

# Place des différentes classes d'antihypertenseurs au cours de la MRC



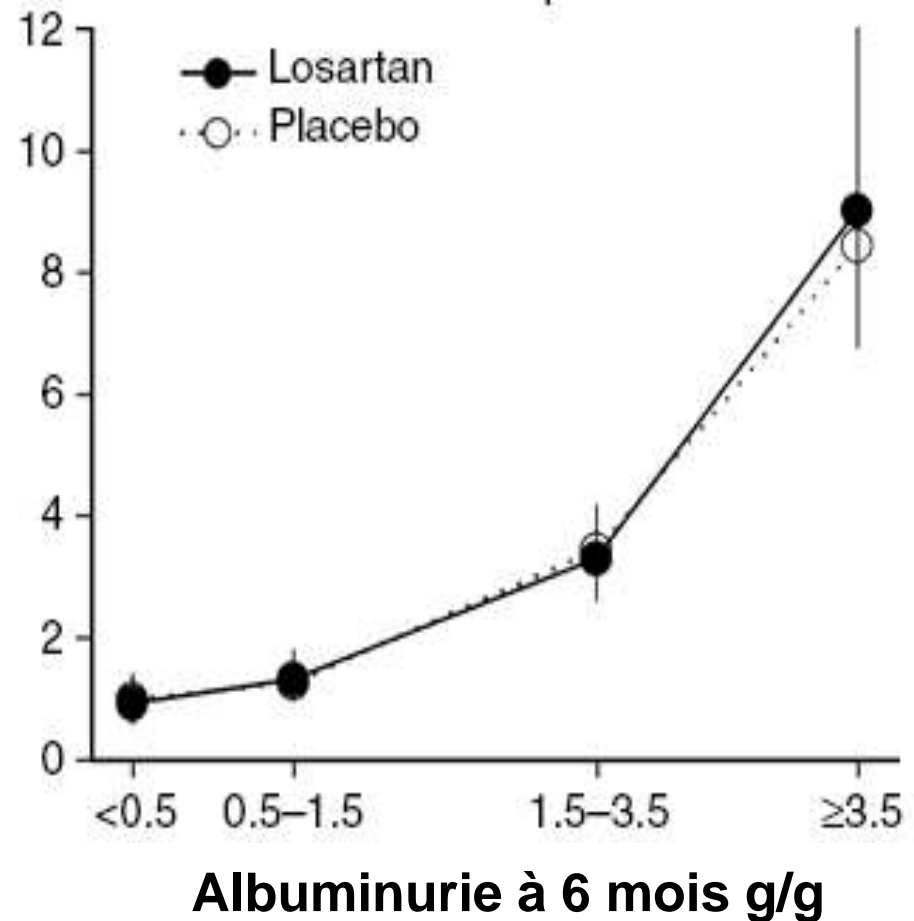
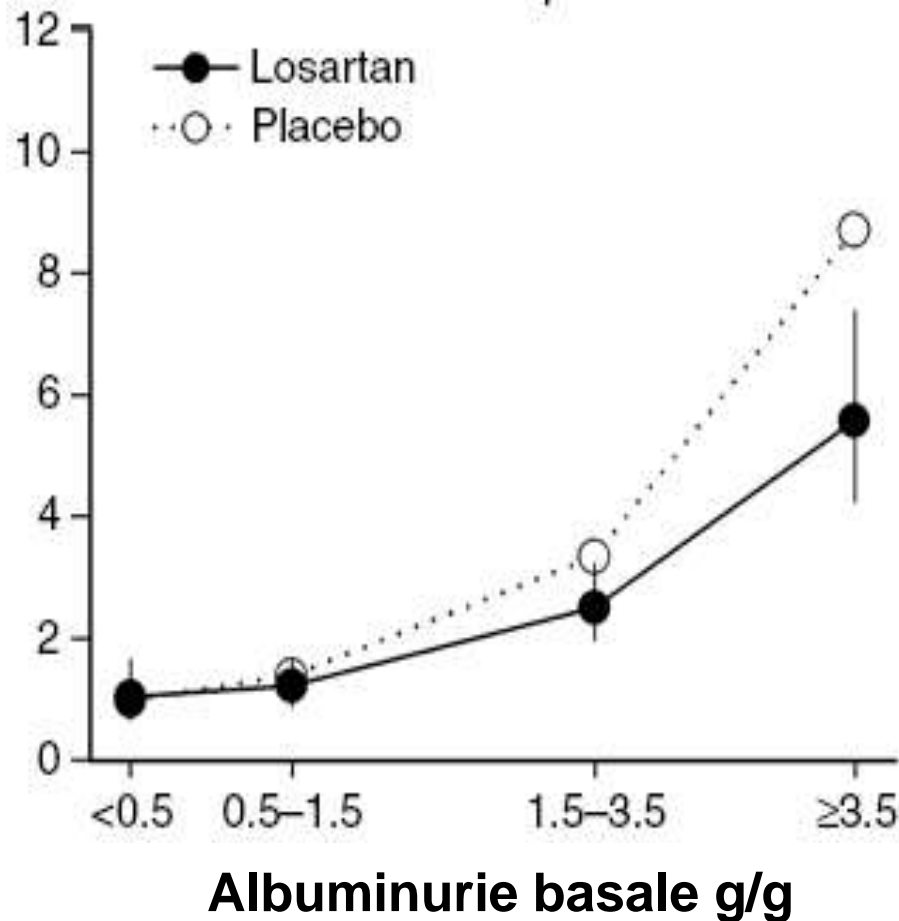
**Vincent Esnault**

**Néphrologie-Dialyse-Transplantation CHU de Nice  
Centre de Référence Maladies Rares Syndrome Néphrotique**

# Néphropathie diabétique (RENAAL)

## Protéinurie résiduelle à 6 mois → IRT

Risque de doublement de créatininémie ou IRT



# Choix des antihypertenseurs si MRC

---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

# Diabète de type 2 avec normoalbuminurie

## Bénéfice IEC et inhibiteur calcique ND ???

1204 diabétiques de type 2

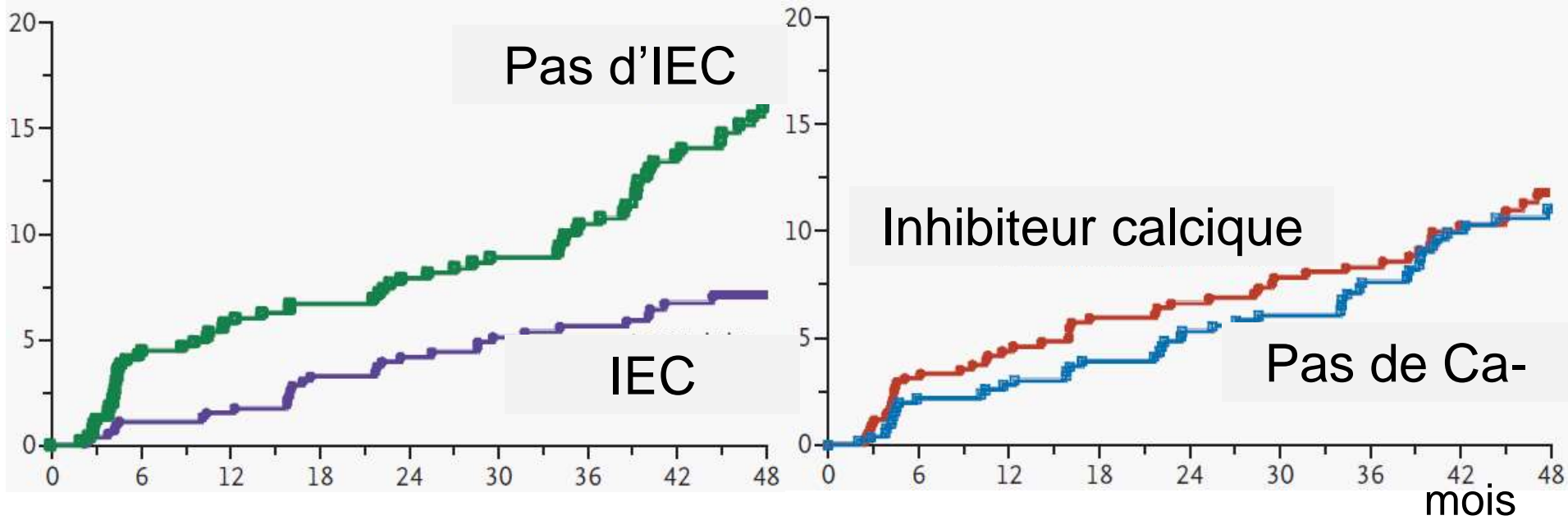
Randomise : trandolapril 2 + verapamil 180

