

Nice Maison du cœur 16 Avril 2011

# Le traitement de l'HTA du Diabétique



**Dr Bernard VAÏSSE**

# Déclaration d'activité d'expertise et de conseil en 2010-11

## Docteur Bernard VAÏSSE

	<b>Conférences</b>	<b>Études</b>	<b>Missions de conseils</b>
Boehringer Ingelheim	X	X	X
Daiichi-Sankyo	X		X
Menarini	X	X	
Novartis	X		X
Pierre Fabre	X	X	
Sanofi-Aventis	X		
Abbott	X		X
Takeda	X	X	X

# Enquête MICROALB chez les M G Français : les différents traitements (patients diabétiques )

	Population totale (n=5964)	MA+ (n=3242)	MA- (n=2722)
<b>Anti-HTA (%)</b>			
- monothérapie	40,7	36,5	45,7
- bithérapie	35,2	29,9	32,8
- ≥ trithérapie	22,4	24,7	19,6
<b>Classes AHT (%)</b>			
- IECA	29,6	31,1	27,9
- ARA 2	60,5	61,1	59,8
- anticalcique	25,7	28,3	22,7
- bêta-bloquant	23,1	22,6	23,6
- diurétique	36,2	39,0	32,8
PA < 130/80 mmHg (%)		3,9	6,8

## Pression artérielle (mmHg)

Autres facteurs de risque Altération infraclinique ou maladie	Normale PAS 120-129 ou PAD 80 – 84	Normale haute PAS 130 - 139 ou PAD 85 - 89	HTA Grade 1 PAS 140 - 159 ou PAD 90 - 99	HTA Grade 2 PAS 160 - 179 ou PAD 100 - 109	HTA Grade 3 PAS $\geq$ 180 ou PAD $\geq$ 110
Pas d'autre facteur de risque	Pas d'intervention sur PA	Pas d'intervention sur PA	MHD plusieurs mois puis traitement antihypertenseur si PA non contrôlée	MHD plusieurs semaines puis traitement pharmacologique si PA non contrôlée	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
1-2 facteurs de risque	MHD	MHD	MHD plusieurs mois puis traitement antihypertenseur si PA non contrôlée	MHD plusieurs semaines puis traitement pharmacologique si PA non contrôlée	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
$\geq$ 3 facteurs de risque, syndrome métabolique ou AOC infraclinique	MHD	MHD, envisager Tt antihypertenseur	MHD +	MHD +	MHD +
Diabète	MHD	MHD + traitement antihypertenseur	traitement antihypertenseur	traitement antihypertenseur	traitement antihypertenseur immédiat
Maladie cardiovasculaire avérée ou néphropathie	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat

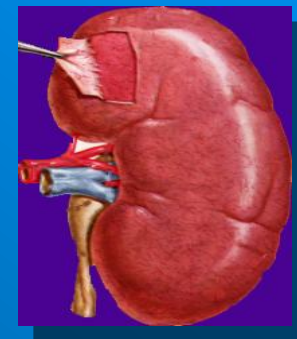
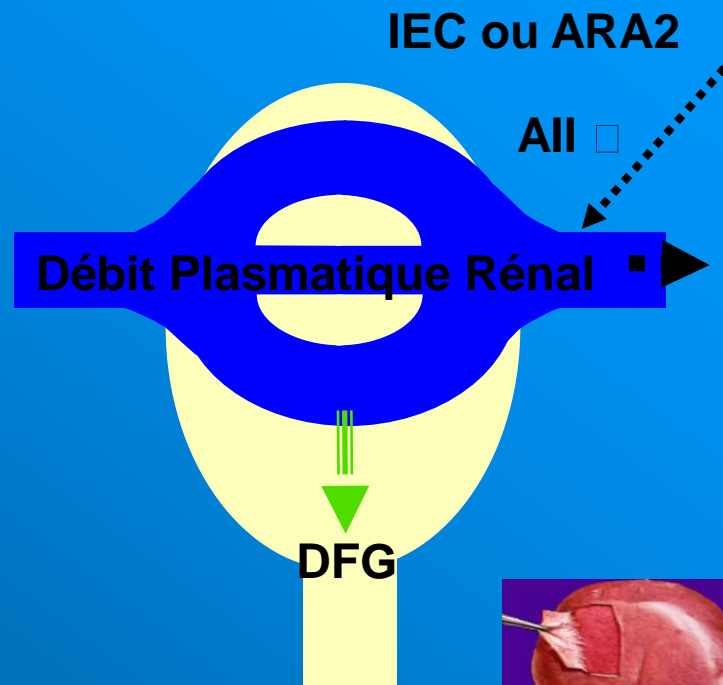


# Indication particulière

## Le diabétique

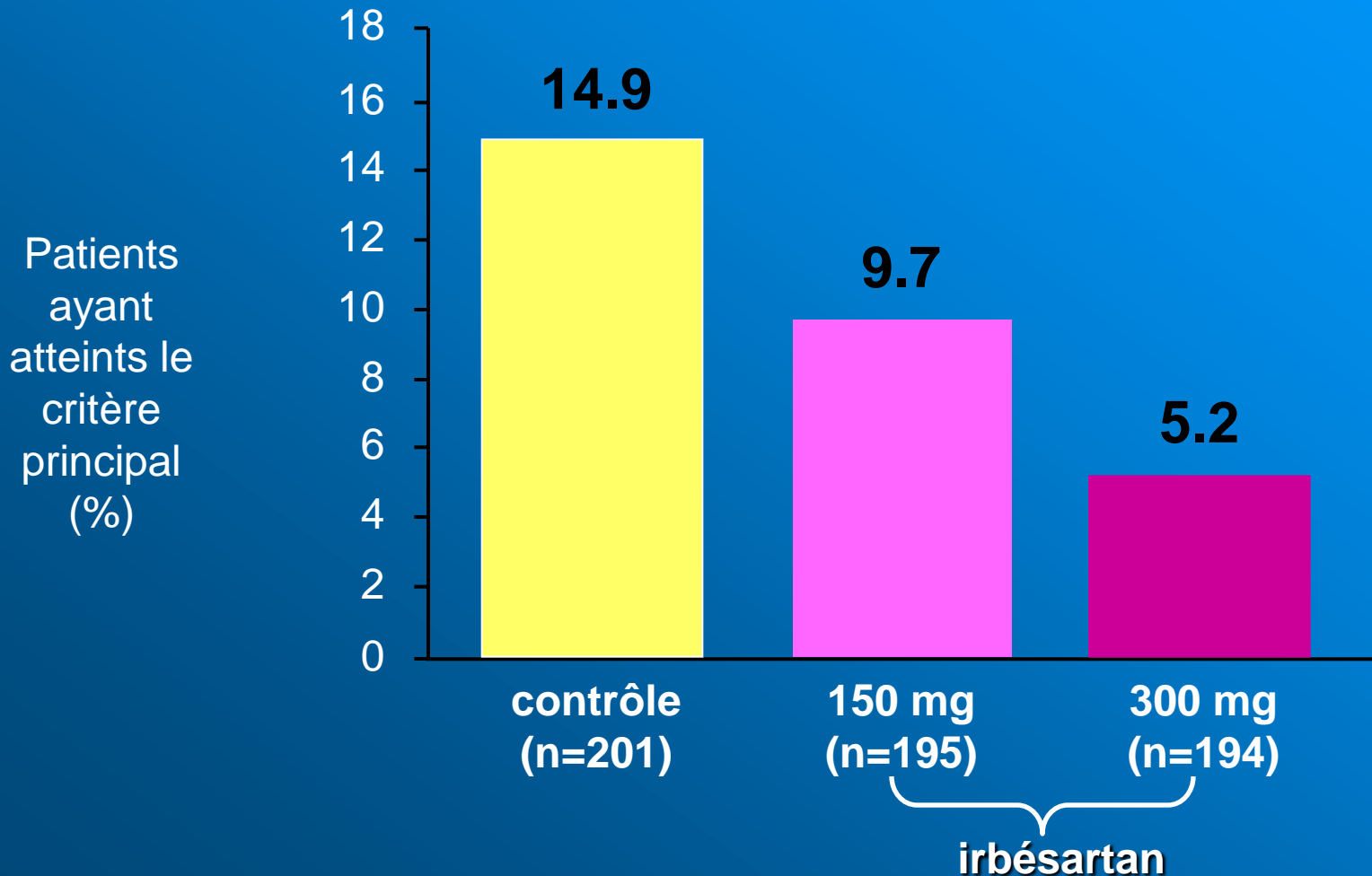
1. Les IEC chez les patients diabétiques de type 1
  2. et les ARAII chez les patients diabétiques de type 2 :
- ont montré un effet néphroprotecteur

**Prescrire en première intention  
un IEC ou un ARAII  
à partir du stade  
de microalbuminurie**



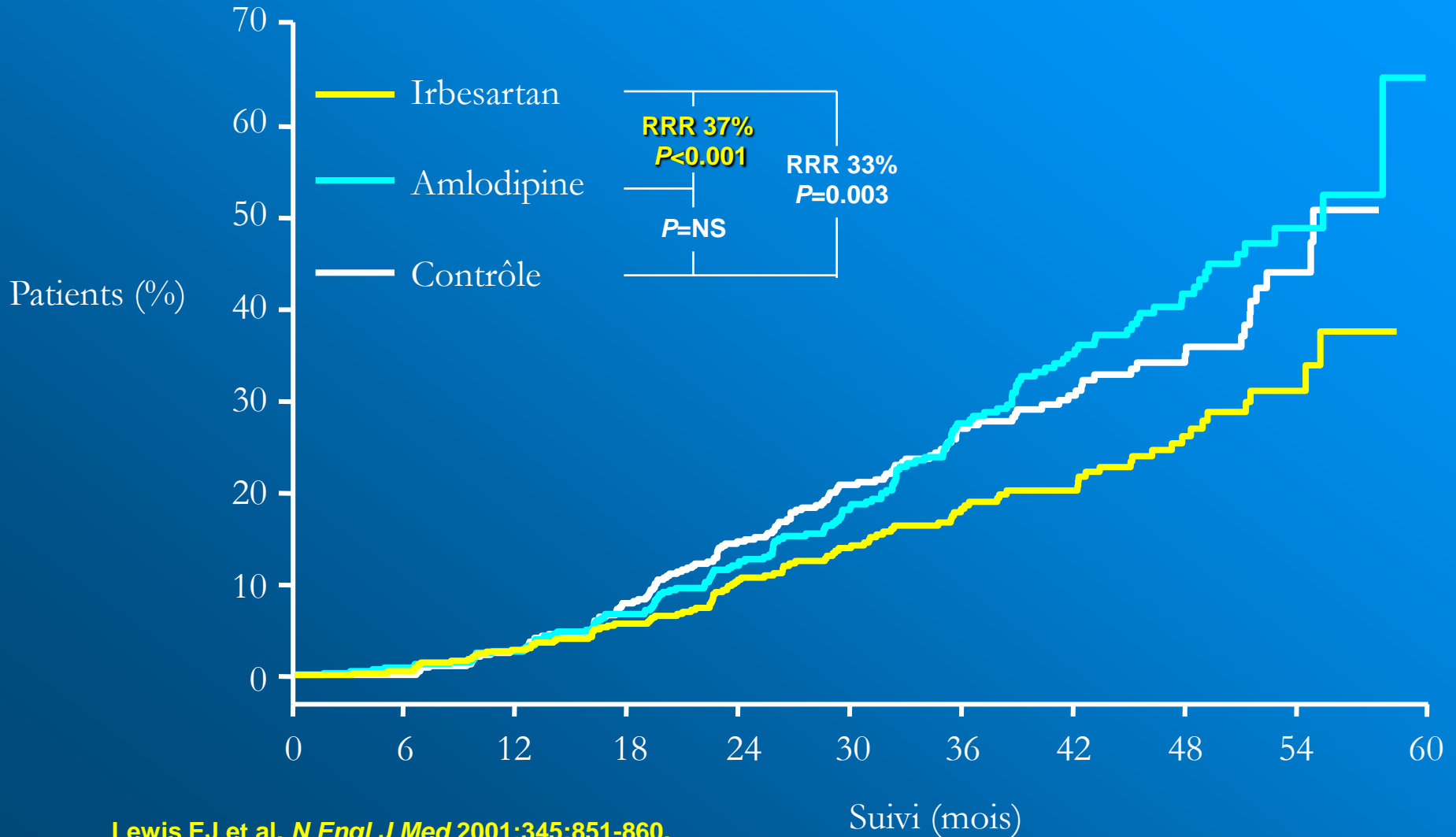
# IRMA 2 : Critère principal

## Développement d'une protéinurie avérée



# IDNT

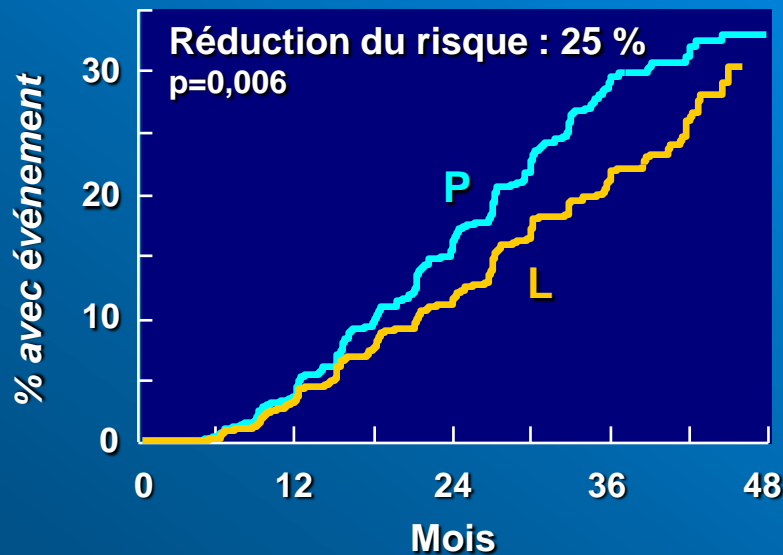
## Temps de doublement de la Créatininémie



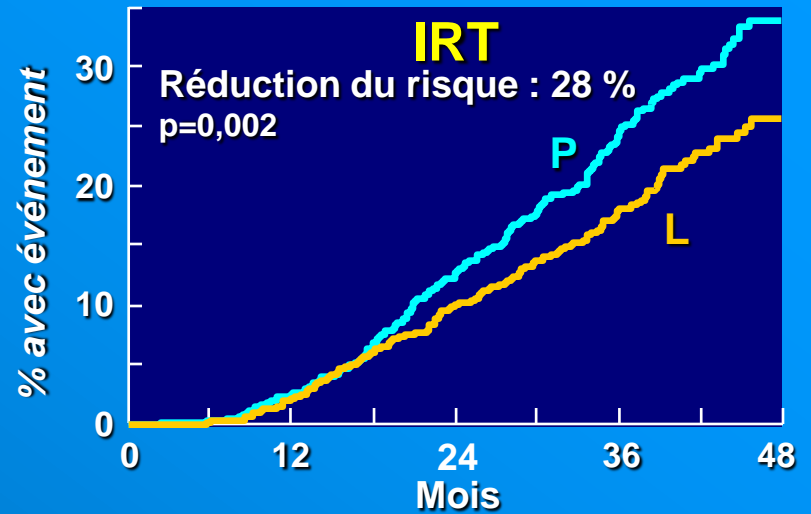
# Etude RENAAL

## Composants du critère d'évaluation combiné

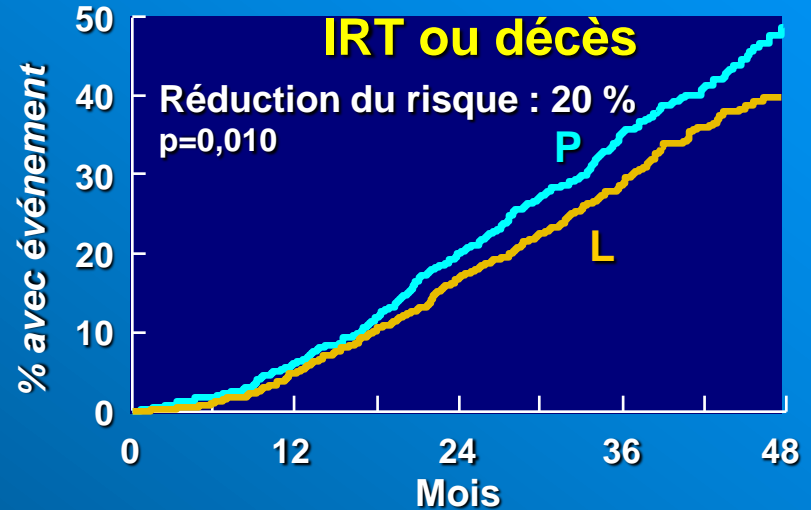
### Doublement de la créatininémie



— P (+ TC) 762	689	554	295	36
— L (+ TC) 751	692	583	329	52



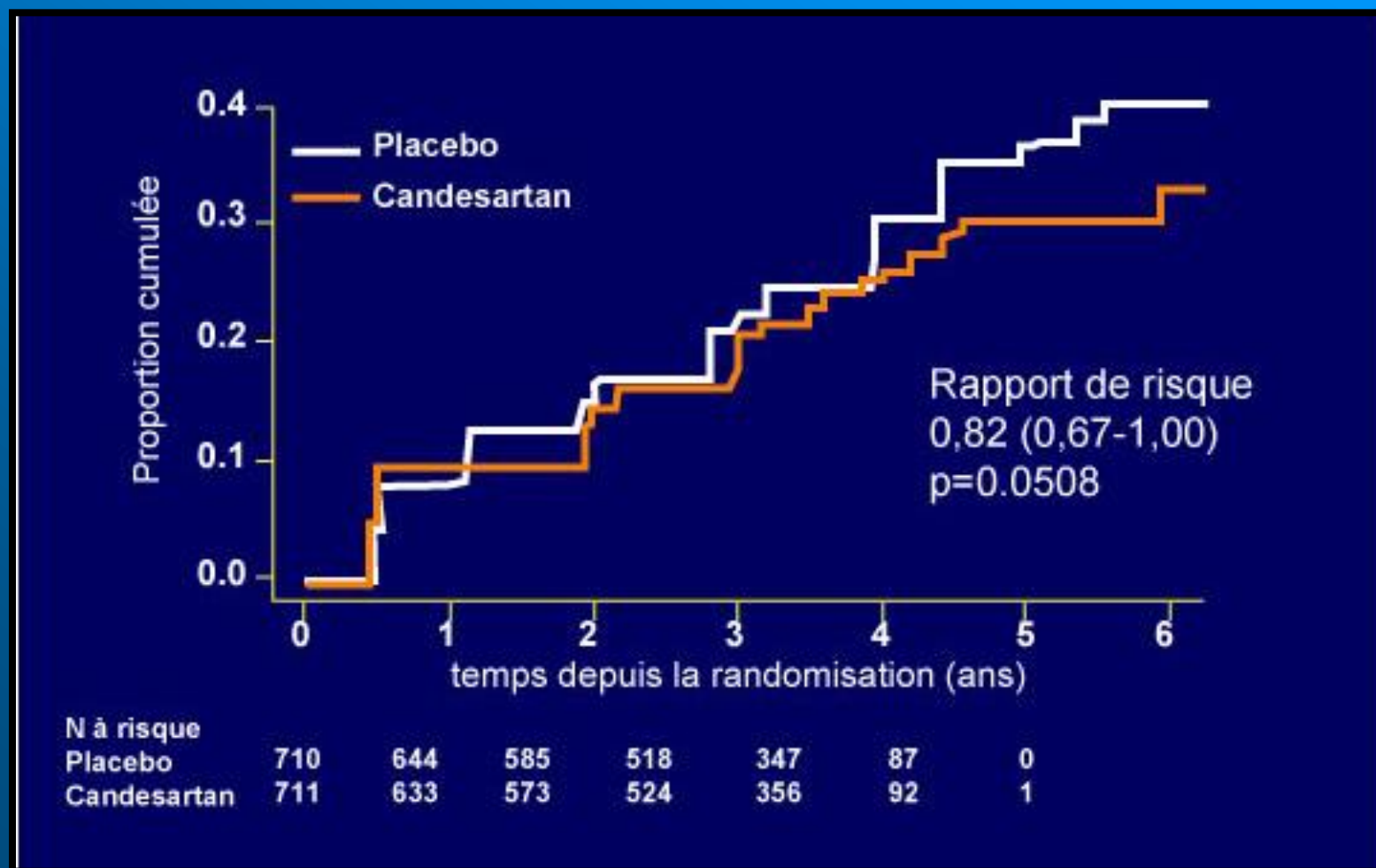
— P (+ TC) 762	715	610	347	42
— L (+ TC) 751	714	625	375	69



