En effet, les objectifs de pression artérielle sont difficiles à atteindre et nécessitent souvent l'utilisation de plusieurs classes médicamenteuses. Afin de limiter la multiplication des prises et donc de favoriser l'observance, la commercialisation d'associations médicamenteuses soit à faible dose soit à posologie conventionnelle constitue un progrès incontestable. Dans ce contexte, l'utilisation de drogues dont les effets se potentialisent comme l'association de diurétiques à des IEC ou des Inhibiteurs de l'angiotensine II est particulièrement justifiée.

8/Place des différentes classes 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, plusieurs publications ces dernières années apportent des arguments pour privilégier certaines classes thérapeutiques en première intention, notamment chez le diabétique.

- **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 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 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.

- **L'inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

Ils sont efficaces et bien tolérés chez les diabétiques et n'interfèrent pas avec leur profil métabolique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, ils doivent être introduits à faible dose. La surveillance de la créatininémie et de la kaliémie est nécessaire quelques jours après le début du traitement. En cas de sténose des artères rénales, l'introduction des IEC expose au risque de chute brutale de la filtration glomérulaire et donc d'insuffisance rénale.

Dans le diabète de type 1:Les IEC préviennent ou ralentissent l'évolution de la néphropathie diabétique, même en l'absence d'HTA. Ils ont l'intérêt de faire régresser la microalbuminurie (stade de néphropathie débutante), la protéinurie et de freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse. Ils ralentissent aussi la progression de la rétinopathie. On a également démontré leur intérêt dans le post-infarctus.

Dans le diabète de type 2 :L'étude HOPE, conclut que la prise de Ramipril chez des sujets à risque cardio-vasculaire, permet :

- ❖ une diminution de la mortalité globale de 24 %
- ❖ une diminution de la mortalité cardiovasculaire de 37 %
- ❖ une diminution de 22% des infarctus du myocarde
- ❖ une diminution de 33 % des AVC.

Ces effets ne sont pas liés à la baisse de la PA, mais passent par un blocage du SRAA vasculaire. Des résultats favorables ont également été obtenus avec l'association Perindopril/Indapamide chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardio vasculaires. Comme dans le diabète de type 1, les IEC diminuent la microalbuminurie et freinent son évolution vers la protéinurie. Ils ont aussi une action favorable en post-infarctus et ils améliorent la sensibilité à l'insuline.

- **Les diurétiques :**

une récente méta-analyse 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.

- **. 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 lipidique et l'insulinorésistance. La situation semble être différente avec les bêtabloquants vasodilatateurs (nébivolol, carvedilol).

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.

- **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. Ces résultats sont également retrouvés dans les sous-groupes de patients diabétiques.

Dans ACCOMPLISH, 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 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.

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 cardiovasculaire chez le patient diabétique

- **Place du traitement non médicamenteux chez le patient diabétique hypertendu**

Participant à la réduction des chiffres de pression artérielle, les mesures hygiéno-diététiques doivent toujours être prescrites et appliquées. Sous l'effet d'un régime hypocalorique la perte de poids chez un obèse est en effet susceptible de corriger l'HTA tout en concourant à l'amélioration de l'équilibre glycémique. La reprise d'une activité physique régulière et le respect d'un régime peu sodé doivent également être recommandés.

La prescription concomitante d'un traitement antihypertenseur ne doit pas faire négliger la bonne application de ces mesures. Le diabétique de type 2 est bien souvent en surcharge pondérale, voire obèse. Une réduction du poids de 5 à 10 kg peut permettre d'obtenir une réduction des chiffres de pression artérielle de 10 mmHg pour la PAS et de 5 mmHg pour la PAD. La pratique régulière d'une activité physique contribue également à la réduction des chiffres de pression artérielle, de 10 à 15 mmHg pour la PAS et de 5 à 7 mmHg pour la PAD. Chez un sujet sédentaire, la reprise de l'activité physique doit être précédée d'une évaluation cardiovasculaire avec épreuve d'effort.