trandolapril 2

verapamil 240

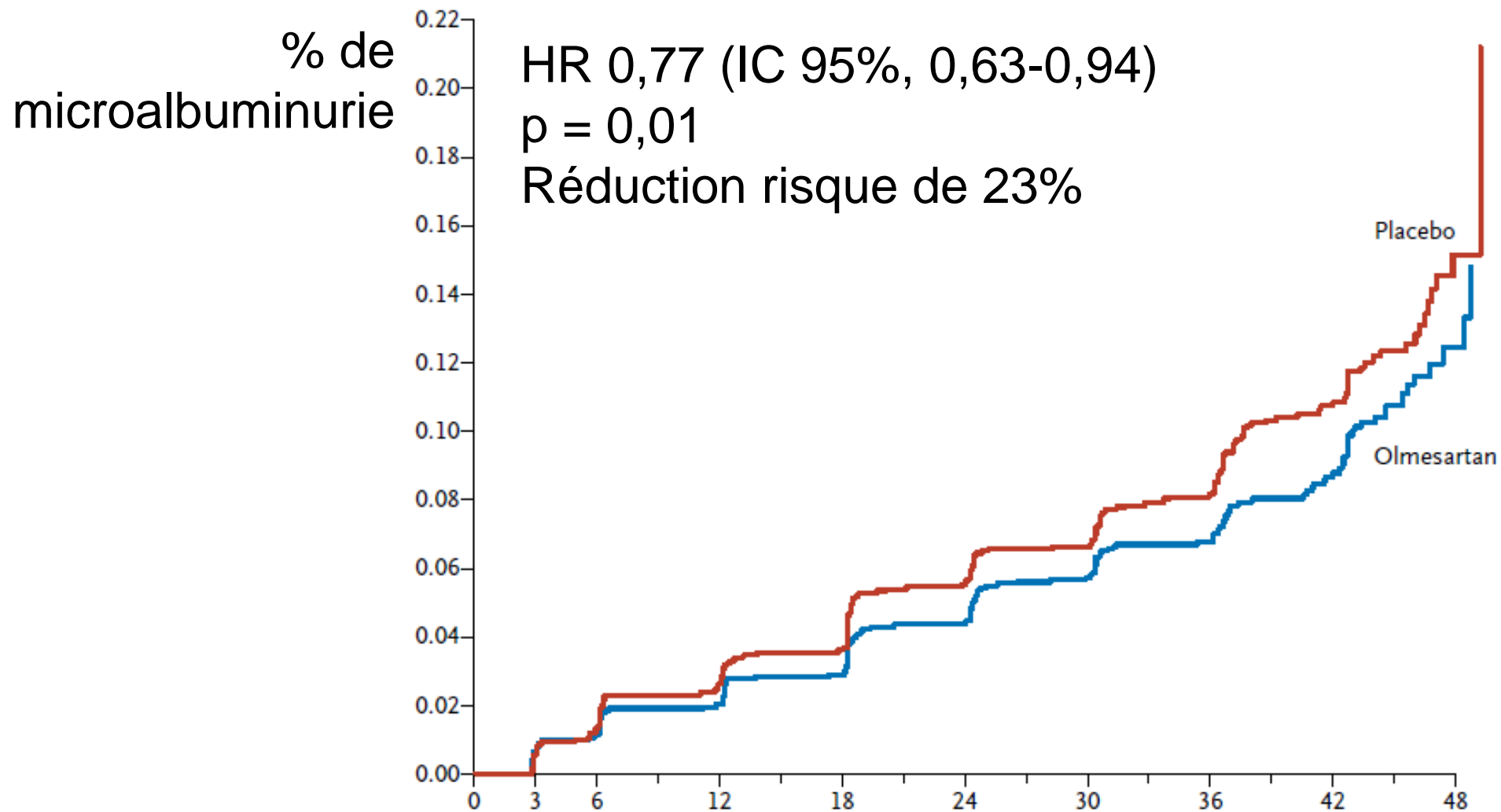
placebo

→ % de microalbuminurie



# Diabète de type 2 normoalbuminurie

## Bénéfice/risque d'un ARA2 ???



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

# Diabète de type 2 normoalbuminurie

## Bénéfice/risque d'un ARA2 ???

---

---

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

---

# Choix des antihypertenseurs si MRC

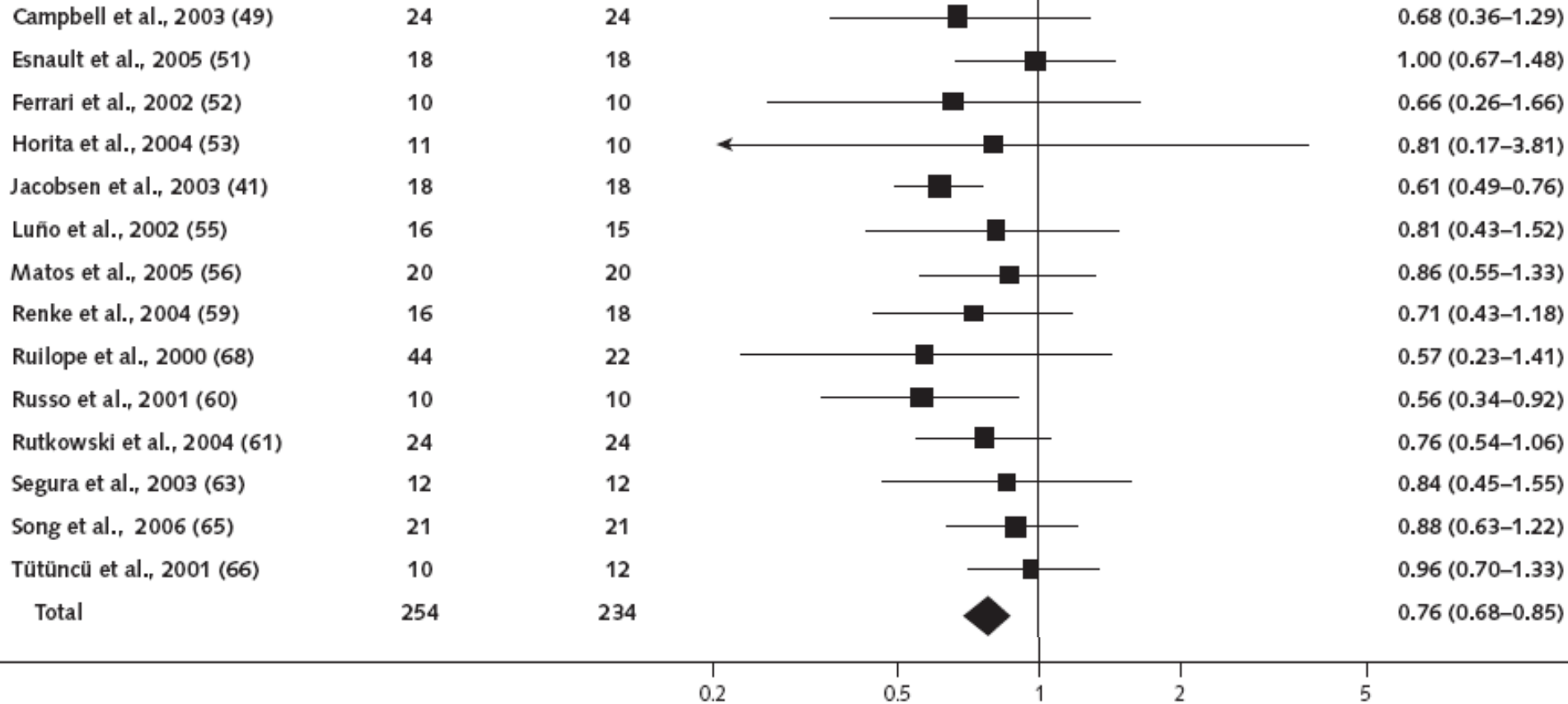
---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

