

Quoi de neuf dans l'HTA pour la néphroprotection



Vincent Esnault
Néphrologie, CHU Nice



Blocage du SRAA

Qui peut le plus,
peut le moins !



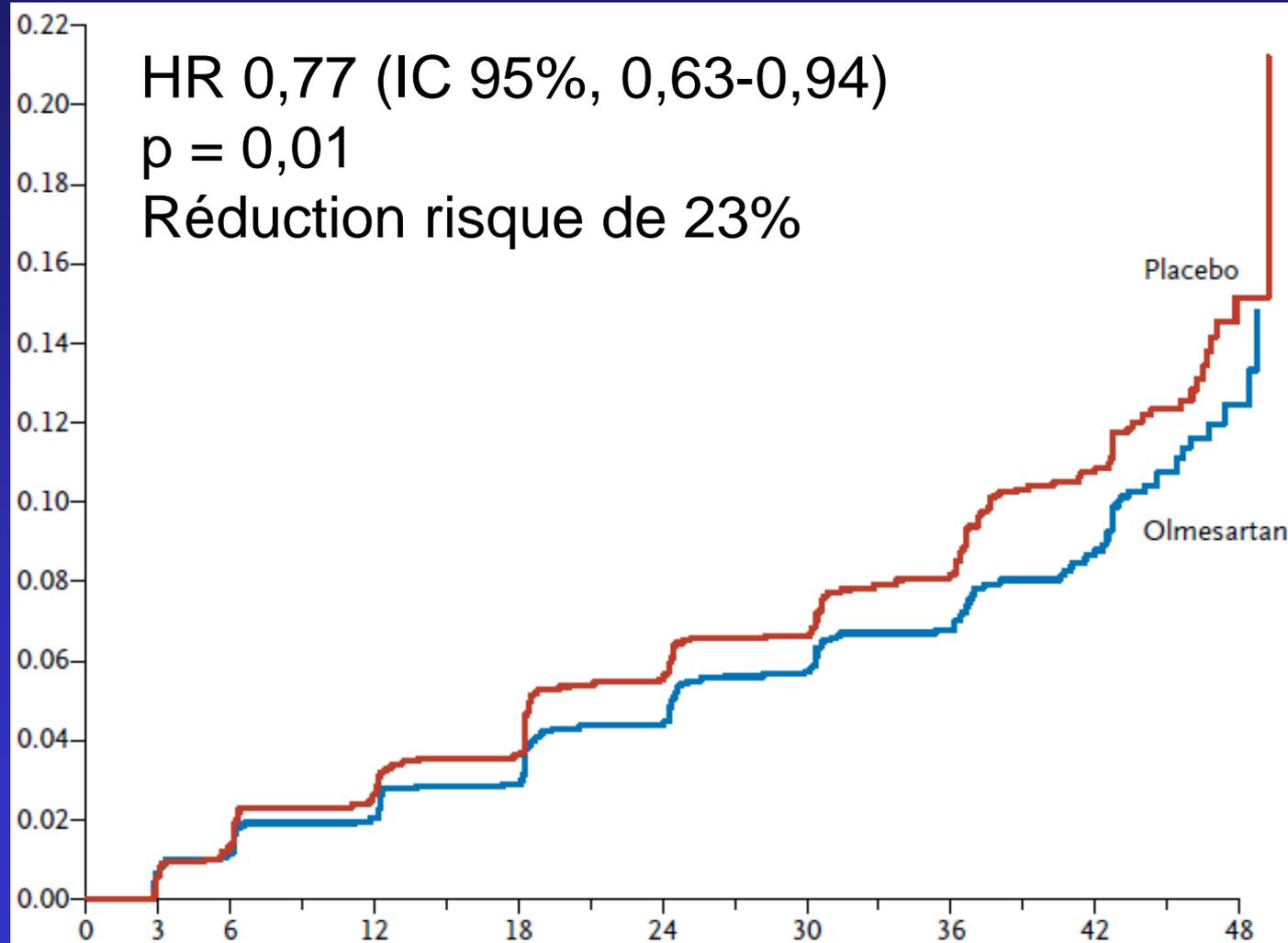
Vincent Esnault
Néphrologie, CHU Nice



Diabète de type 2 normoalbuminurie

Bénéfice/risque d'un ARA2 ???

% de
microalbuminurie

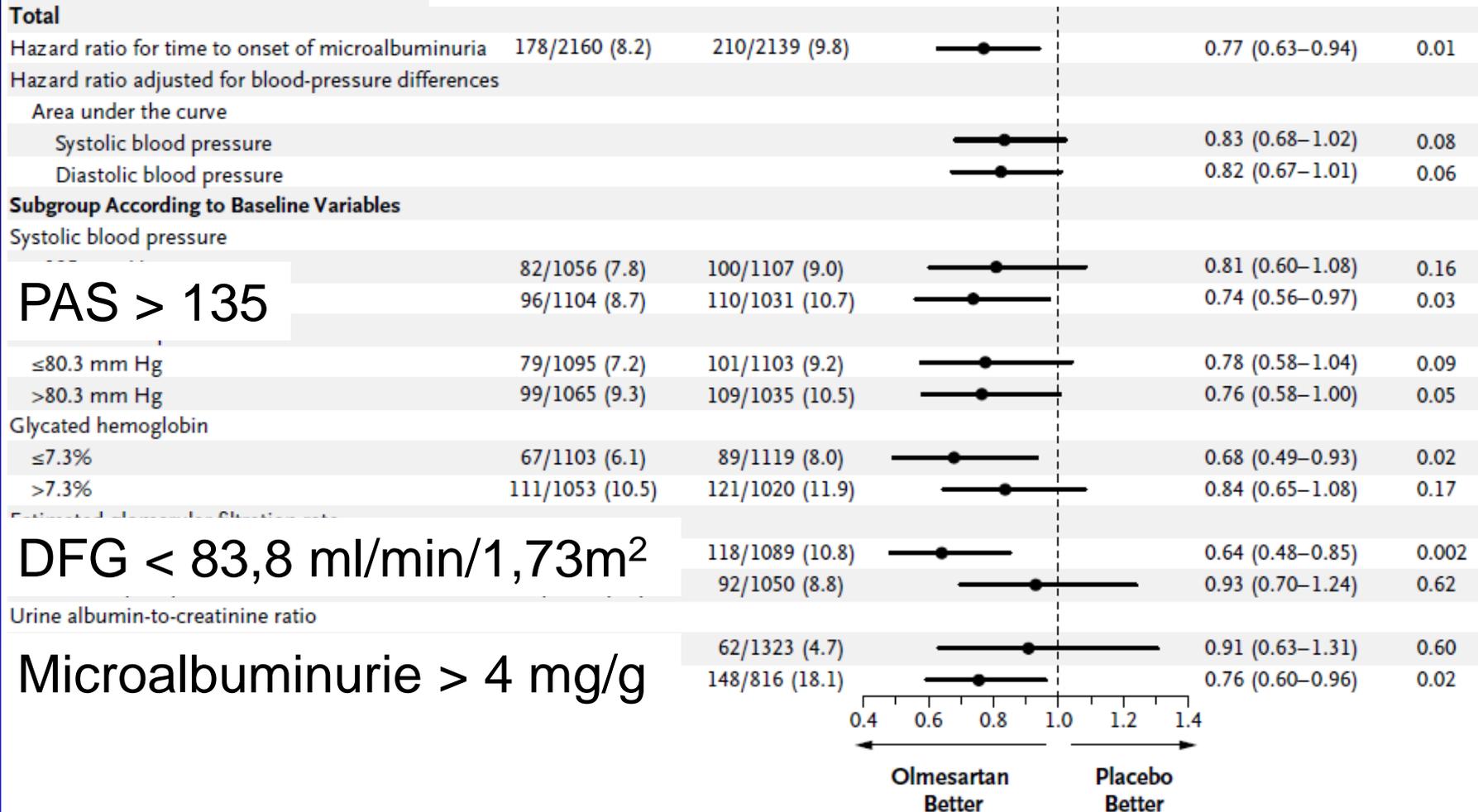


Haller. ROADMAP. NEJM 2011,364,907-17

Diabète de type 2 normoalbuminurie

Bénéfice/risque d'un ARA2 ???

