

# HTA et diabète Intérêt des bithérapies fixes

*Pr Nadia Laredj  
CHU Oran  
Oran le 04 octobre 2019  
Symposium SANOFI*



# Introduction

- **HTA / diabète : association fréquente et redoutable de part leur co morbi-mortalité cumulée.**
- **L'HTA est fréquemment associée au diabète constituant un facteur aggravant de toutes les complications.**
- **Association fréquente dans le cadre du Syndrome métabolique.**
- **Souligner le rôle important de l'insulinorésistance dans la fréquence de l'HTA chez le diabétique type2**

# Rapport entre HTA et DT2

- 5 fois / 10: HTA avant DT2
- 1 fois / 10 : HTA et DT2 en même temps
- 4 fois / 10 : DT2 avant HTA

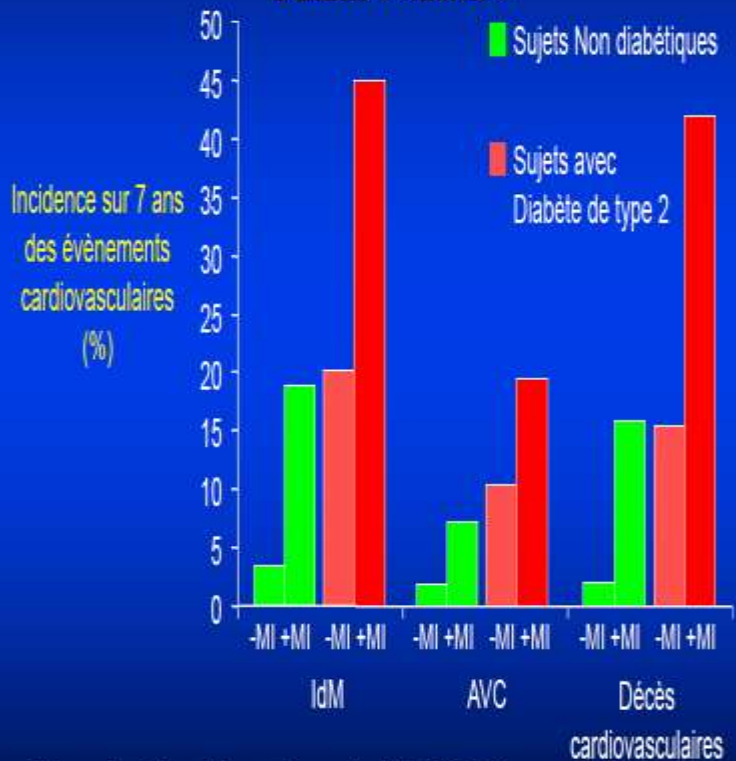
**HTA et diabète = couple infernal**

# Epidémiologie en Algérie

<b>Études</b>	<b>Prévalence HTA chez DT2</b>
<b>SAHA (2004)</b>	<b>71,4 %</b>
<b>Ain-taya (2007)</b>	<b>79,3%</b>

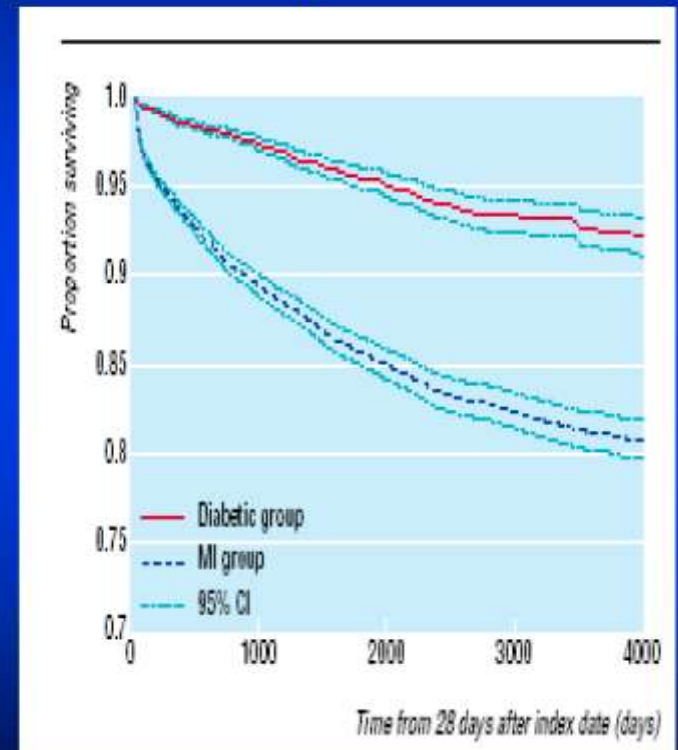
# MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE II

L'Etude « Haffner »



Haffner SM et al. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.

L'Etude « Tayside Scotland »