2/ Bloquer SRAA le plus fort possible

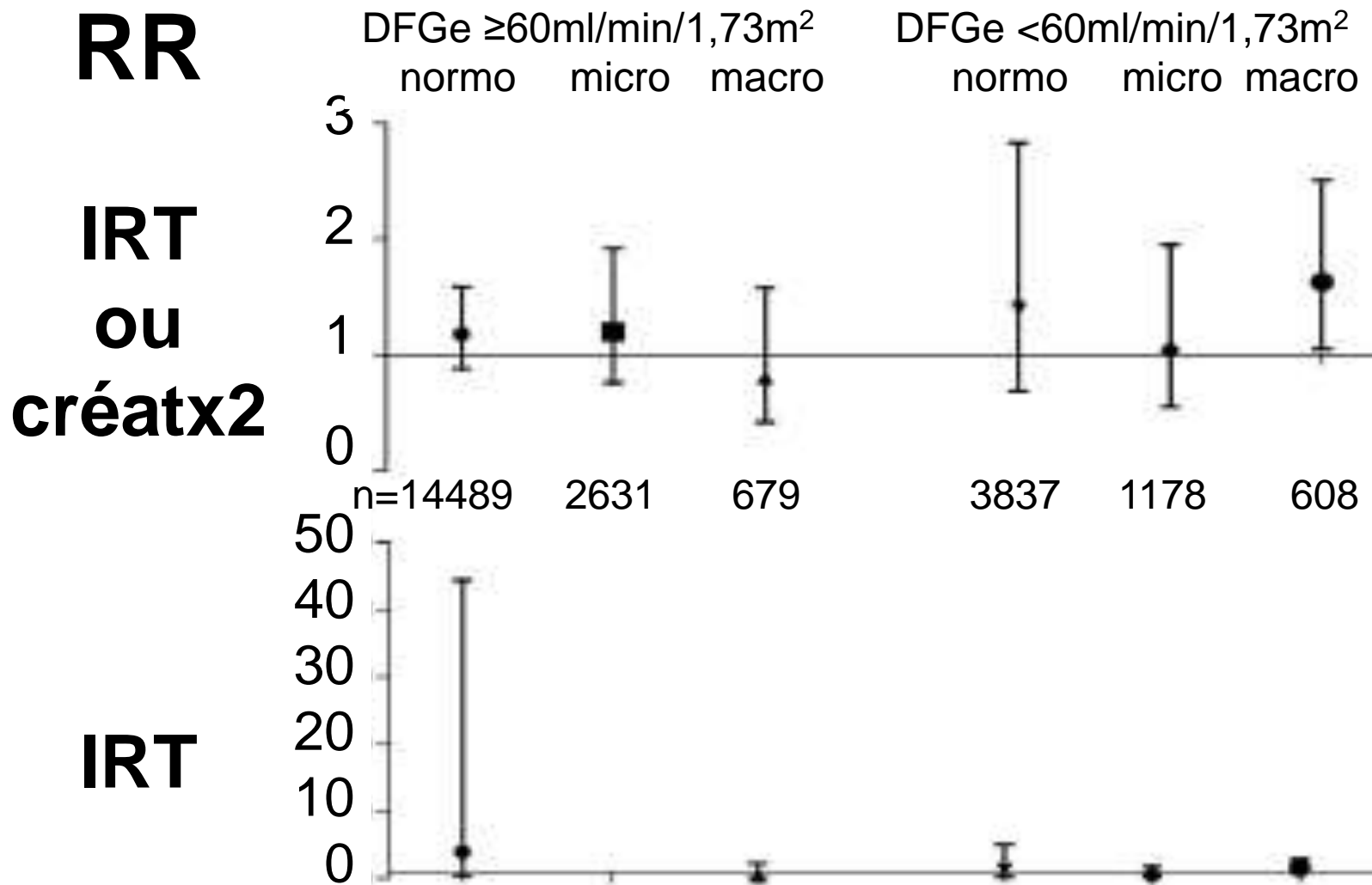
# IEC+ARA2 : effet sur la protéinurie

## Versus ARA2





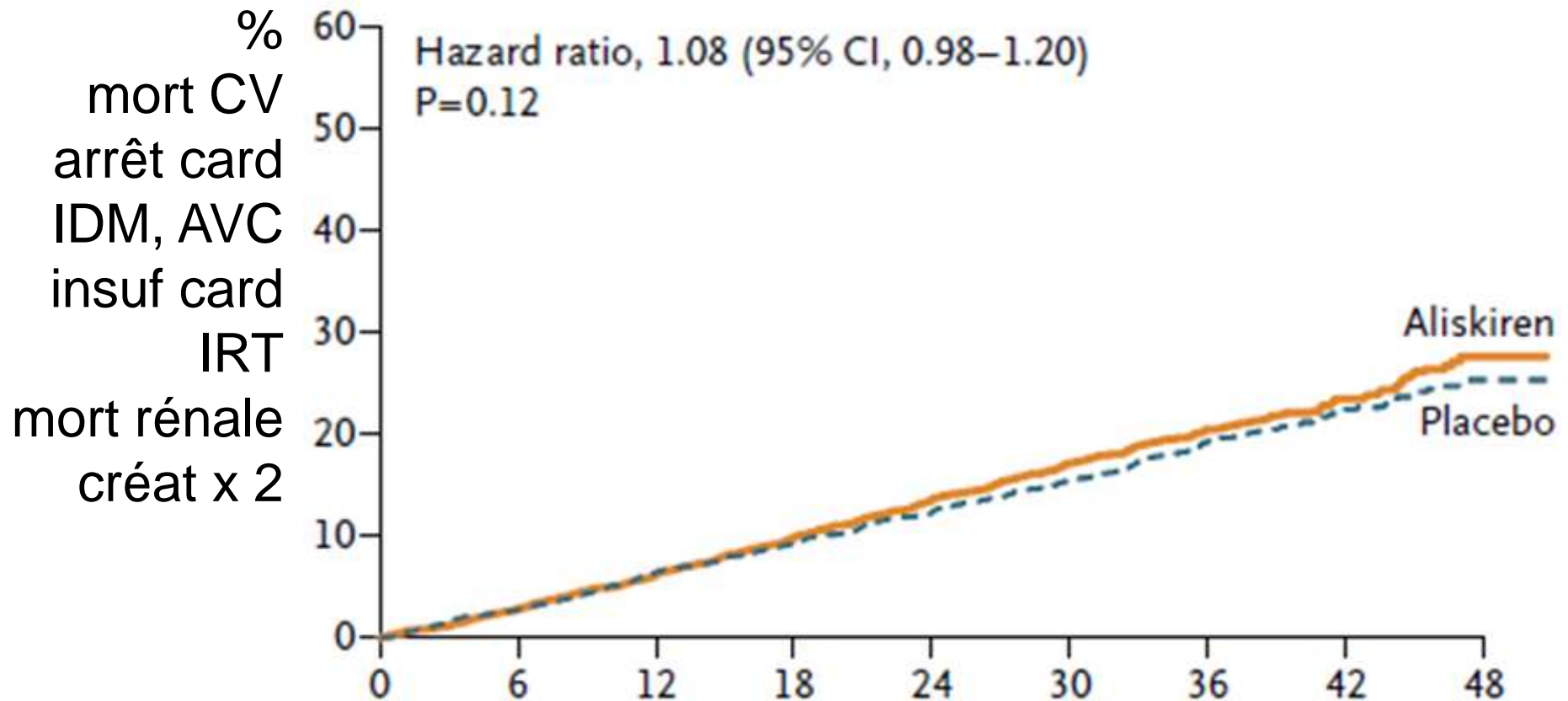
# Double blocage IEC-ARA2 / IEC



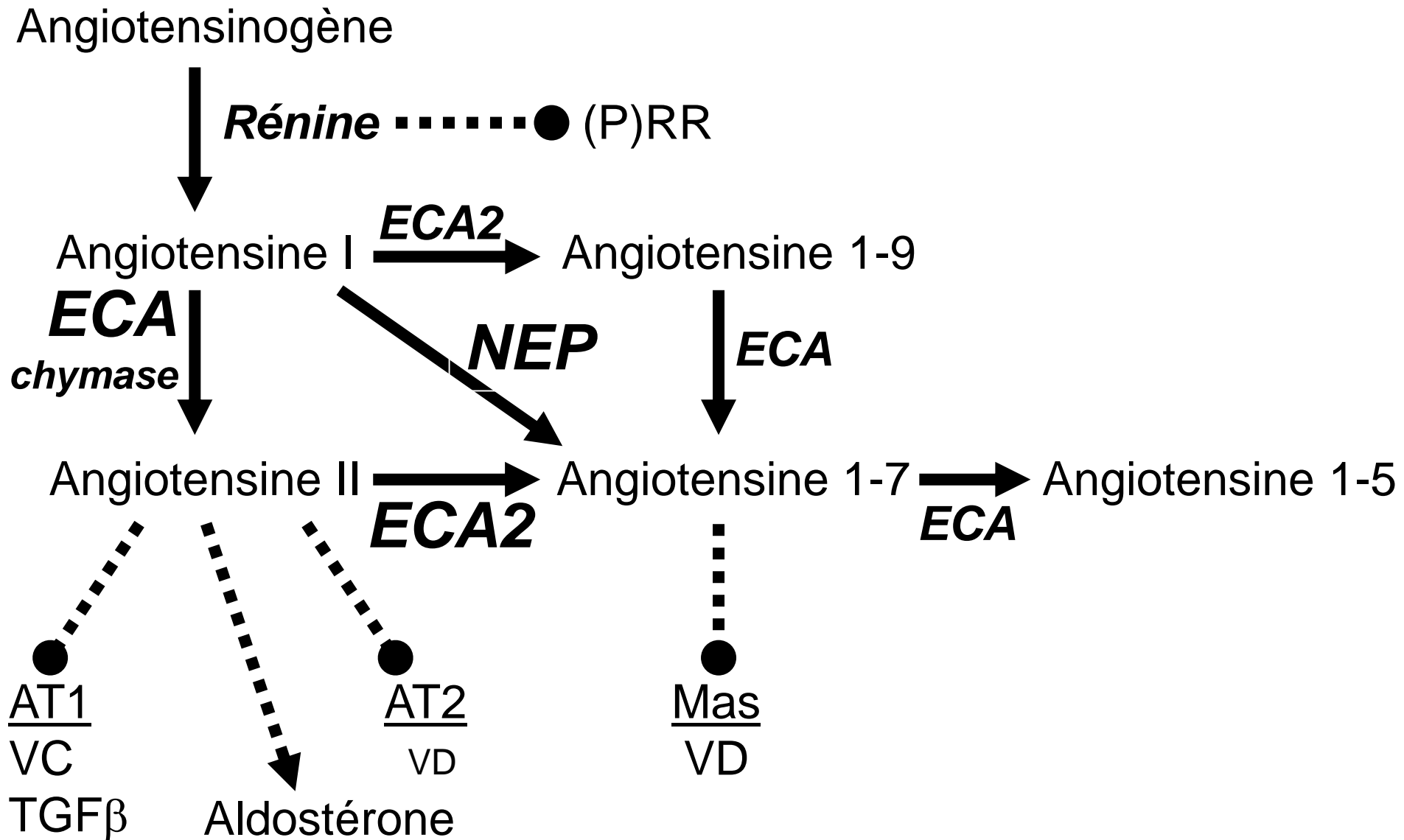
# Double blocage IEC(ou ARA2) + IDR

Arrêt de l'étude après 18-24 mois

→ Peu probable de démontrer un quelconque bénéfice



# SRAA : un système complexe



# Choix des antihypertenseurs si MRC

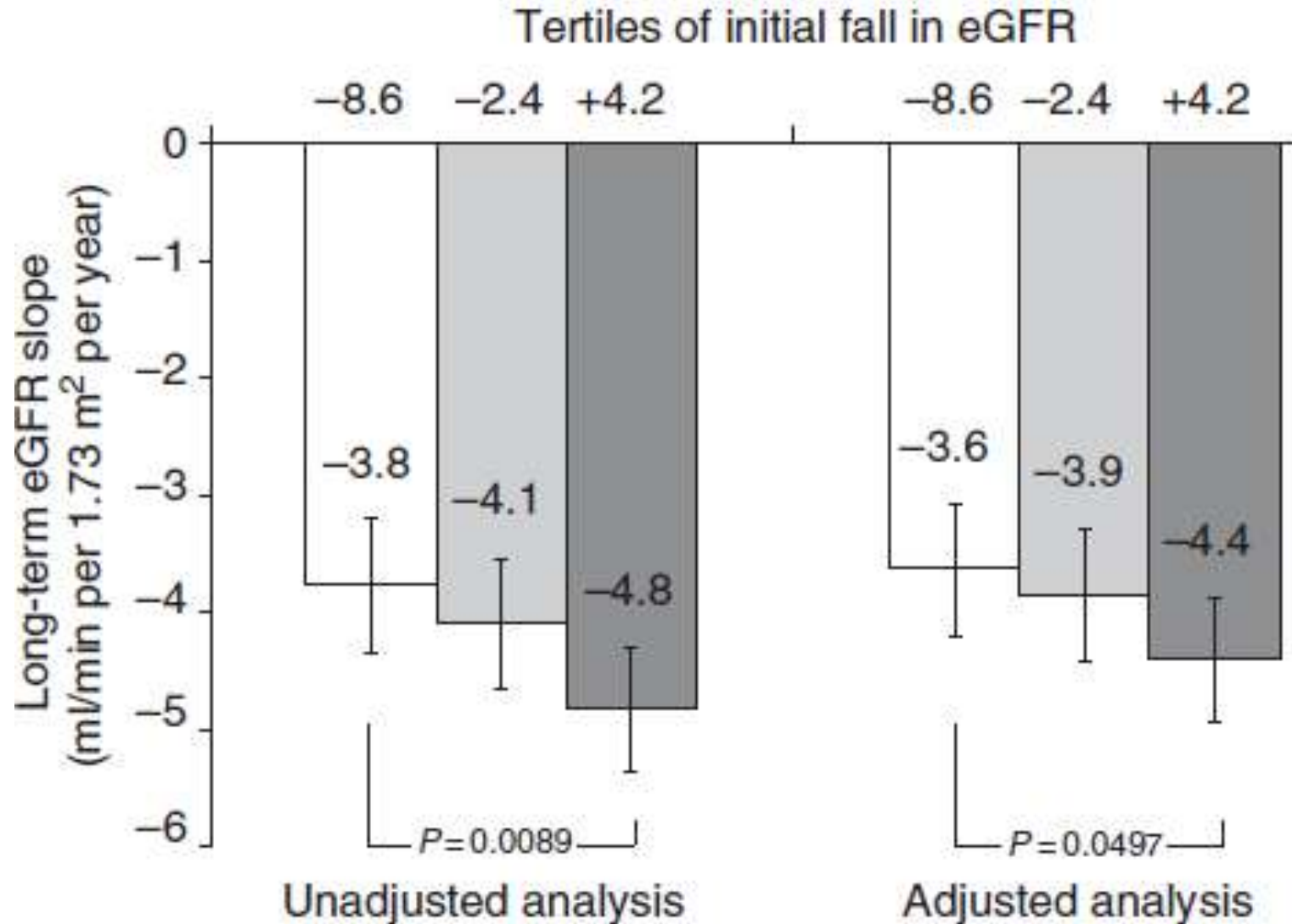
---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

2/ Bloquer SRAA le plus fort possible

3/ Bloquer SRAA malgré élévation créatininémie

# Baisse DFG aiguë sous IEC-ARA2



Holtkamp, RENAAL. *Kidney Int* 2011,80,282-7

# Baisse DFG aiguë sous IEC-ARA2

---

| $\Delta$ 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     |

---

# Choix des antihypertenseurs si MRC

---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

2/ Bloquer SRAA le plus fort possible

3/ Bloquer SRAA malgré élévation créatininémie

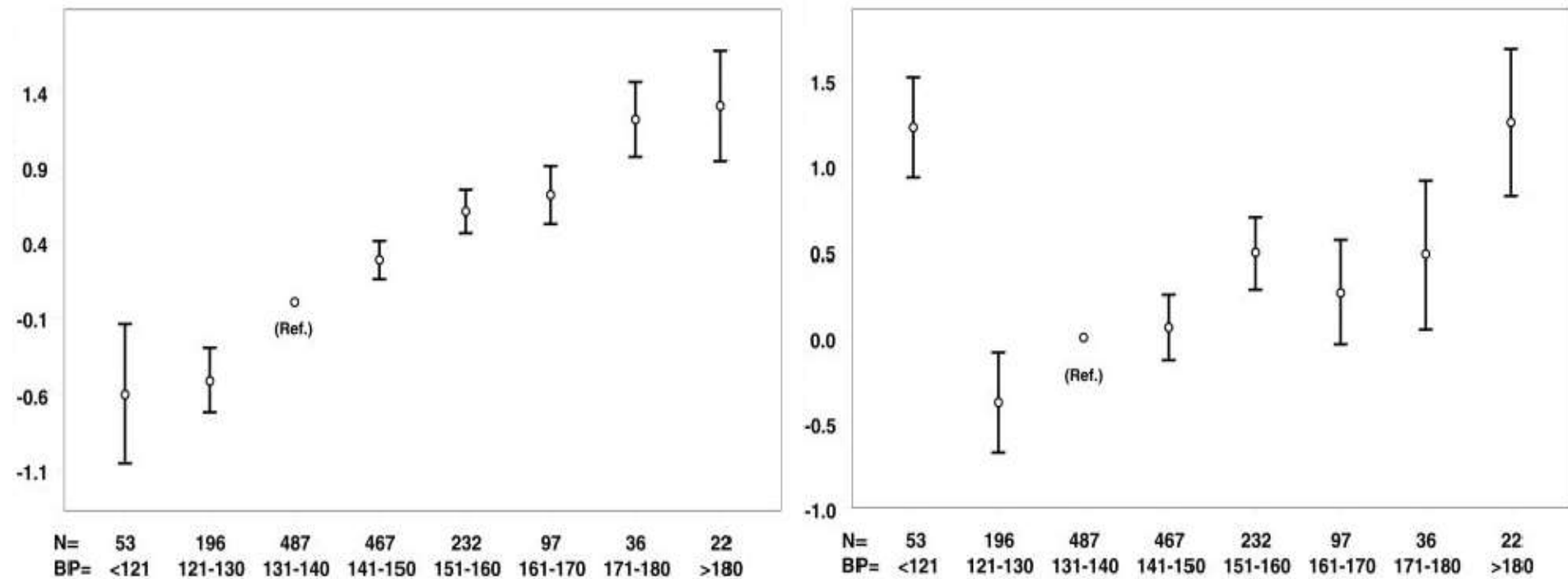
4/ Bloquer SRAA même si hypotension artérielle

