

Rein , Cœur et Diabète un trio réconcilié?

Cas clinique

Medkouri ghislain

Département des Maladies de l'Appareil Urinaire,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca
Service de Néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Observation

Homme de 56 ans

- HTA, Tabagique
- Diabétique T2 (5 ans)
- Arrêt IEC il y a 6 mois pour élévation de la créatinine (diarrhées)
- Pas de sténose au doppler
- Arthrose cervicale traitée par AINS
- IDM à l'âge de 50 ans chez le père.

▪ Traitement actuel

- Metformine + gliclazide
- HTA: diurétiques ap +amlodipine
- Celebrex (Celexocib): 200mg/J

A l'examen

- PA: 170/108 mmHg
- Poids = 90 kg
- Périmètre abdominale :115cm
- IMC = 32 kg/m²

Bilan minimal

- **BU:** Protéines (++) , Sang (-) , leucocytes (-) , glucose (-)
- **Créatinine plasmatique** : 120meq/l (14mg/l)
- **Na+**: 142 mmol/l , **K+**: 4,2 , **Cl**: 98 meq/L
- **Glycémie a jeun** 1,8 g/l **HbA1c** 8%
- **Hb**: 11g/dl **Natriurèse** 170meq/j
- **Cholestérol Total**: 3g/l **HDL**: 0,2 g/l **LDL**: 1,6 g/l **TG**: 2 g/l
- **ECBU**: H=0. L=0.
- **Sokolow**: 40

Quelle stratégie de prise en charge initiale?

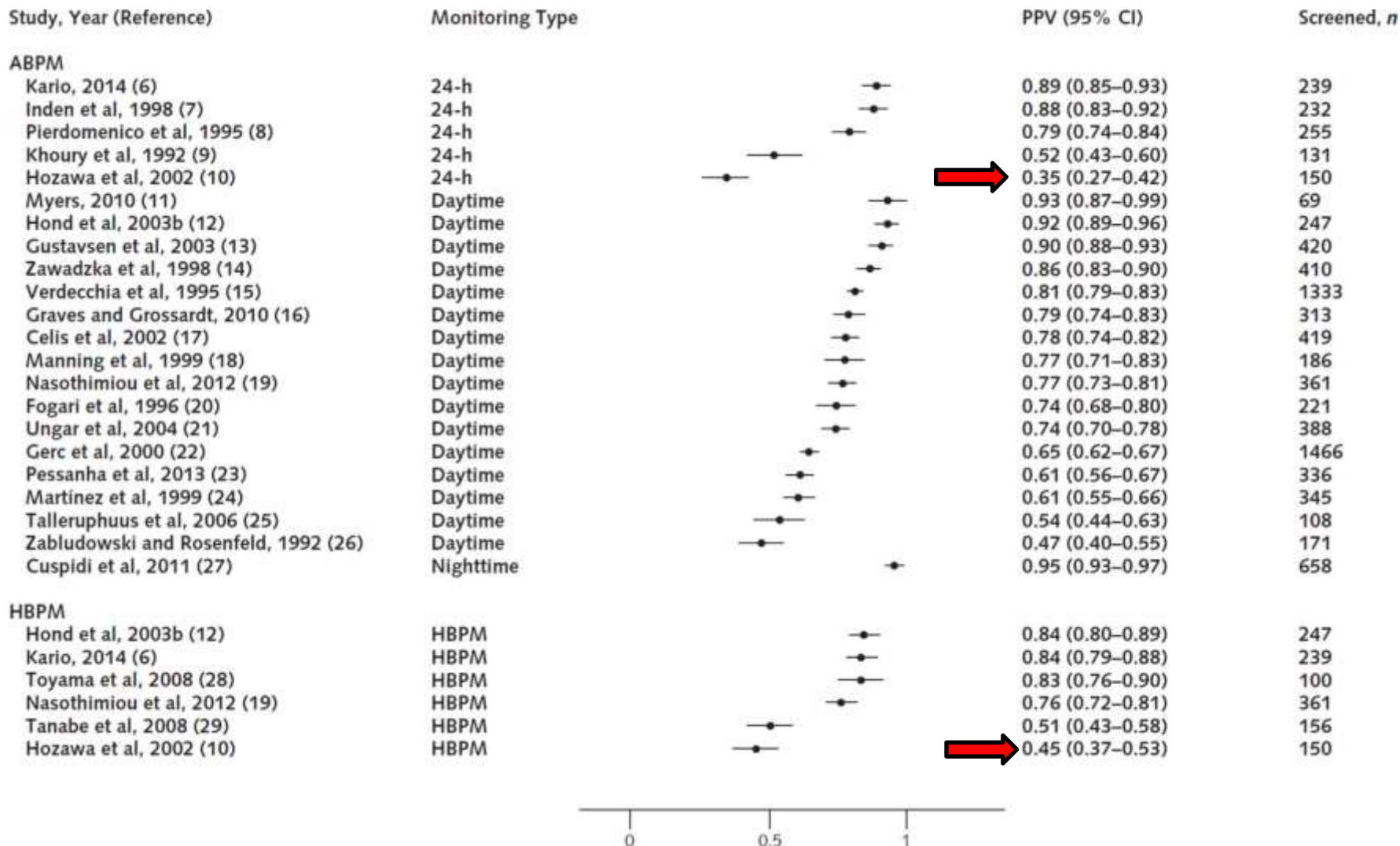
- Evaluer niveau tensionnel réel
- FDR associées
- Lésions des organes cibles