olmesartan placebo IC 95% microalbuminurie



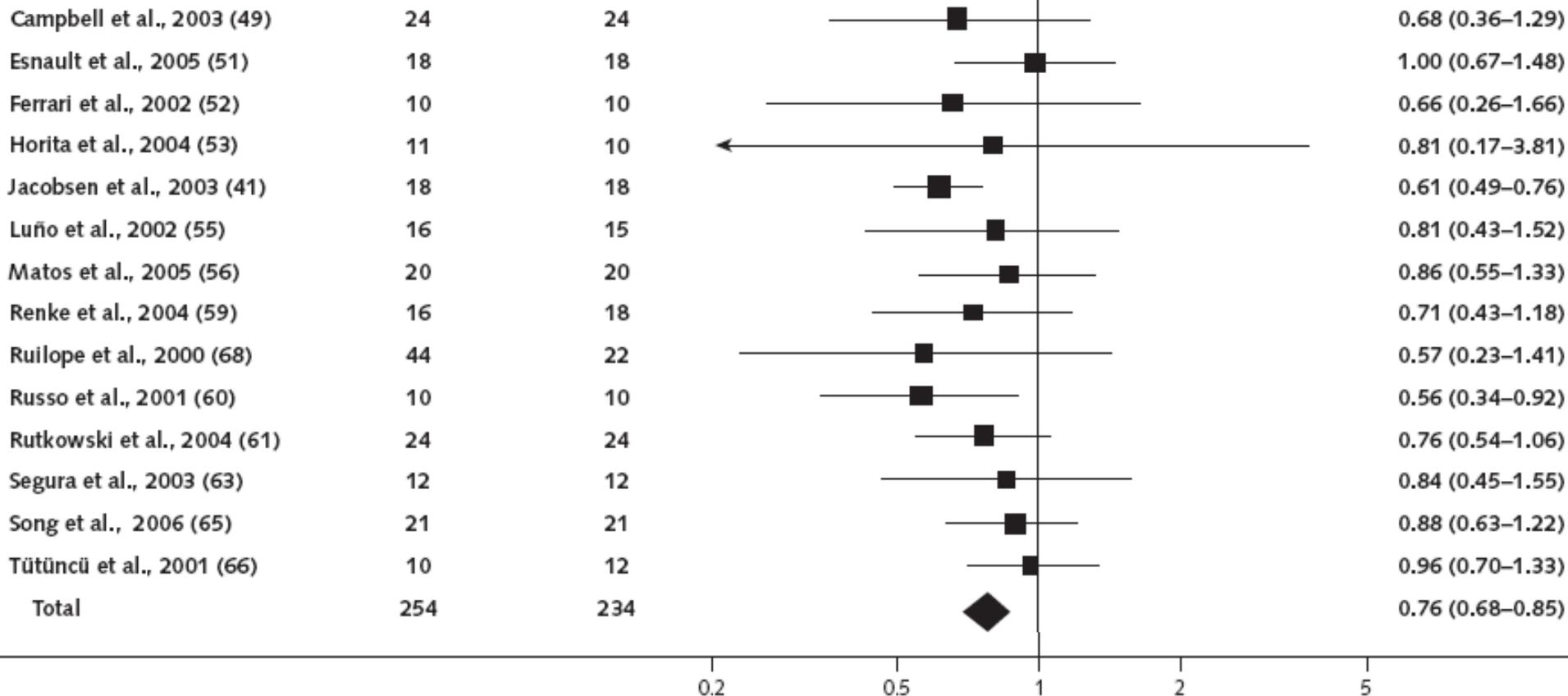
Diabète de type 2 normoalbuminurie

Bénéfice/risque d'un ARA2 ???

	Olmesartan	placebo	RR
Mort CV	15	3	4,94 (1,43-17,06)
Mort subite	7	1	
IDM mortel	5	0	

IEC+ARA2 : effet sur la protéinurie

Versus ARA2



Association IEC-ARA2 - ONTARGET

	RR (95% CI), telmisartan vs ramipril	RR (95% CI), combinaison vs ramipril
Mort CV /IDM/ AVC/ hospitalisation insuff cardiaque	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
IDM	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
AVC	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
Hospit insuff card	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
Mort CV	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Mort toute cause	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)
Insuffisance rénale	1.04 (0.96–1.14)	1.33 (1.22–1.44)

Association IEC-ARA2 - ONTARGETTréna

	Ramipril	Telmisartan	R+T	p (R+T vs R)
eDFG	73,7	73,6	73,4	
Décès,IRT Créatx2	1150	1147	1233	0,037
IRT,créatx2	174	189	212	0,038
Dialyse	48	51	63 +15	0,133
Dialyse aiguë	13	20	28 +15	0,020
Dialyse chronique	33	31	34	0,854

Mann. Lancet 2008, 372,547-53

Association IEC-ARA2 - ONTARGETTréna1

Analyse des événements rénaux IEC+ARA2 vs IEC :