. Dans la perspective de la réduction du risque cardiovasculaire, la prise en charge des autres facteurs de risque doit faire l'objet d'une attention toute particulière. L'arrêt du tabagisme, le contrôle d'une dyslipidémie par des mesures diététiques et médicamenteuses font ainsi partie intégrante du traitement de l'HTA du diabétique.

- **Dyslipidémie et diabète :**

Les anomalies du métabolisme des lipides sont plus fréquentes dans la population diabétique, si on excepte les diabétiques de type 1 bien équilibrés qui présentent les mêmes dyslipidémies que la population générale.

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardiovasculaires. Chez ces patients déjà à haut risque cardiovasculaire.

Les anomalies lipidiques du patient diabétique de type 2 sont particulières car elles associent l'hypertriglycéridémie à un HDL-C bas. Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Or, ces anomalies restent largement incontrôlées chez ces patients.

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives, observées chez 50 % des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté. Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses non diabétiques.

Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène. On note comme principales anomalies : des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides, une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille, une augmentation de l'oxydation du LDL-C, un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des

apolipoprotéines. Les LDL oxydés et glyquées ont in vitro une clairance réduite, leur élimination par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogenèse. Les mêmes anomalies sont retrouvées chez les sujets insulino résistants non encore diabétiques

❖ Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques font systématiquement partie du traitement, que le patient soit sous traitement pharmacologique ou non. Les conseils diététiques doivent être adaptés à chaque patient selon ses besoins.

La réduction des taux sériques de cholestérol total et de LDL-C peut être obtenue par une diminution de la consommation d'acides gras ainsi que par la consommation de fibres et de phytostérols.

Les mesures les plus efficaces sur la baisse des triglycérides sont la réduction pondérale, la réduction de la consommation d'alcool et de sucres ainsi que la lutte contre la sédentarité et l'augmentation du niveau d'activité physique. La supplémentation en acides gras oméga 3 est également citée par les recommandations européennes.

L'amélioration de l'équilibre glycémique peut améliorer considérablement l'équilibre lipidique.

❖ Traitement médicamenteux : statines et diabète

Selon les recommandations européennes, pour les patients diabétiques de type 2, âgés de moins de 40 ans, dont le traitement diabétique est récent, sans autre facteur de risque cardiovasculaire et sans complications, le traitement médicamenteux hypolipémiant n'est pas indispensable si le LDL-C < 1,0 g/L.

Dans toutes les recommandations thérapeutiques, il existe un consensus sur le choix du traitement de première intention qui est toujours une statine, avec toutefois des différences selon les pays vis-à-vis des indications de ce traitement et des objectifs thérapeutiques à atteindre. Ainsi, les recommandations françaises (HAS 2006) résumées dans le tableau ci-dessous proposent 4 objectifs LDL-c. (voir figure 3)

Pour atteindre ces objectifs, les recommandations mentionnent d'utiliser en première intention une statine ayant démontré une efficacité sur la réduction du risque de complications ischémiques (atorvastatine, simvastatine) (recommandation de grade A). Le choix d'un fibraté est réservé aux cas d'intolérance aux statines, ou de diabétiques avec LDL-c inférieur 1,0 g/l, TG supérieurs à 2 g/l et HDL-c inférieur à 0,40 g/l, ou aux cas d'hypertriglycéridémies importantes (TG supérieurs à 4 g/l).

Les recommandations européennes et américaines sont assez proches (quel que soit le LDL-c, en prévention secondaire une statine est indiquée avec un objectif LDL-c < 0,7 g/l.)

L'indication d'un traitement par statine est donc très large chez le diabétique, globalement plus dans les recommandations européennes ou américaines que françaises, mais il convient cependant de connaître les limites d'un tel traitement.