# Objectif de PAS

## Diabète de type 2 - IDNT

RR de doublement créat ou IRT

RR de mortalité

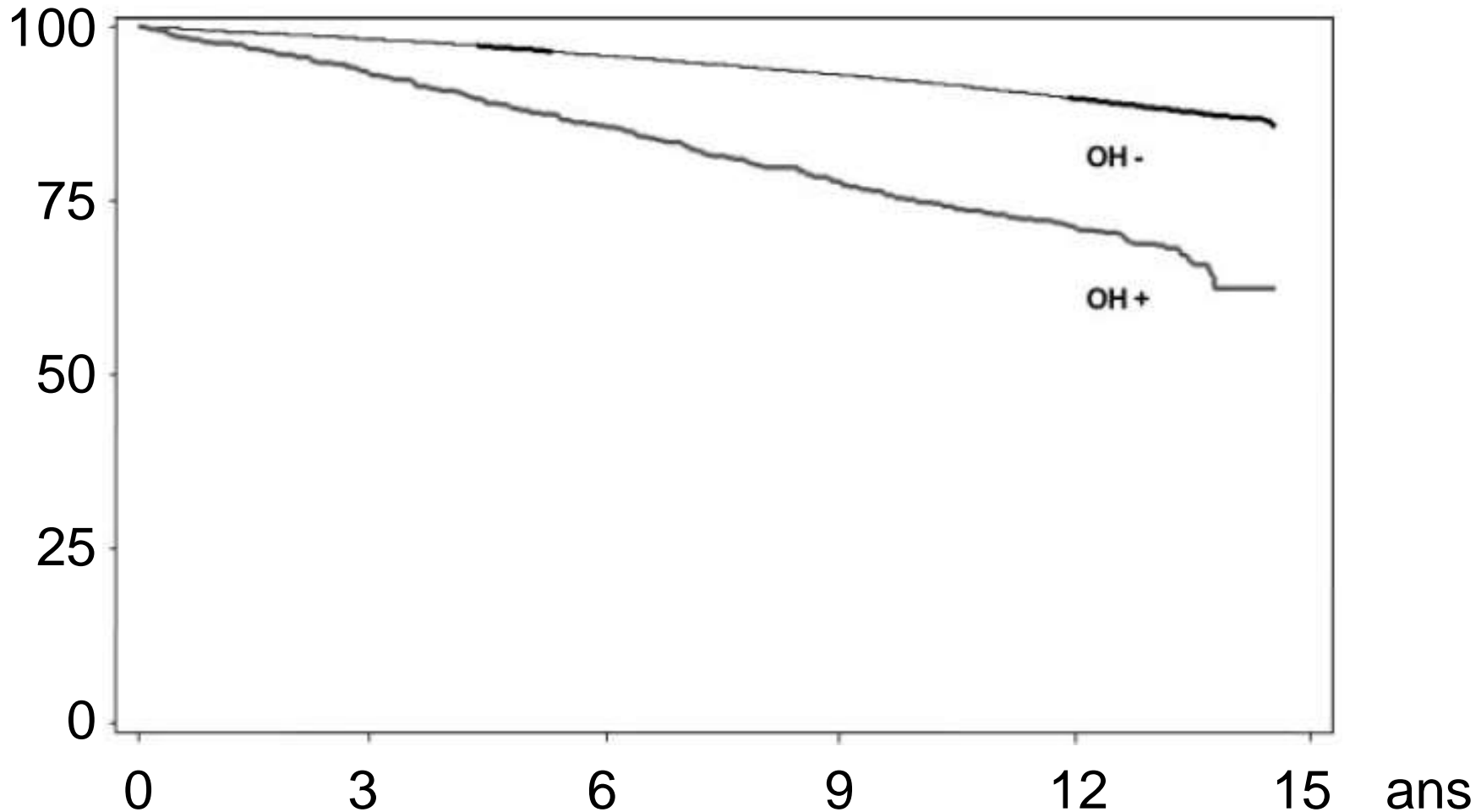


Moyenne des PAS pendant le suivi



# Hypotension orthostatique

→ mortalité totale et cardiovasculaire



Rose. Circulation 2006,114,630-6

# Choix des antihypertenseurs si MRC

---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

2/ Bloquer SRAA le plus fort possible

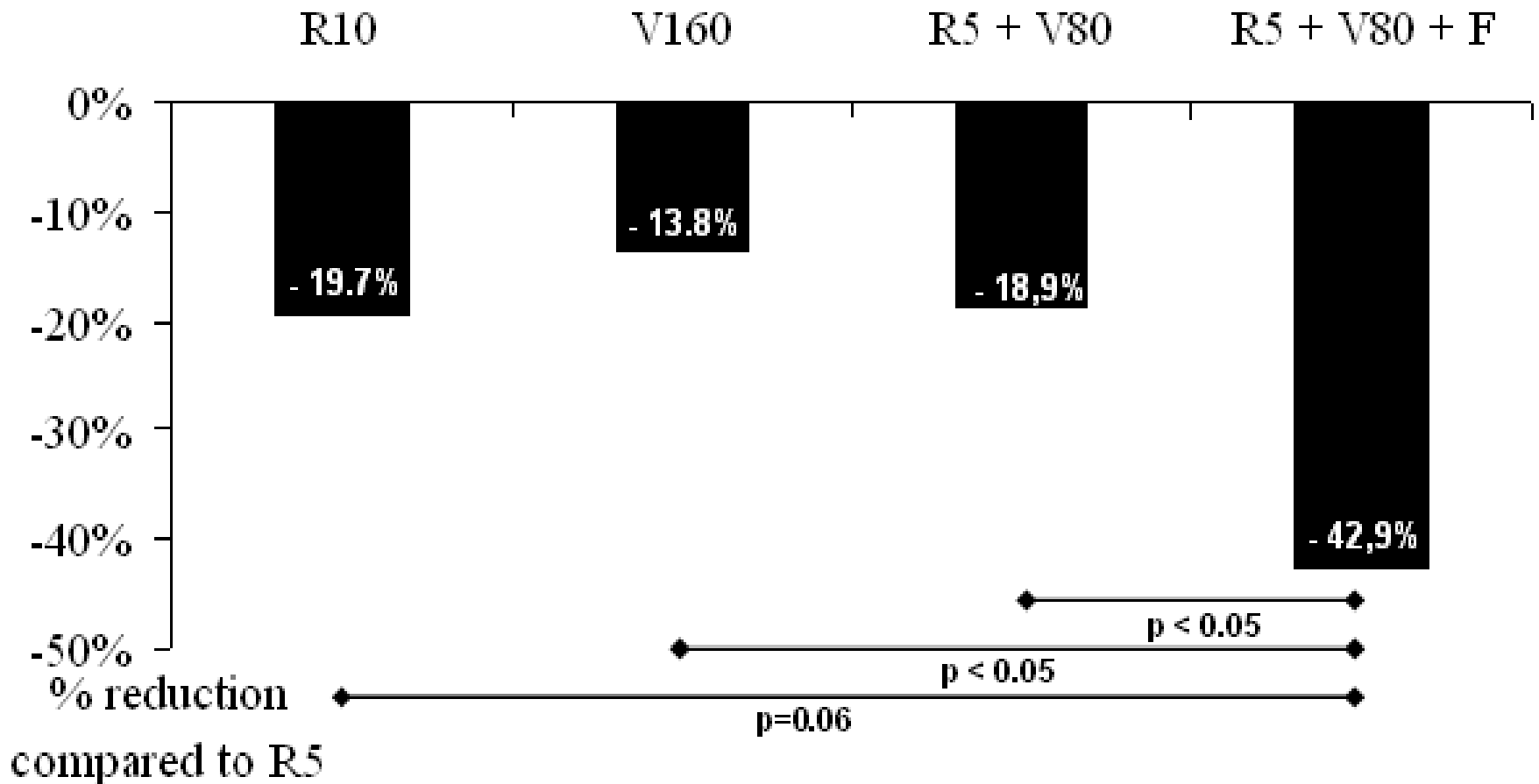
3/ Bloquer SRAA malgré élévation créatininémie

4/ Bloquer SRAA même si hypotension artérielle

**5/ Quelles associations avec le blocage du SRAA**

# Synergie IEC +ARA2 + diurétique

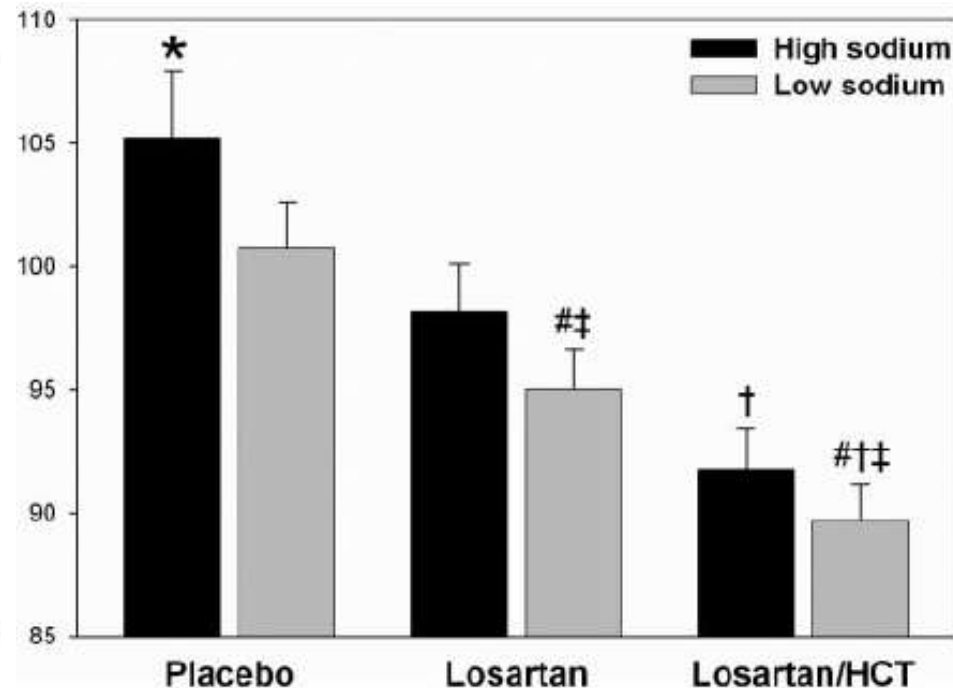
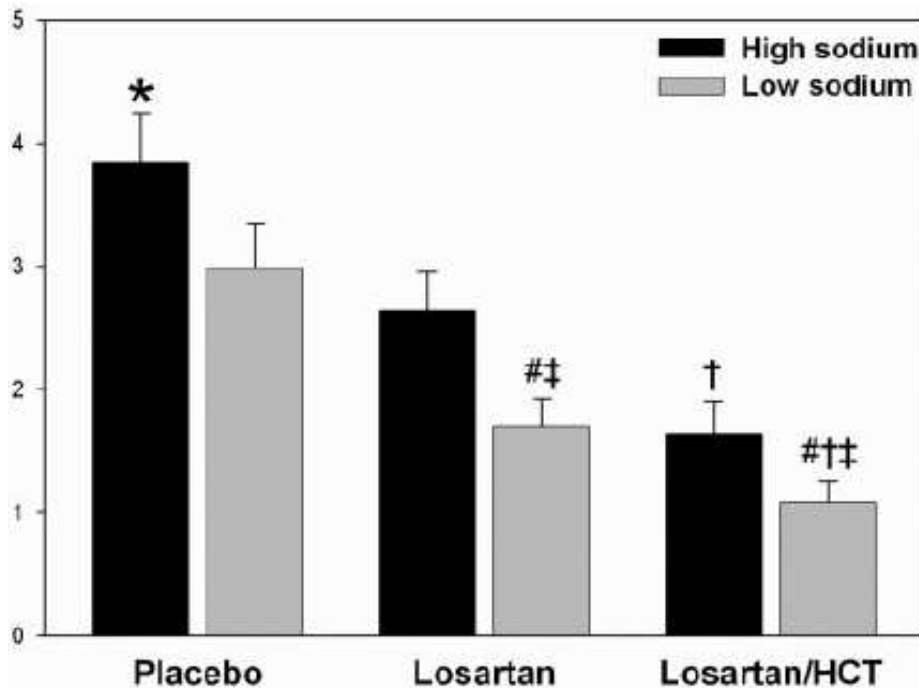
## Rapport protéinurie/créatininurie



# Bloquer SRAA + Diurétique + RSS

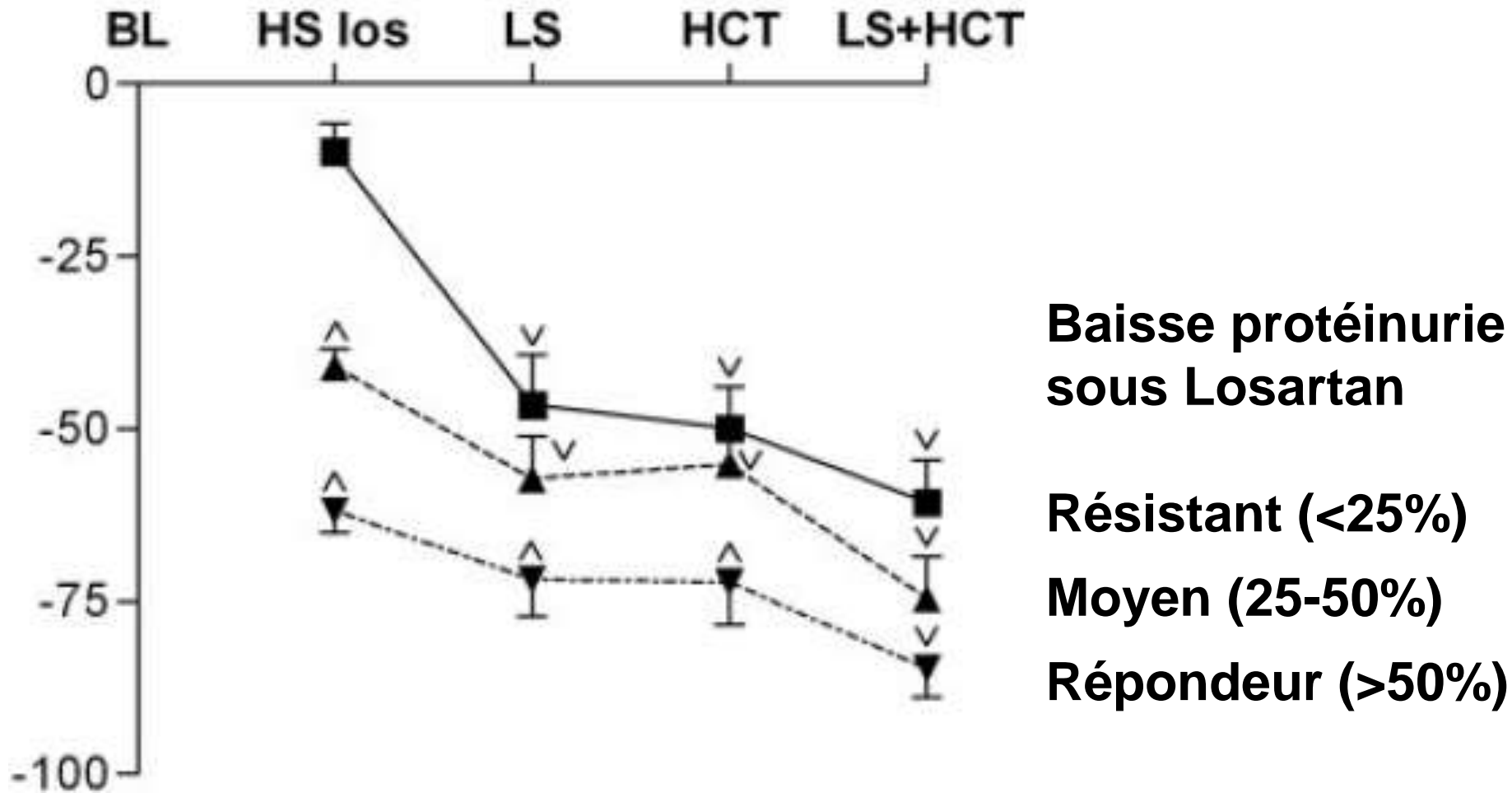
## Protéinurie (g/g)