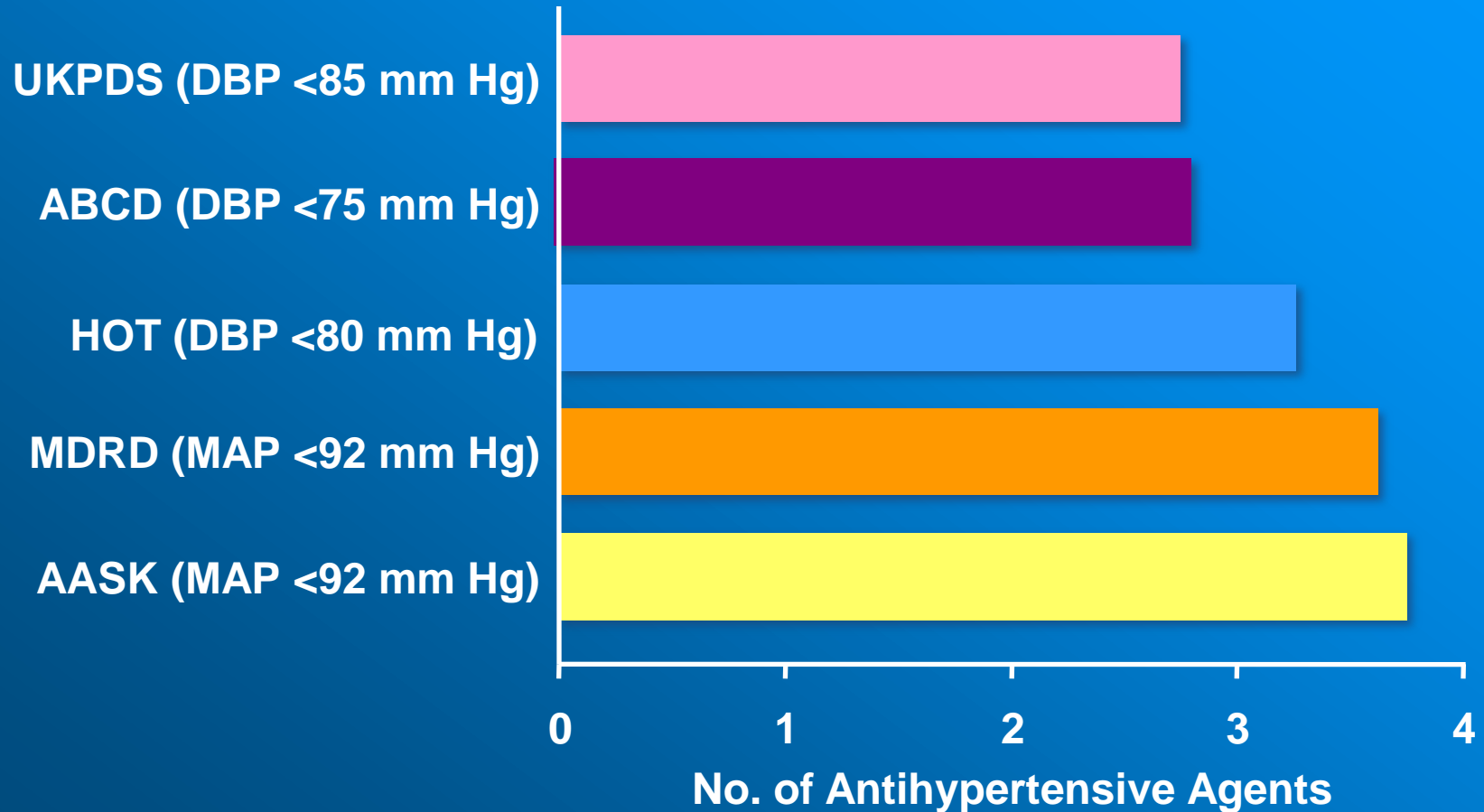
— P (+ TC) 762	715	610	347	42
— L (+ TC) 751	714	625	375	69



# Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT 1 et 2)



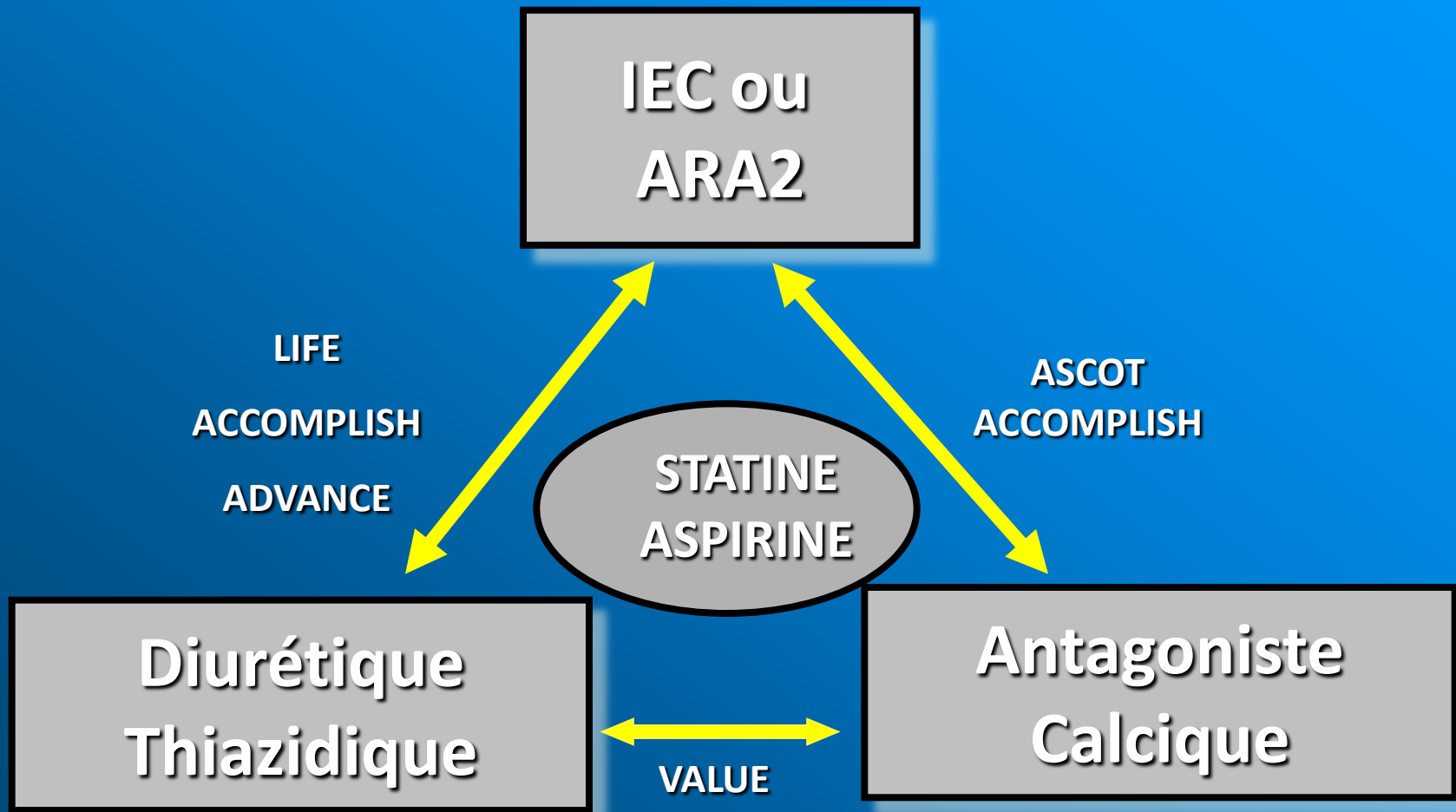
# Contrôle de la PA et nombre d'anti-hypertenseurs



# Quand instaurer plus tôt une bithérapie ?

- PA  $\geq$  180-110 mmHg quel que soit le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires associés
- PA : 140-179 / 90-109 mmHg et risque cardiovasculaire élevé ( diabète , insuffisance rénale)

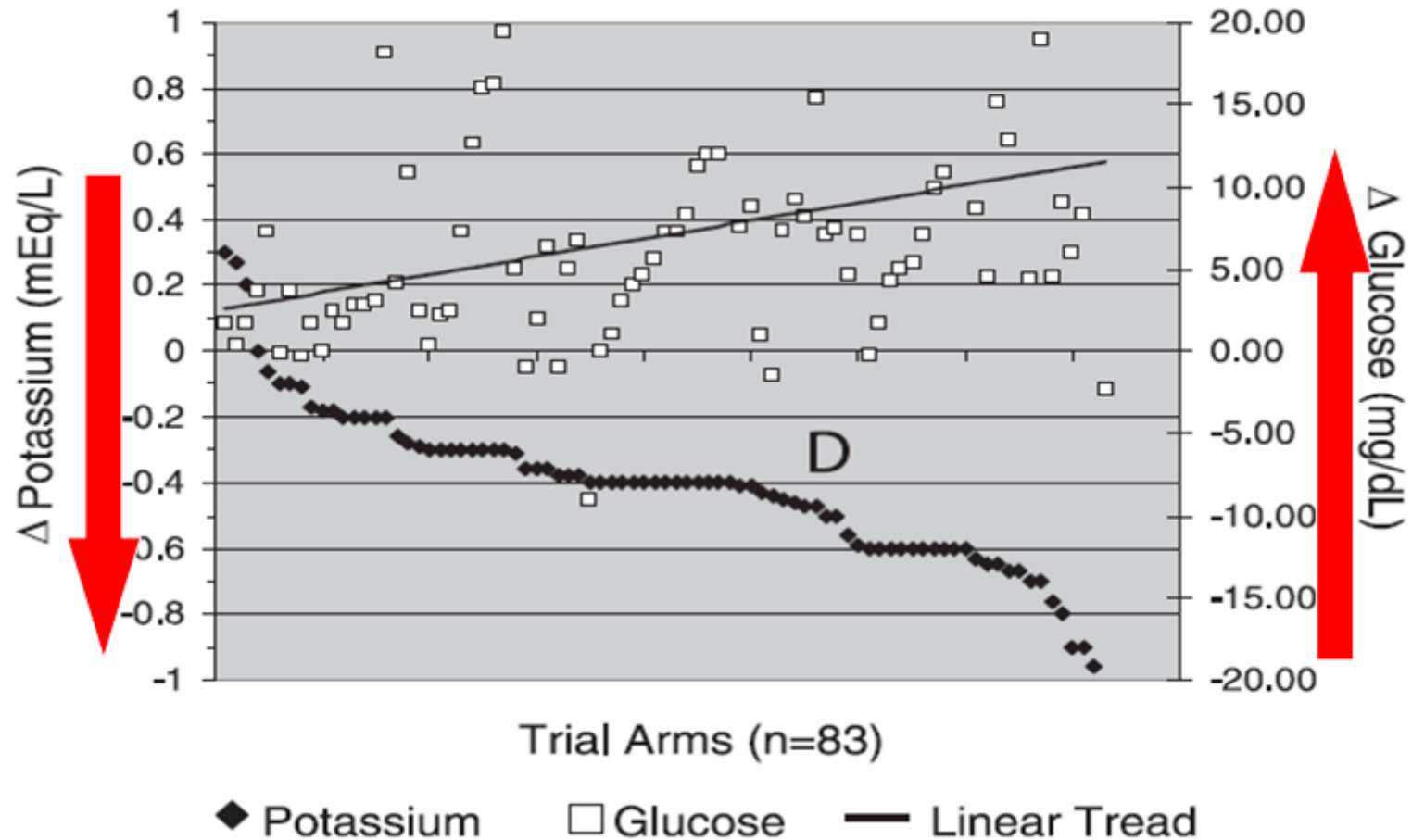
# QUELLE BITHERAPIE OPTIMALE ?



# Prise en charge du diabétique de type 2

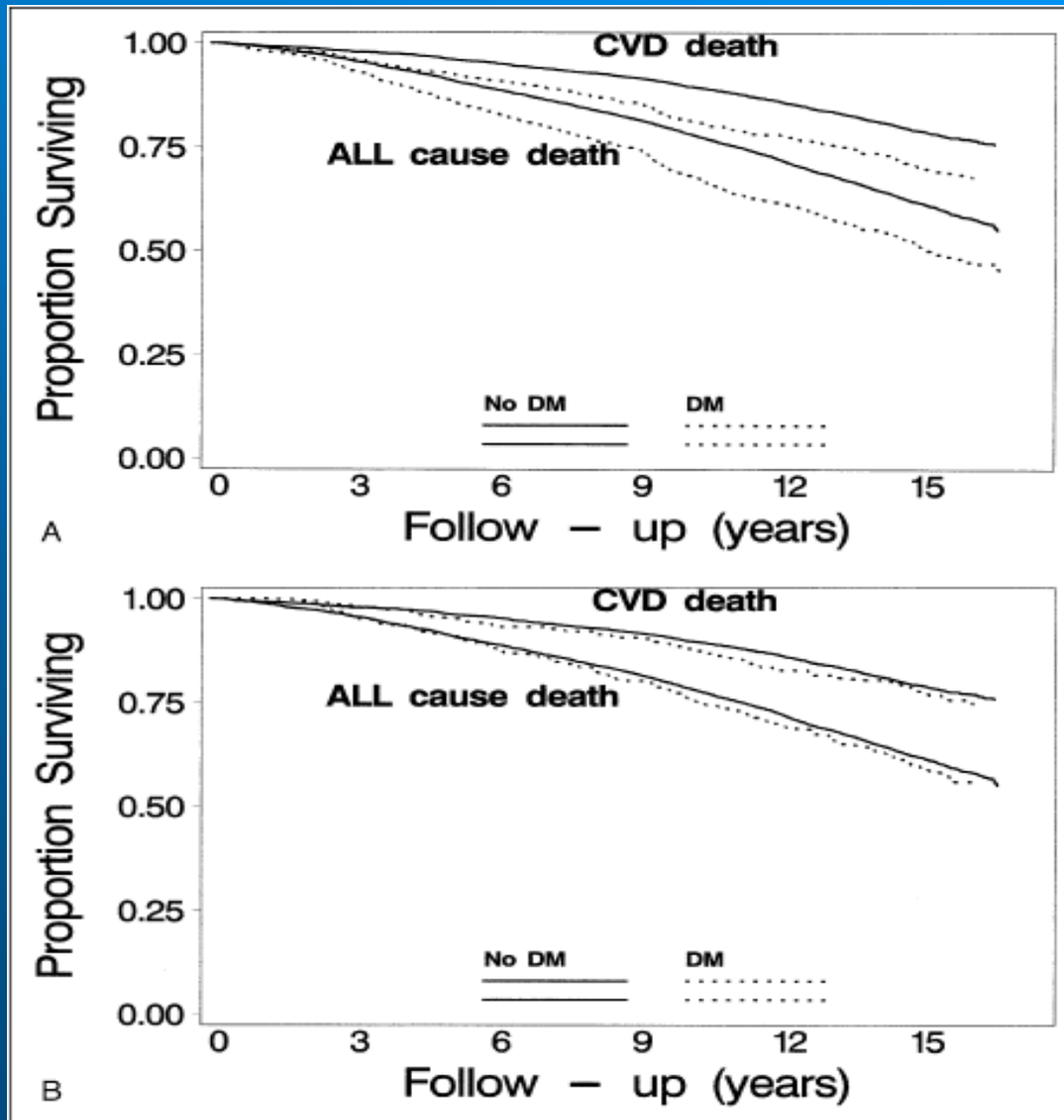
- Polythérapie souvent nécessaire pour atteindre l'objectif tensionnel
- Il est recommandé d'inclure un diurétique « thiazidique » dans les associations
- Absence d'effets délétères des diurétiques thiazidiques