25 620 patients

Suivi médian 56 mois

119 560 patients x années

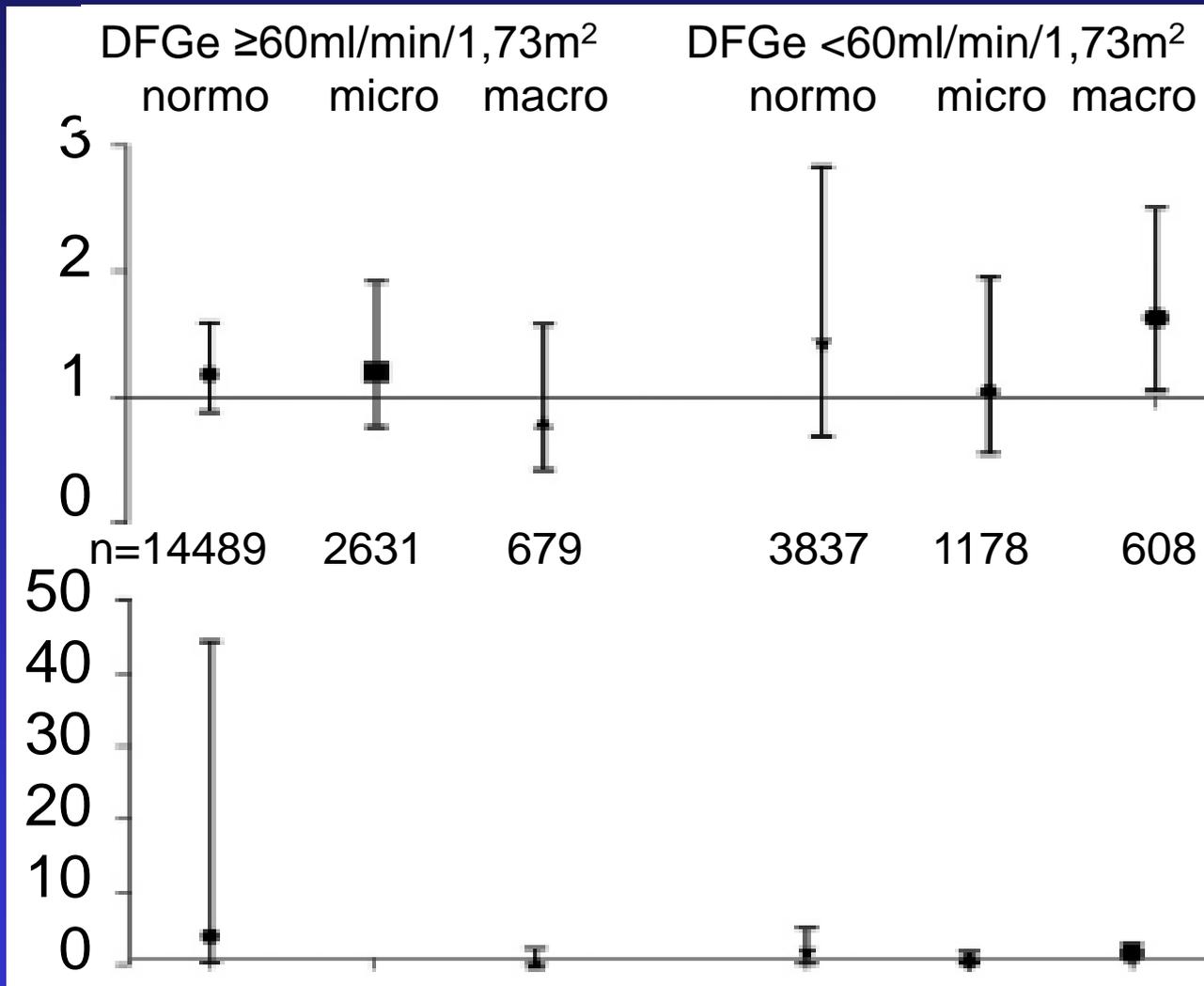
IEC+ARA2 < IEC

→ 15 IRA de plus post-diarrhée ou fièvre

→ 23 doublement de créatininémie de plus

Double blocage IEC-ARA2 / IEC

RR
IRT
ou
créatx2

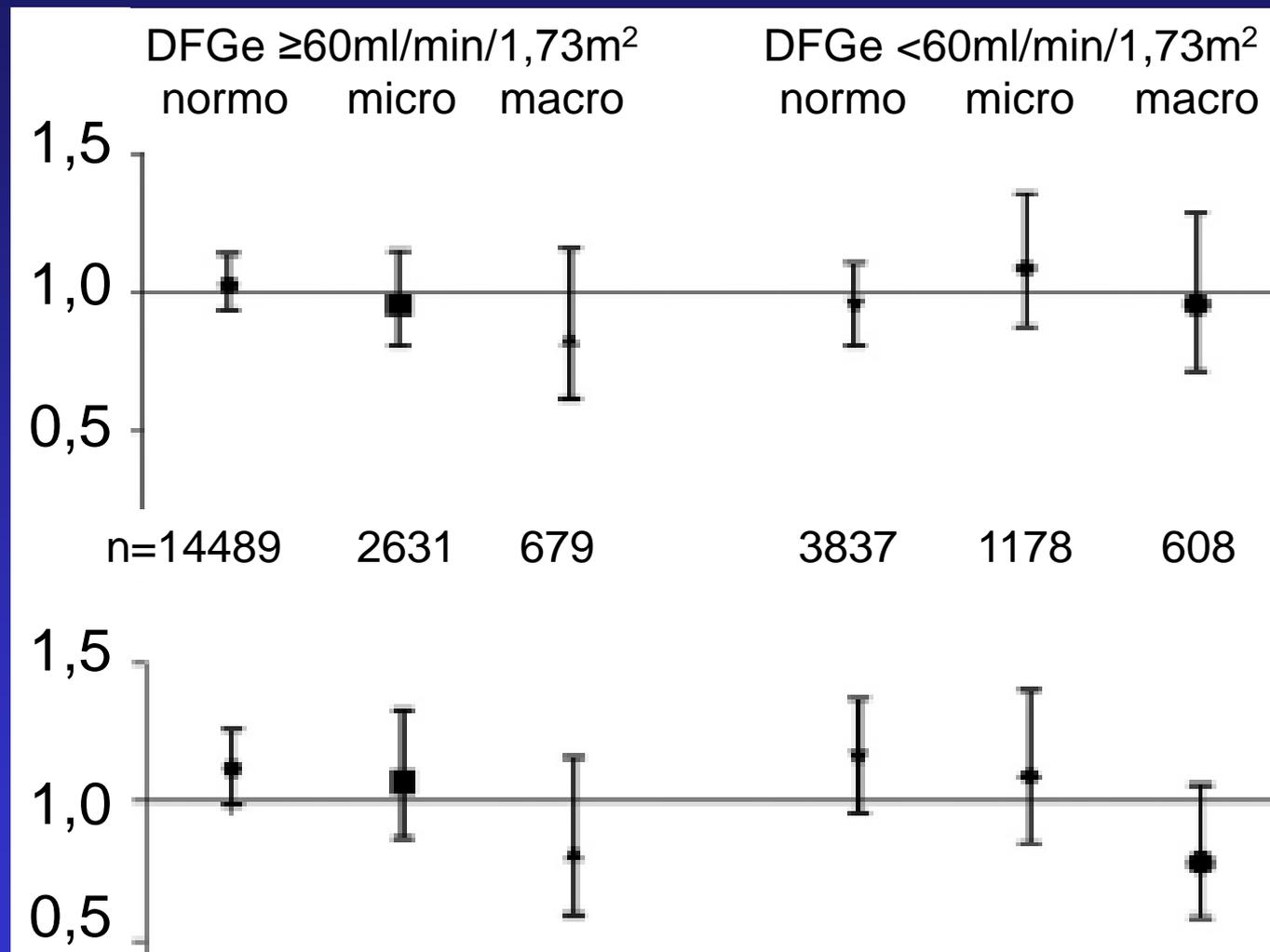


Double blocage IEC-ARA2

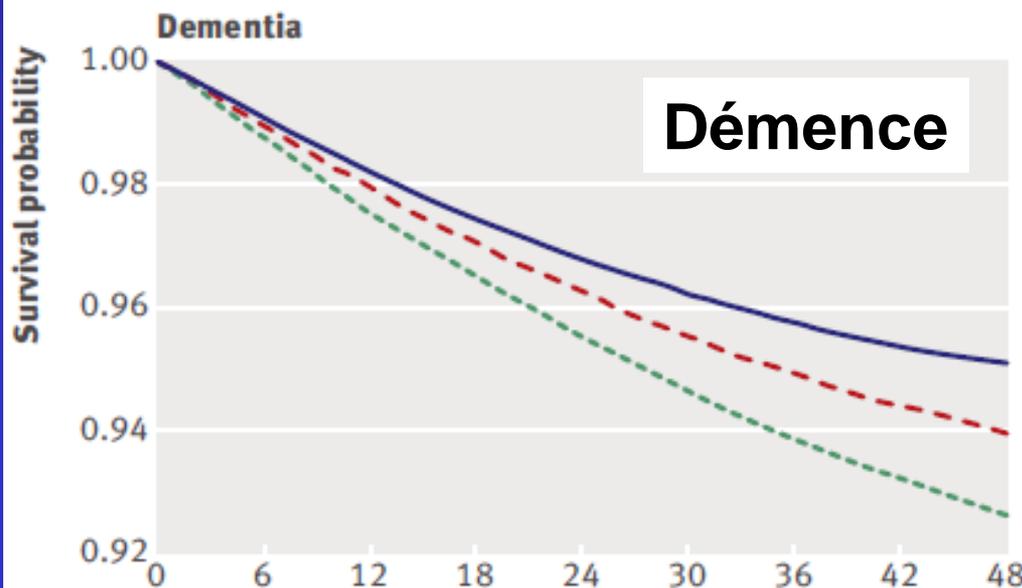
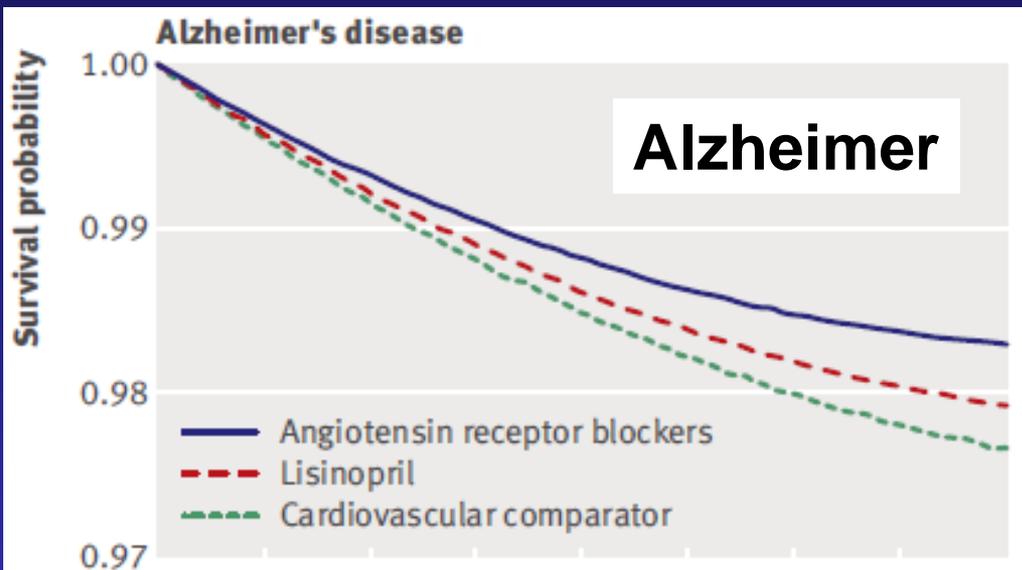
RR

Mort CV
IDM, AVC

Hal insuf card



Démence : ARA2 > IEC > autres



810 491 hommes
US Vétérans
> 65 ans
ATCD CV
Suivi 4 ans

ARA2
IEC
Autres

ARA2
IEC
Autres

ALTITUDE : IEC/ARA2 + Aliskiren

8600 diabétiques type 2
DFG > 30 + protéinurie
DFG 30-60 + microalbU ou ATCD CV

→ double créat
dialyse, transplant
évènements CV

Randomisation

Aliskiren
150 mg

Aliskiren 300 mg

Placebo

Traitement conventionnel (IEC ou ARA2 mais pas les 2)

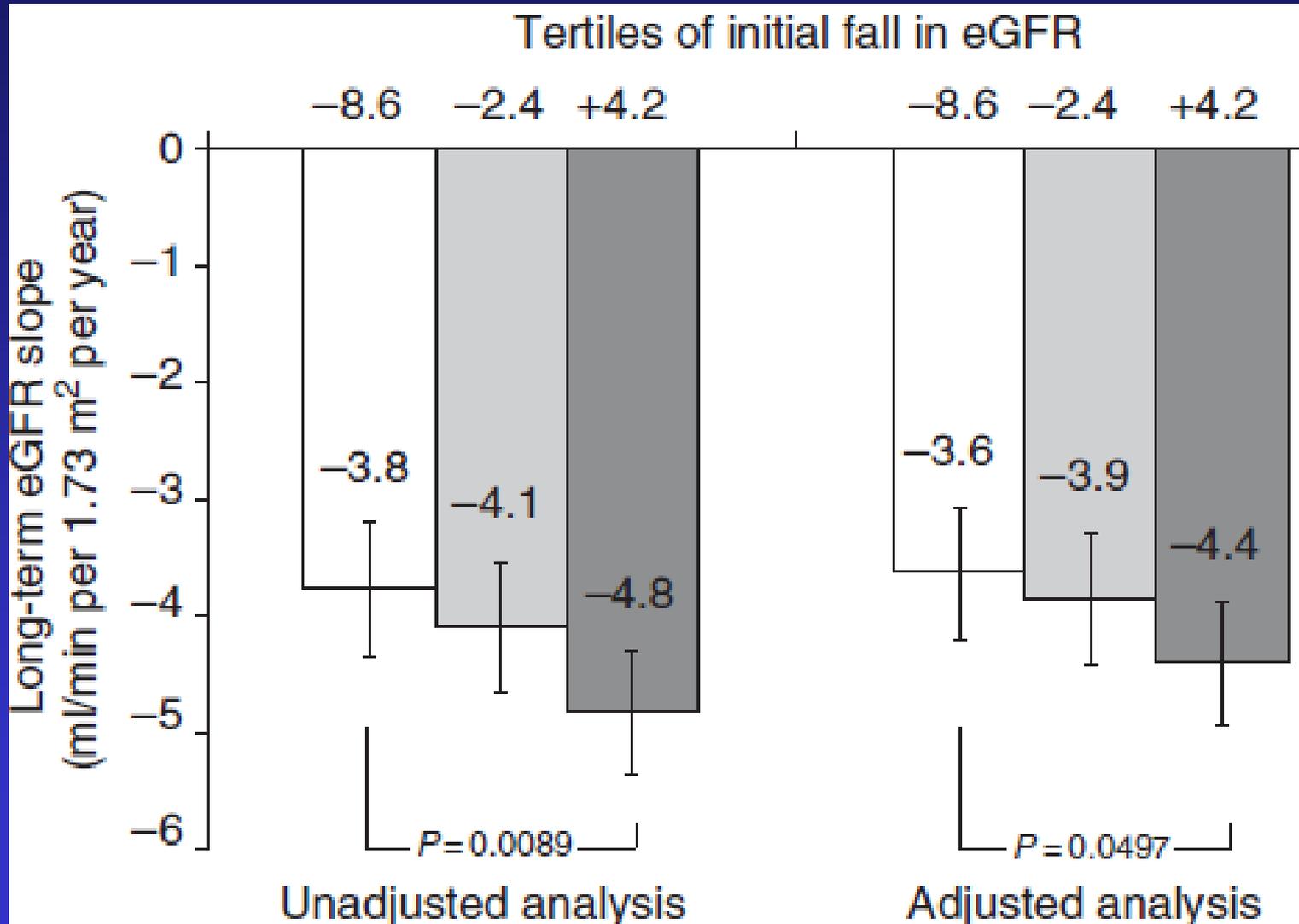


ALTITUDE : IEC/ARA2 + Aliskiren

Arrêt de l'étude après 18-24 mois
(recommandation du Comité de Surveillance) :