## PAM (mm Hg)



# Bloquer SRAA + Diurétique + RSS

$\Delta$  protéinurie (%)



**Baisse protéinurie  
sous Losartan**

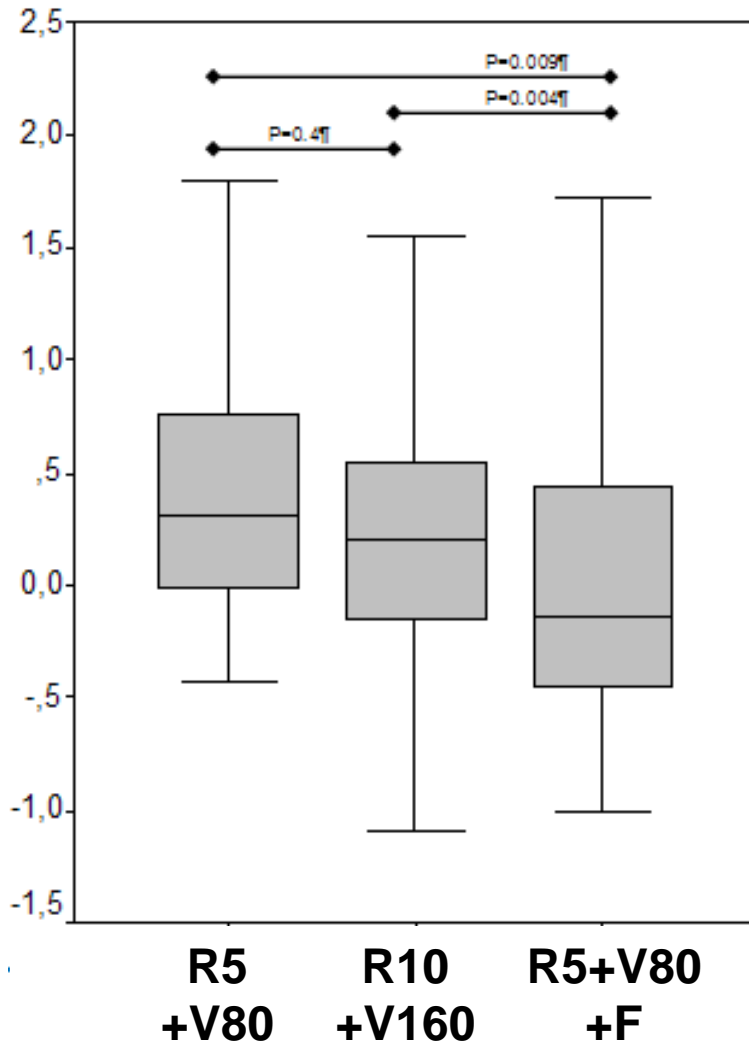
**Résistant (<25%)**

**Moyen (25-50%)**

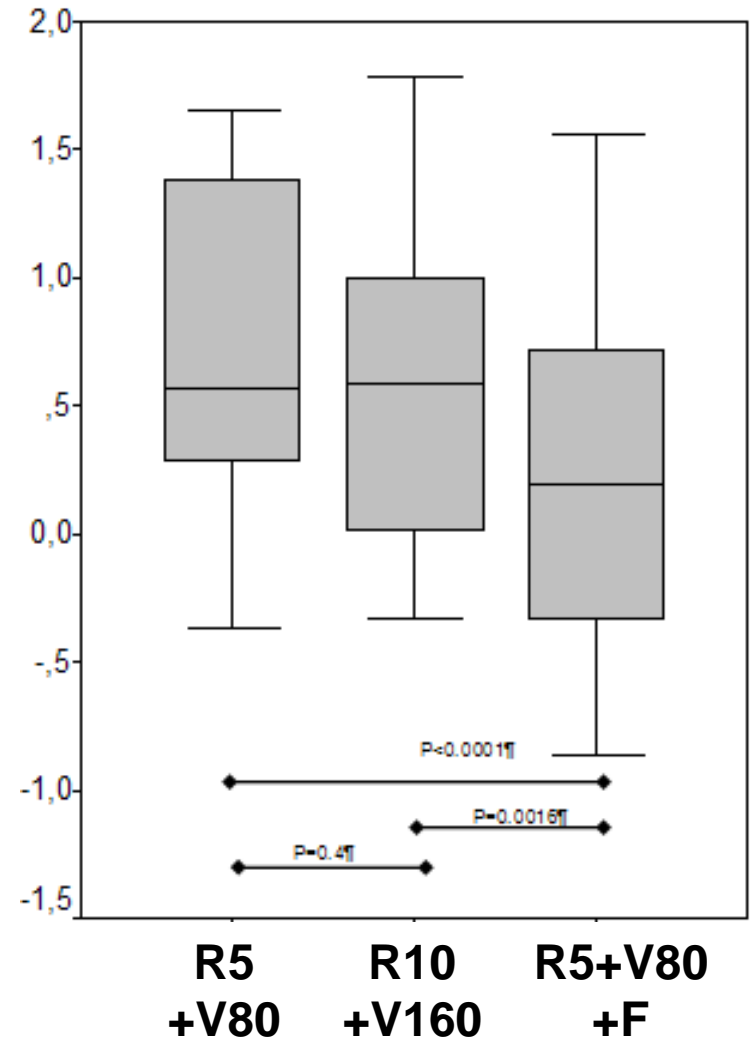
**Répondeur (>50%)**

# Augmenter IEC+ARA2 ou diurétique

protéinurie/créatininurie



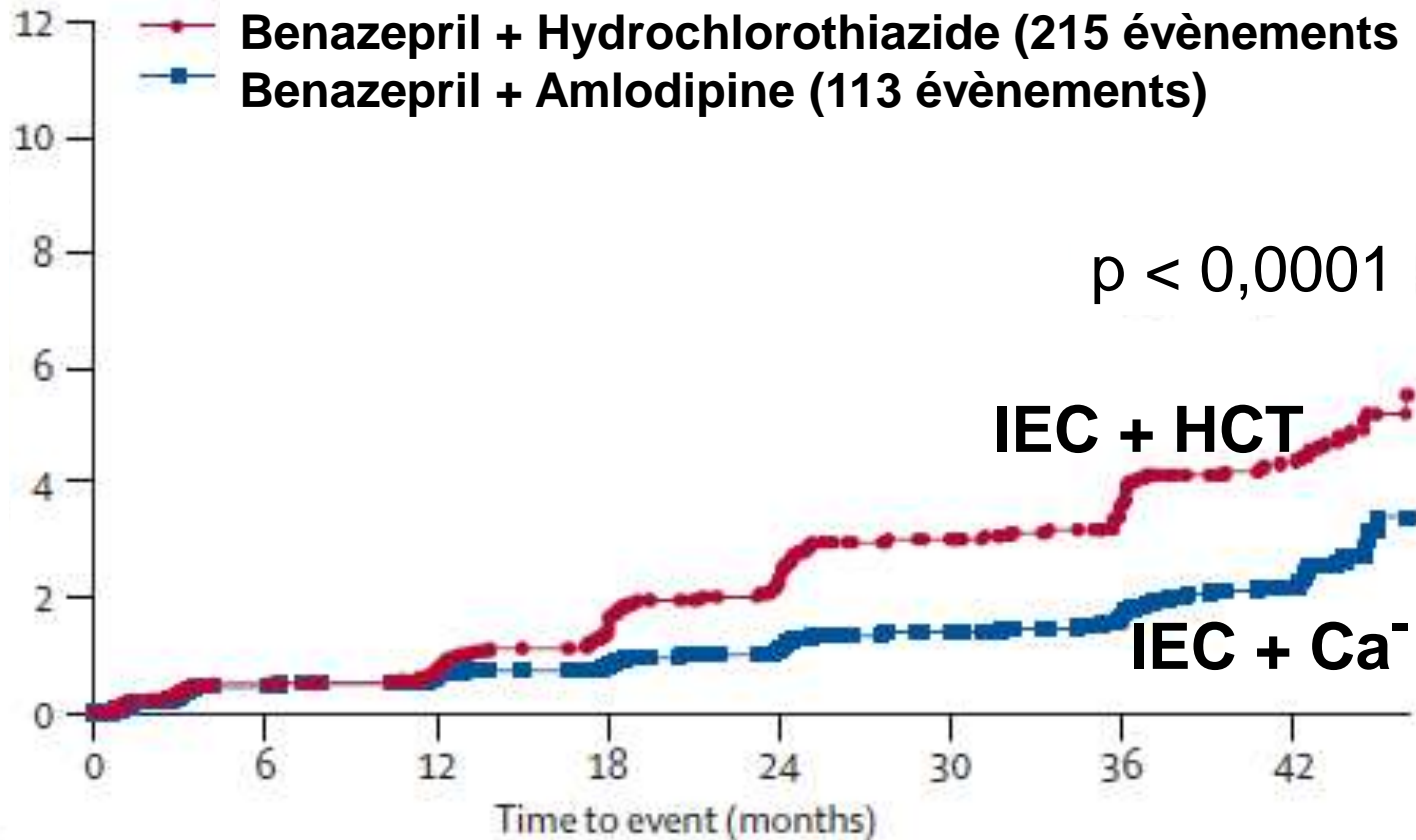
protéinurie/24h



# ACCOMPLISH - rénal

## IEC + Ca<sup>-</sup> > IEC + diurétique

% doublement  
créatininémie  
ou IRT

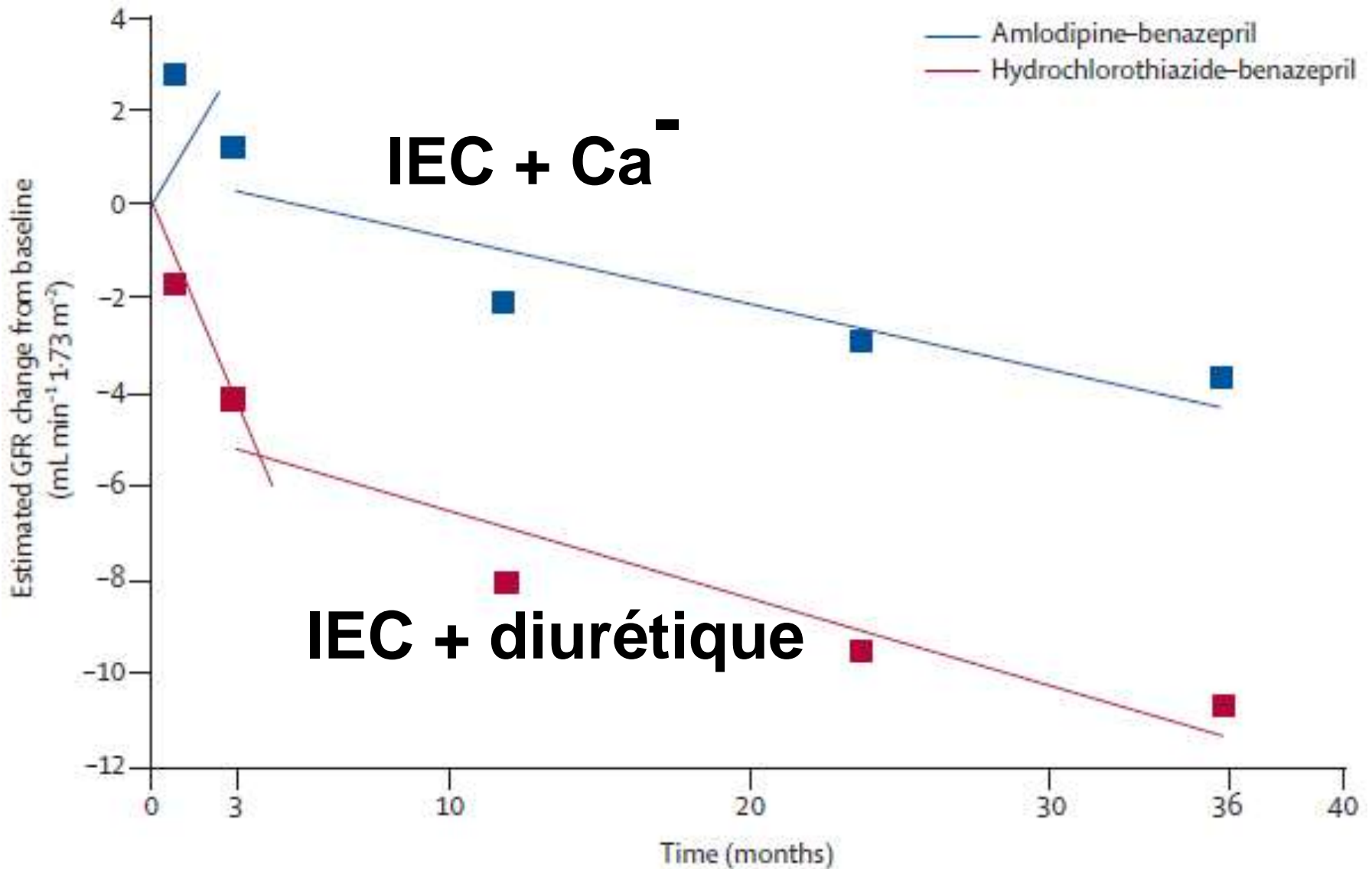


Number at risk

|                                     |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Benazepril plus hydrochlorothiazide | 5762 | 5576 | 5459 | 5307 | 5139 | 4936 | 2956 | 1506 |
| Benazepril plus amlopidine          | 5744 | 5578 | 5452 | 5336 | 5203 | 5022 | 3016 | 1559 |

**Bakris. Lancet 2010,375:1173-81**

# ACCOMPLISH : lecture critique





# Choix des antihypertenseurs si MRC

---

1/ Bloquer SRAA avant la MRC

2/ Bloquer SRAA le plus fort possible

3/ Bloquer SRAA malgré élévation créatininémie