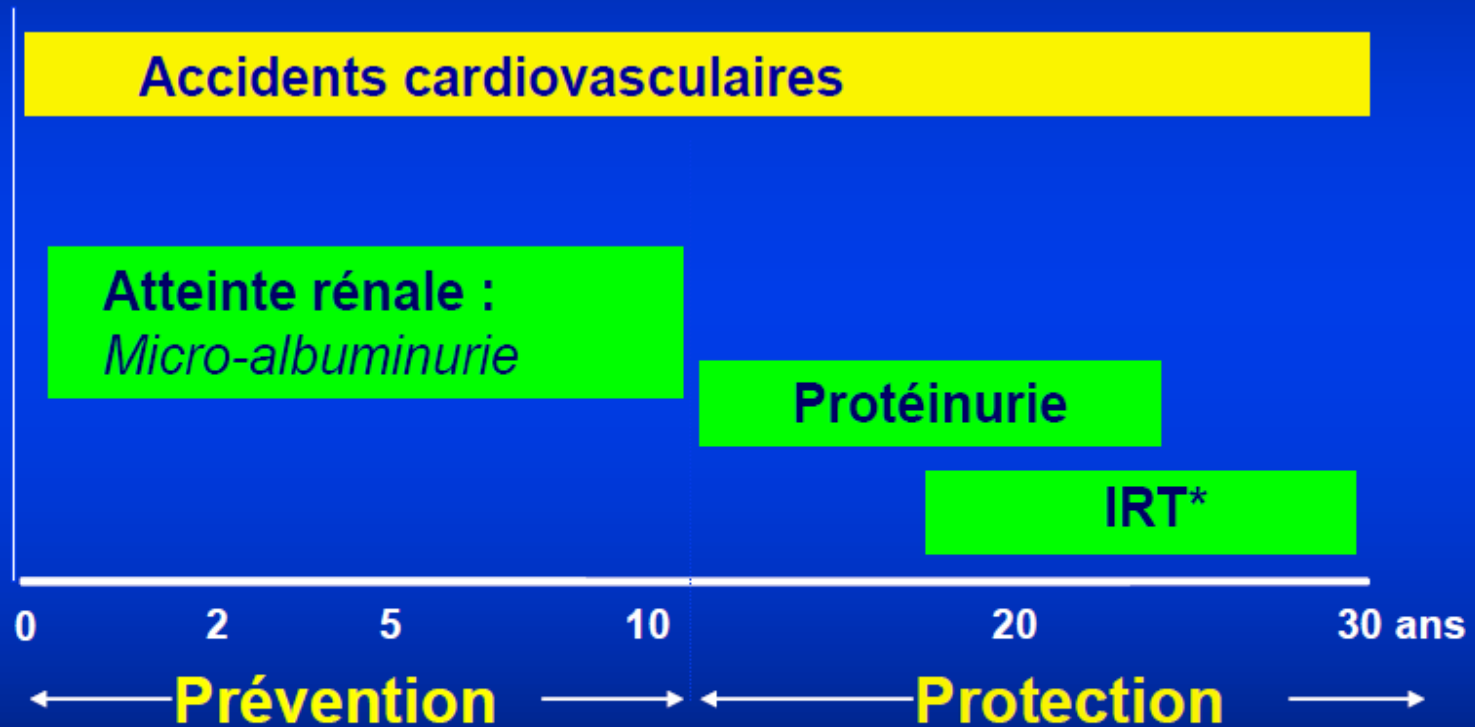
3477 diabétique T2

7411 Infarctus du myocarde

*BMJ* 2002; 324: 939

# Hypertendus diabétiques de type 2 :

Un double risque: **néphropathie** et **risque cardiovasculaire**



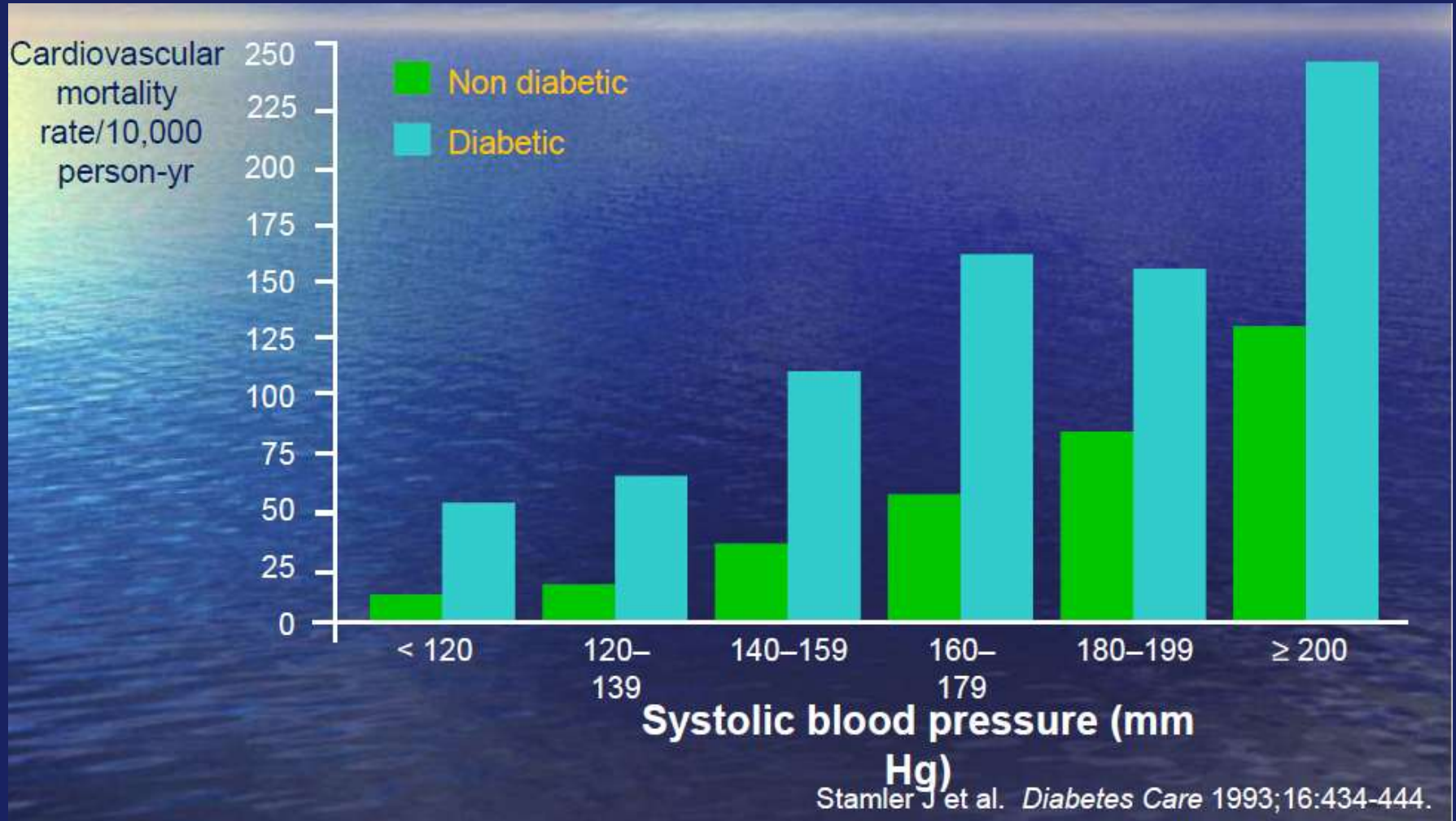
\*IRT: insuffisance rénale terminale

# Spécificités physio-pathologiques de l'HTA chez le diabétique

## « HTA vasculaire » du diabétique

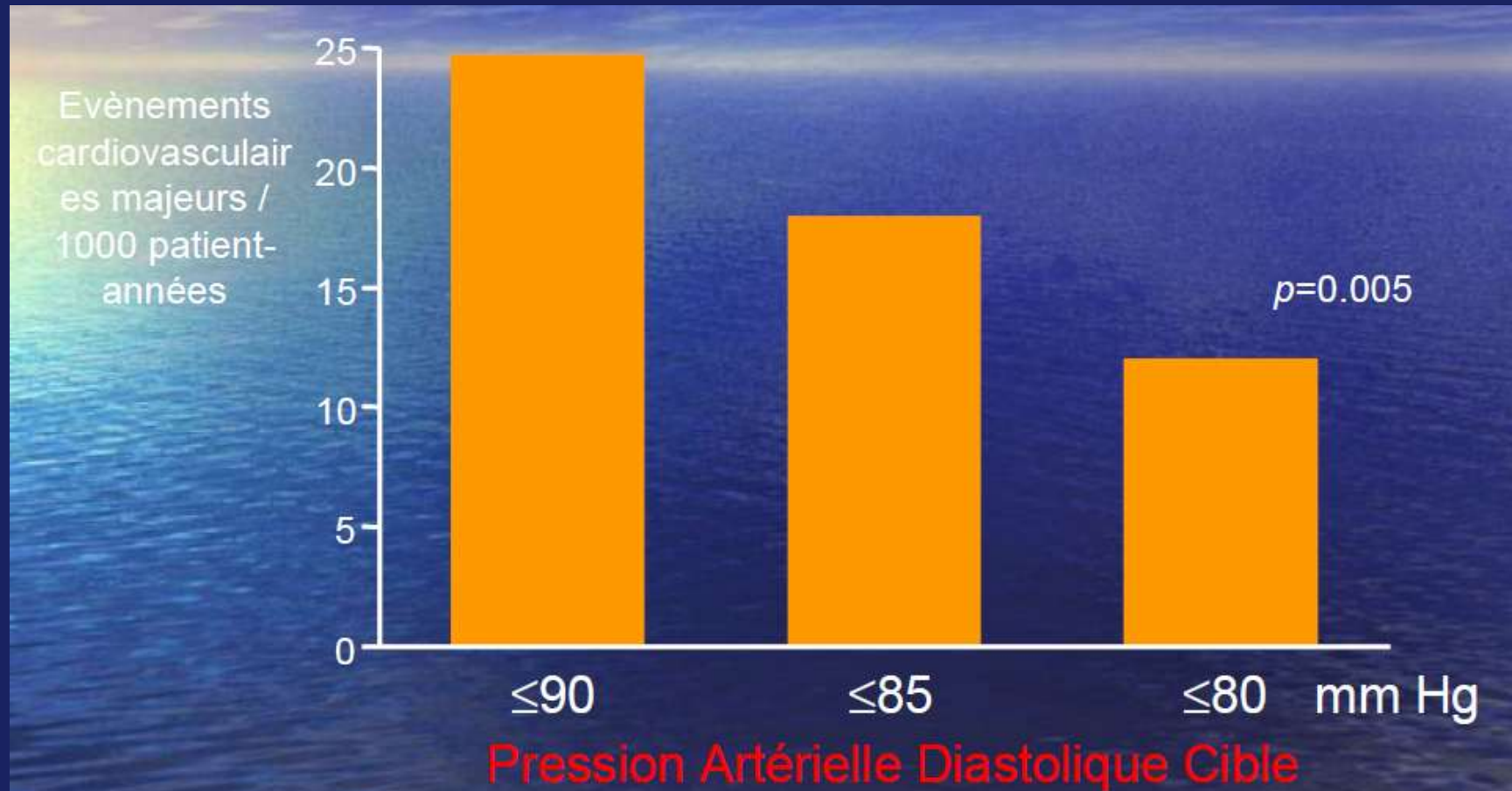
- Augmentation de la réponse vasculaire aux constricteurs
- Dysfonction endothéliale
- Hypertrophie et rigidité vasculaire : **pression pulsée élevée**
- Activation tissulaire du système rénine-angiotensine
- Rétention sodée chronique
- Augmentation de l'activité sympathique
- Augmentation de la variabilité tensionnelle
- Absence de diminution nocturne de la pression artérielle