- 1) Peu probable de démontrer un quelconque bénéfice
(argument de futilité)
- 2) Excès d'AVC non mortels
de complications rénales
d'hyperkaliémies
d'hypotensions

Baisse DFG aiguë sous IEC-ARA2



Baisse DFG aiguë sous IEC-ARA2

Δ DFGe	Évènements /100 patients/année	
	Losartan	Placebo
- 8,3	15,6	21,6
- 2,1	10,8	13,8
+ 4,6	6,9	7,3

Blocage du SRAA

**Qui veut le plus,
fait le moins ?**

Quelle bithérapie ?

**IEC calcique
ou IEC diurétique ?**

ASCOT-BPLA

IEC + Ca²⁺ > β⁻ + diurétique

Critères d'inclusion :

HTA non traitée > 160/100 mmHG

HTA traitée > 140/90 mmHg

Avec 3 FR : diabète, tabac, cholestérol, ATCD familiaux

AOMI, AVC,

homme, âge > 55ans,

HVG, microalbuminurie ou protéinurie

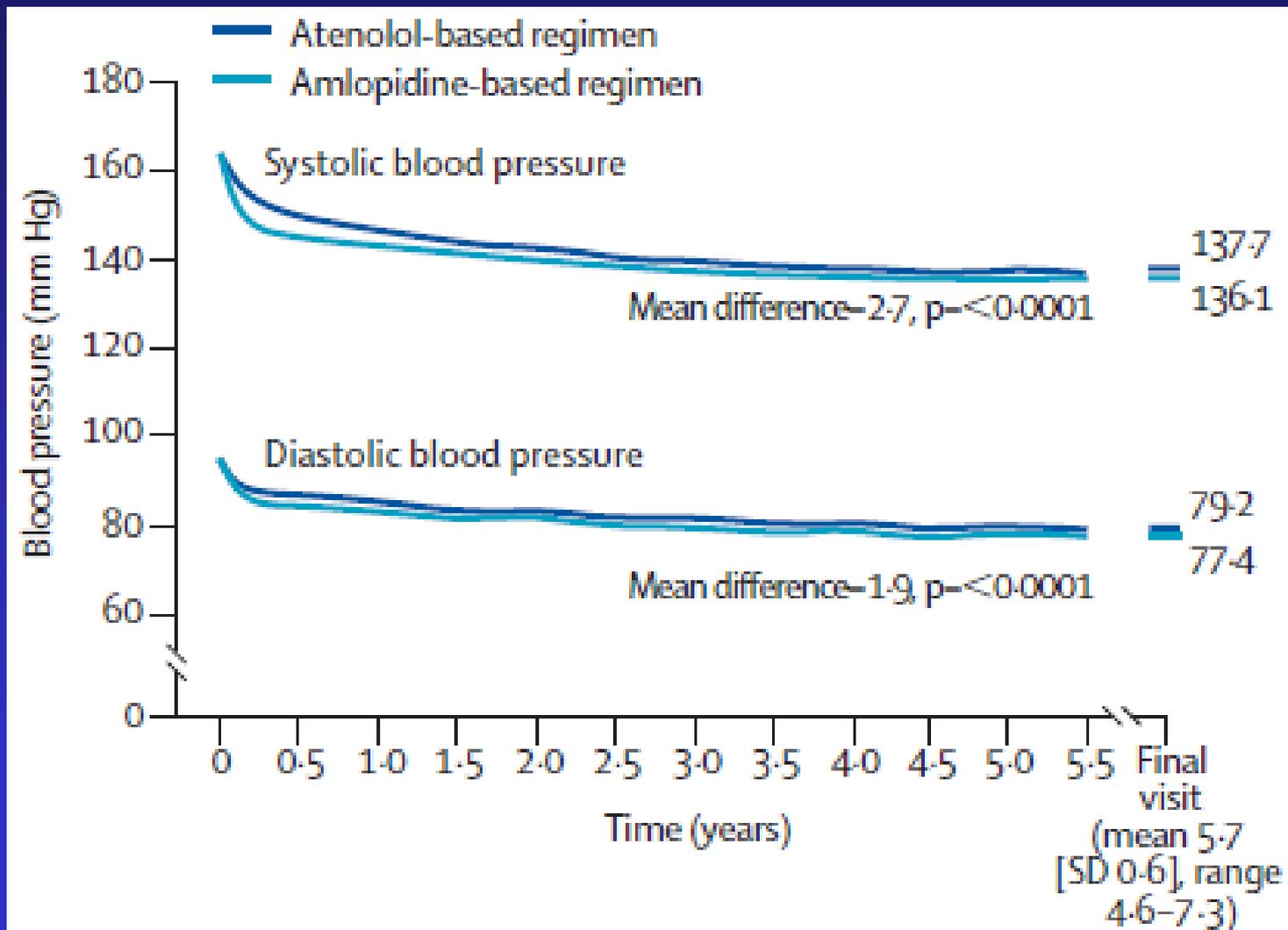
Critères d'exclusion : IDM, angor, insuffisance cardiaque

Traitements : périndopril + amlodipine

aténolol + bendroflumethiazide

ASCOT-BPLA

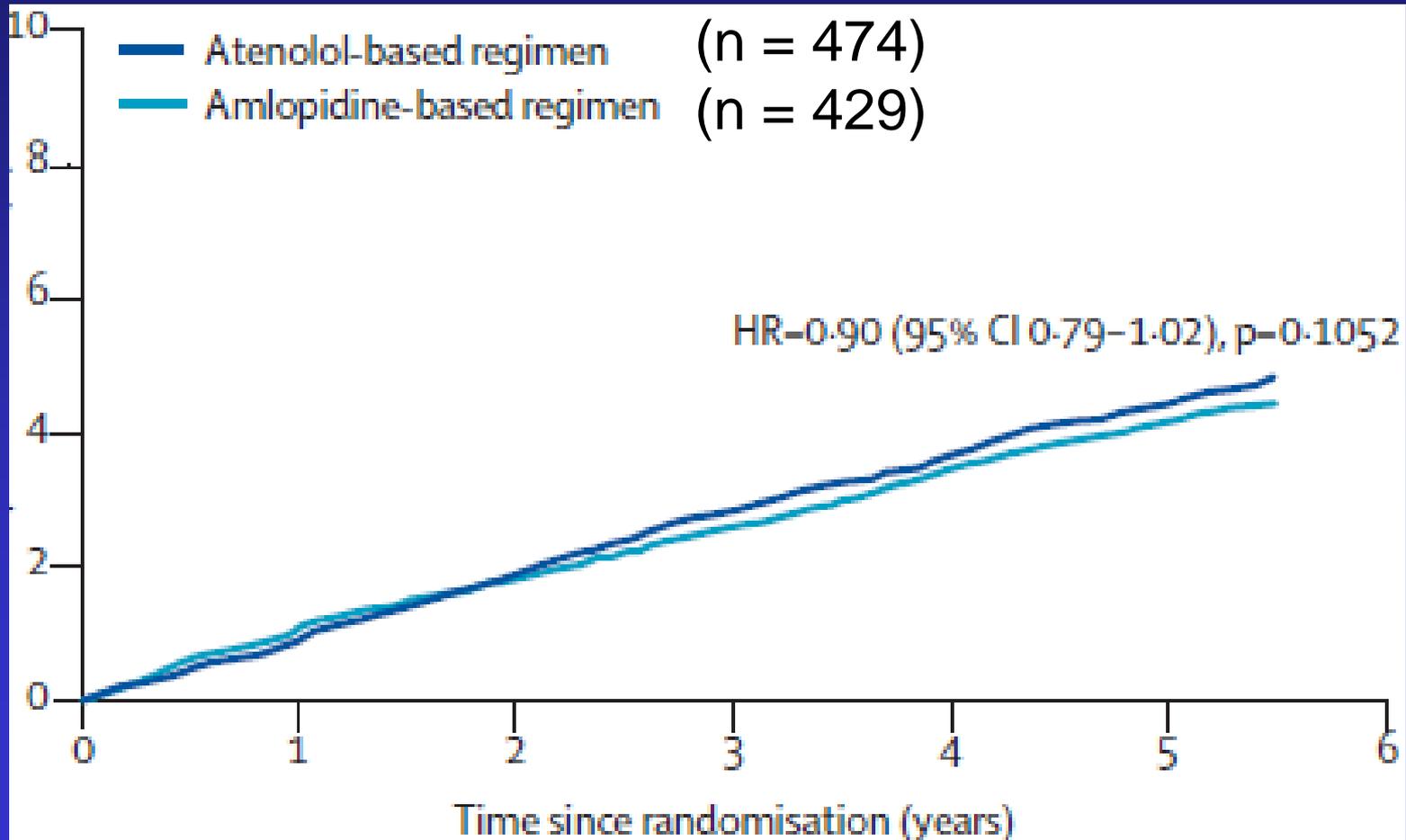
IEC + Ca²⁺ > β⁻ + diurétique



ASCOT-BPLA

IEC + Ca²⁺ > β⁻ + diurétique

Critère ^{primaire} : % IDM non mortel ou mort coronaire



Dahlof. Lancet 2005,366,895-906

ASCOT-BPLA

IEC + Ca²⁺ > β⁻ + diurétique

Critère II^{aire} : réduction des risques

AVC : RR 0,77 (IC 95%, 0,66-0,89), p < 0,0003

Évènements CV : RR 0,84 (0,78-0,90), p < 0,001

Mort : RR 0,89 (0,81-0,99), p < 0,025

Diabète : RR 0,70 (0,63-0,78), p < 0,0001

ASCOT-BPLA « ajusté »