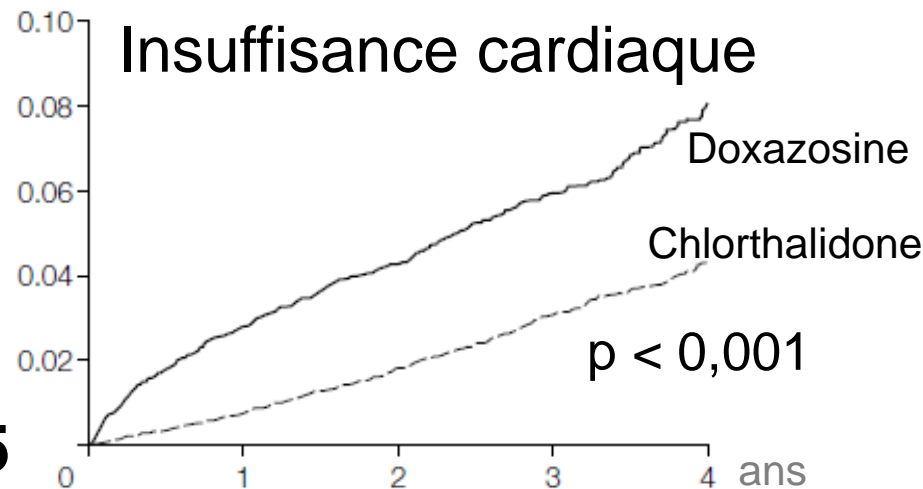
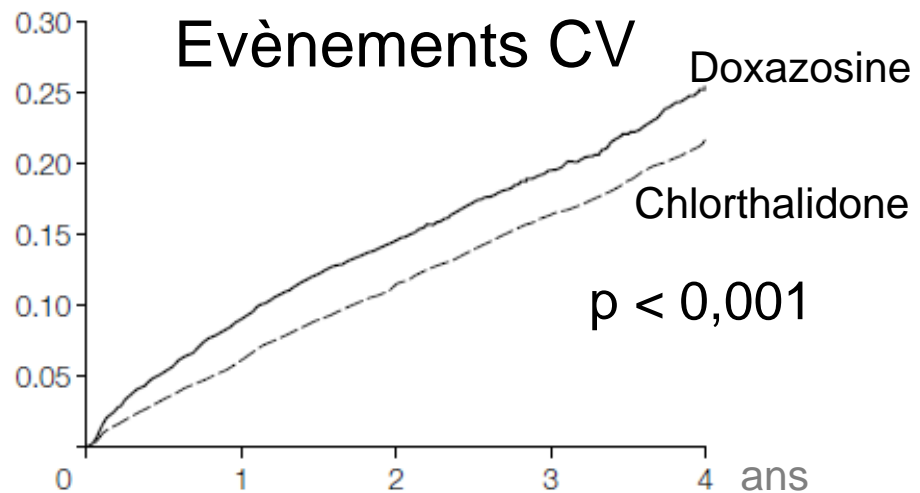
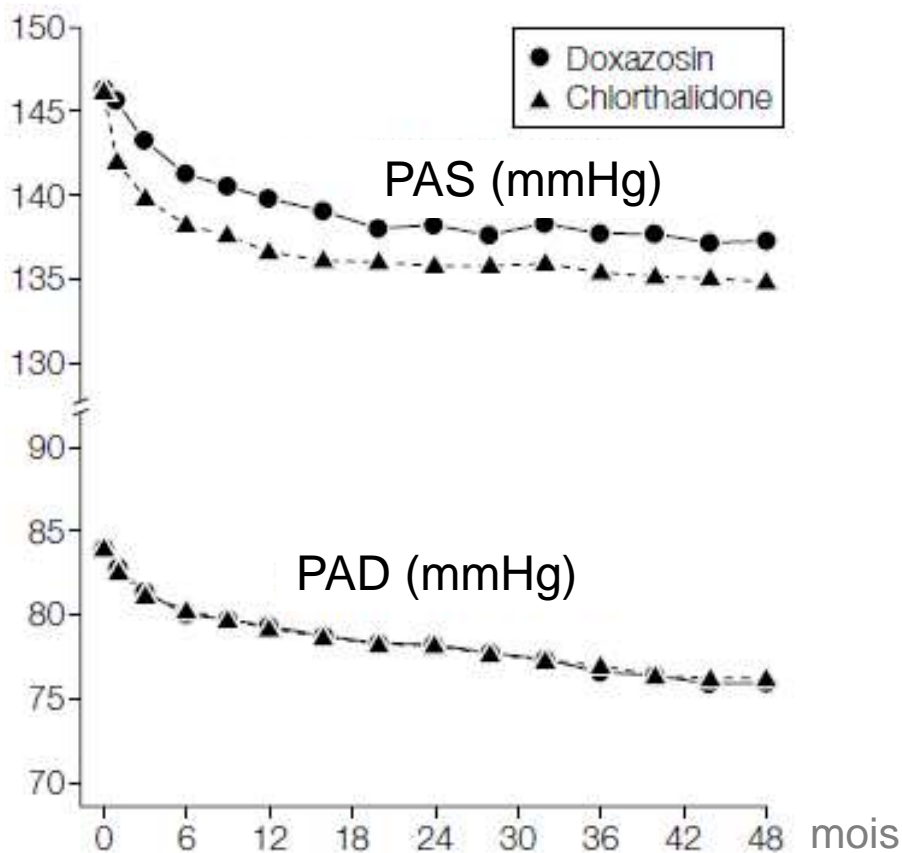
4/ Bloquer SRAA même si hypotension artérielle

5/ Quelles associations avec le blocage du SRAA

6/ Echappements et contre-régulation

# Echappement : ALLHAT

HTA,  $\geq 55$  ans, 1 FRV (IDM, AVC, HVG, DT2, tabac)  
Chlorthalidone (n=15268) vs doxazosine (n=9067)



**ALLHAT. JAMA 2000,283,1967-75**

# Echappement de l'aldostérone

567 diabétiques type 2 avec protéinurie

Randomise losartan versus telmisartan

→28% échappement aldostérone à 1 an (> 10%)

→déterminants de l'échappement (OR (IC 95%))

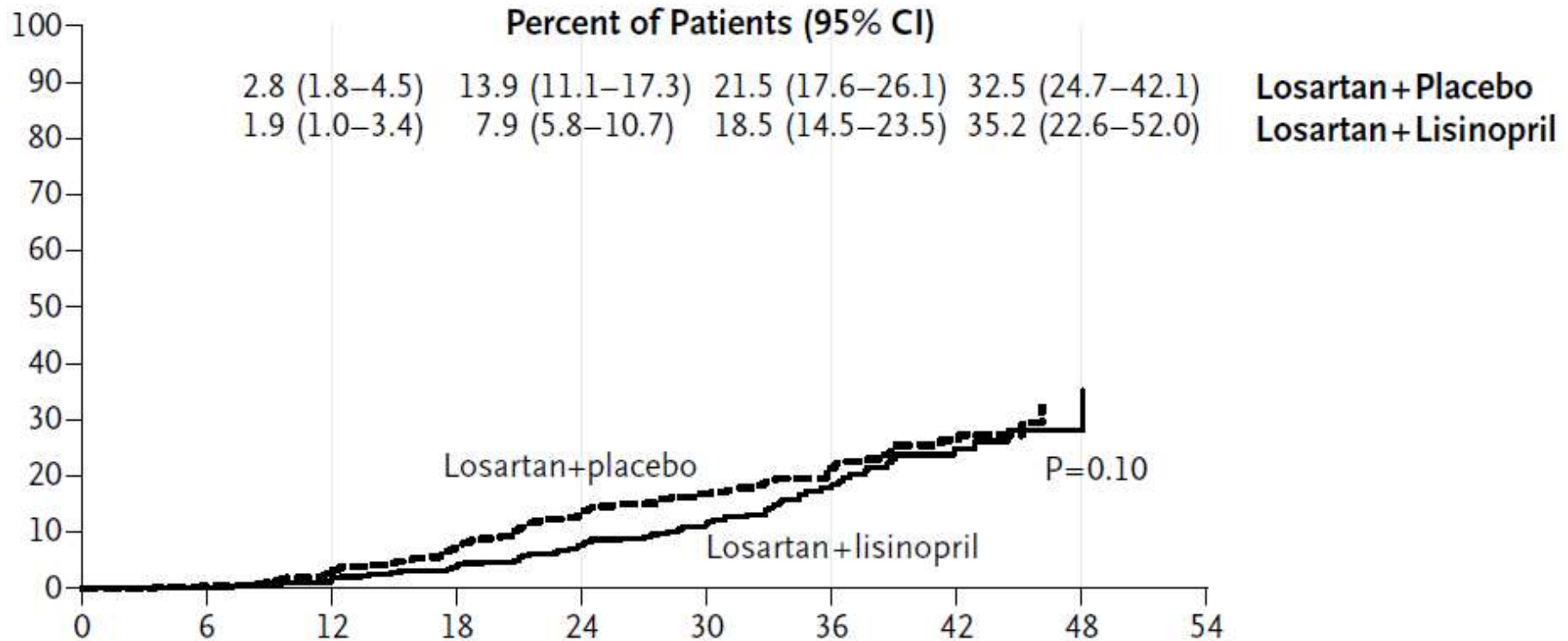
---

| Baisse à 1 an            | $\beta \pm SD$ | p      |
|--------------------------|----------------|--------|
| PAS (mmHg)               | 0,005±0,002    | 0.004  |
| Apport NaCl (log mmol/j) | 0,33±0,08      | <0,002 |
| Kaliémie (mmol/L)        | -0,16±0,05     | 0,003  |
| DFGe (log MDRD)          | 0,50±0,11      | <0,001 |
| Losartan/Telmisartan     | 0,12±0,05      | 0,01   |