# Diurétique thiazidique, hypokaliémie et diabète

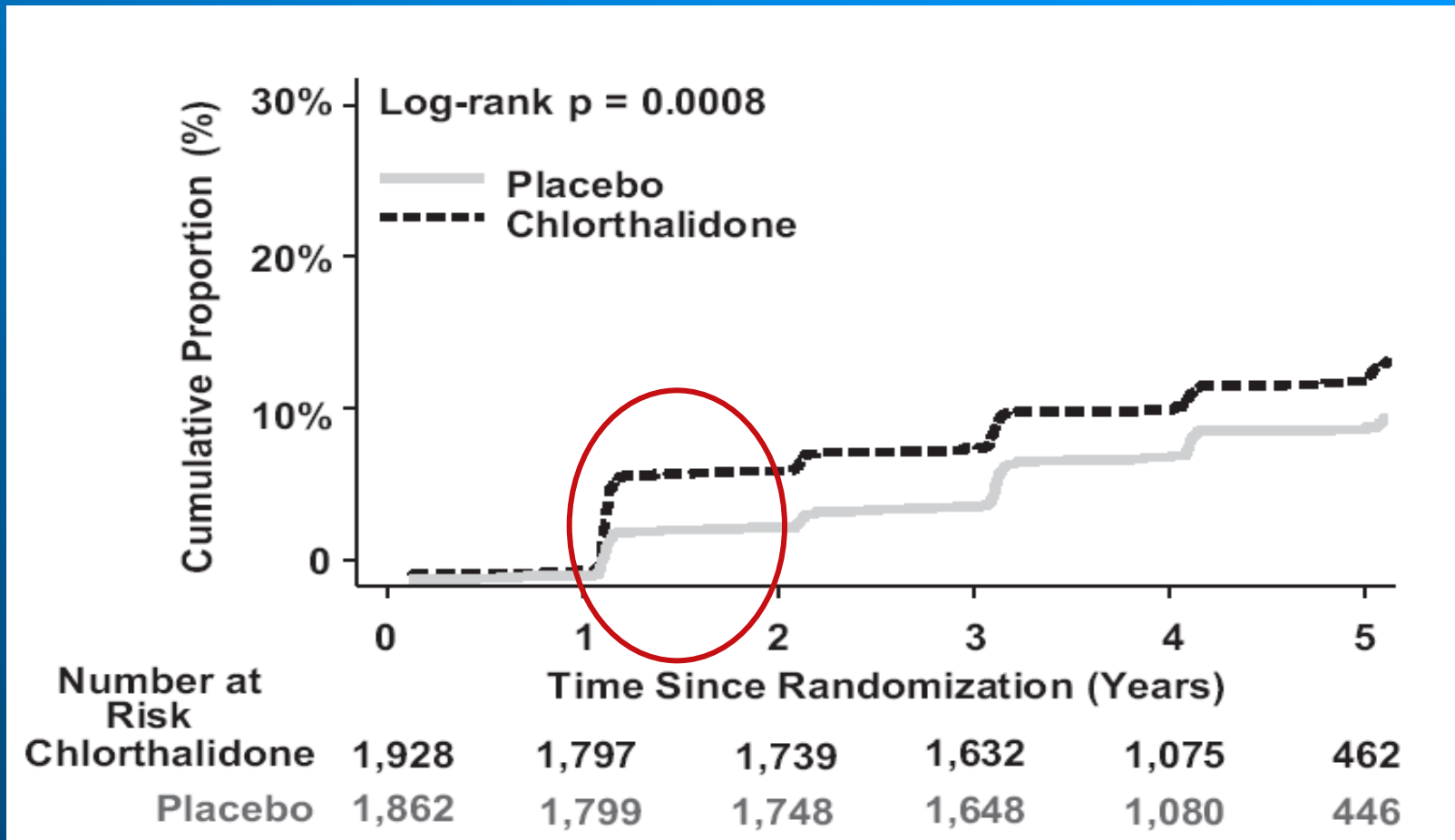




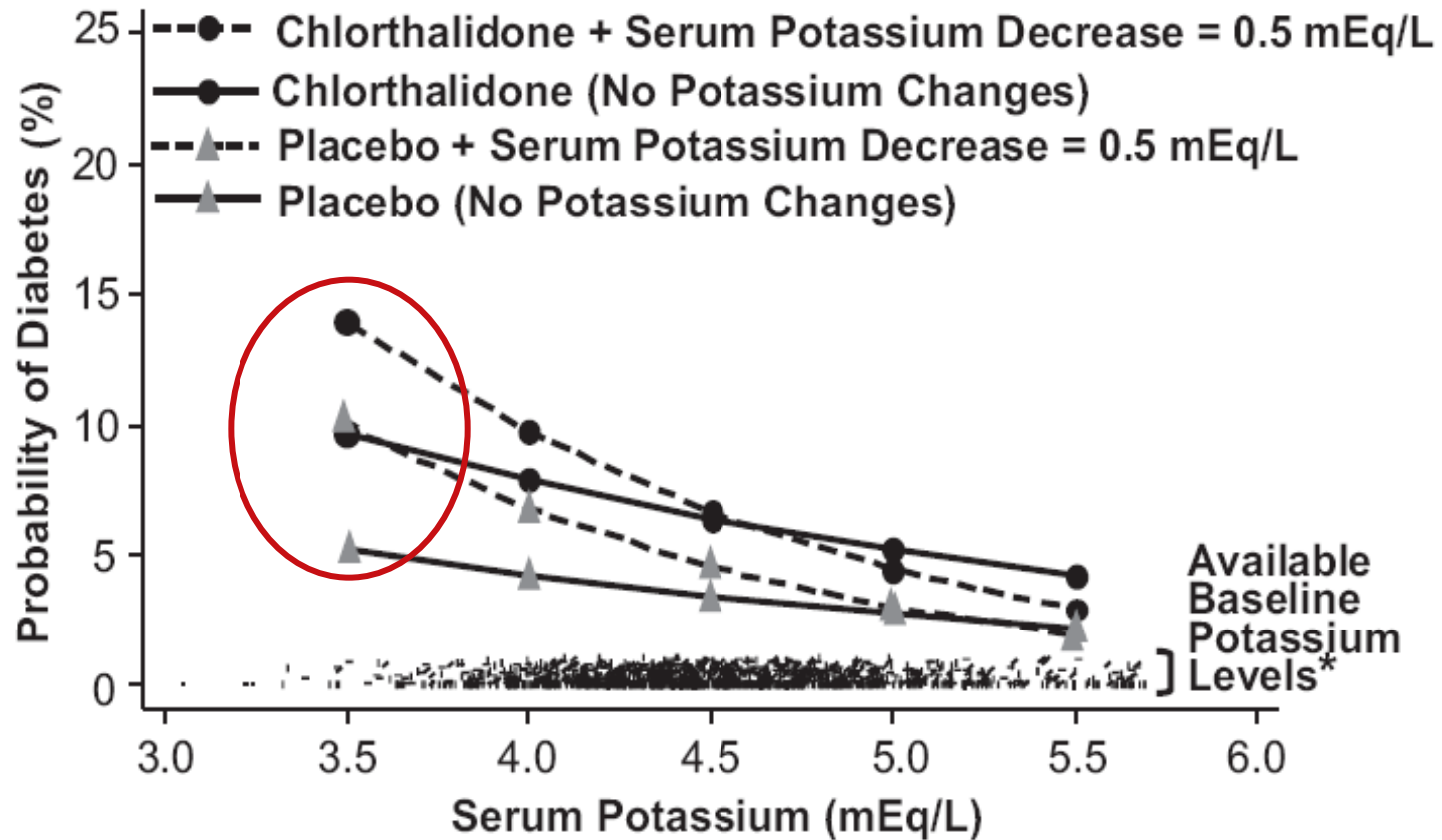
# SHEP : Long-Term Effect of Diuretic-Based Therapy on Fatal Outcomes in Subjects With Isolated Systolic Hypertension With and Without Diabetes



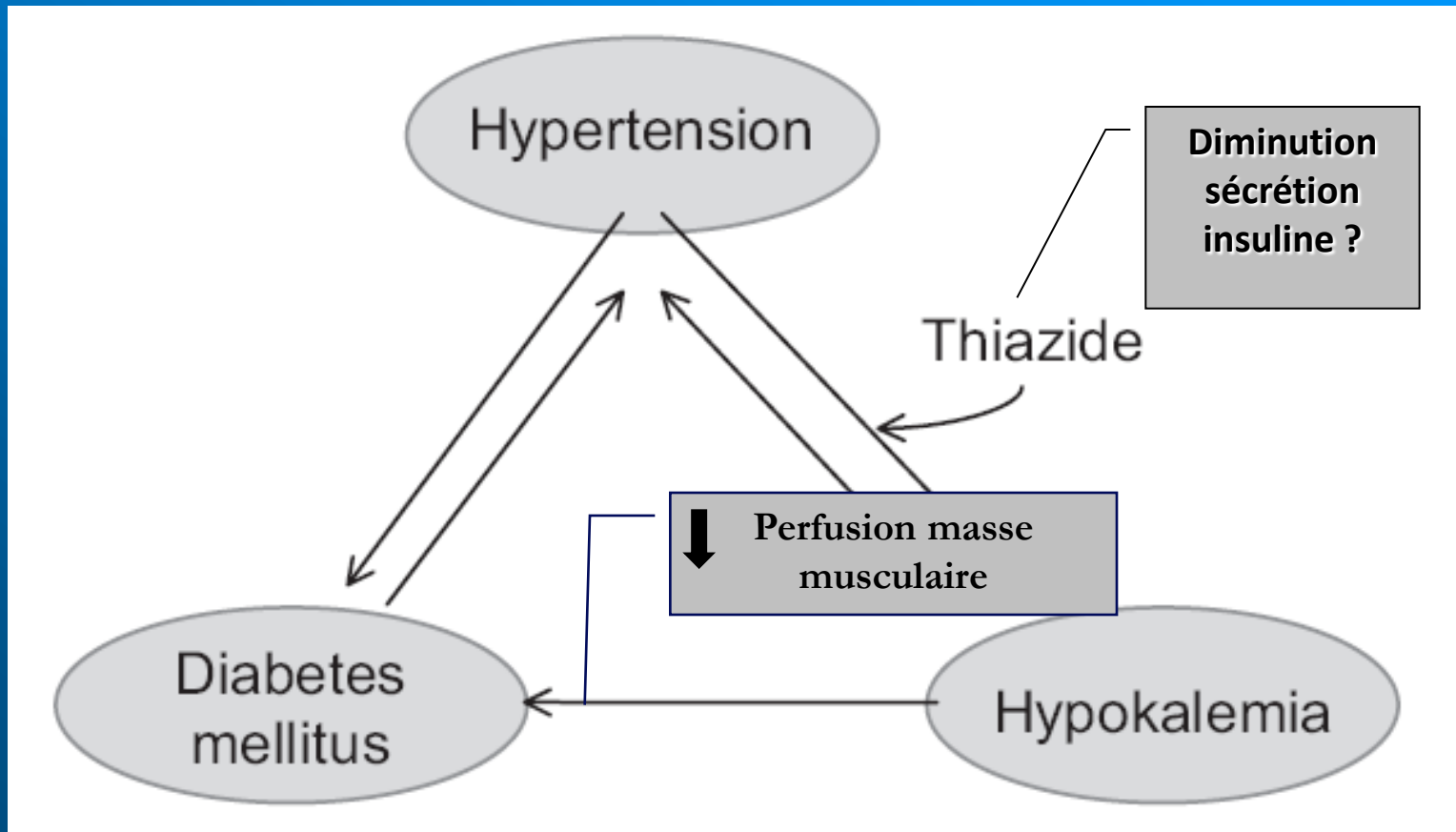
# Unadjusted cumulative incidence of diabetes in the 3790 non diabetic participants from the SHEP trial.



# Changes in Serum Potassium Mediate Thiazide-Induced

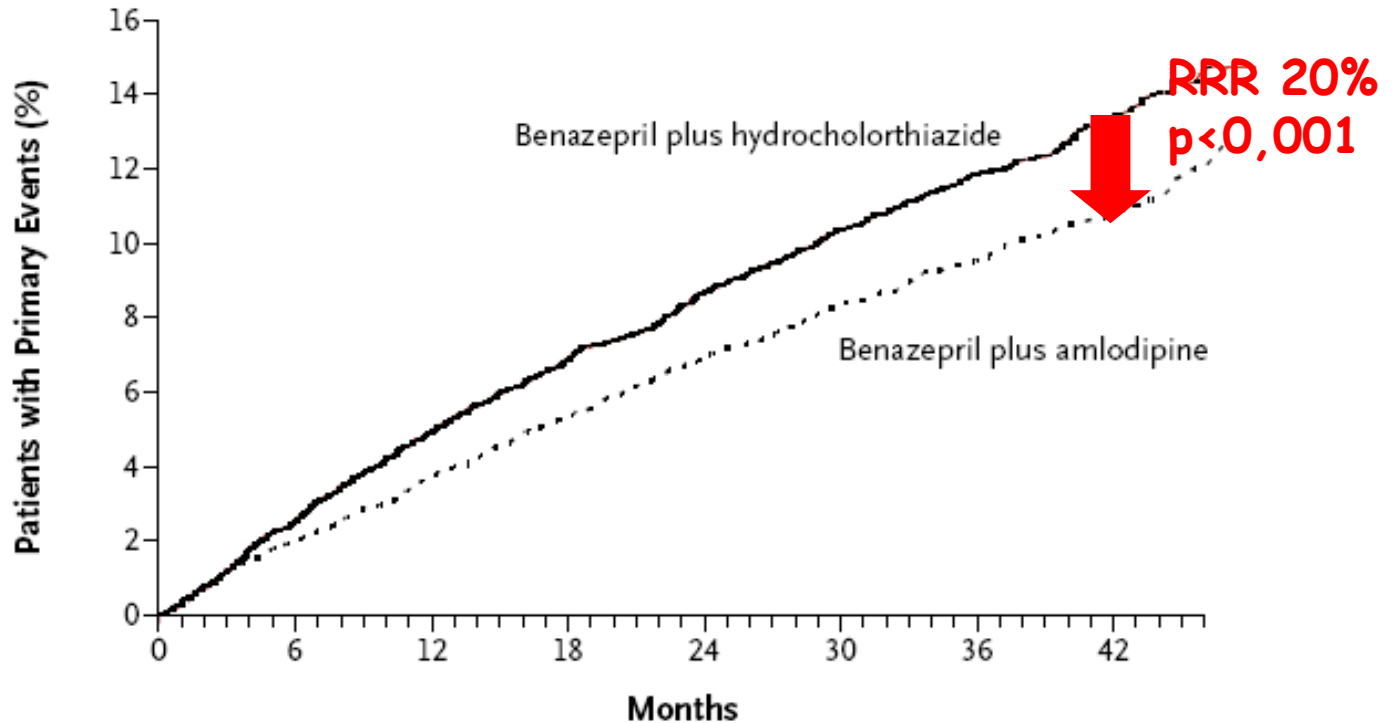


# Hypertension, Hypokalemia, and Thiazide-Induced Diabetes: A 3-Way Connection



# The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)

60%  
de diabétiques  
50%  
de coronariens



## No. at Risk

Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390



# Indications particulières

- **Syndrome métabolique**    IEC , AA2 , ICa
- **Diabète**    IEC , AA2 , ICa
- HTA Systolique (personnes âgées)    Diurétiques, Ica
- Grossesse    Méthylodopa, BB
- Population noire    Diurétiques, ICa



## **Recommandation 14 : Traitement antihypertenseur chez les diabétiques**

◆ Chaque fois 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.

◆ La pression artérielle cible est de moins de 130/80 mmHg, et le traitement médicamenteux doit être instauré pour une pression artérielle encore dans la zone « normale haute ».

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

◆ La baisse de la pression artérielle a un effet protecteur sur l'apparition et la progression de l'atteinte rénale. Une protection plus importante encore peut être apportée par un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine).

◆ 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.

◆ La présence d'une microalbuminurie doit faire instaurer un traitement même pour une pression artérielle dans la zone normale haute. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont une action antiprotéïnurique marquée, ce sont donc les médicaments de premier choix.

◆ La stratégie thérapeutique doit comprendre une action sur tous les facteurs de risque, y compris l'usage d'une statine.

◆ Du fait du risque accru d'hypotension orthostatique, la pression artérielle en position debout doit être vérifiée.

# ESH 2009 : quelles combinaisons ( 1 ) ?

- Bloqueur du SRAA + diurétique thiazidique ou ICA.
- L'association IEC + ARA II est également déconseillée car elle n'apporte pas de bénéfice substantiel et comporte un risque d'insuffisance rénale

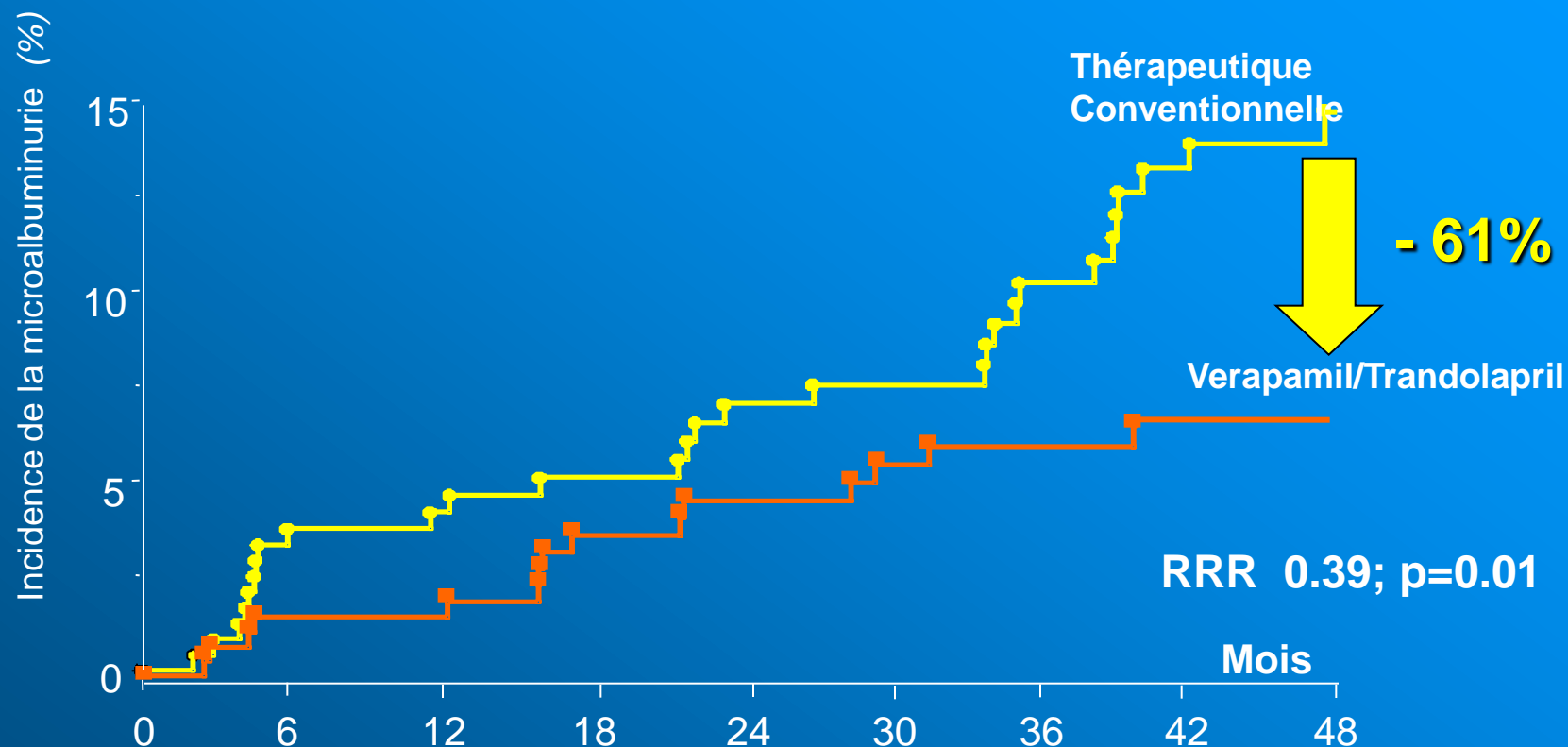
# ESH 2009 : quelles combinaisons ( 2 ) ?