IEC + Ca⁻ ≈ β⁻ + diurétique

Différence de PA responsable :

50 % évènements coronaires

40 % AVC

RR ajusté en analyse multivariée (NS)

Évènements coronaires : RR 0,94 (0,81-1,08)

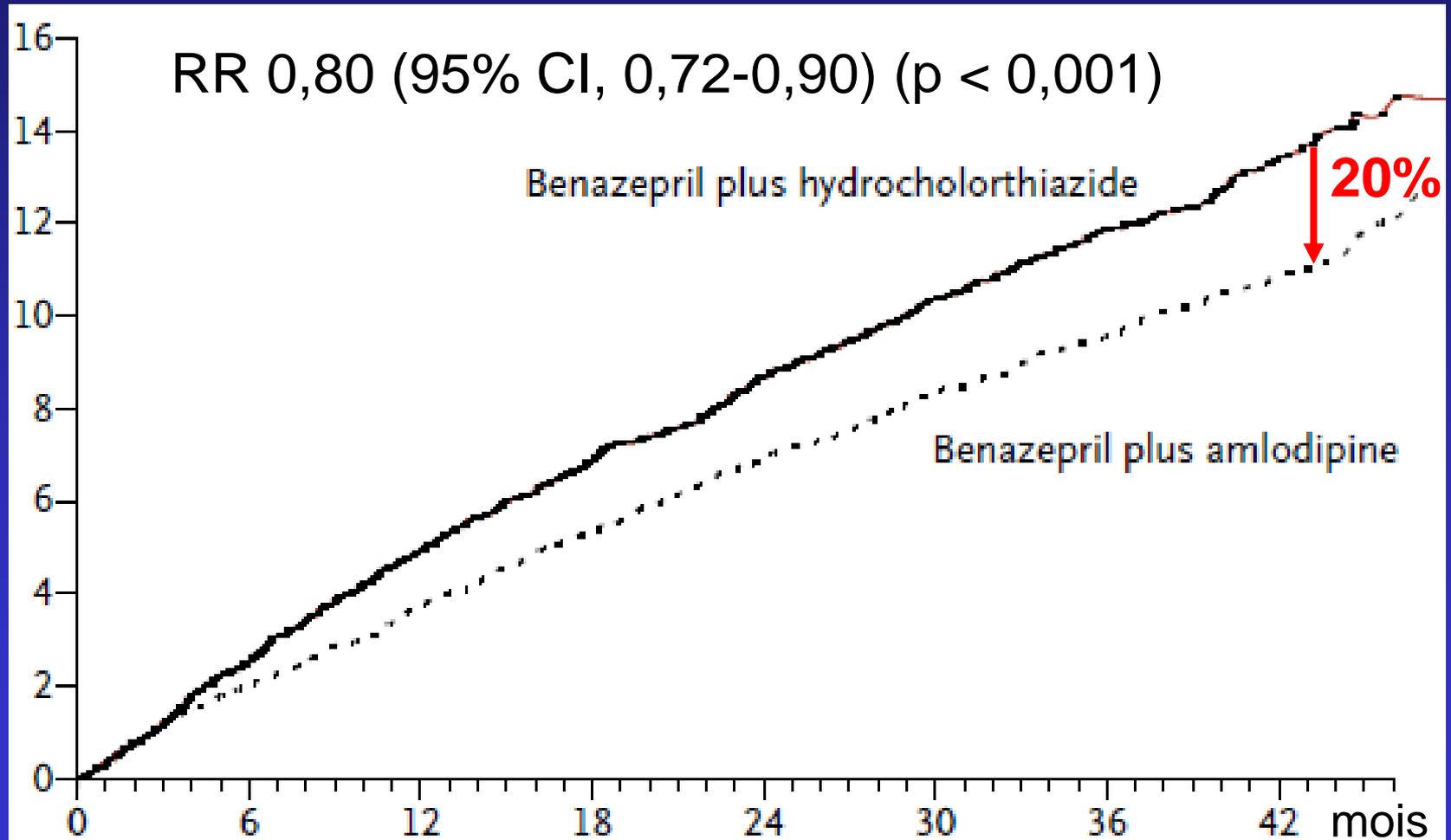
AVC : RR 0,87 (0,73-1,05)

Que feraient IEC/ARA2 + diurétiques ?

ACCOMPLISH - cardio

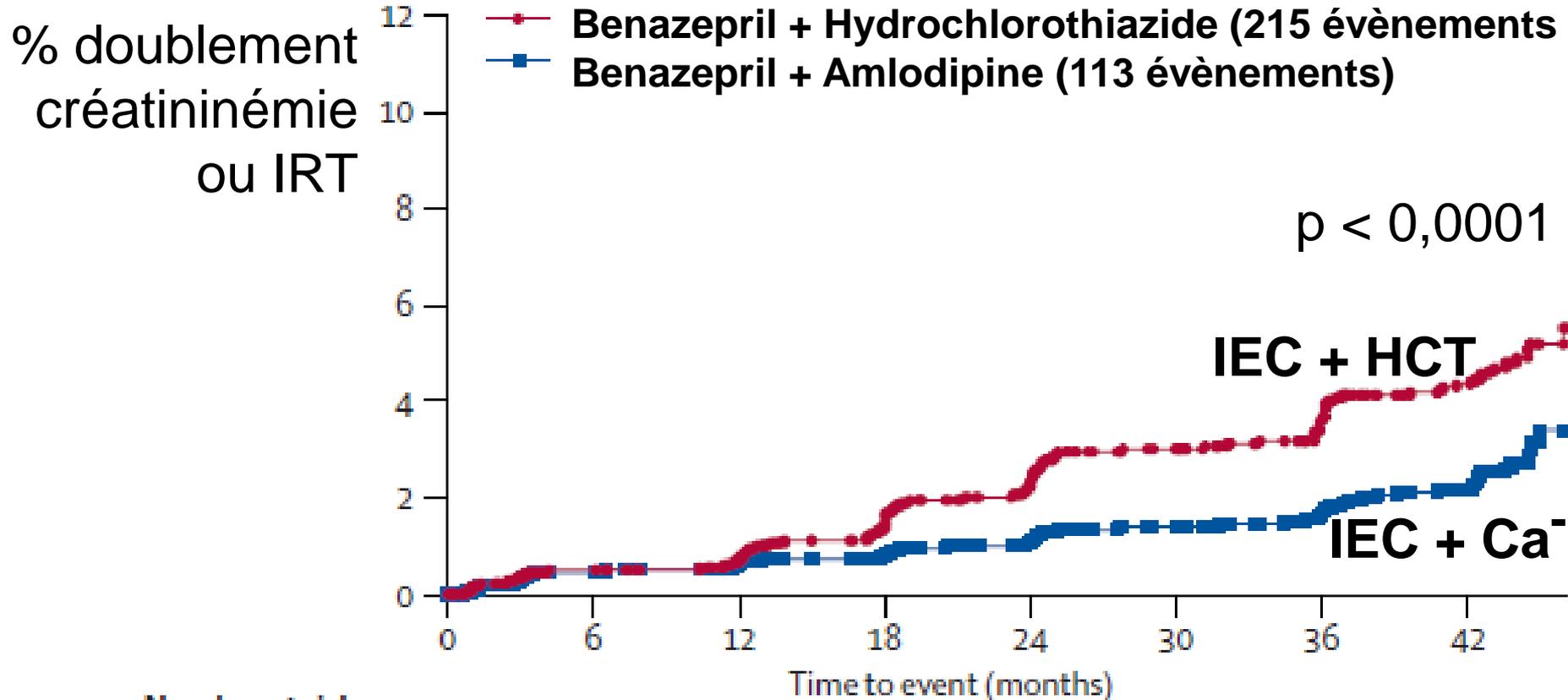
IEC + Ca²⁺ > IEC + diurétique

% mort, IDM, AVC, revasc coro, insuf card



ACCOMPLISH - rénal

IEC + Ca²⁺ > IEC + diurétique



Number at risk

Benazepril plus hydrochlorothiazide

Benazepril plus amlopidine

5762	5576	5459	5307	5139	4936	2956	1506
5744	5578	5452	5336	5203	5022	3016	1559

ACCOMPLISH

Population - Traitement

Critères d'inclusion : ATCD

coronaire, IDM, revascularisation, AVC,
IRC, AOMI, HVG, diabète

11 506 patients

1093 IRC, 585 protéinurie (> 300 mg/g)

167 IRC + protéinurie (< 1,5 % population)

Traitements :

Benazepril + Amlodipine ou HCTZ

β -bloquant deuxième intention

diurétique de l'anse si OMI

Jamerson. NEJM 2008,359,2417-28

Bakris. Lancet 2010,375:1173-81

ACCOMPLISH - Méthodologie

Combien de patients sous Bénazépril + Amlodipine ont reçu un diurétique de l'anse ???