# Relation entre la PAS et la mortalité cardio-vasculaire dans le D2



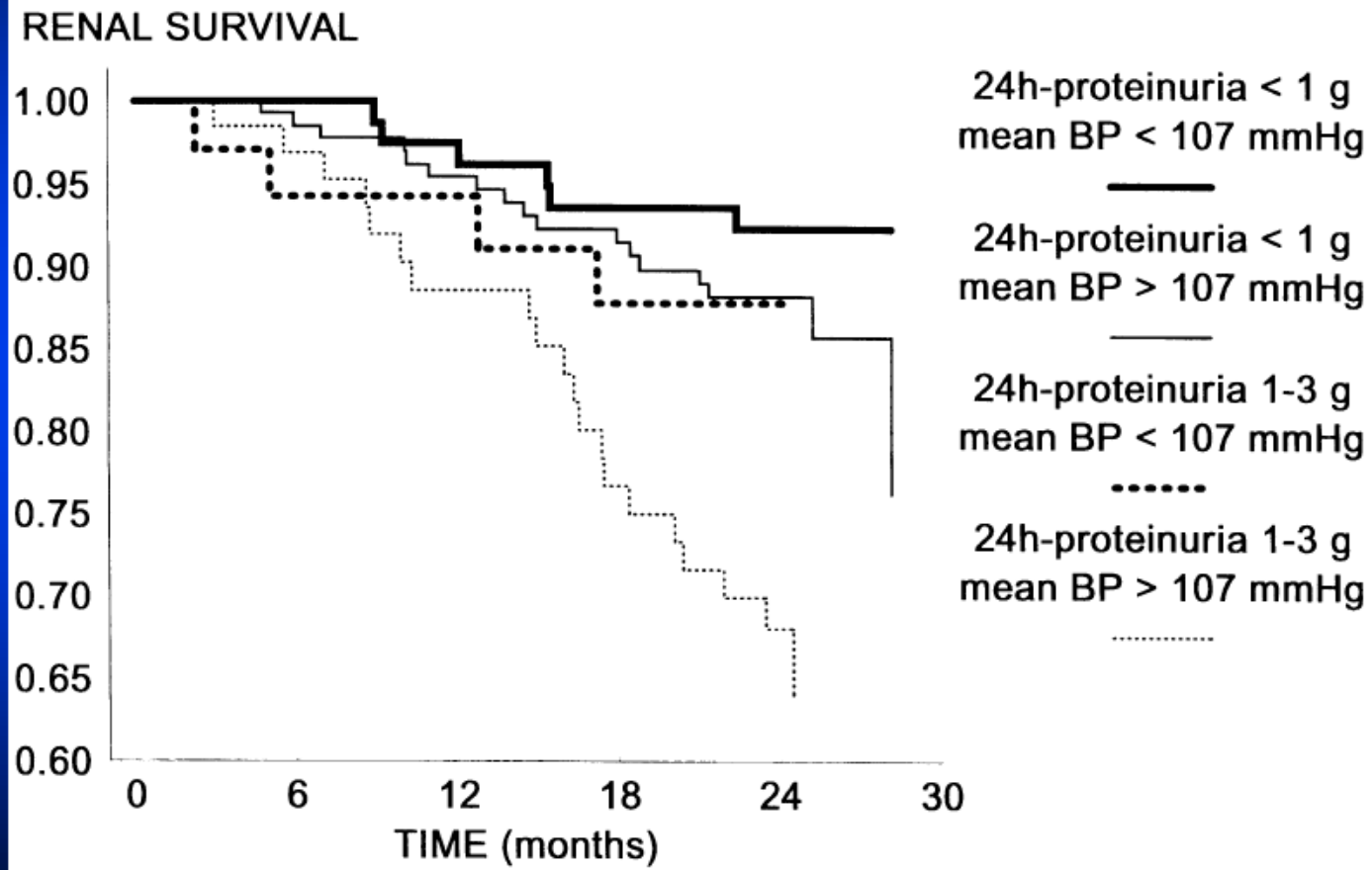


# HOT : Intérêt d'une PAD basse chez les hypertendus diabétiques



Hansson L et al. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.

# HTA et Diabète : Influence de la PA et de la Protéinurie



*Locatelli F., et al. NDT 1996, 11:461-467.*

# Relation HTA- diabète

## UKPDS

### Reduction de 10 mm Hg de pression artérielle

- **11%** Mortalité globale
- **11%** IDM
- **17%** AVC
- **13%** Microangiopathie
- **15%** Insuffisance cardiaque

### Reduction de 1.0% HbA1c:

- **17%** Mortalité globale
- **18%** IDM
- **15%** AVC
- **35%** Evenements CVx
- **18%** Cataracte

# Cardiovascular Risk is influenced by Severity of Hypertension, other Risk Factors, Hypertension-Mediated Organ Damage and Disease

## CV Risk Influenced by:

- Severity of Hypertension
- Other risk factors (SCORE)
- Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD)
- Co-existing disease (CVD, CKD, Diabetes)

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low-risk	Low-risk	Moderate Risk	High-risk
	1 or 2 risk factors	Low-risk	Moderate risk	Moderate – high risk	High-risk
	≥ 3 risk factors	Low – moderate risk	Moderate – high risk	High-risk	High-risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate – high risk	High-risk	High-risk	High – very high-risk
Stage 3 (Established disease)	Established CVD, CKD grade ≥ 4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high-risk	Very high-risk	Very high-risk	Very high-risk

## Recommendations

CV risk assessment with the SCORE system is recommended for hypertensive patients who are not already at high or very high risk due to established CV or renal disease or diabetes or a markedly elevated single risk factor (e.g. cholesterol), or hypertensive LVH.

Class

Level

I

B

# Catégories des risques cardiovasculaires sur dix ans (SCORE) – ESC/ESH 2018

**Table 5** Ten year cardiovascular risk categories (Systematic COronary Risk Evaluation system)

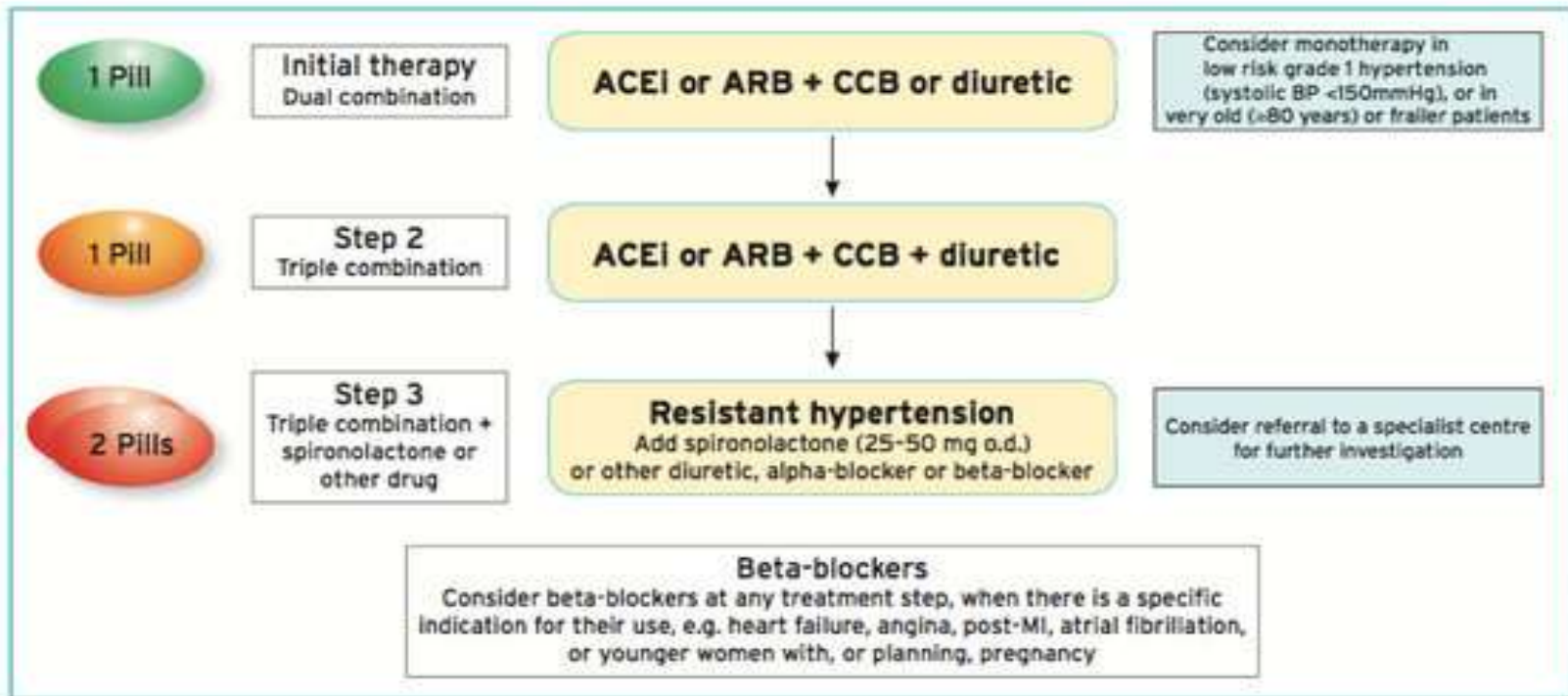
<b>Very high risk</b>	<p>People with any of the following:</p> <p><b>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Clinical CVD</b> includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD</li> <li>● <b>Unequivocal documented CVD on imaging</b> includes significant plaque (i.e. <math>\geq 50\%</math> stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness</li> <li>● <b>Diabetes mellitus with target organ damage</b> (e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia)</li> <li>● <b>Severe CKD</b> (eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>● <b>A calculated 10 year SCORE of <math>\geq 10\%</math></b></li> </ul>
<b>High risk</b>	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Marked elevation of a single risk factor</b>, particularly cholesterol <math>&gt; 8</math> mmol/L (<math>&gt; 310</math> mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP <math>\geq 180/110</math> mmHg)</li> <li>● <b>Most other people with diabetes mellitus</b> (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk)</li> </ul> <p><b>Hypertensive LVH</b></p> <p><b>Moderate CKD</b> (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</p> <p><b>A calculated 10 year SCORE of 5-10%</b></p>
<b>Moderate risk</b>	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>A calculated 10 year SCORE of <math>\geq 1</math> to <math>&lt; 5\%</math></b></li> <li>● <b>Grade 2 hypertension</b></li> <li>● <b>Many middle-aged people belong to this category</b></li> </ul>
<b>Low risk</b>	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>A calculated 10 year SCORE of <math>&lt; 1\%</math></b></li> </ul>

# Les patients à haut risque cardiovasculaire nécessitent une **protection cardiovasculaire** et **rénale** au-delà de la réduction de la pression artérielle

- Même la réduction intensive des chiffres tensionnels peut s'avérer insuffisante pour réduire l'atteinte des organes cibles chez les patients à haut risque vasculaire <sup>1</sup>
- Plus de la moitié des patients DT2 développe une microalbuminurie <sup>2</sup> qui est prédictive de néphropathie manifeste<sup>1</sup>

**Le choix de l'association thérapeutique antihypertensive doit viser une réduction plus puissante des chiffres tensionnels et une protection CV et rénale optimale**