- Chez l'hypertendu diabétique, le choix d'un **bloqueur du SRAA en 1<sup>o</sup>** intention est logique du fait de son action bénéfique sur l'apparition et la régression d'une néphropathie.
- Chez des patients prédisposés (syndrome métabolique) l'association **bétabloquant +diurétique n'est pas conseillée** car elle risque d'augmenter la glycémie

**La microalbuminurie est elle  
un facteur de risque chez  
l'Hypertendu diabétique ?**



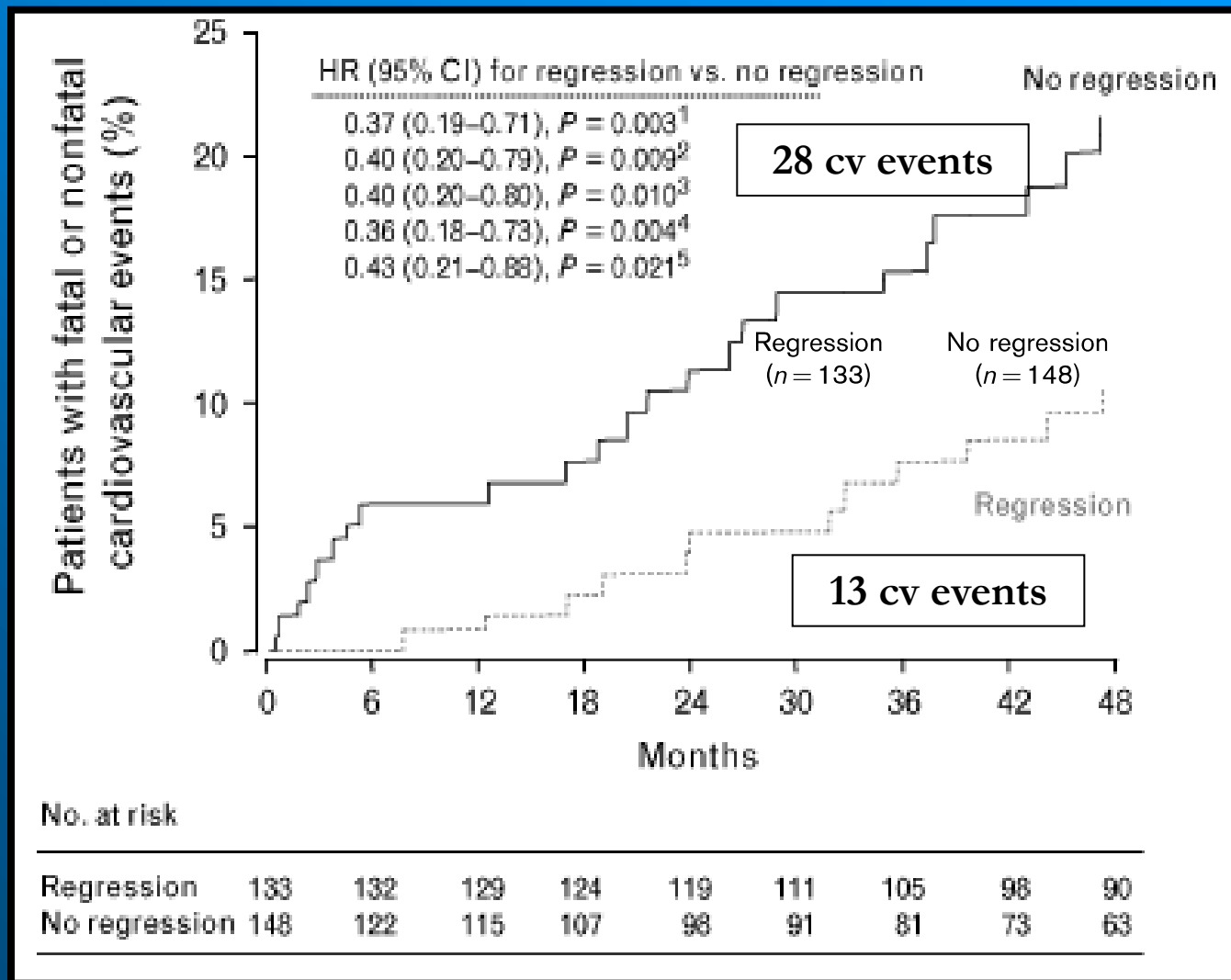
# Critère Principal



No. At risk

Tarka	300	249	232	217	210	201	192	162	115
Placebo	300	229	214	203	187	176	164	136	89

# BENEDICT II : Relation régression de l'albuminurie et évènements CV majeurs

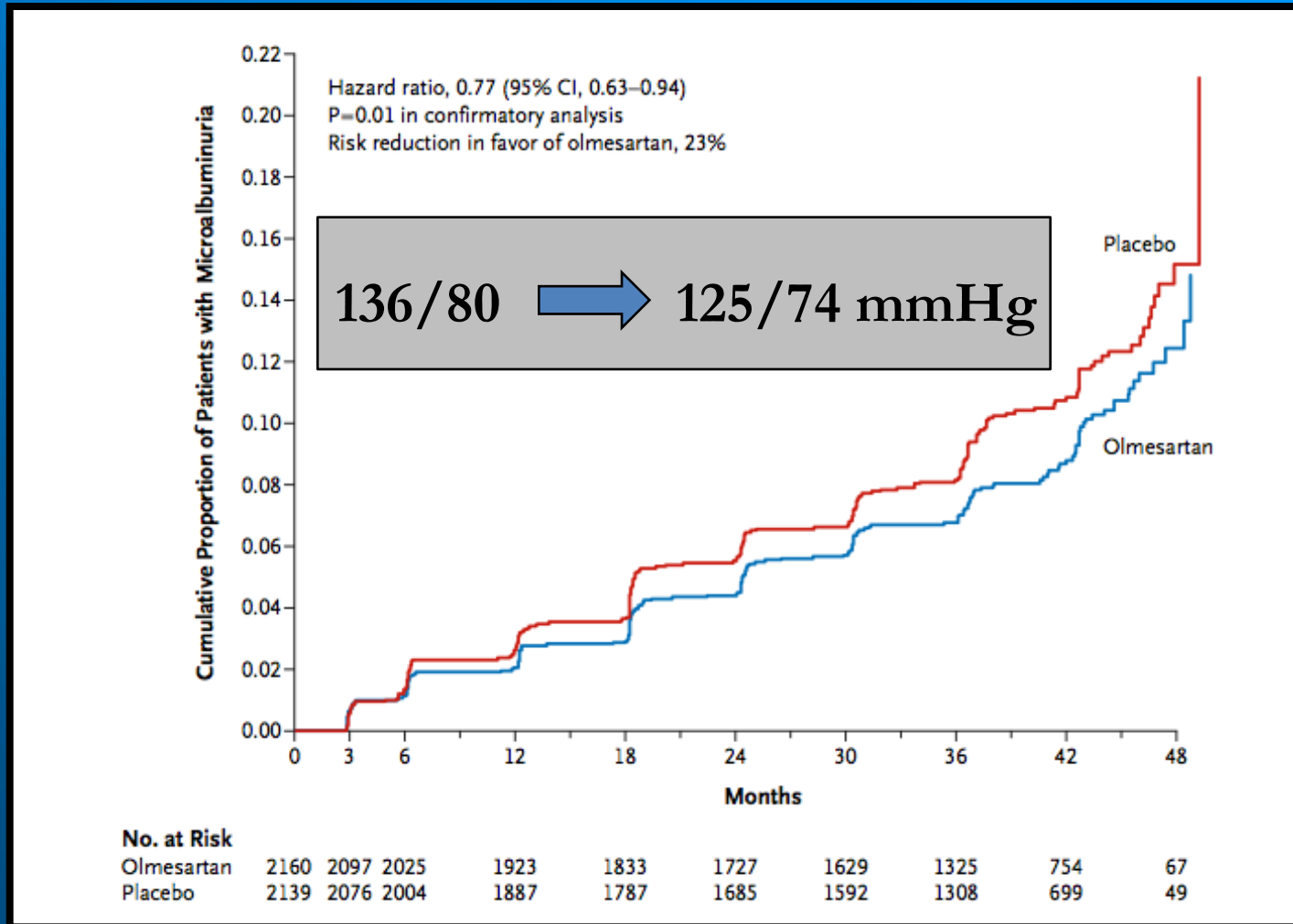




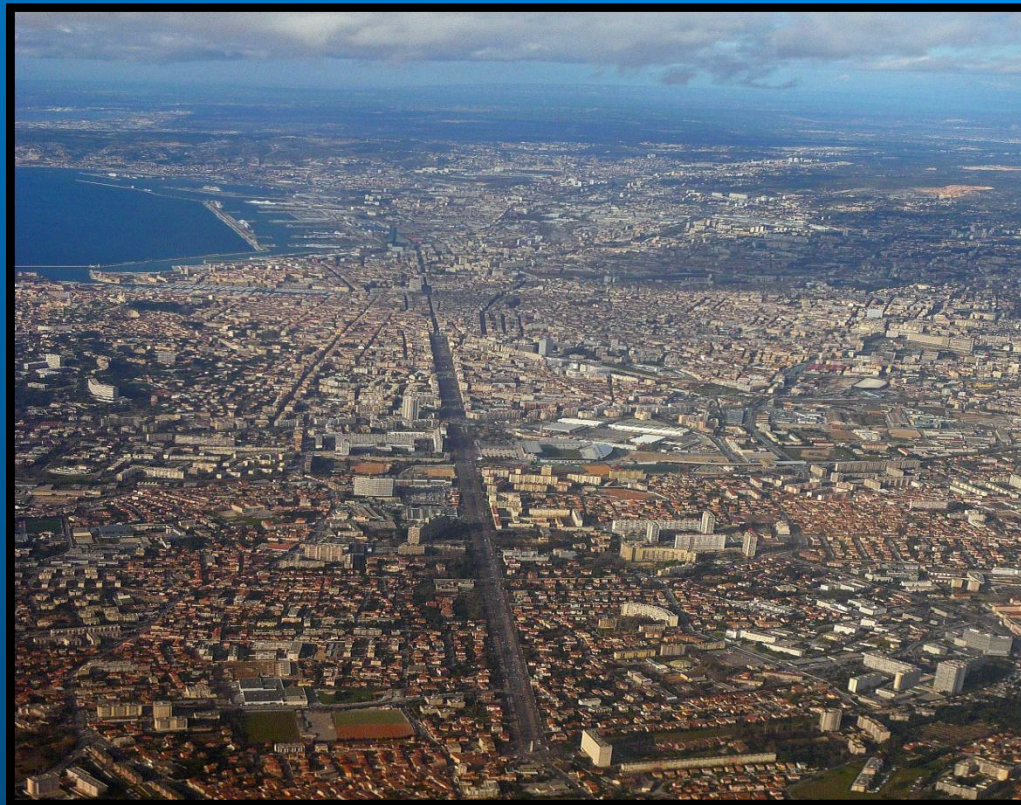
**Un ARAll peut il éviter la  
survenue d'une  
microalburninurie ?**



# Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes



# A quel niveau traiter un hypertendu diabétique porteur d'une microalbuminurie ?

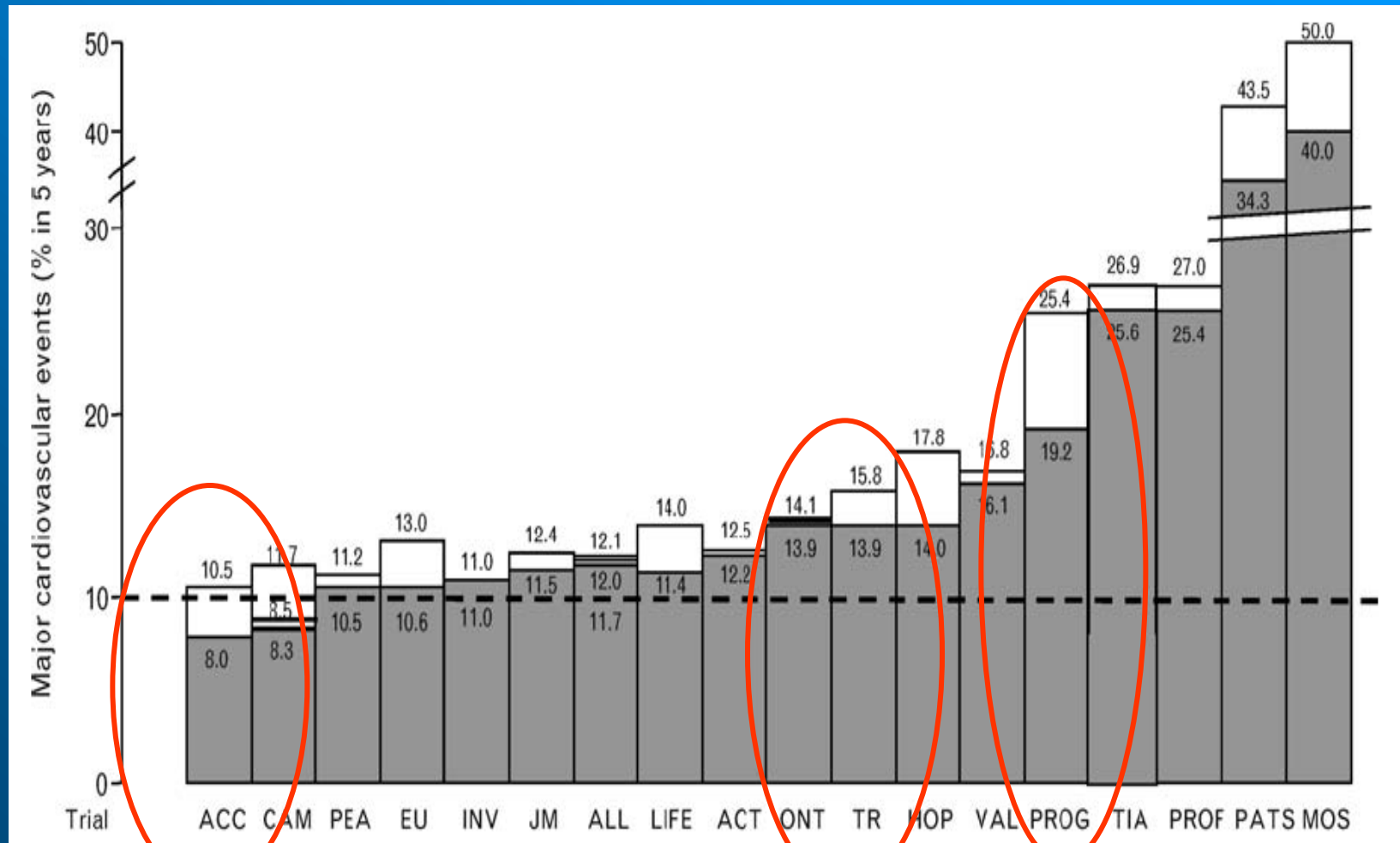


# ESH 2009 : à quel niveau traiter ?

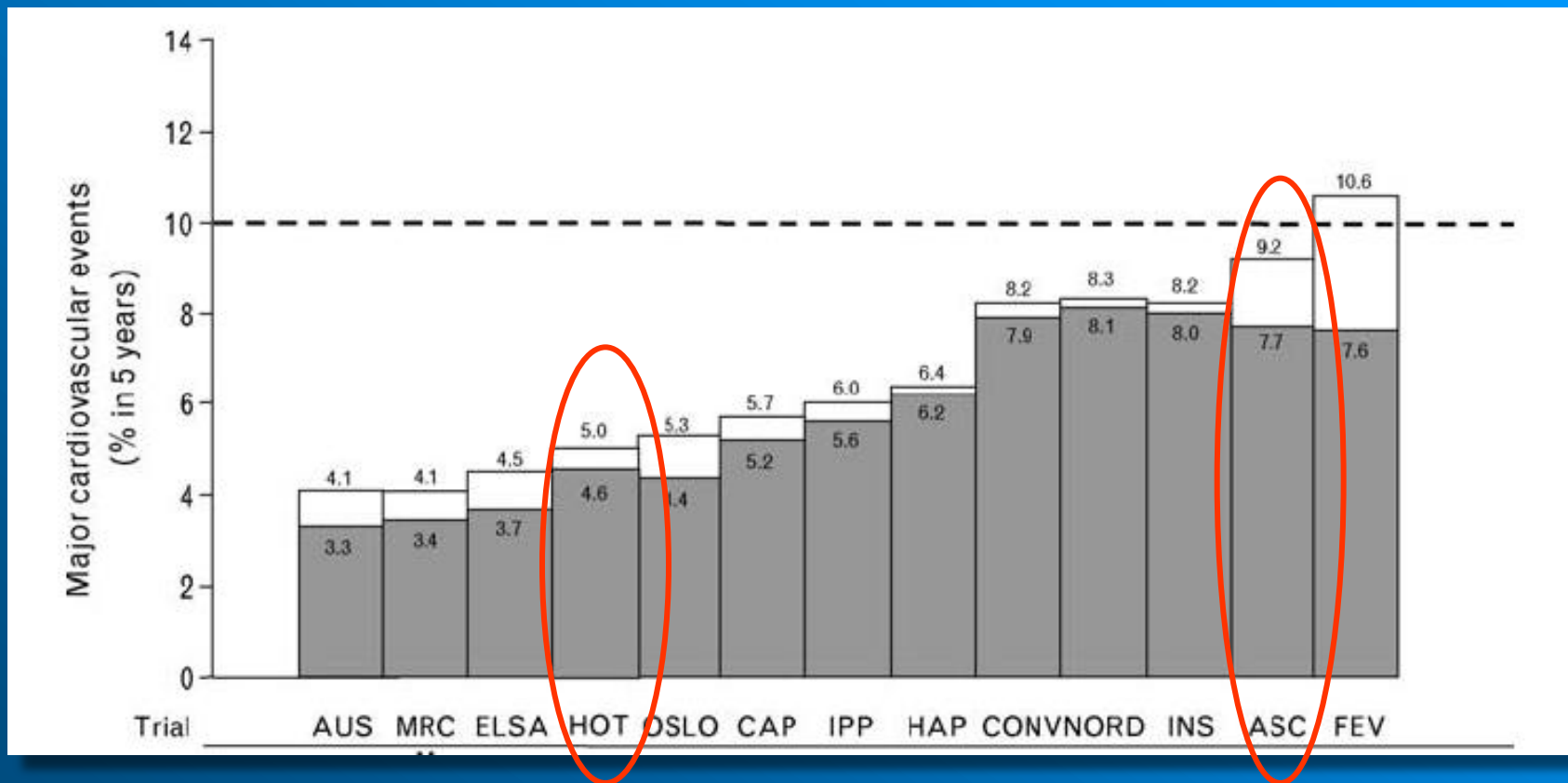
- PA > 140 / 90 mm Hg pour tous les hypertendus
- PA Normale –Haute ( PAS :130 - 139 PAD : 85 - 89 mm Hg ) pour les diabétiques avec micro ou macroprotéinurie
- Traiter plus tôt , avant que le RCV ne soit trop élevé : « niveau plancher »