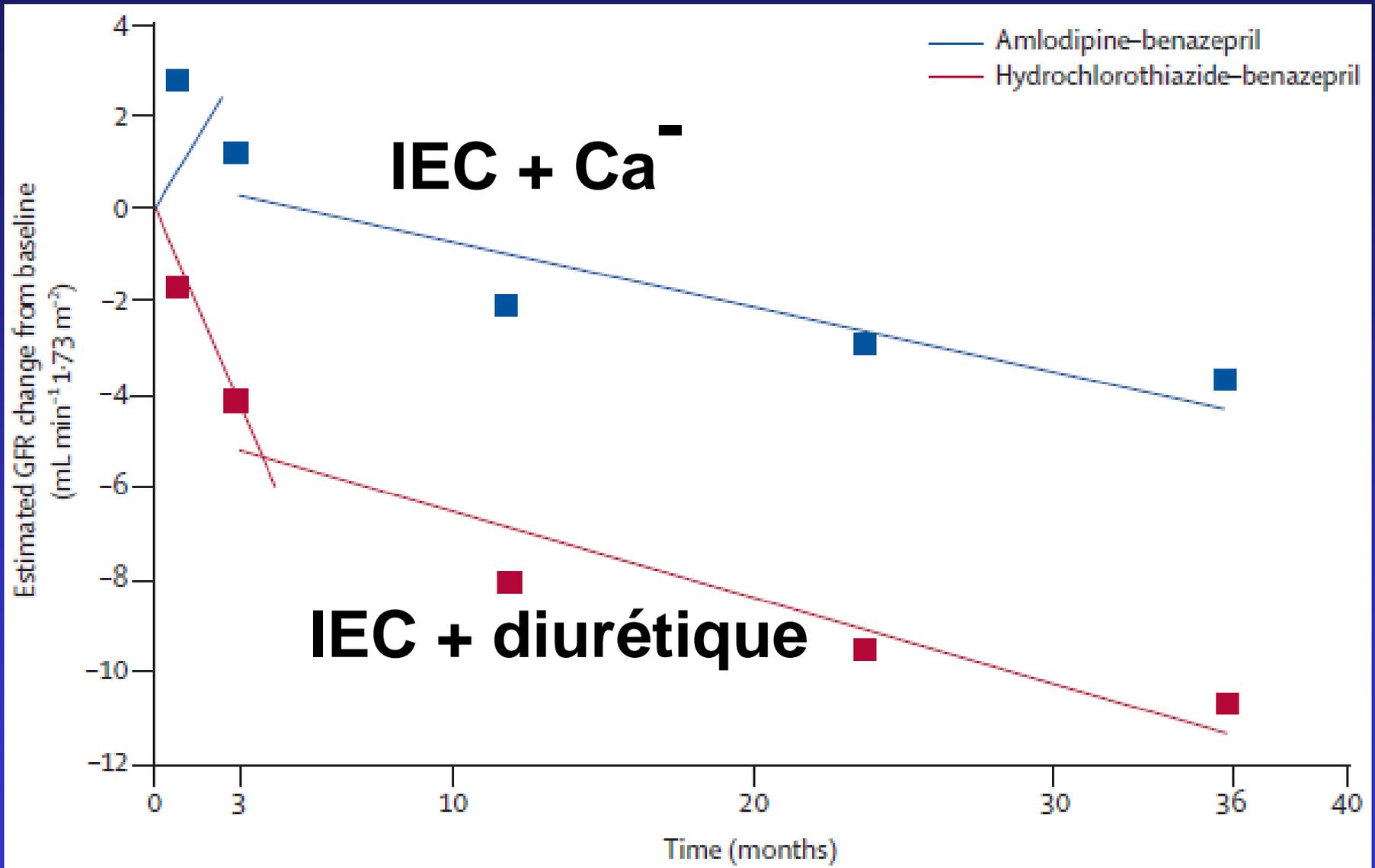
31,2 % OMI sous Bénazépril + Amlodipine

> 8% sous Amlodipine versus < 5% sous HCTZ

Jamerson. NEJM 2008,359,2417-28

Bakris. Lancet 2010,375:1173-81

ACCOMPLISH : lecture critique



Blocage du SRAA

Baisse de protéinurie

Inhibiteur calcique

VD
Arteriolo afférente

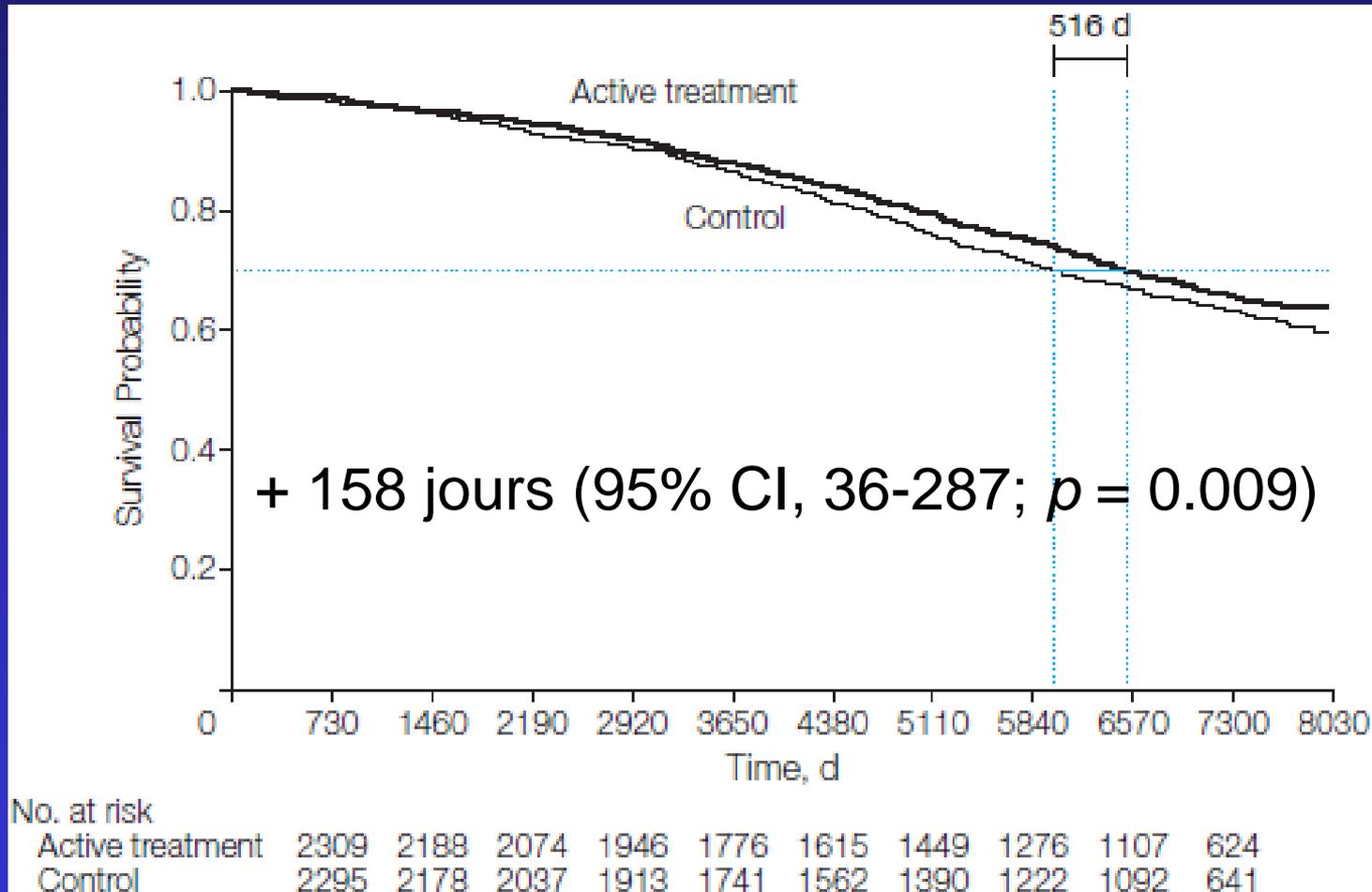
IEC
ARA2
VD
Arteriolo efférente



**P intraglomérulaire
et protéinurie**

Diurétique versus placebo HTA systolique sujet âgé (SHEP)

Survie cardiovasculaire



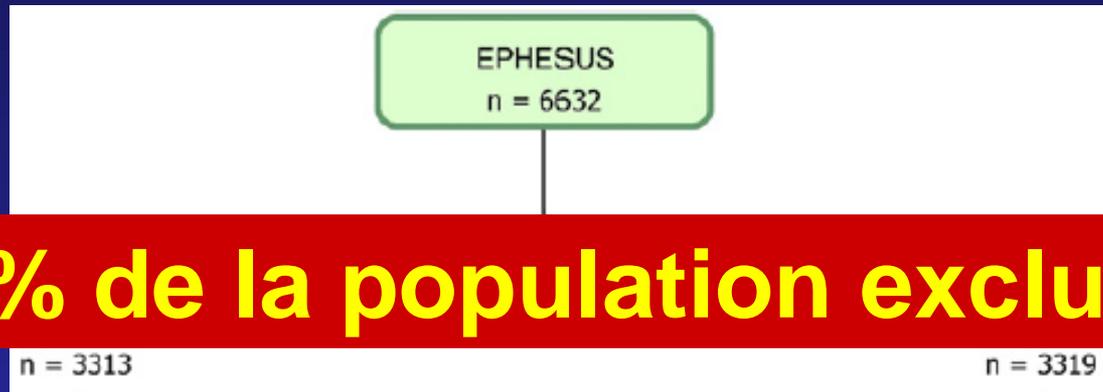
Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?