# Stratégie fondamentale des traitement médicamenteux des HTA non compliquées (ESC/ESH 2018)



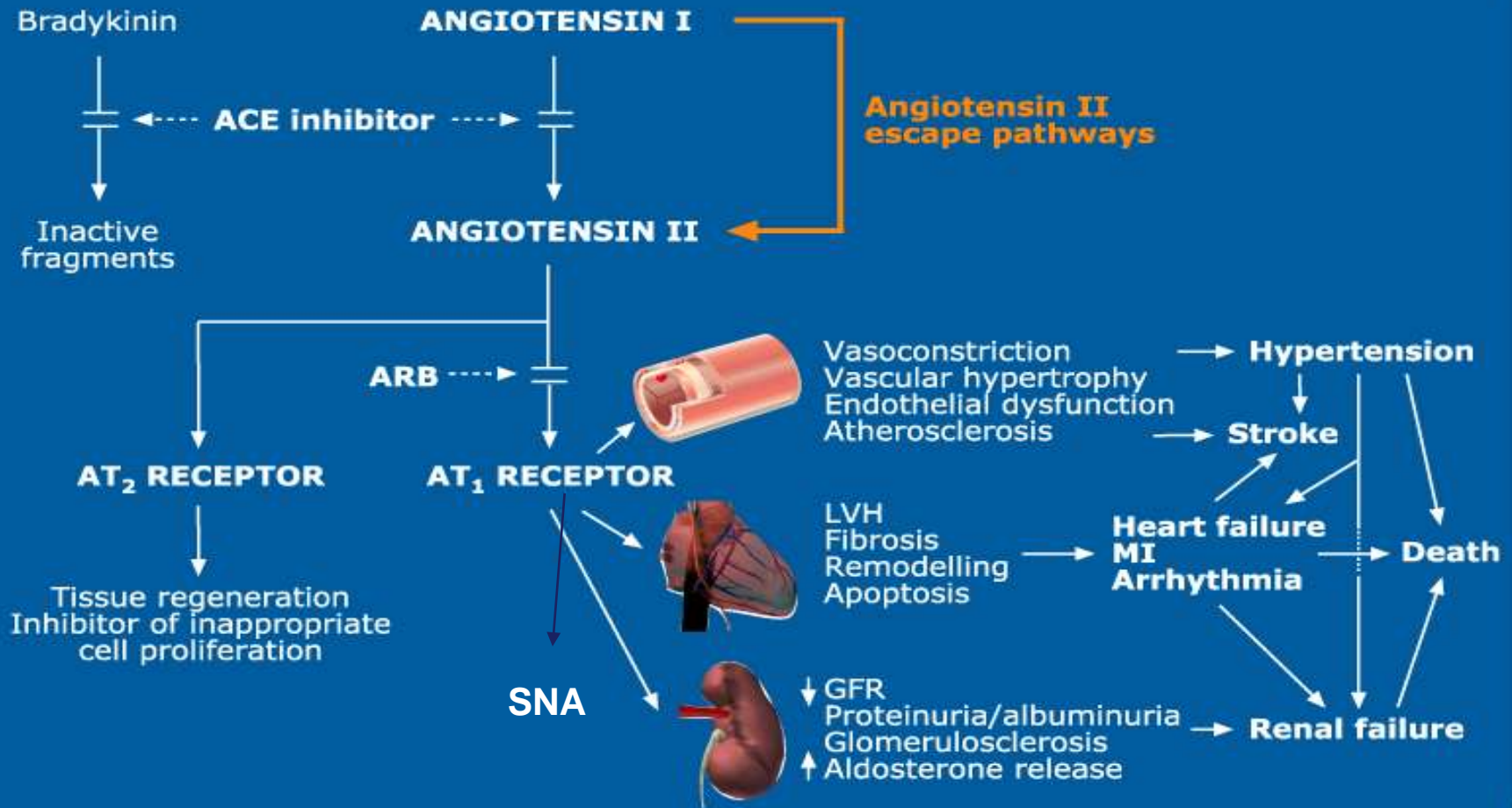
**Figure** Core drug treatment strategy for uncomplicated hypertension. The core algorithm is also appropriate for most patients with HMOD, cerebrovascular disease, diabetes, or PAD. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; HMOD = hypertension-mediated organ damage; MI = myocardial infarction; o.d. = omni die (every day); PAD = peripheral artery disease.

## 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

# Le blocage du SRA agit dans la néphro et la cardioprotection

## Effets au-delà du contrôle tensionnel

### Réduit les atteintes d'organes cibles





**DONNEES CLINIQUES  
D'APROVASC®  
Nouvelle Association Fixe  
IRBESARTAN - AMLODIPINE**

# Combining irbesartan and amlodipine is predicted to confer both renal and cardiovascular protection

## Irbesartan

### IRMA-2

- 300 mg dosage reduced the rate of progression to diabetic nephropathy by 70% (*Prévention*)

### IDNT

- 23% decreased risk of progression of existing diabetic nephropathy vs. Amlodipine (*Protection*)

## Amlodipine

### CAMELOT

- Amlodipine reduced CV events by 31% in normotensive CAD patients

### ALLHAT

- CV protection equivalent to a diuretic

Combined renal and cardiovascular protection

Moreover, they have complementary mechanisms, leading to a synergistic effect on blood pressure

## Irbesartan

Inhibit Ang II binding at AT<sub>1</sub> receptor<sup>1</sup>

Reduce vasoconstriction caused by Ang II binding to the AT<sub>1</sub> receptor<sup>1</sup>

## Amlodipine

Block calcium channels on smooth muscle cells<sup>2</sup>

Reduces Ca<sup>2+</sup>-dependent vasoconstriction<sup>2</sup>

Two different mechanisms to reduce vasoconstriction

Fixed dose combination of amlodipine and ARB have demonstrated greater BP lowering efficacy compared with the constituent monotherapies<sup>3</sup>

1. Drugs 1997 Dec.54 (6);885-902.

2. Drugs 1991 (3):478-505.

3. Neutel JM Curr Med Res Opin.

# APROVASC<sup>®</sup> (Irbesartan + Amlodipine) a été évalué dans deux études pivotales de Phase III

- I-COMBINE

- 10 semaines comparant APROVASC<sup>®</sup> à l'amlodipine en monothérapie<sup>1</sup>

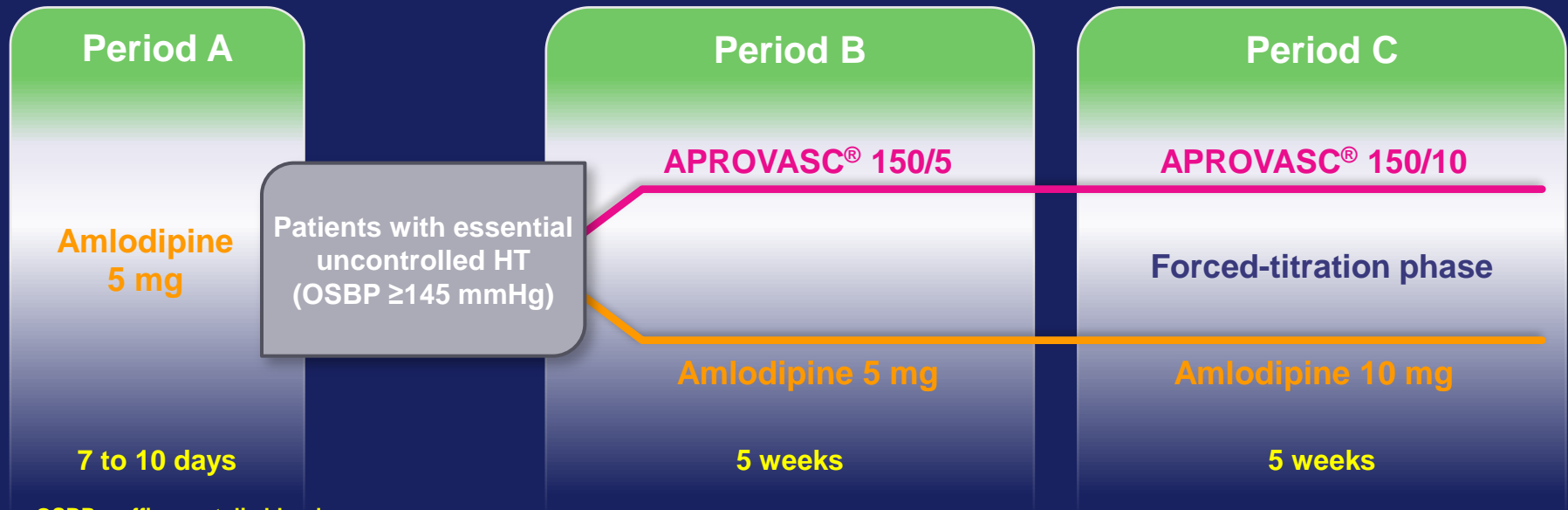
- I-ADD

- 10 semaines comparant APROVASC<sup>®</sup> à l'irbesartan en monothérapie<sup>2</sup>

**2 études de Phase III, prospectives, randomisées, internationales, ouvertes, multicentriques**

1. Bobrie G I-COMBINE Study Investigators. *Clin Ther.* 2012;34(8):1705-19.  
2. Bobrie G I-ADD Study Investigators. *Clin Ther.* 2012;34(8):1720-34.