# Incidence of major cardiovascular events in trials on high cardiovascular risk



# Incidence of major cardiovascular events in trials on low-risk hypertensive patients



*Zanchetti Journal of Hypertension 2009, 27:1509–1520*

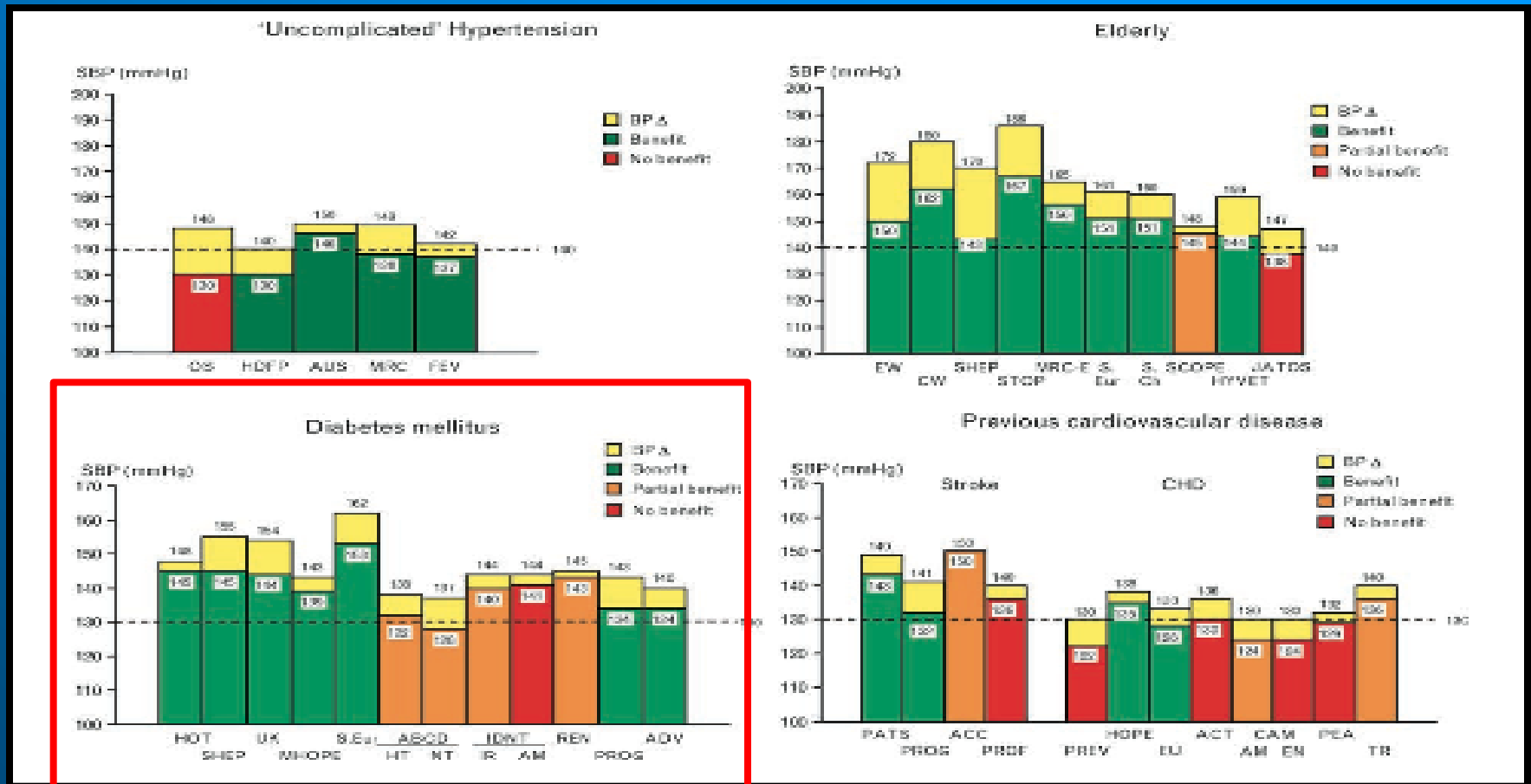


# QUEL OBJECTIF TENSIONNEL ?

- Quel objectif fixer pour l' Hypertendu diabétique ?

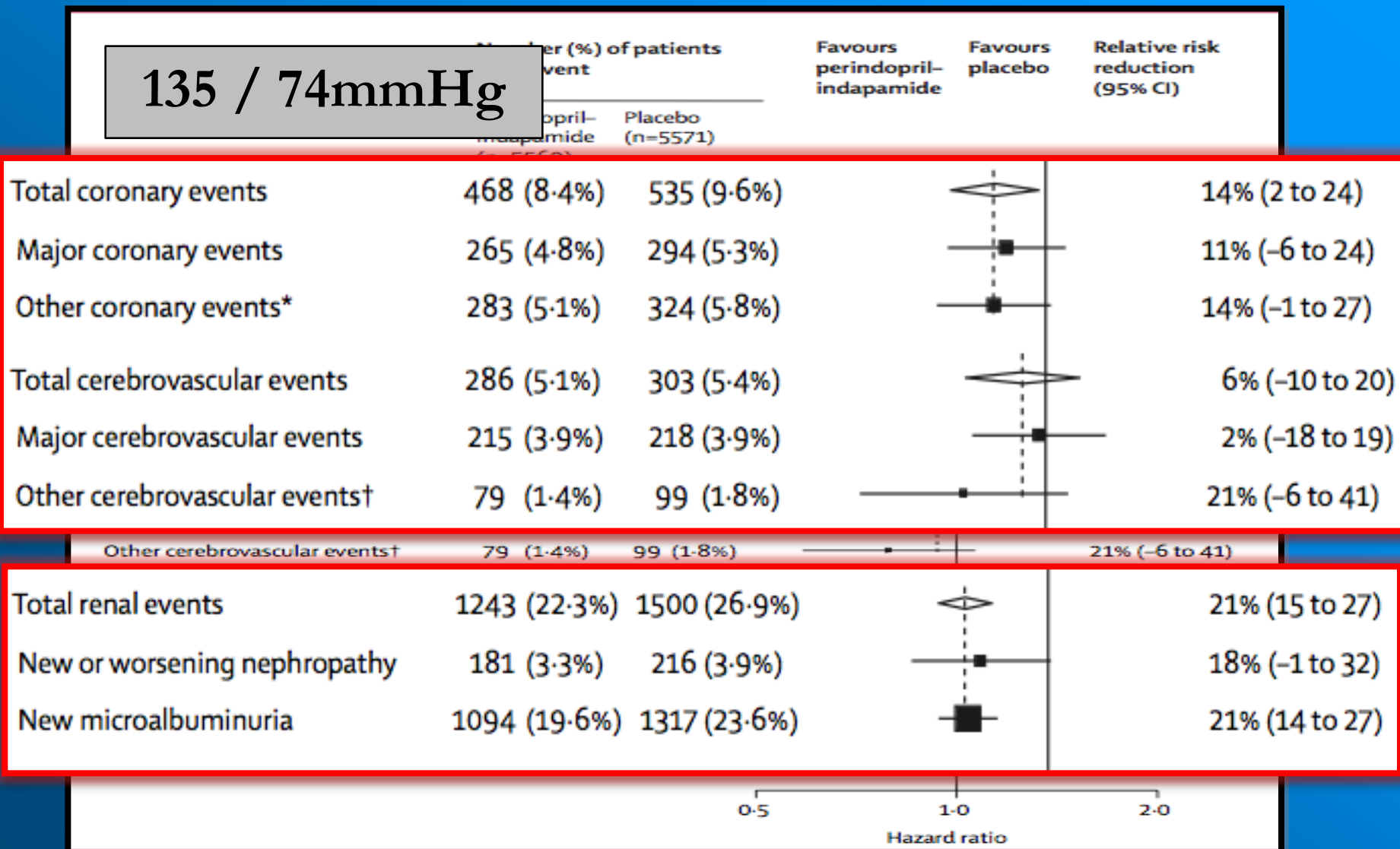


# CONTRÔLE TENSIONNEL DANS LES GRANDS ESSAIS



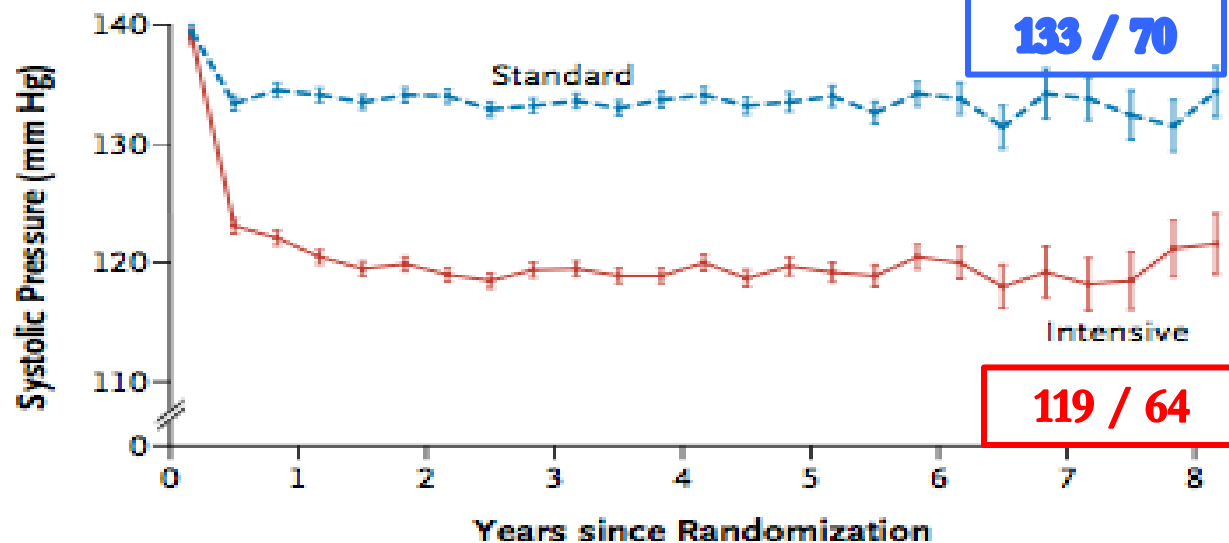
# ADVANCE : Effects of study treatment on combined major macrovascular or microvascular events in subgroups of participants defined by characteristics at baseline

135 / 74mmHg



# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

## The ACCORD Study Group\*



### Mean No. of Medications Prescribed

Intensive	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
Standard	1.9	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3

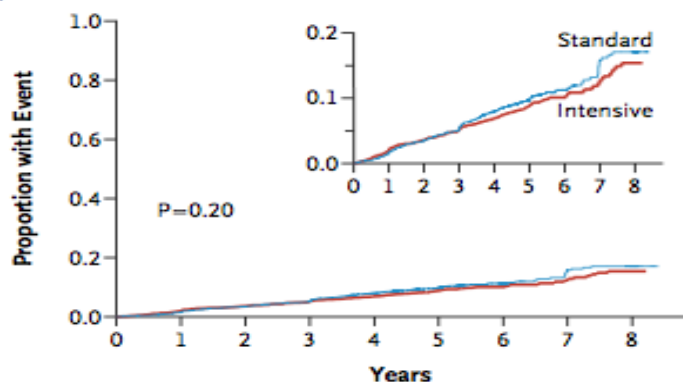
### No. of Patients

Intensive	2174	2071	1973	1792	1150	445	156	156
Standard	2208	2136	2077	1860	1241	504	203	201

# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

## The ACCORD Study Group\*

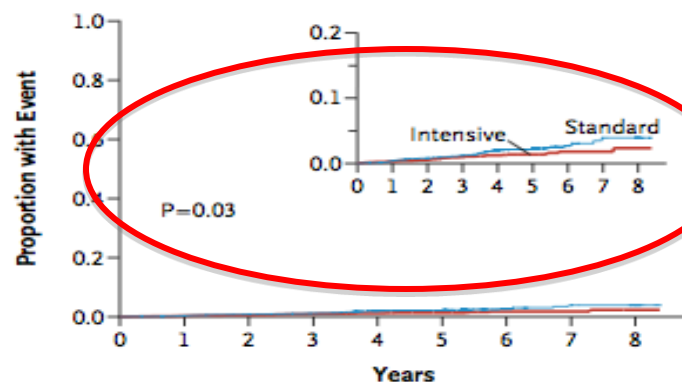
**A Primary Outcome**



**No. at Risk**

Intensive	2362	2273	2182	2117	1770	1080	298	175	80
Standard	2371	2274	2196	2120	1793	1127	358	195	108

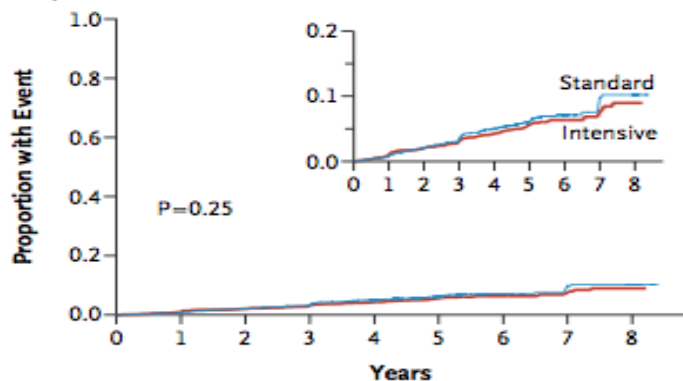
**B Nonfatal Stroke**



**No. at Risk**

Intensive	2362	2291	2223	2174	1841	1128	313	186	88
Standard	2371	2287	2235	2186	1879	1196	382	215	114

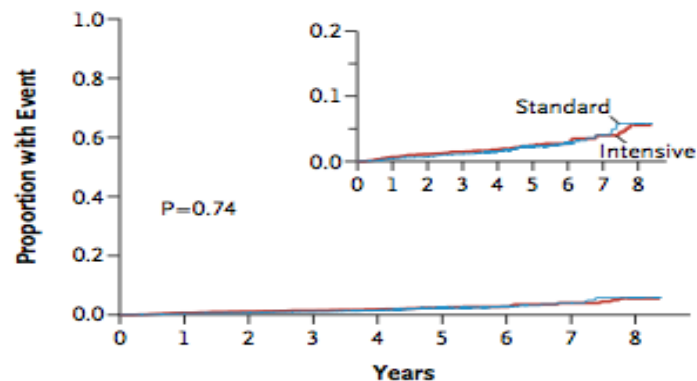
**C Nonfatal Myocardial Infarction**



**No. at Risk**

Intensive	2362	2278	2190	2133	1787	1087	299	177	82
Standard	2371	2278	2208	2141	1818	1145	365	201	112

**D Death from Cardiovascular Disease**



**No. at Risk**

Intensive	2362	2304	2252	2201	1870	1143	317	188	91
Standard	2371	2313	2268	2218	1922	1220	393	221	118



# La baisse tensionnelle clinique améliore t elle la rétinopathie diabétique ?



# Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group\*

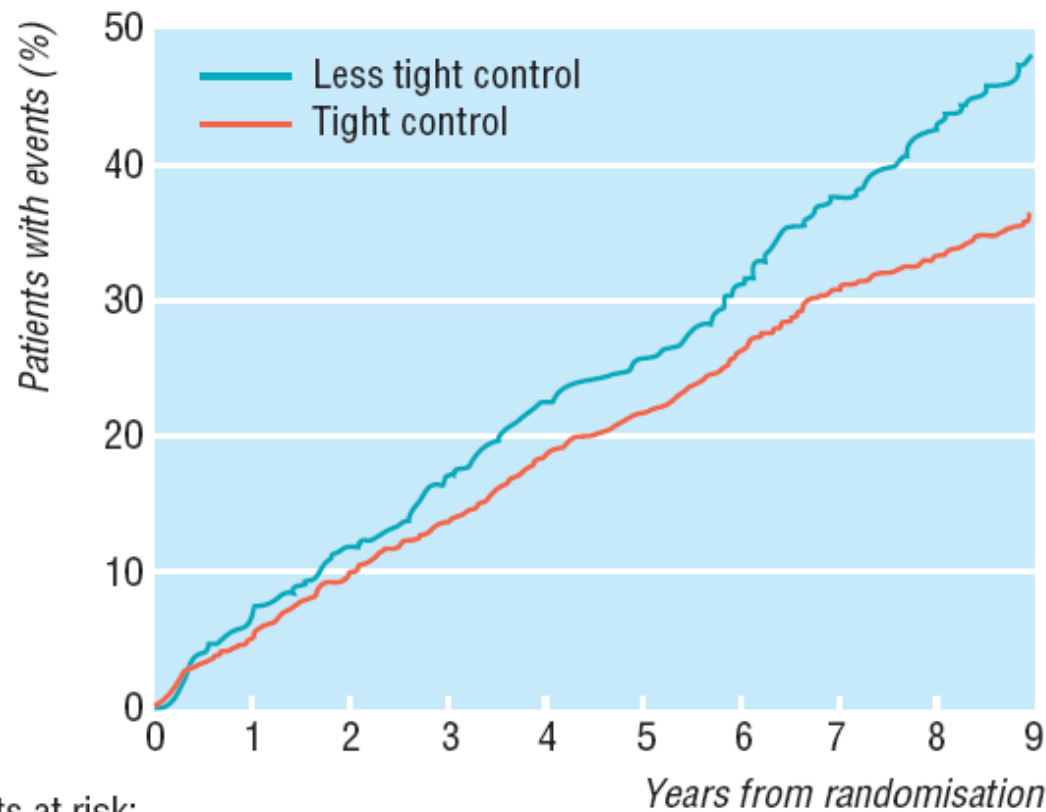
Treatment	Progression of Diabetic Retinopathy <i>no./total no. (%)</i>	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
Glycemia therapy		0.67 (0.51–0.87)	0.003
Intensive	104/1429 (7.3)		
Standard	149/1427 (10.4)		
Dyslipidemia therapy†		0.60 (0.42–0.87)	0.006
With fenofibrate	52/806 (6.5)		
With placebo	80/787 (10.2)		
Antihypertensive therapy		1.23 (0.84–1.79)	0.29
Intensive	67/647 (10.4)		
Standard	54/616 (8.8)		



# QUEL OBJECTIF TENSIONNEL ?

- La courbe en J existe t elle ?