EPHESUS : post-IDM avec insuffisance cardiaque

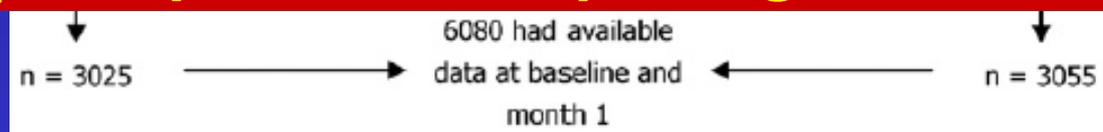
Eplerenone à M1 → perte de poids (~ 1 kg) ($p < 0,0001$)
→ baisse vol plasmatique ($p < 0,05$)
→ augmentation kaliémie ($p < 0,0001$)

Effet diurétique associé à – 11 à 19% risques
mortalité totale et cardiovasculaire
hospitalisation insuffisance cardiaque

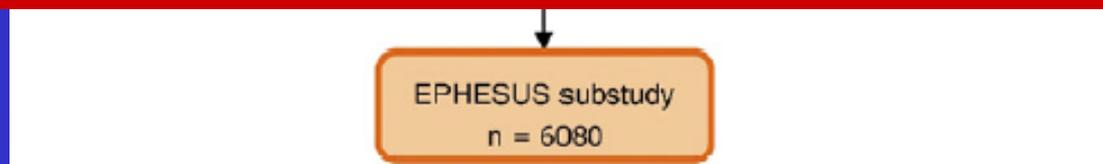
Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?



Différent pour âge, sexe, PAS, PAD, FEVG, diabète
ATCD hospit Insuffisance cardiaque, IDM, revascularisation
Créatininémie, DFGe, Kaliémie
Traitement β -bloquant, diurétique, digoxine, amiodarone

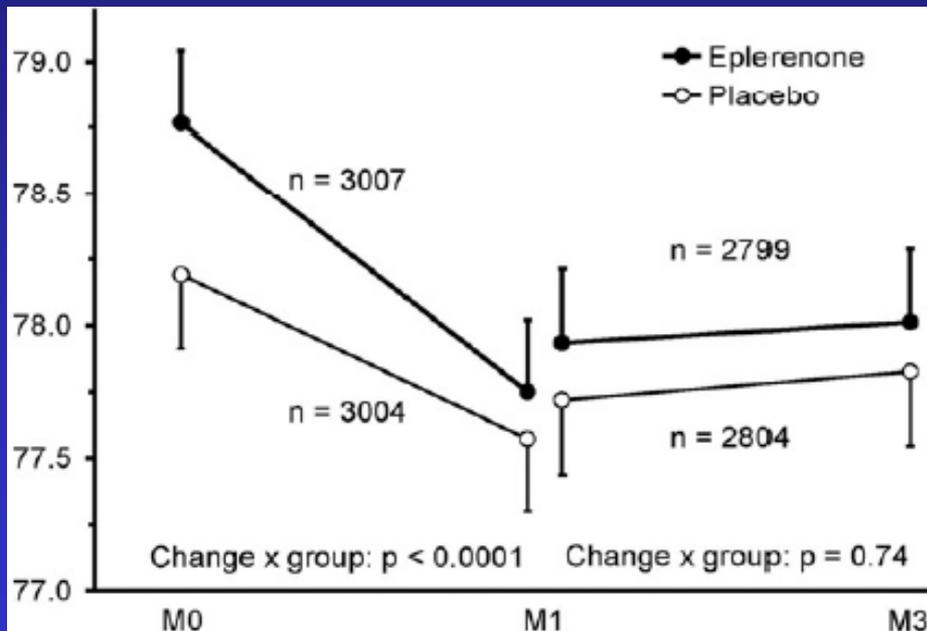


Eplerenone baisse mortalité à M1 : diurétique?

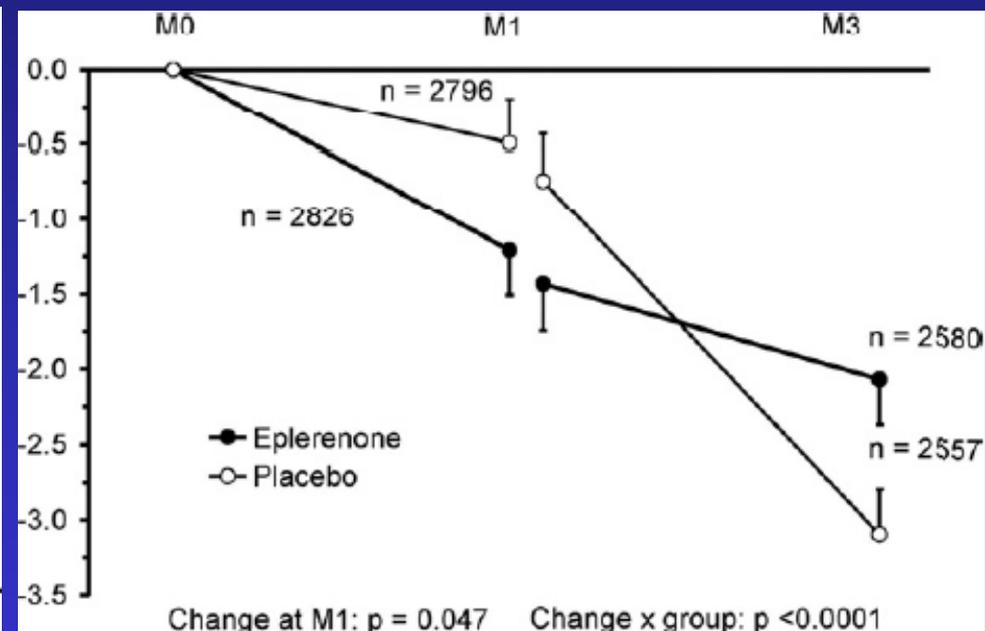


Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?