# I-COMBINE study design



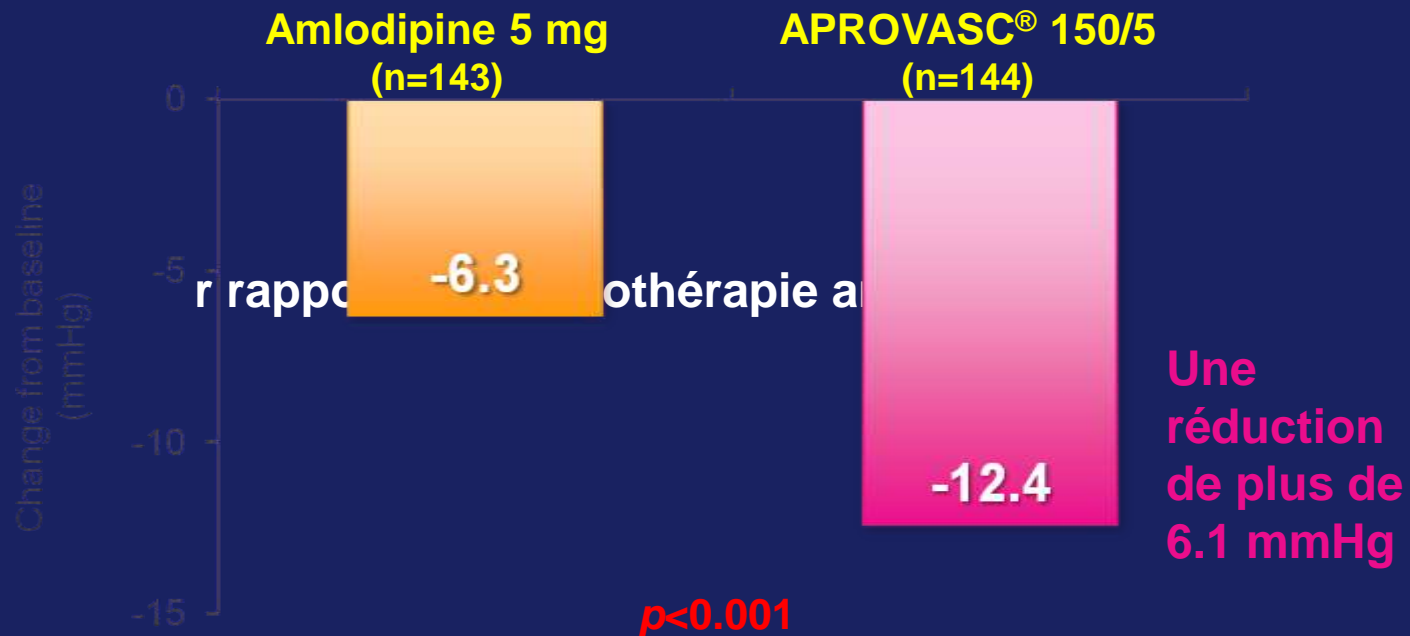
OSBP = office systolic blood pressure

- Key baseline characteristics
  - BP 148.8/85.0 mmHg
  - 15.3% with T2D
  - 6.6% with previous CVD
- Critère principal d'évaluation : baisse de la PAS en ambulatoire après 5 semaines de traitement



# APROVASC® a permis de doubler la baisse des chiffres tensionnels vs amlodipine en monotherapie

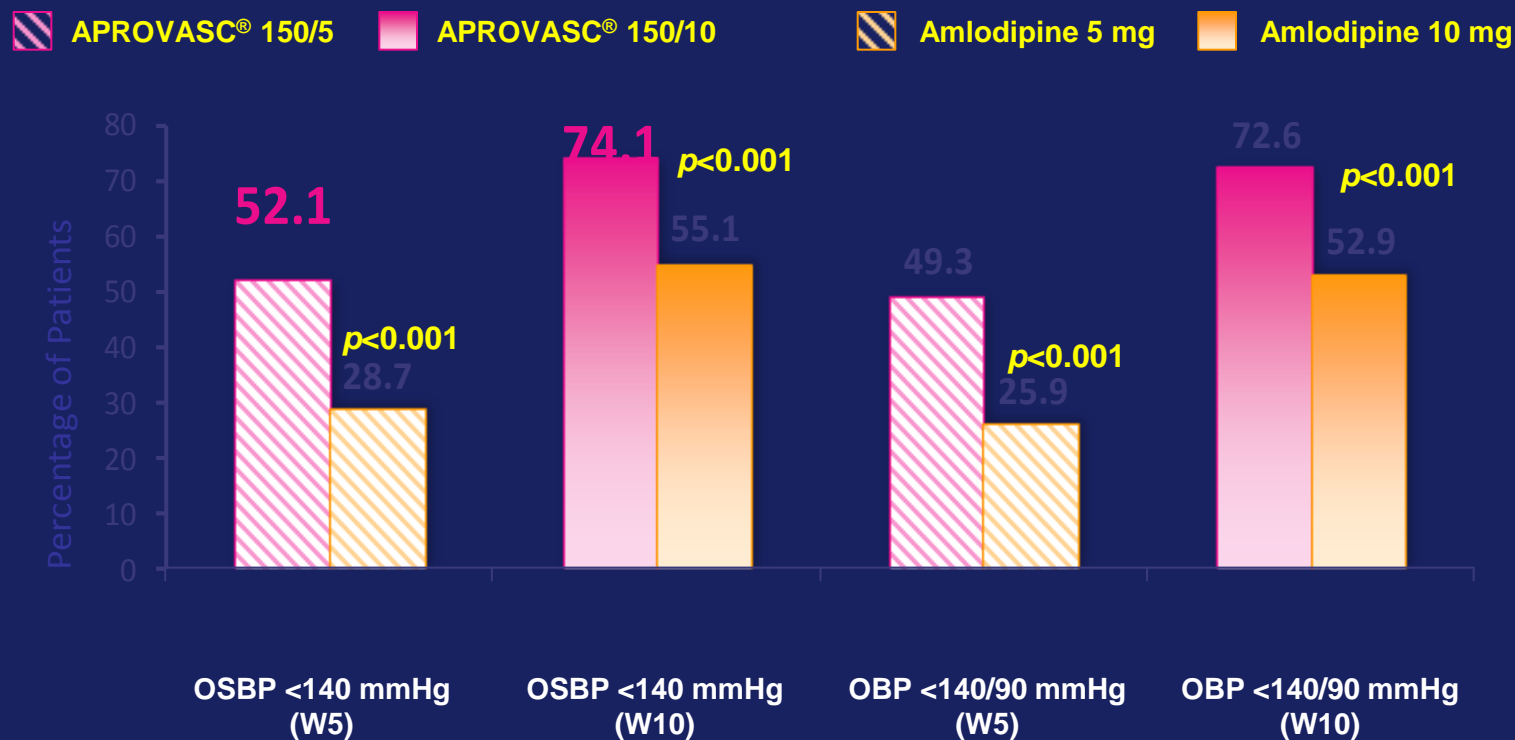
## Change from baseline In SBP after 5 weeks



AproVasc 150/5 permet d'améliorer de + 97 % la réduction de la PAS à 5 semaines de traitement

# Plus de patients atteignent une PAS cible (<140 mmHg) avec APROVASC® vs Amlodipine seule

Percentage of patients at target office blood pressure

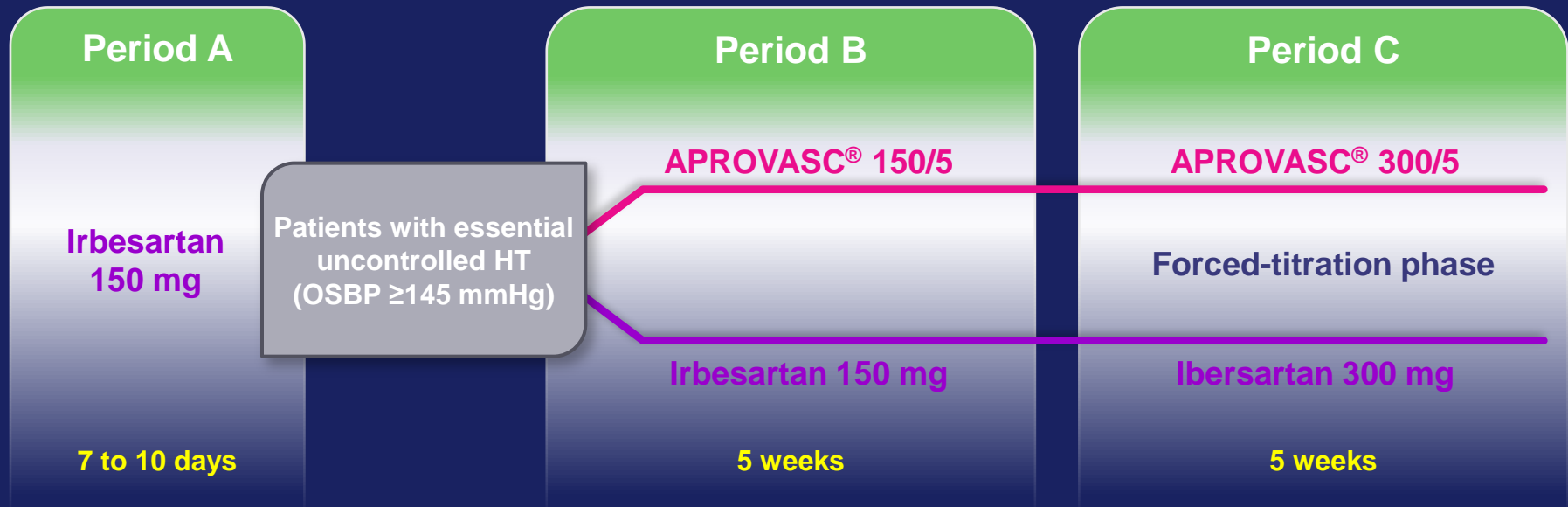


OSBP = office systolic blood pressure

AproVasc 150/5 permet d'améliorer de + 90 % le pourcentage de patients ayant atteint la cible de la PAS et de la PAD au cabinet à 5 semaines de traitement versus Amlodipine