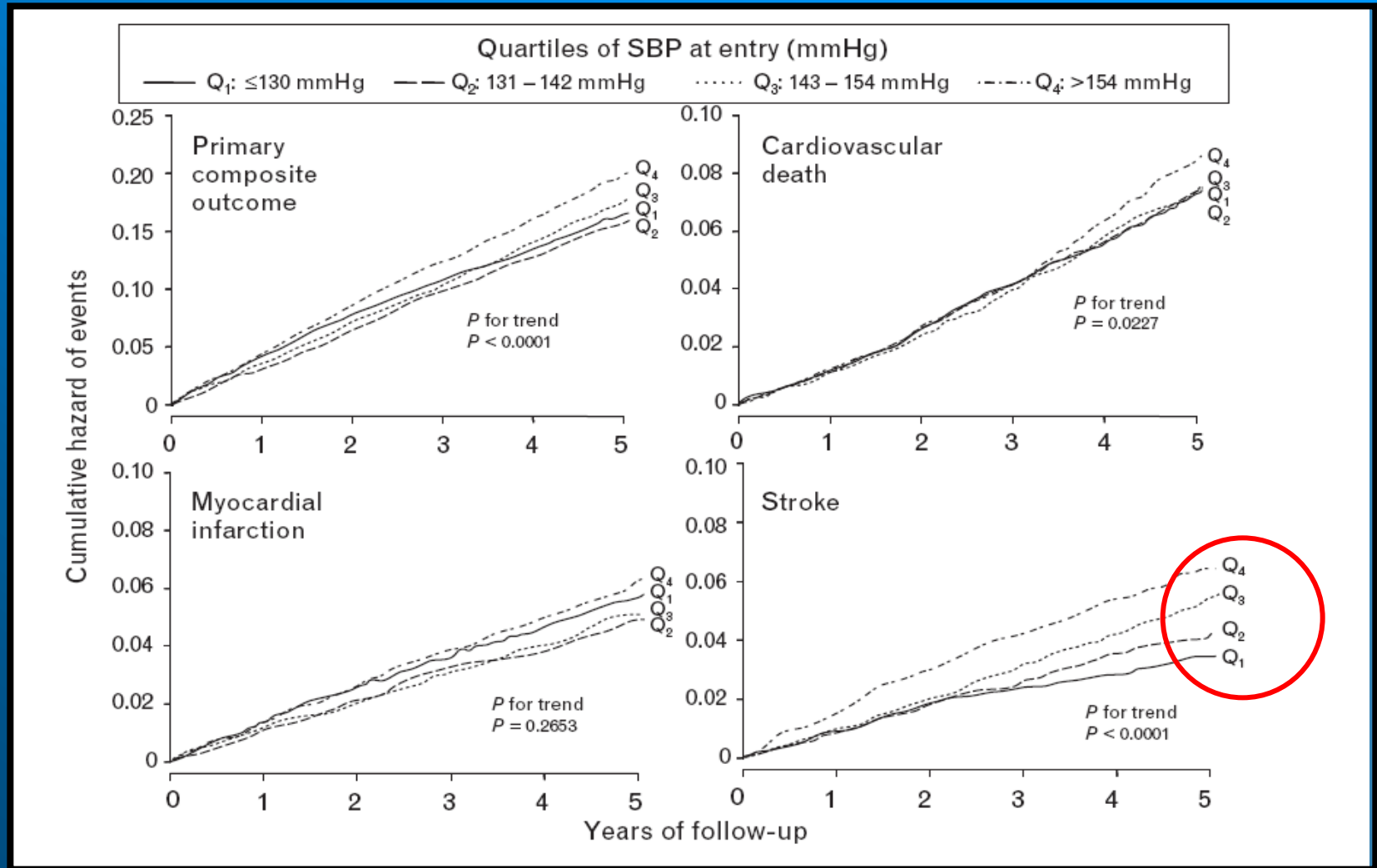
No of patients at risk:

Less tight control	390	321	247	106
Tight control	758	640	494	235

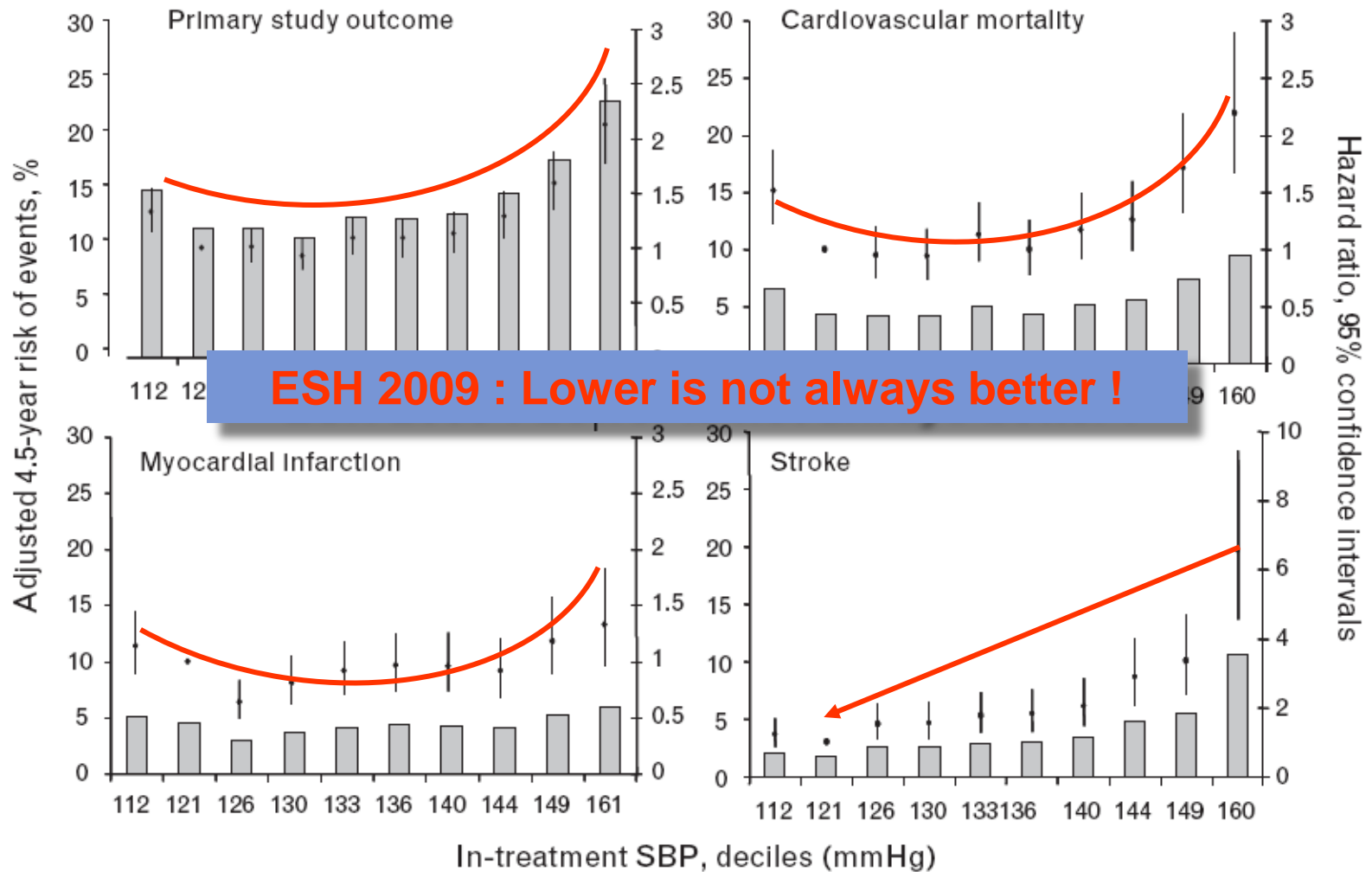
Reduction in risk with tight control 24% (95% CI 8% to 38%)(P = 0.0046)

PA moyenne sur 9 ans :  
 144/82 297 patients  
 154/87 156 patients

# ON TARGET : morbimortalité en fonction de la PAS initiale



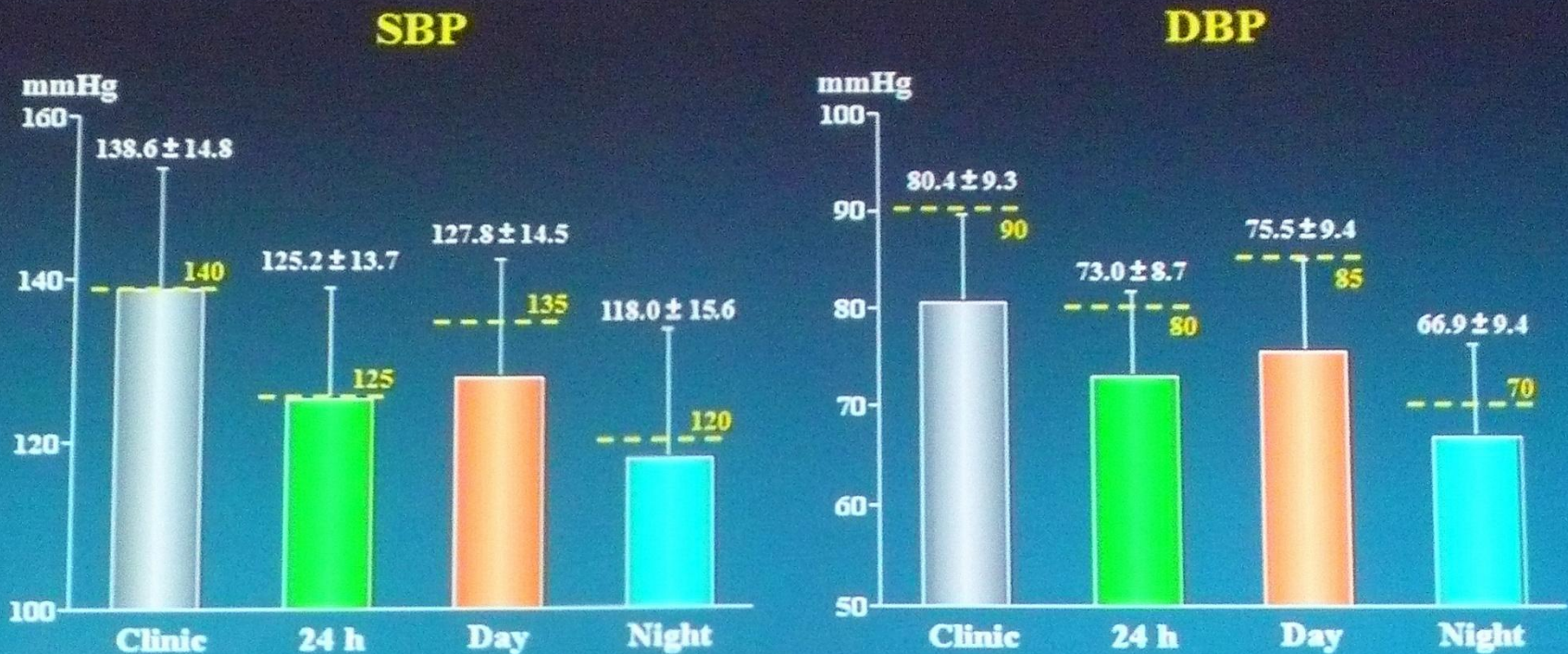
# ON TARGET : morbimortalité en fonction de la PAS sous traitement





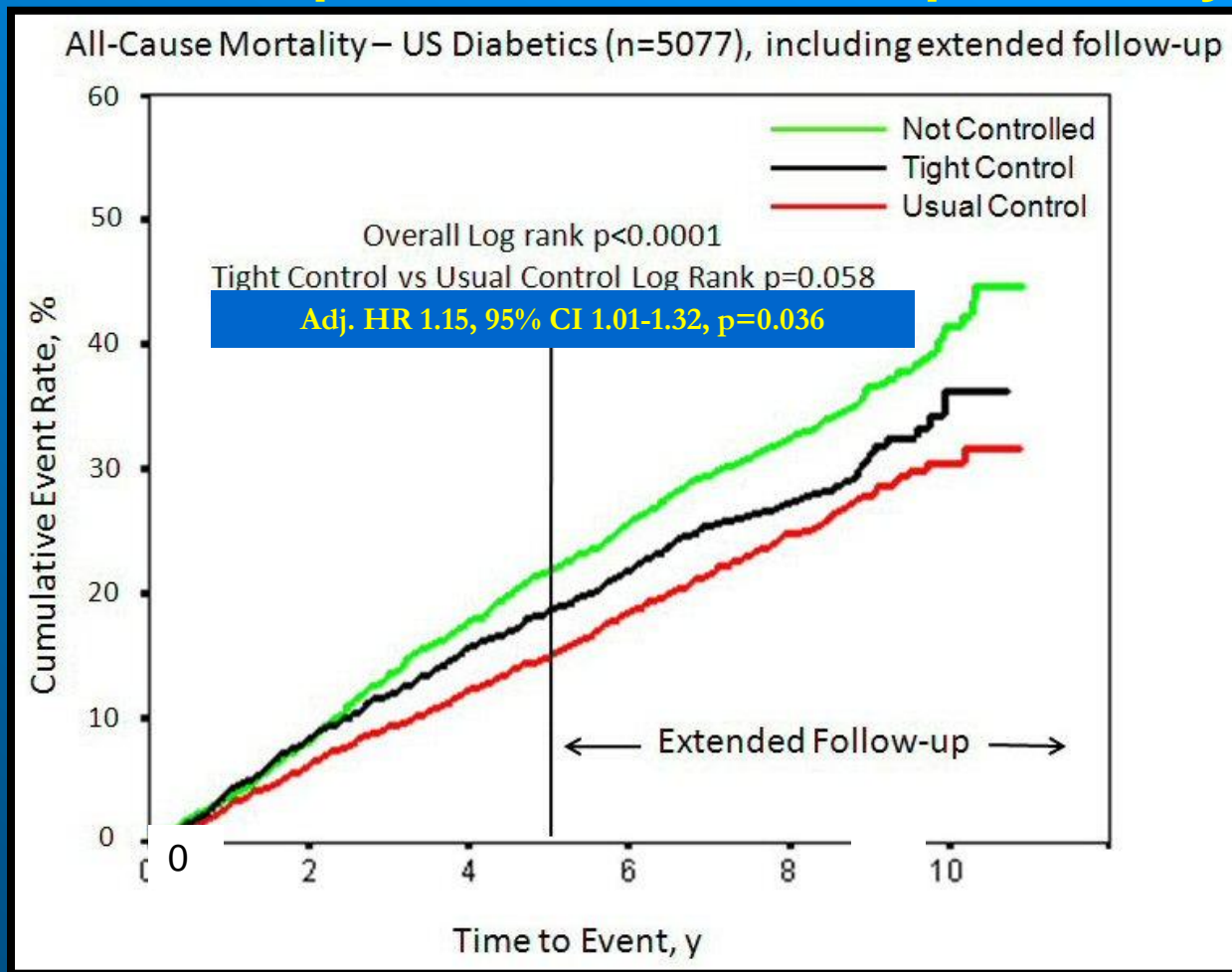
# ON TARGET : MAPA

Baseline BP (Mean  $\pm$  SD) in ONTARGET (n = 292)\*



\* Data pooled from T / R / T+R groups

# Rethinking Lower Blood Pressure Goals for Diabetic Patients with Coronary Artery Disease – Findings from the International Verapamil SR – Trandolapril Study (INVEST)



Other significant variables in Cox regression model:

age, race, PAD, MI, CHF, renal impairment, hyperchol, smoking hx, revasc, TIA/stroke

# ESH 2009 : QUEL OBJECTIF TENSIONNEL ?

- Objectif plus réaliste
- PA < 140 / 90 mm Hg pour tous les hypertendus
- Pour les sujets Hypertendus Diabétiques : baisser le plus bas possible
- Possible courbe en J : PA < 120 /75 mm Hg
- Utiliser l'automesure et la MAPA