Objectifs LDL-c	
< 1,0 g/l	Diabète à haut risque cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> • patient avec antécédents cardiovasculaires de maladie coronaire ou vasculaire avérée • patient sans antécédents cardiovasculaires mais à haut risque défini par : <ul style="list-style-type: none"> - soit une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24 h ou DFG < 60 ml/min) - soit évoluant depuis plus de 10 ans et au moins 2 FRV additionnels • patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans
< 1,3 g/l	Patient présentant au moins 2 FRV additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans
< 1,6 g/l	Patient présentant au plus 1 FRV additionnel à un diabète
< 1,9 g/l	Patient sans autre FRV additionnel, dépourvu de microangiopathie dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans
FRV : Facteur de Risque Vasculaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : <ul style="list-style-type: none"> - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin • Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans • Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans • Hypertension artérielle permanente traitée ou non • HDL-c < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe • Microalbuminurie (> 30 mg/24 h) • Age : <ul style="list-style-type: none"> - homme de 50 ans et plus - femme de 60 ans et plus 	
<small>DFG = Débit de Filtration Glomérulaire 1. Le Conseil d'Etat a abrogé les recommandations françaises HAS 2006 sur le traitement médicamenteux du diabétique de type 2. De nouvelles recommandations devraient paraître début 2012.</small>	

Figure 3 : Dyslipidémie et diabète ; recommandations françaises (HAS 2006)

- **La prescription d'aspirine :**

Cette mesure si simple est en réalité bien souvent oubliée chez les diabétiques hypertendus en prévention primaire et secondaire de l'infarctus du myocarde. Ce traitement antiagrégant permet également de limiter le risque d'occlusion artérielle au cours de l'artériopathie des membres inférieurs et de diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral. l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé recommande ainsi l'utilisation de l'aspirine à la dose de 75 à 160 mg par jour chez les diabétiques de type 2 hypertendus. Bien que les résultats apparaissent comme moins brillants chez les diabétiques au regard de la population indemne de diabète, la prescription d'un antiagrégant mérite d'être encouragée chez les diabétiques hypertendus.

10/Conclusion

Le patient diabétique hypertendu est à haut risque de complications micro et cardiovasculaires. Il doit donc être traité de façon très vigoureuse.

Le traitement de l'hypertension artérielle du diabétique doit concilier les différentes entités susceptibles d'être présentes chez un même patient au cours de l'évolution de la maladie, avec double objectif de néphroprotection et de prévention cardiovasculaire.

Ces objectifs justifient l'optimisation du traitement de l'HTA avec une PA à atteindre qui fait toujours débat entre une PA < 130/80 mmHg ou une PA < 140/90 mmHg ! Les IEC et les ARA II occupent une place privilégiée dans la néphroprotection mais pour atteindre l'objectif tensionnel, les bêtabloquants, les diurétiques thiazidiques, et les IC sont également éligibles avec une nécessité de combinaison d'antihypertenseurs. Le choix des antihypertenseurs au sein de cette combinaison s'effectue en fonction des situations cliniques : néphropathie avec microalbuminurie ou macroprotéinurie, HTA systolique du diabétique âgé, HTA du diabétique coronarien...

Ce traitement antihypertenseur s'inscrit dans le cadre d'une prévention cardiovasculaire globale avec optimisation du niveau de PA et de LDL, équilibre métabolique du diabète, en considérant la place d'un antiagrégant plaquettaire car chez le diabétique, on ne traite pas seulement un chiffre tensionnel, mais un risque Cardiovasculaire élevé

. Enfin, plus que pour n'importe quel hypertendu, la MAPA et l'automesure tensionnelle ont une place importante pour dépister puis surveiller ces patients

11/ Bibliographie :

01. Source Statistiques sanitaires mondiales 2012 Publication OMS mai 2012
02. B. Tanguy, V. Aboyans réalités Cardiologiques # 290_Novembre/Décembre 2012_Cahier 1
03. YANNOOTSOS,S. KRETZ, G. SLAMA,M. SAFAR, J. BLACHER Université Paris-Descartes ; AP-HP ; Centre de Diagnostic et de Thérapie,Hôpital Hôtel-Dieu, paris réalités en nutrition et en diabétologie # 41_Septembre 2012
04. . 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.
05. 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.
06. . 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.
07. 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.
08. . 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 : 10.1136/bmj.d4891.
09. . Ruggenenti P, Fassio 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 highrisk 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 inpatients 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. . 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.