5mg

# I-ADD study design



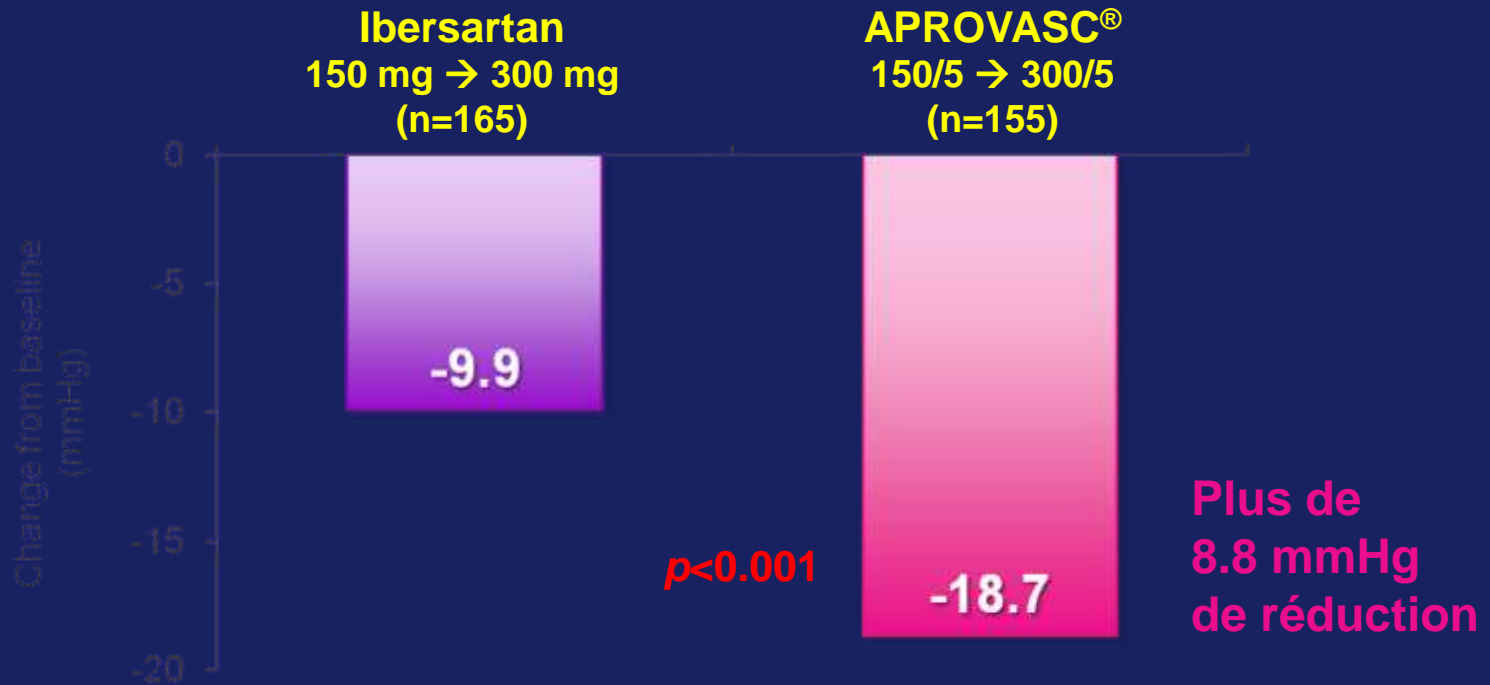
- Key baseline patient characteristics:
  - BP 151.5/86.3 mmHg
  - 20.3% with T2D
  - 5.9% with previous CVD
- **Critère principal d'évaluation : baisse de la PAS en ambulatoire après 5 semaines de traitement**  
OSBP = office systolic blood pressure





# APROVASC<sup>®</sup> a presque doublé la baisse des chiffres tensionnels vs irbesartan en monotherapie

Change from baseline In SBP after 10 weeks

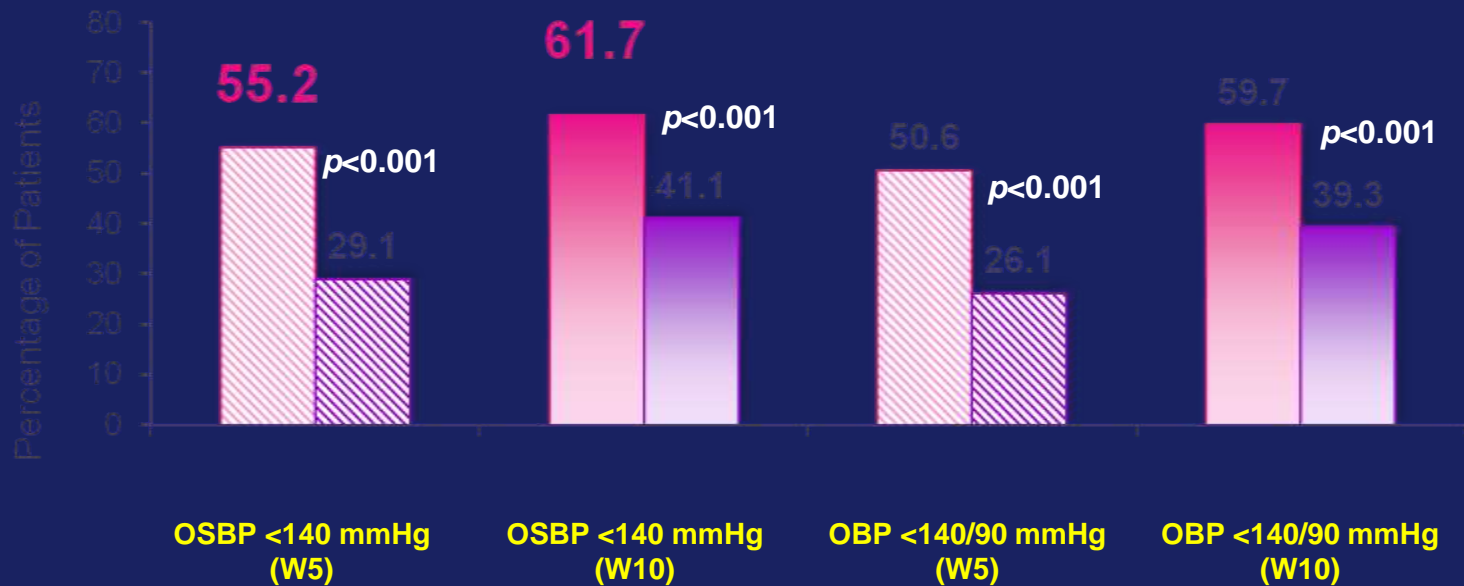


ProVasc 300/5 permet d'améliorer de + 88 % la réduction de la PAS à 10 semaines versus Irbesartan 300 mg

# Plus de patients atteignent une PAS cible (<140 mmHg) avec APROVASC® vs irbesartan seule

## Percentage of patients at target office blood pressure

▨ APROVASC® 150/5   
 ■ APROVASC® 300/5   
 ▨ Ibersartan 150 mg   
 ■ Ibersartan 300 mg



OSBP = office systolic blood pressure

**AproVasc 150/5 permet d'améliorer de + 94 % le pourcentage de patients ayant atteint la cible de la PAS et de la PAD au cabinet à 5 semaines de traitement versus Irbesartan 150 mg**

# Jusqu'à quel niveau tensionnel abaisser la pression artérielle chez le diabétique?

## Recommandations pour la PA cible

	PA mmHg
OMS (1999)	< 130/85
ANAES (2000)	< 140/80
ADA (2002)	< 130/80

**ESC/ESH 2018**

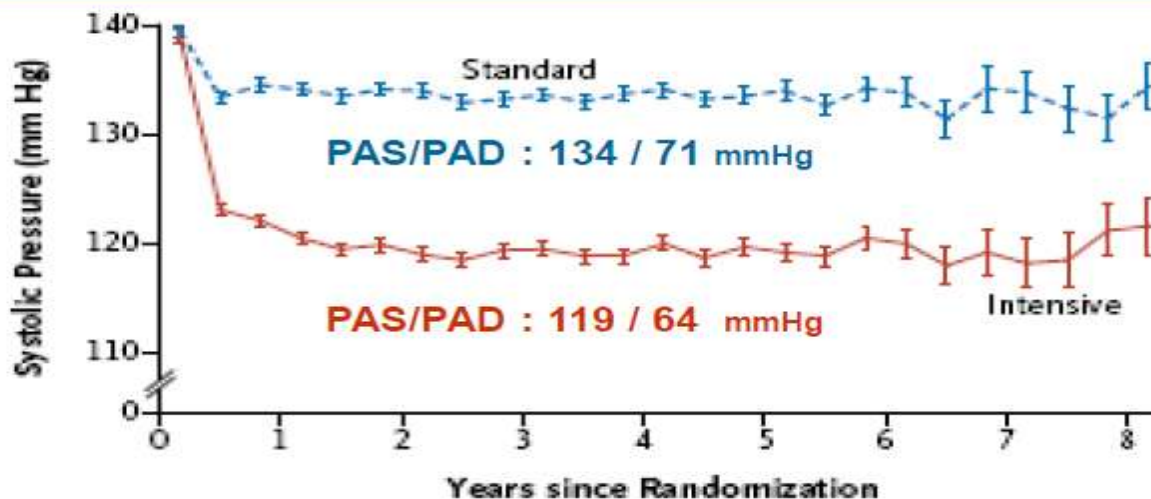
**< 120-130/ 70-79**

WHO 1999. Journal of Hypertension 1999 ; 17 : 151-183.

ANAES mars 2000.

American Diabetes Association. Diabetes Care 2002 ; 25 (suppl 1) : S71-S73.