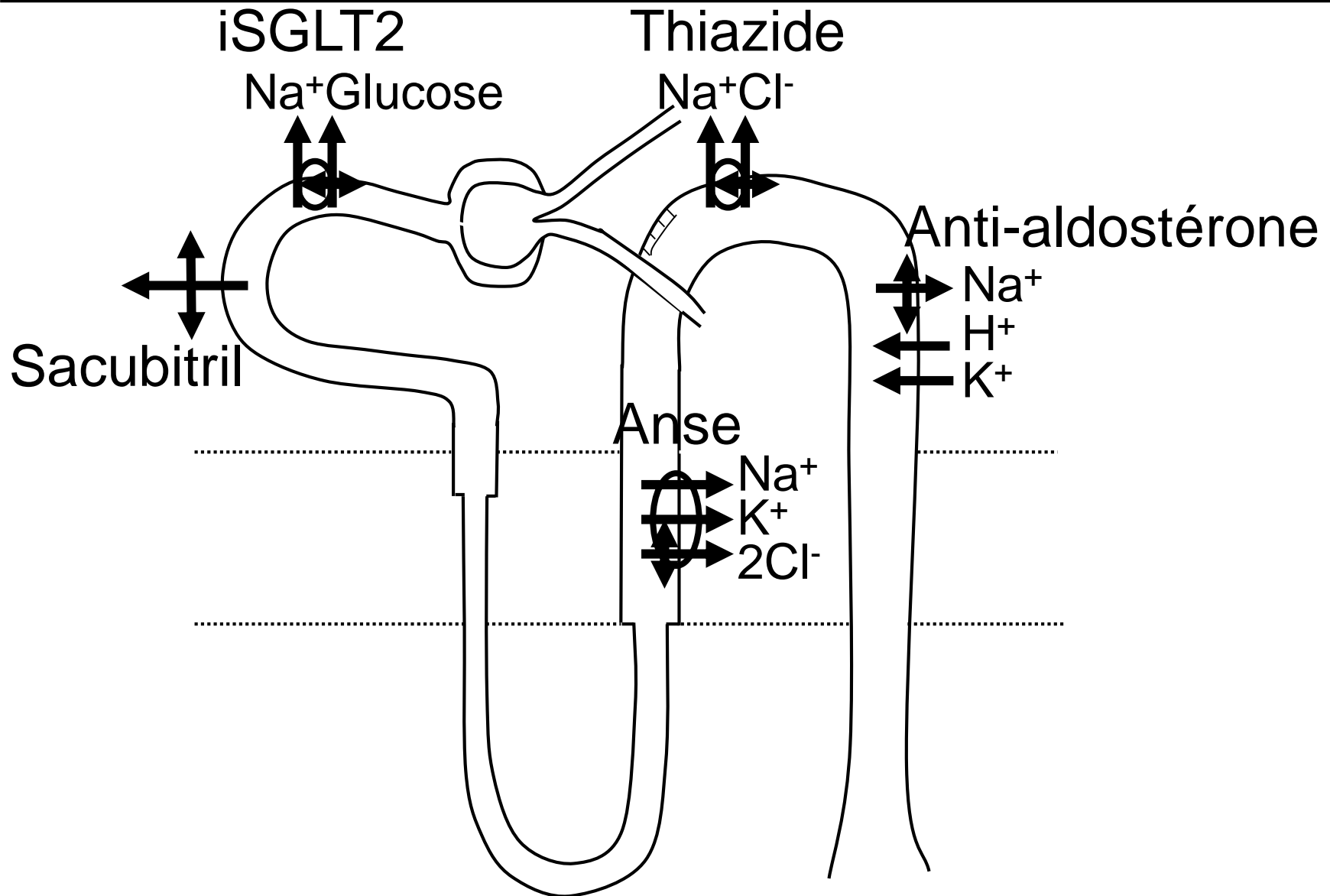
---

# IEC+ARA2 → Echappement de l'aldostérone ?

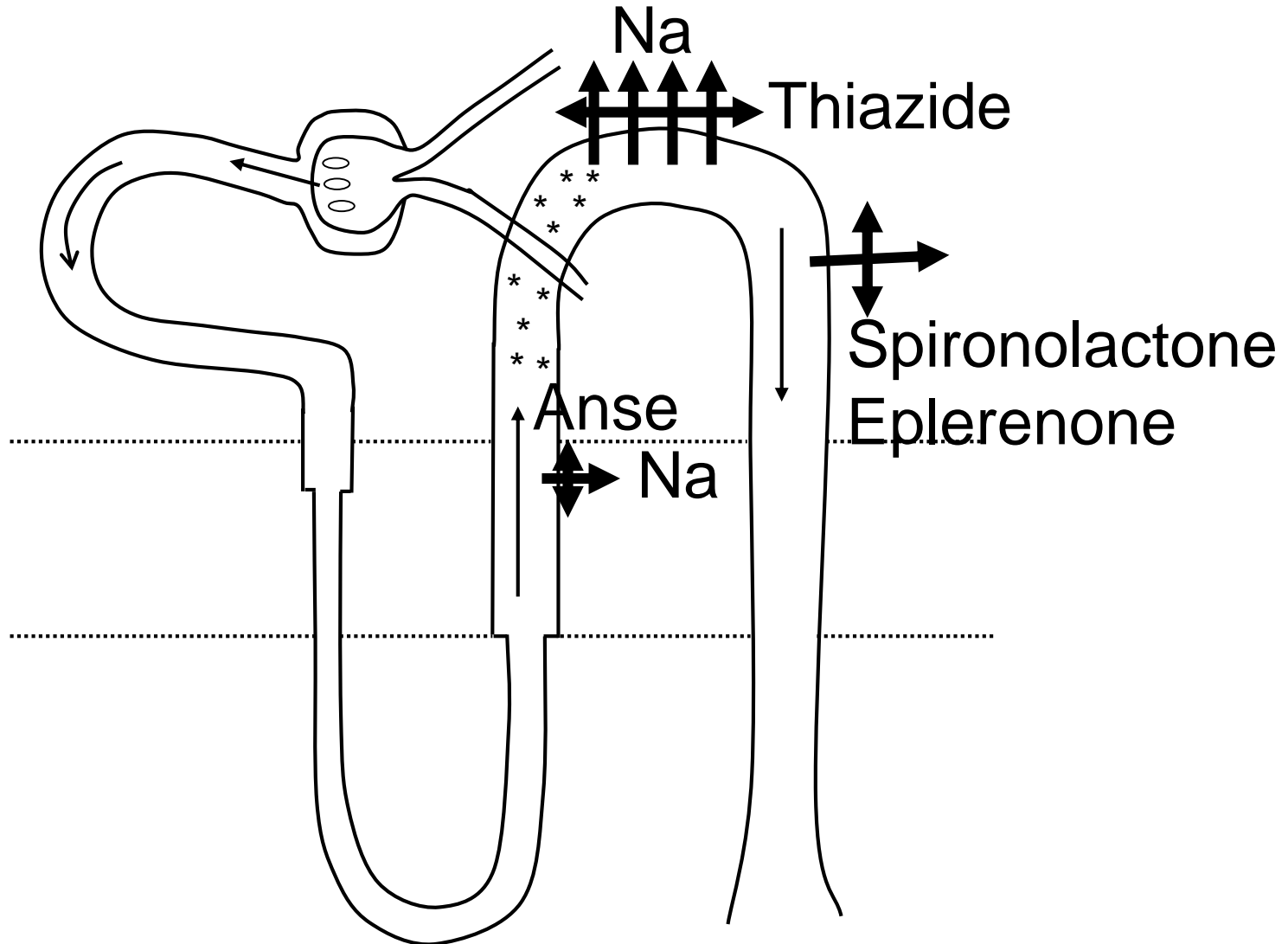
1 448 diabétiques type 2, DFGe 30-90, albuminurie > 300 mg/g  
→ Baisse DFGe 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (si>60) ou 50% (si<60) ou IRT