Poids

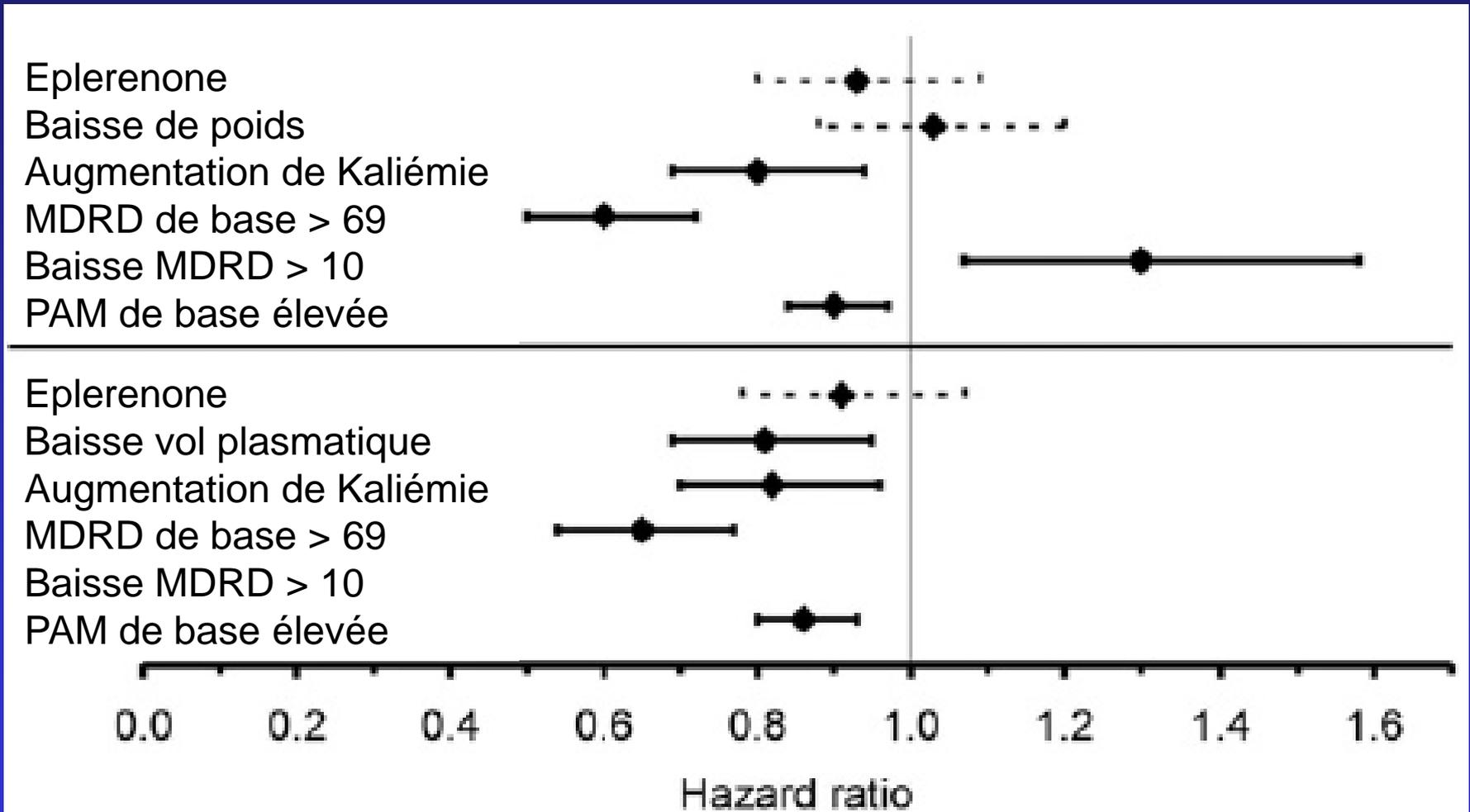


Volume plasmatique



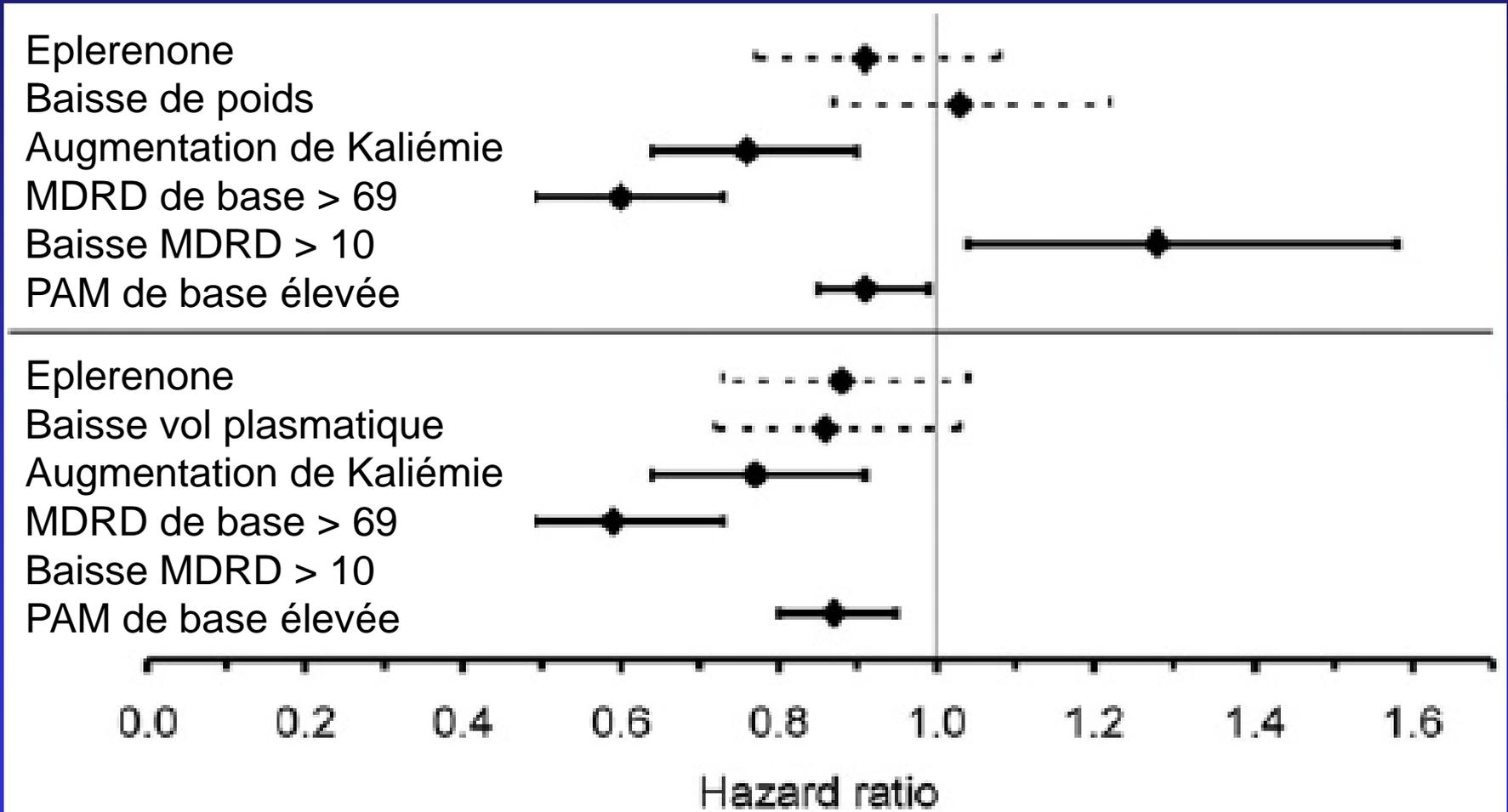
Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?

Mortalité totale



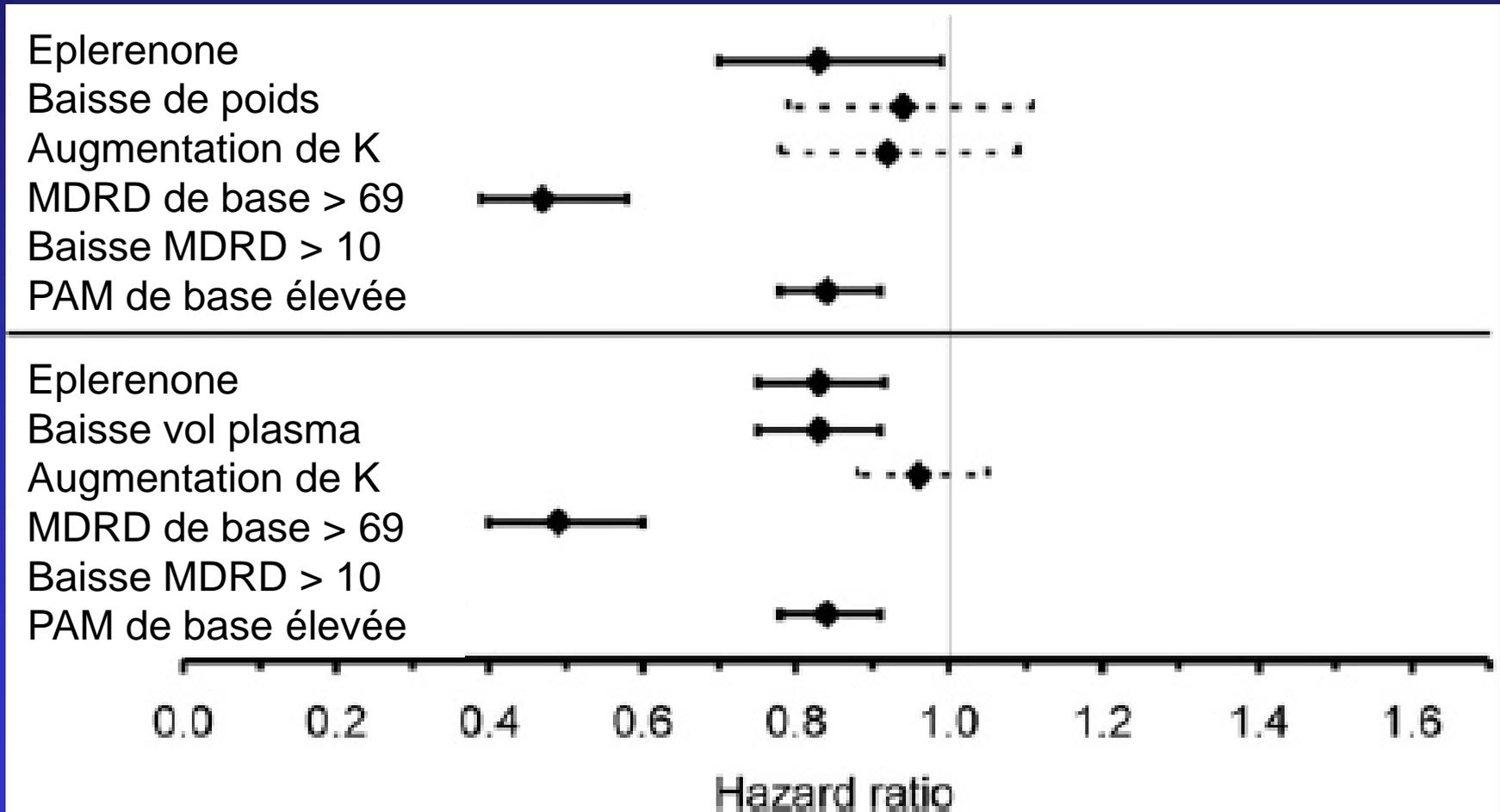
Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?

Mortalité cardiovasculaire



Bénéfice Eplerenone : effet diurétique ?

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Quelle bithérapie ?

**IEC calcique
ou IEC diurétique**

→ Diurétique si besoin

Conclusion : Blocage du SRAA

Qui veut le plus fait le moins

1/ Ne pas prévenir la microalbuminurie par ARA2 chez un diabétique normotendu

2/ Double blocage dose maximale accélère IRT si haut risque cardiovasculaire

3/ Double blocage pour protéinurie néphrotique sans insuffisance rénale ?

4/ Anti-aldostérone bénéfique car diurétique

Conclusion : associations

1/ ARA2 ou IEC + diurétique

Diabète de type 2 + microalbuminurie
Non-diabétique + protéinurie > 0,5 g/g
Sensible aux sel (OMI)

2/ ARA2 ou IEC + inhibiteur calcique

Haut risque cardiovasculaire
et sans microalbuminurie
et pas d'OMI

3/ Trithérapie : ARA2/IEC + diurétique + Ca⁻