# Etude ACCORD-HTA: Le contrôle tensionnel < 130/80 mmHg ?



**CIBLE**  
PA < 120/80 mmHg

### 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

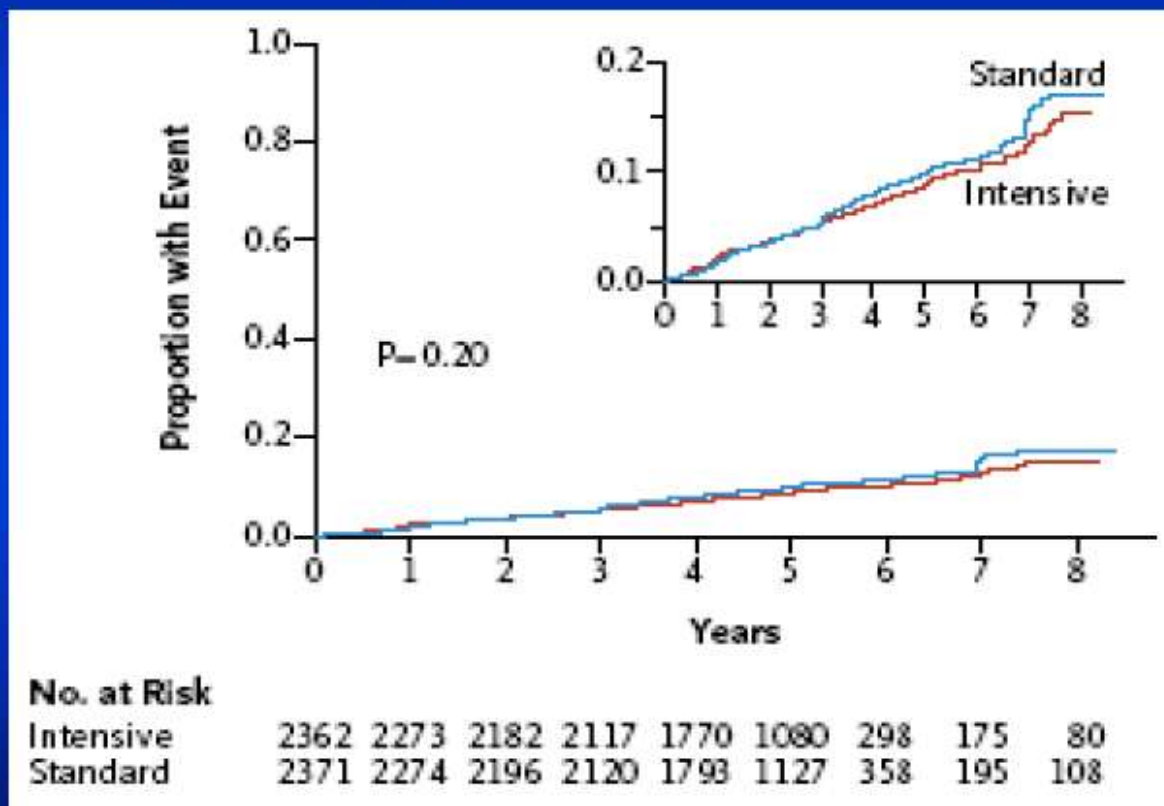
N Engl J Med. 2010;29;362:1575-85.

les résultats d'ACCORD HTA ont une nouvelle fois montré que le plus ne fait pas forcément mieux chez le patient diabétique.

# ETUDE ACCORD HTA

Critère Primaire: IDM et AVC non mortels, décès CV

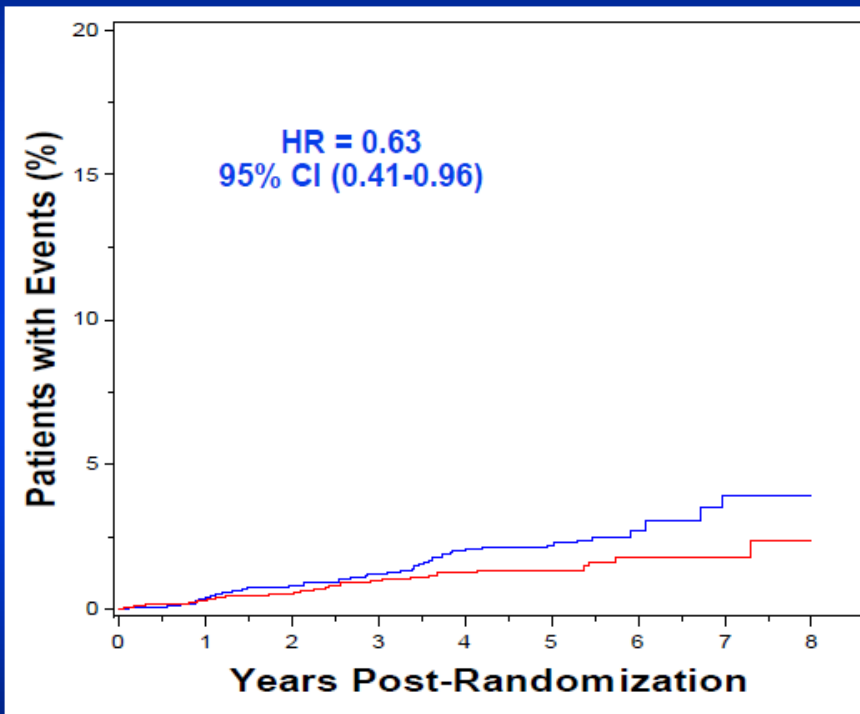
0.88 (0.73-1.06); p=0.20



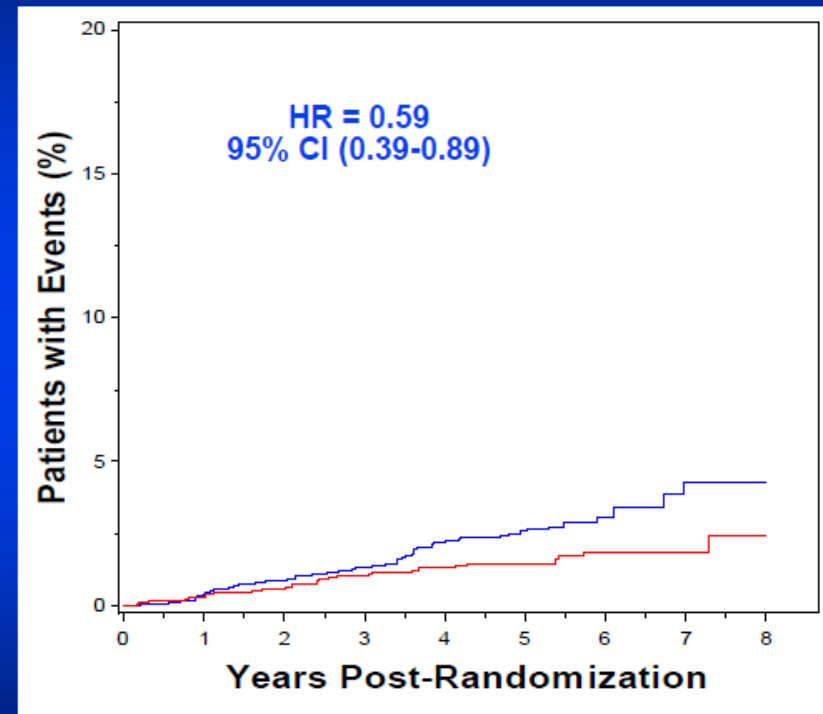
# ETUDE ACCORD HTA

## Critères Secondaires

### Nonfatal Stroke



### Total Stroke



■ Intensive ■ Standard

# Jusqu'à quel niveau tensionnel abaisser la pression artérielle chez le diabétique?

**Treatment strategies in people with diabetes**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Antihypertensive drug treatment is recommended for people with diabetes when office BP is $\geq 140/90$ mmHg. <sup>1,2,26,235,482</sup>	I	A
In people with diabetes receiving BP-lowering drugs it is recommended:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>To target SBP to 130 mmHg and <math>&lt; 130</math> mmHg if tolerated, but not <math>&lt; 120</math> mmHg.<sup>1,31,235</sup></li> </ul>	I	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>In older people (aged <math>\geq 65</math> years aged), to target to an SBP range of 130–139 mmHg.<sup>1,205,235</sup></li> </ul>	I	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>To target the DBP to <math>&lt; 80</math> mmHg, but not <math>&lt; 70</math> mmHg.</li> </ul>	I	C
It is recommended to initiate treatment with a combination of a RAS blocker with a CCB or thiazide/thiazide-like diuretic. <sup>c</sup> <sup>1,175,205</sup>	I	A
Simultaneous administration of two RAS blockers, e.g. an ACE inhibitor and ARB, is not indicated. <sup>291,298,299</sup>	III	A

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; DBP = diastolic blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>When eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, avoid thiazide/thiazide-like diuretics and consider using a loop diuretic when a diuretic is required.