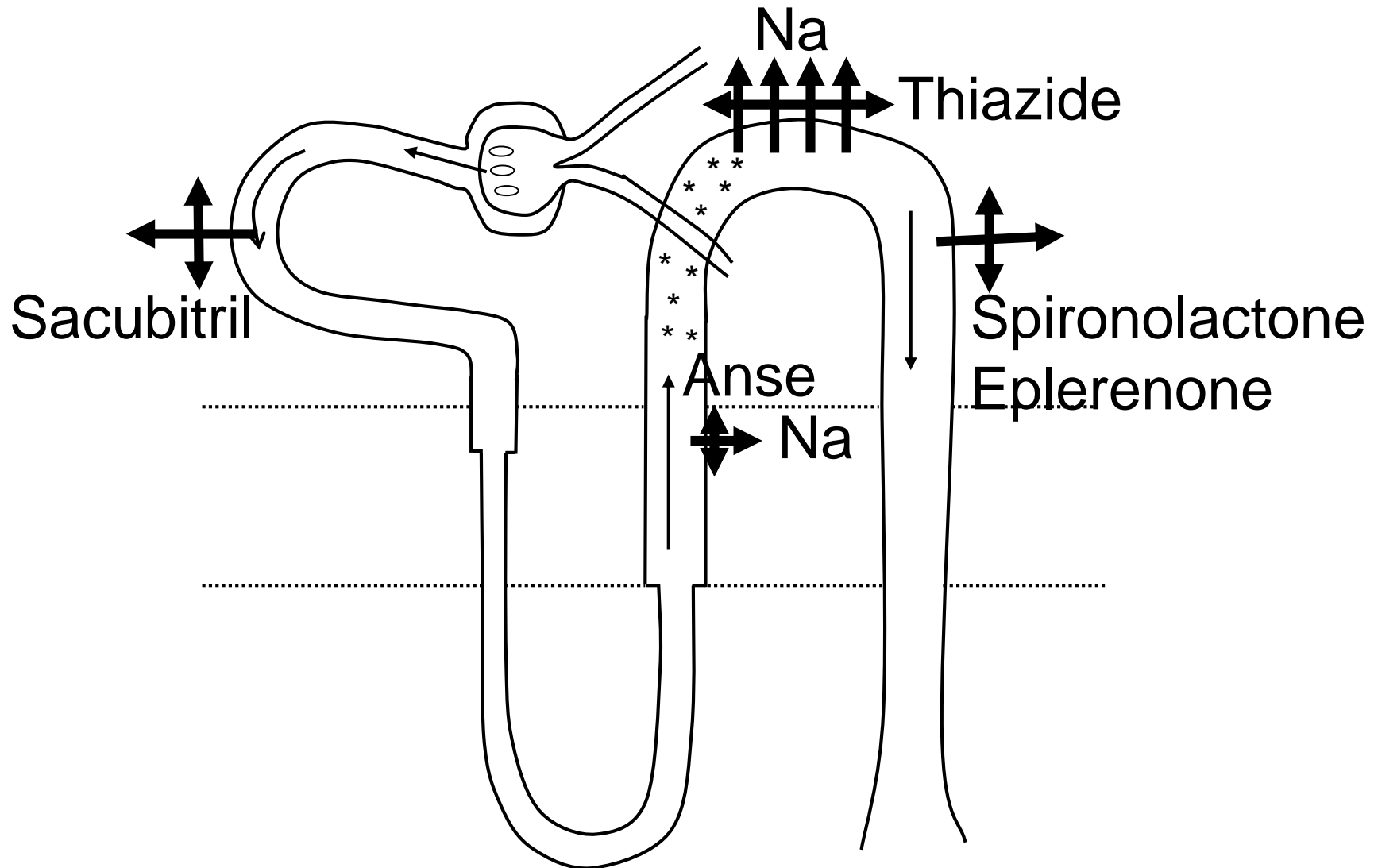
# Sites d'action des diurétiques



# Échappement diurétiques de l'anse

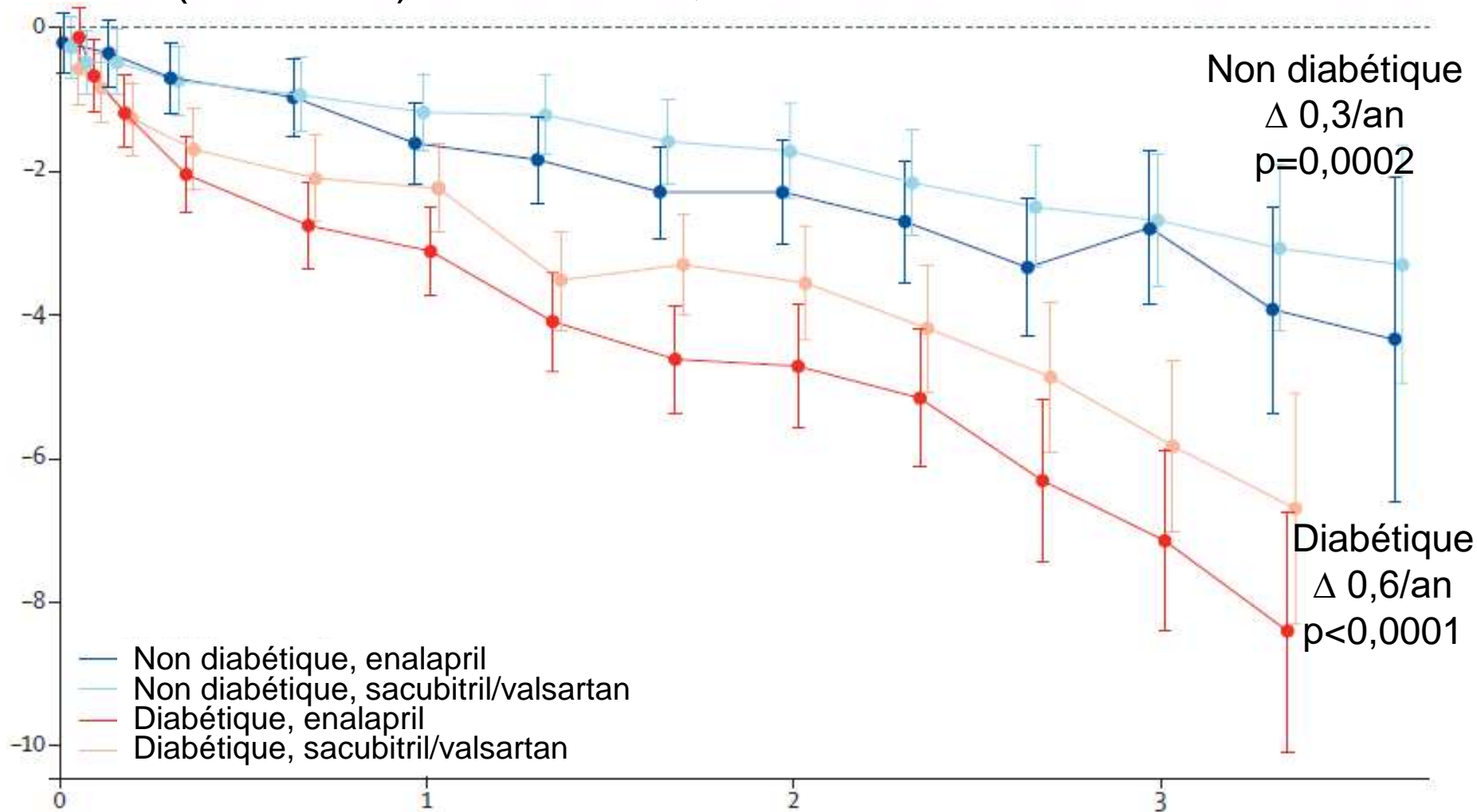


# Échappement diurétiques de l'anse



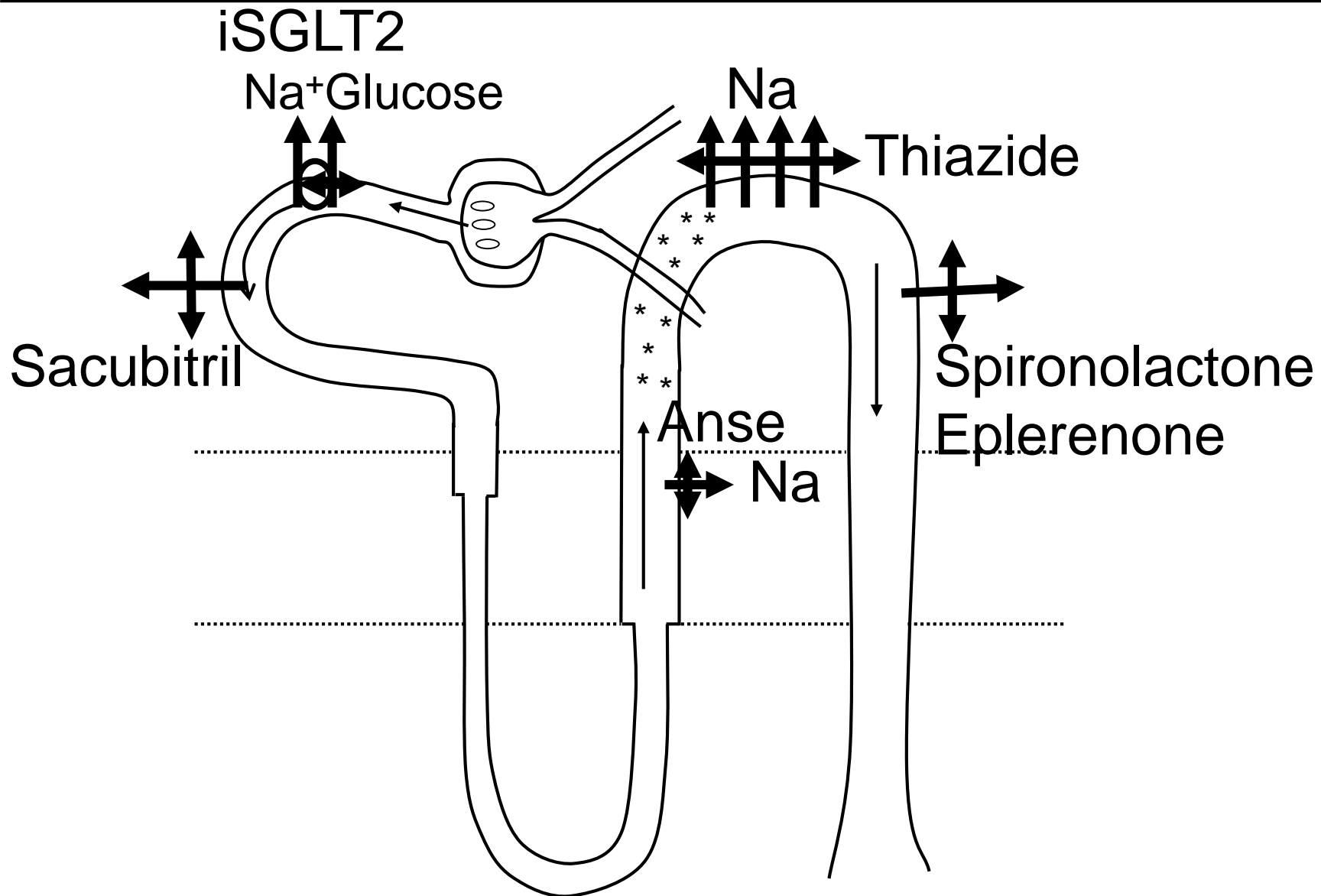
# Sacubitril/valsartan : bénéfice DFGe

$\Delta$  DFGe (CKD-EPI) en ml/min/1,73m<sup>2</sup>

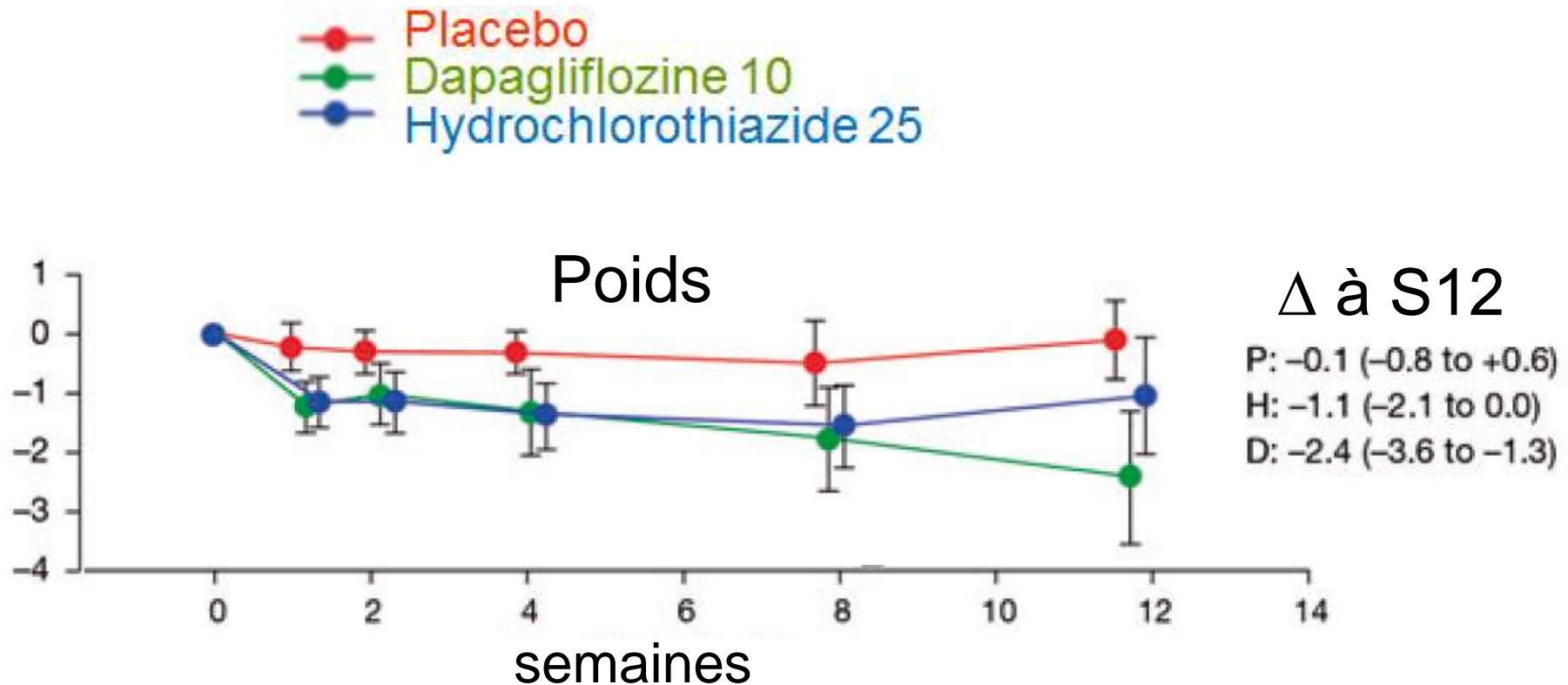




# Échappement diurétiques de l'anse



# iSGLT2 : baisse de poids



# iSGLT2 et IRC : baisse PAS > HbA1c


Diabétique type 2 avec DFG entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>  
(NB: AMM des gliflozines = DFG ≥ 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

|                    | Placebo | Dapa 5 | Dapa 10 |
|--------------------|---------|--------|---------|
| Δ HbA1c (% à S24)  | -0,32   | -0,41  | -0,44   |
| Δ poids (kg à S24) | +0,21   | -1,54  | -1,89   |
| Δ PAS (mmHg à S1)  |         |        | -6,8    |
| (mmHg à S52)       |         |        | -6,7    |

# Conclusion

## Choix des antihypertenseurs si MRC

---

- 1/ Ne pas prévenir la microalbuminurie par ARA2 chez un diabétique normotendu
- 2/ Double blocage IEC-ARA2 ou IEC-IDR accélère IRT si haut risque cardiovasculaire
- 3/  PAS < 120 mmHg ou lipothymie orthostatique
- 4/ Associer IEC + RS + diurétique si protéinurie
- 5/ Association diurétiques prévient échappement
  - thiazide si résistance diurétique de l'anse
  - anti-aldostérone, sacubitril, iSGLT2 ?