# Pourquoi plus d'événements cardiovasculaires dans le groupe Olmesartan de ROADMAP ?

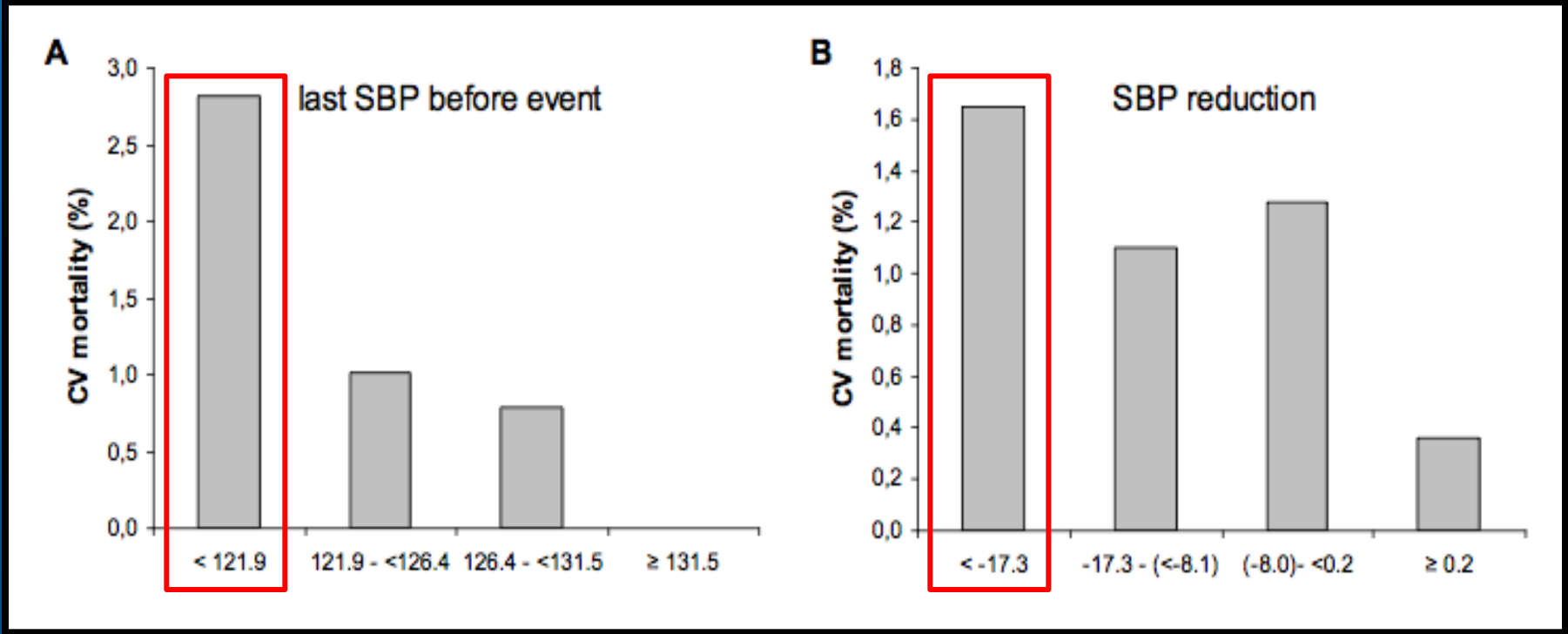


# ROADMAP : Additional Analyses of Secondary Cardiovascular Endpoints

	WITH CHD History <sup>(*)</sup>					WITHOUT CHD History <sup>(*)</sup>				
	Incidence of efficacy endpoint		Stat. analysis on time to event <sup>(1)</sup>			Incidence of efficacy endpoint		Stat. analysis on time to event <sup>(1)</sup>		
Secondary efficacy endpoints	Olmesartan (N=564)	Placebo (N=540)	HR	95% CI	p-value	Olmesartan (N=1668)	Placebo (N=1675)	HR	95% CI	p-value
<b>Cardiovascular events:</b>										
• Combined endpoint (A)	45 (8.0%)	33 (6.1%)	1.292	0.824 to 2.025	0.2638	51 (3.1%)	61 (3.6%)	0.830	0.572 to 1.203	0.3248
<b>Combined endpoint of total mortality</b>	13 (2.3%)	3 (0.6%)	4.160	1.185 to 14.597	0.0260	13 (0.8%)	12 (0.7%)	1.074	0.490 to 2.354	0.8585
• CV mortality	11 (2.0%)	1 (0.2%)				4 (0.2%) <sup>(2)</sup>	2 (0.1%)			
• Death, not CV related	2 (0.4%)	2 (0.4%)				6 (0.4%)	8 (0.5%)			
• Death of unknown cause	0 (0.0%)	0 (0.0%)				3 (0.2%)	2 (0.1%)			
<b>Combined endpoint of CV mortality</b>	11 (2.0%)	1 (0.2%)	10.571	1.365 to 81.876	0.0240	4 (0.2%)	2 (0.1%)	1.996	0.366 to 10.895	0.4250
• Sudden cardiac death	4 (0.7%)	0 (0.0%)				3 (0.2%)	1 (0.1%)			
• Death due to fatal MI	4 (0.7%)	0 (0.0%)				1 (0.1%)	0 (0.0%)			
• Evidence of recent MI on autopsy	0 (0.0%)	0 (0.0%)				0 (0.0%)	0 (0.0%)			
• Death due to congestive heart failure	0 (0.0%)	0 (0.0%)				0 (0.0%)	0 (0.0%)			
• Death during or post PTCA or CABG	1 (0.2%)	0 (0.0%)				0 (0.0%)	0 (0.0%)			
• Death due to fatal stroke	2 (0.4%)	1 (0.2%)				0 (0.0%)	1 (0.1%)			
<b>Combined endpoint of CV morbidity</b>	26 (4.6%)	24 (4.4%)	1.030	0.592 to 1.794	0.9161	37 (2.2%)	47 (2.8%)	0.780	0.507 to 1.200	0.2577
<b>Combined endpoint of other CV morbidity (AF and/or TIA)</b>	8 (1.4%)	12 (2.2%)	0.624	0.255 to 1.528	0.3021	11 (0.7%)	16 (1.0%)	0.684	0.317 to 1.474	0.3324
<b>Combined endpoint of all (CV and other) CV morbidity</b>	34 (6.0%)	32 (5.9%)	1.004	0.620 to 1.628	0.9857	47 (2.8%)	59 (3.5%)	0.790	0.538 to 1.159	0.2274
<b>Combined endpoint of cardiac morbidity<sup>(3)</sup></b>	19 (3.4%)	19 (3.5%)	0.95	0.50 to 1.79	0.87	19 (1.1%)	39 (2.3%)	0.48	0.28 to 0.83	<0.01

*H Haller, N Engl J Med 2011;364:907-17.*

**ROADMAP :Cardiovascular mortality in patients with pre-existing coronary heart disease (n=1104) by last SYSTOLIC blood pressure before event in figures A , and by change from baseline to last blood pressure before event in figures B .**



*H Haller, N Engl J Med 2011;364:907-17.*

**Quel est le niveau tensionnel de référence chez nos Hypertendus ?**

- Le niveau clinique de consultation ?**
- Le niveau d'automesure ?**
- Le niveau de la MAPA ?**



# Importance de la mesure



*HTA masquée*



*HTA blouse  
blanche*

## European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring

- The usefulness of HBPM in this population is particularly related to its ability to detect **masked hypertension**.
- Indeed, diabetic patients have a **very high (47%) prevalence of masked hypertension**, detected with HBPM, and are at a higher risk of developing brain and kidney damage .
- Hence, **out-of-office monitoring of BP should be performed in diabetic patients whose OBP is normal**, particularly in treated patients, because of the possibility of obtaining information on trough BP levels.

# The association of masked nocturnal hypertension in treated type 2 diabetic patients with carotid artery IMT

**Table 2 – Clinic and ambulatory blood pressures and heart rate.**

	Masked hypertension	No masked hypertension	p
No. of patients (%)	n = 24 (37.5%)	n = 40 (62.5%)	
Clinic SBP (mm Hg)	129 ± 2	127 ± 3	0.14
Clinic DBP (mm Hg)	80 ± 2	79 ± 2	0.68
Clinic pulse pressure (mmHg)	49 ± 4	48 ± 3	0.46
Clinic HR (beats/min)	77 ± 8	76 ± 8	0.74
24-h SBP (mm Hg)	140 ± 3	127 ± 5	<0.001
24-h DBP (mm Hg)	88 ± 4	79 ± 4	<0.001
24-h pulse pressure (mmHg)	53 ± 5	48 ± 5	0.002
24-h HR (beats/min)	76 ± 9	75 ± 8	0.76
Day SBP (mm Hg)	142 ± 4	129 ± 5	<0.001
Day DBP (mm Hg)	92 ± 6	81 ± 5	<0.001
Day pulse pressure (mm Hg)	52 ± 5	47 ± 5	0.003
Day HR (beats/min)	79 ± 9	78 ± 9	0.87
Night SBP (mm Hg)	134 ± 10	120 ± 7	<0.001
Night DBP (mm Hg)	80 ± 6	71 ± 6	<0.001
Night pulse pressure (mm Hg)	56 ± 9	49 ± 6	0.004
Night HR (beats/min)	69 ± 8	66 ± 8	0.13

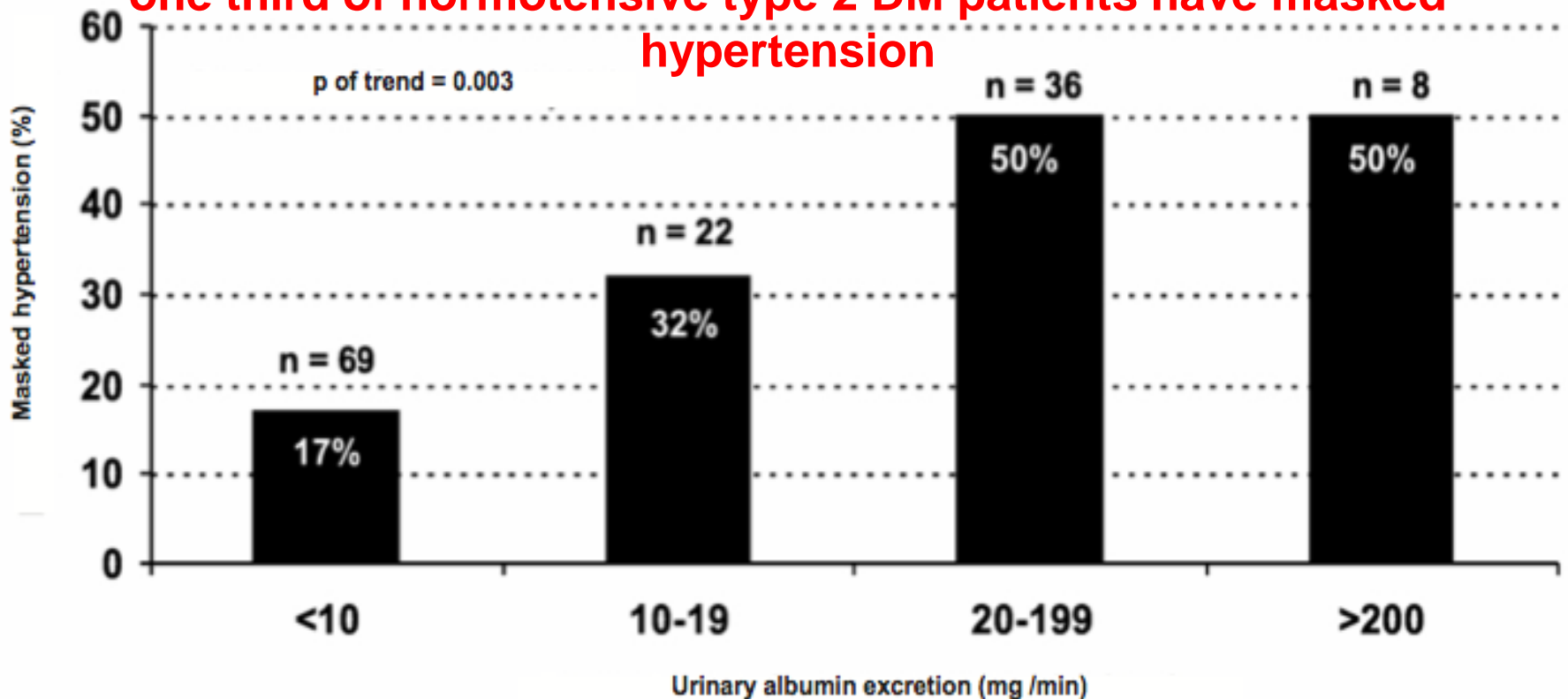
**MNHT was found in 30% of diabetic clinically normotensive patients**

	Masked hypertension	No masked hypertension	p
No. of patients (%)	n = 24 (37.5%)	n = 40 (62.5%)	
Carotid artery IMT (mm)	0.74 ± 0.08	0.69 ± 0.06	0.03
Distensibility (mm Hg <sup>-1</sup> )	0.24 ± 0.07	0.29 ± 0.1	0.14



# Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence of masked hypertension according to urinary albumin excretion.

one third of normotensive type 2 DM patients have masked hypertension

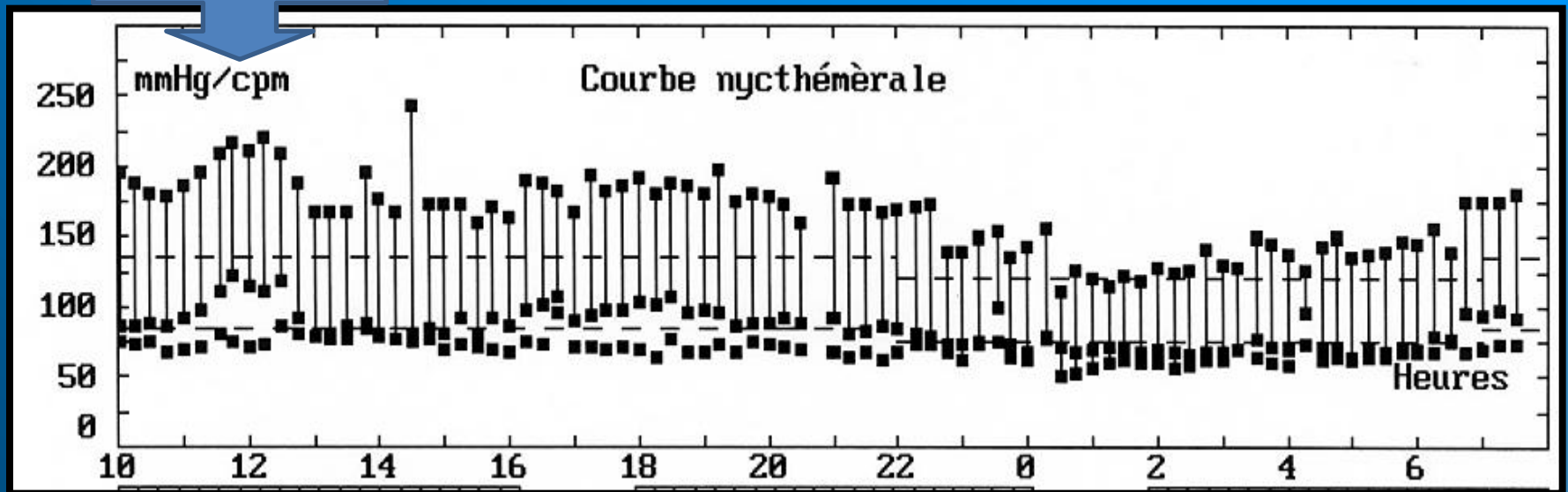


## : AUTOMESURE versus MAPA

- It was demonstrated that OBP and HBP may indicate sustained hypertension in almost **40% of patients who have WCH according to ABPM** ( Stergiou)
- In case of disagreement between methods, **ABPM** should probably take precedence because of the huge amount of outcome data available for this technique

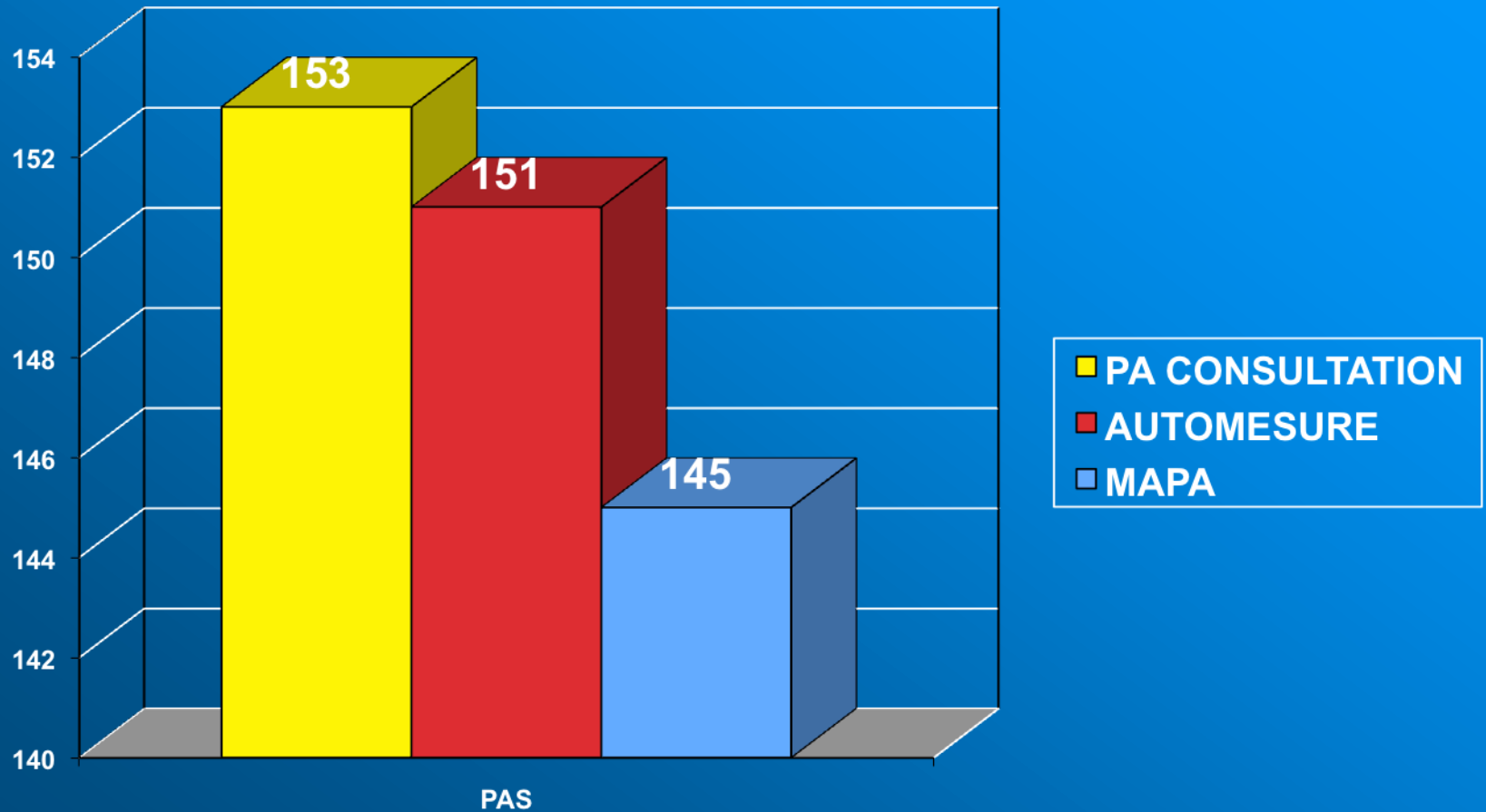
# MAPA et AUTOMESURE chez une hypertendue anxieuse