©ESC/ESH 2018

**2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension**

# Quelle classe thérapeutique proposer à certains patients diabétiques?

1) **Chez le protéinurique:** IEC ou ARA 2 (IDNT, RENAAL)  
associé à un diurétique

2) **Un bêtabloquant**, associé à un diurétique ou à un autre médicament des autres grandes classes, est une alternative lorsqu'il existe une indication spécifique:

- cardiopathie ischémique,
- dysfonction ventriculaire gauche, → IA
- contrôle de la fréquence en cas de FA



# Contrôle glycémique

- **Objectif :**

- $\text{HbA1c} \leq 7\%$

- **MOYENS:**

- RHD

- Antidiabétiques : Biguanides (UKPDS), Sulfamides, Glitazones (PROACTIV), Glinides, Insuline

# Dyslipidémie

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In patients with T2DM at very-high risk <sup>c</sup> , an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) is recommended. <sup>34,418,432</sup>	I	A
In patients with T2DM at high risk, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of $< 1.8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL) is recommended. <sup>418</sup>	I	A
Statins are recommended in patients with T1DM who are at high or very-high risk. <sup>c 427</sup>	I	A
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered. <sup>33,299</sup>	IIa	B
Statin therapy is not recommended in premenopausal patients with diabetes who are considering pregnancy or are not using adequate contraception.	III	C

**2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk**

## L'HTA DES PATIENTS AVEC SYNDROME METABOLIQUE (SM) - LA PREVENTION DU DIABETE -

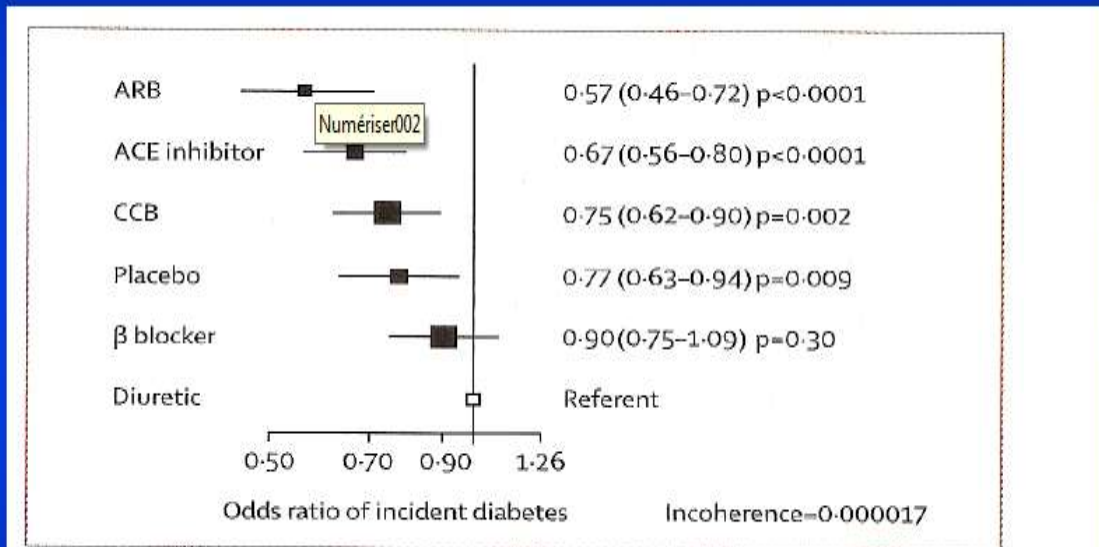
- Les patients avec SM ont une prévalence plus importante de la microalbuminurie, de l'HVG et d'excès de rigidité artérielle  
→ Le RCV est plus élevé et le risque de devenir diabétique accru.
- Chez ces patients avec SM, le diagnostic doit être associé à la recherche d'une atteinte des organes cibles, et l'automesure et la MAPA doivent être effectuées.
- Le traitement comprendra des mesures hygiéno-diététiques "intensifiées".

# L'HTA DES PATIENTS AVEC SYNDROME METABOLIQUE (SM) - LA PREVENTION DU DIABETE -

## The effect of different classes of antihypertensive drugs on incident diabetes mellitus

### INCIDENCE DU DIABETE DANS LES ESSAIS CLINIQUES DES ANTIHYPERTENSEURS

22 études  
143153 patients  
ARAI < IEC < IC

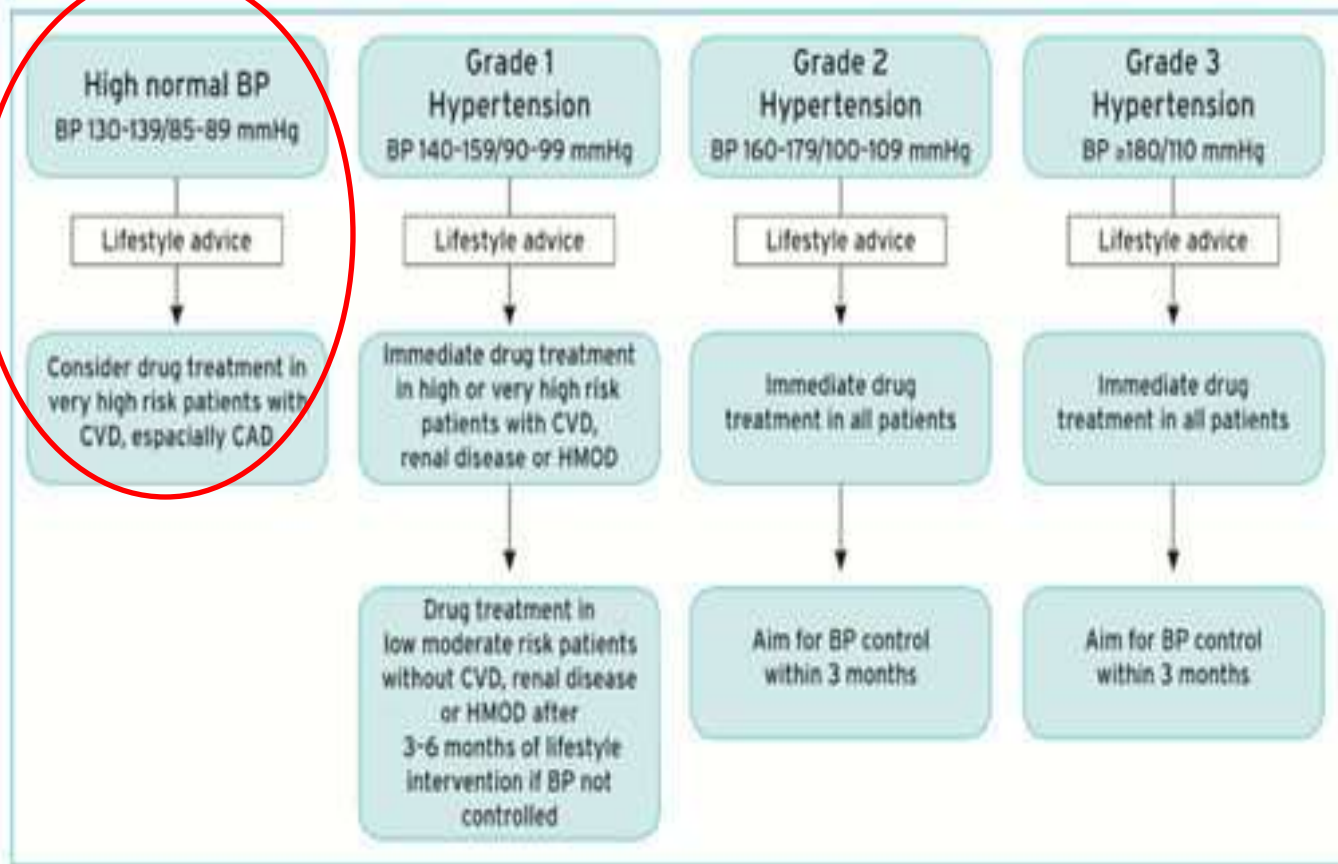


**Figure 3: Results of network meta-analysis of 22 clinical trials**

Trials included 143 153 patients. Initial diuretic used as referent agent (open box at odds ratio=1.00). Size of squares (representing the point estimate for each class of antihypertensive drugs) is proportional to number of patients who developed incident diabetes. Horizontal lines indicate 95% CI. Odds ratios to the left of the vertical line at unity denote a protective effect (compared with initial diuretic). Individual pair-wise comparisons between diuretic vs β blocker (p=0.30), placebo vs CCB (0.72), ACE inhibitor vs ARB (0.16) did not achieve significance (p<0.05).

## L'HTA DES PATIENTS AVEC SYNDROME METABOLIQUE (SM) - LA PREVENTION DU DIABETE -

- Le choix de l'AH s'oriente vers des médications dépourvues d'effets métaboliques défavorables, voire des AH dont **l'effet métabolique est supposé favorable**.
- Le choix préférentiel est un inhibiteur du SRA et, si nécessaire, associé à un ICa ou à une faible dose de thiazidique.
- Chez les patients avec SM et PA "normale haute" (entre 130-139/85-89 mmHg), pas de recommandation formelle mais arguments pour utiliser une médication susceptible de retarder l'incidence de l'HTA.



© ESC/ESH 2018

**Figure** Initiation of blood pressure-lowering treatment (lifestyle changes and medication) at different initial office blood pressure levels. BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CVD = cardiovascular disease; HMOD = hypertension-mediated organ damage.

# 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

## *Take Home Messages*

- L'HTA augmente considérablement le risque de complications micro et macro-vasculaires du diabétique
- Le traitement de l'HTA 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 < **120-130/ 70-79 (ESC/ESH 2018)**

## *Take Home Messages*

- Les IEC et les ARA II occupent une place privilégiée dans la néphroprotection mais pour atteindre l'objectif tensionnel, les diurétiques thiazidiques, et les ICa sont également éligibles avec une nécessité de combinaison d'antihypertenseurs.
- L'observance thérapeutique demeure un problème majeur au long cours= **L'observance thérapeutique et le rôle clé des acteurs de santé Guidelines ESC/ESH 2018**





## **La thérapie** **3 nouveautés**

**1-Bithérapie en première étape du traitement.**

**2- Nouveau choix des associations thérapeutiques.**

**3- Associations thérapeutiques fixes afin  
d'améliorer l'observance du traitement**

*Merci de votre attention*

*Empowering Life*

SANOFI

*Empowering Life*