AUTOMESURE



# SCALE : Résultats provisoires

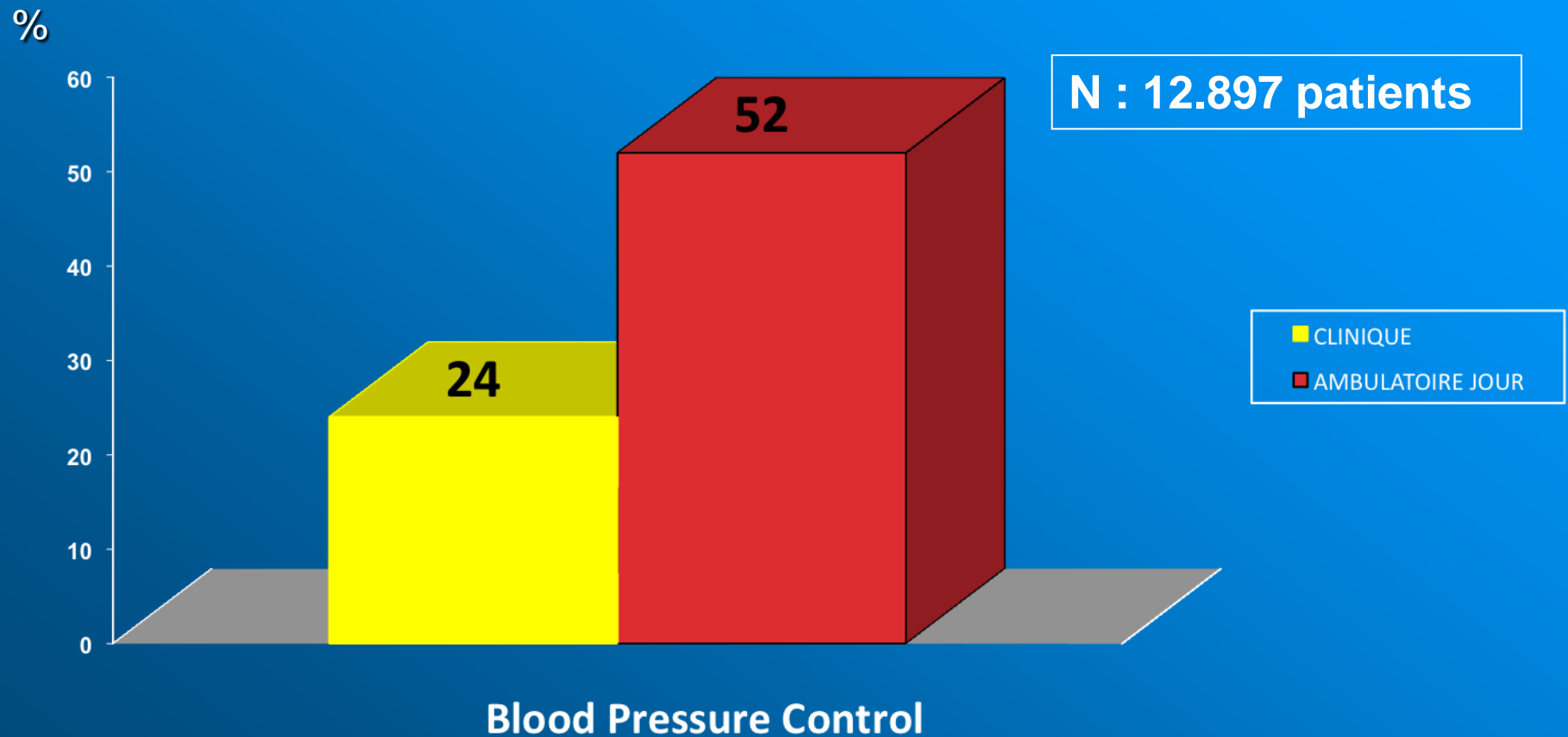
1500 Hypertendus âgés de 70 ans suivis 3 ans



PAS

*B VAÏSSE PERSONNAL DATA*

# Effectiveness of Blood Pressure Control Outside the Medical Setting



*Banegas Hypertension. 2007;49:62-68*

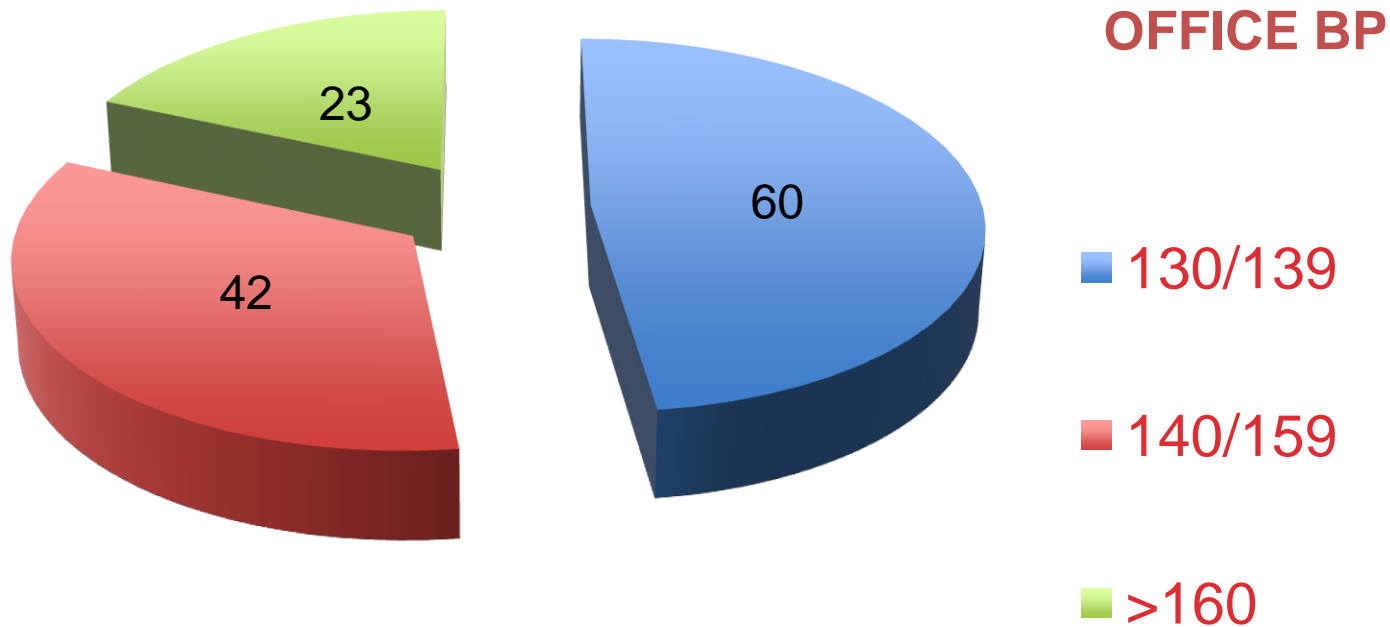
# Discrepancies between office and ambulatory blood pressure : clinical implications

- 4729 patients from the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring registry
- 69,6 +/-8 ans
- Office BP 152 / 82 mmHg
- 24H Ambulatory BP : 133 / 72 mmHg



# Discrepancies between office and ambulatory blood pressure : clinical implications

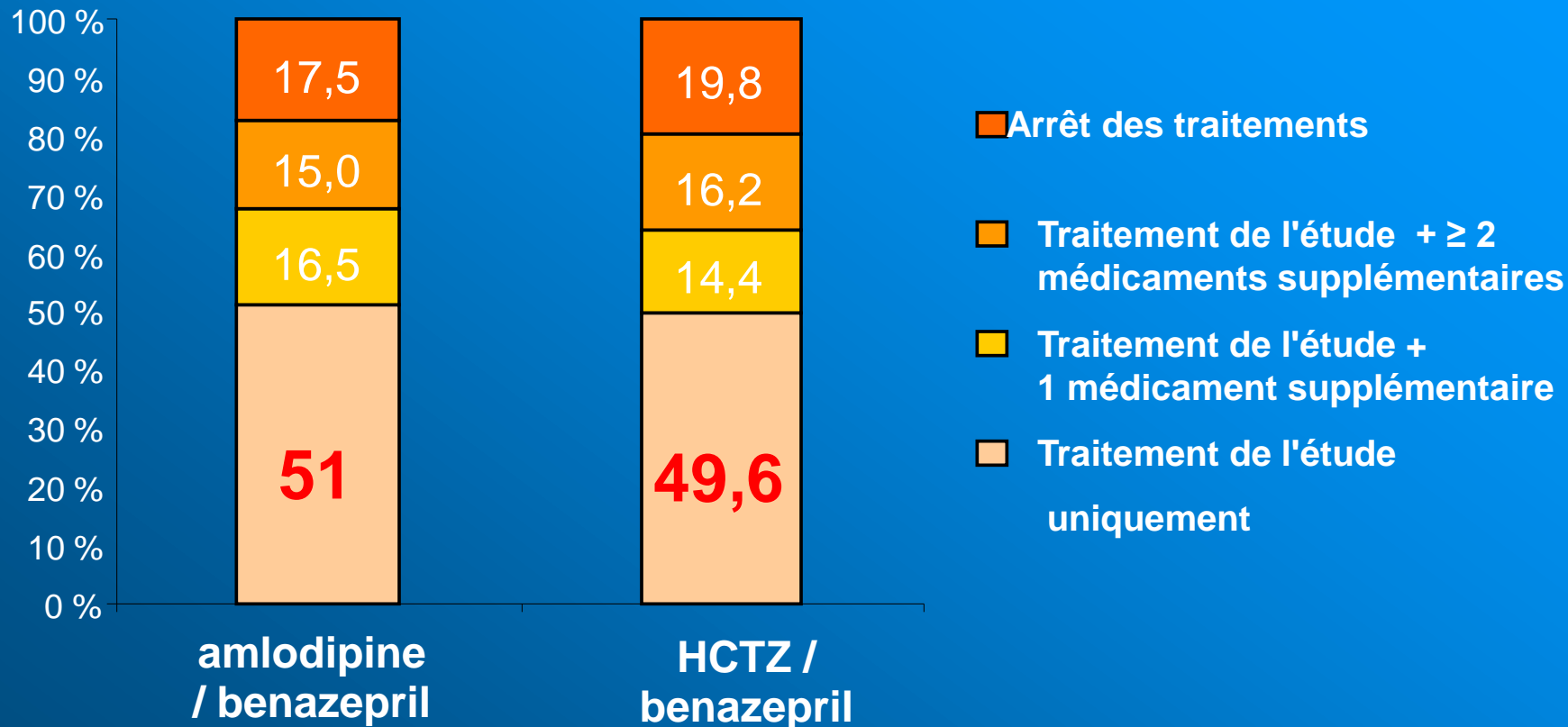
**% 24H AMBULATORY NORMOTENSIVE PATIENTS (< 130 /80)**



**La meilleure bithérapie suffit  
elle à contrôler la majorité de  
nos Hypertendus ?**



# ACCOMPLISH : 1 patient sur 2 ne prend que l'association fixe étudiée !



Inclut les patients sous bêtabloquants, alphabloquants, clonidine et diurétiques de l' anse

A 30 mois de suivi

*N Engl J Med 2008;359:2417-2*

# Une trithérapie ou plus chez 19% des hypertendus Français

Monothérapie  
3.9 millions

Bithérapie  
3.4 millions

Trithérapie  
1.6 million

4 ou +  
0.5 m

Monothérapie  
à base  
d' IEC ou ARAII  
1.9 million

Bithérapie  
IEC + HCTZ  
ou  
ARA2 + HCTZ  
1.6 million

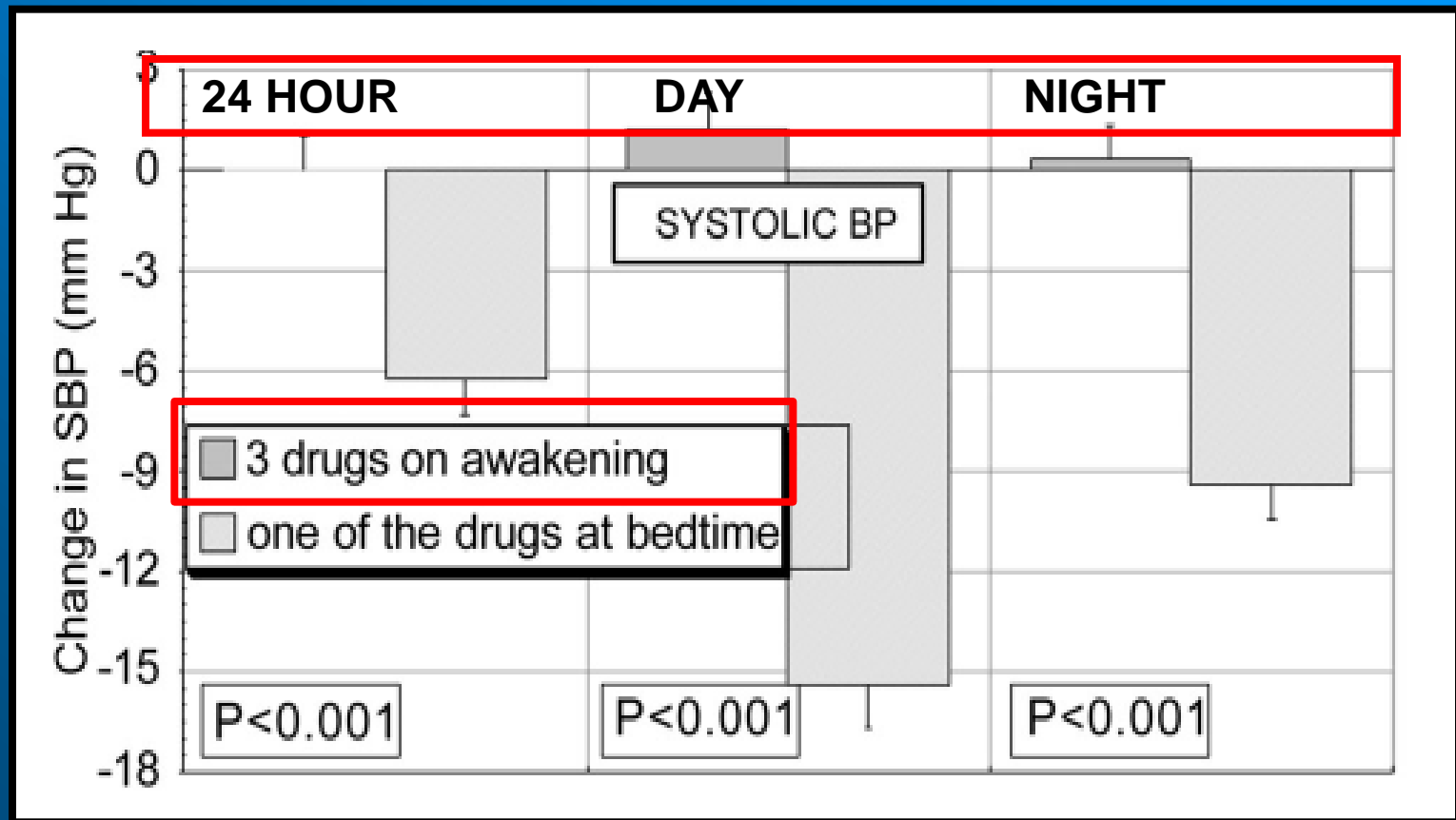
Trithérapie  
ARA2 +  
ICA +  
HCTZ  
0.5 million

Une monothérapie chez 47% des hypertendus  
Une bithérapie chez 34% des hypertendus

# Faut il toujours préférer la prise unique ?



# Resistant Hypertension : discrepancy between 3 drugs taken once or twice a day

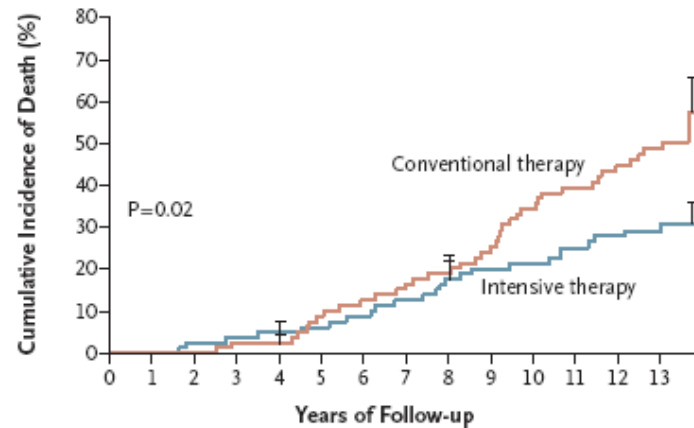




# Conclusions

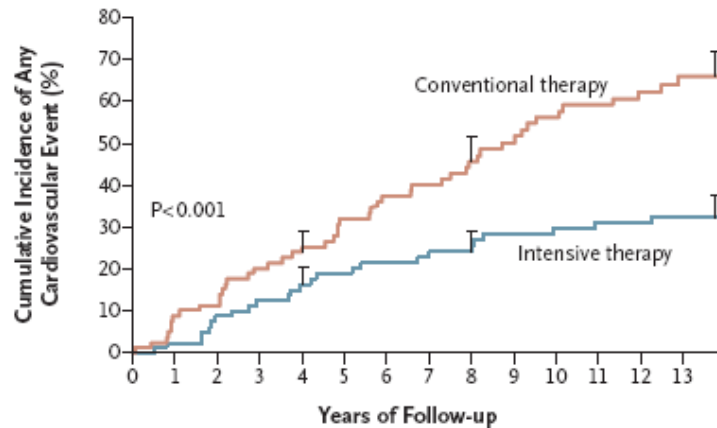
- **L' hypertendu diabétique : un sujet difficile à équilibrer !**
- **Objectifs de PA de consultation :  
130-140 / 80mmHg**
- **Mesure automatique de la PA**
- **Bloquer le système RAA**
- **Polythérapies souvent nécessaires**
- **Prise en charge optimale HbA1 et LDL**

# Steno 2: la suite à 13 ans ...



#### No. at Risk

Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30



# MERCI