niveau de RCV global
Risque rénal

Mesures de la pression artérielle

<p>It is recommended that office BP should be measured in both arms at least at the first visit because a between-arm SBP difference of >15 mmHg is suggestive of atheromatous disease and is associated with an increased CV risk⁴⁵</p>	I	A
<p>If a between-arm difference in BP is recorded, then it is recommended that all subsequent BP readings use the arm with the higher BP reading.</p>	I	C
<p>It is recommended that the diagnosis of hypertension should be based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Repeated office BP measurements on more than one visit, except when hypertension is severe (e.g. grade 3 and especially in high-risk patients). At each visit, three BP measurements should be recorded, 1–2 min apart, and additional measurements should be performed if the first two readings differ by >10 mmHg. The patient's BP is the average of the last two BP readings. 	I	C
<p>Or</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Out-of-office BP measurement with ABPM and/or HBPM, provided that these measurements are logistically and economically feasible. 	I	C

Proportion de confirmation par MAPA ou AMPA



Classification HTA

Pas de changements par rapport aux recommandations de 2013

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	and	< 90

RCV du patient

- Facteurs de risque non modifiables
 - Age: homme de plus de 50ans
 - Sexe masculin
 - Hérité familiale
- Facteurs de risque modifiables
 - Tabagisme
 - HTA
 - Diabète
 - Obésité abdominale
 - Dyslipidémie
- HMOD: HVG

Éléments nécessaires eRCV
lésions organes cibles
rein cœur et vaisseaux,FO

Évaluation des lésions organiques dues à l'hypertension

Table 15 Assessment of hypertension-mediated organ damage

Basic screening tests for HMOD	Indication and interpretation
12-lead ECG	Screen for LVH and other possible cardiac abnormalities, and to document heart rate and cardiac rhythm
Urine albumin:creatinine ratio	To detect elevations in albumin excretion indicative of possible renal disease
Blood creatinine and eGFR	To detect possible renal disease
Fundoscopy	To detect hypertensive retinopathy, especially in patients with grade 2 or 3 hypertension
More detailed screening for HMOD	
Echocardiography	To evaluate cardiac structure and function, when this information will influence treatment decisions
Carotid ultrasound	To determine the presence of carotid plaque or stenosis, particularly in patients with cerebrovascular disease or vascular disease elsewhere
Abdominal ultrasound and Doppler studies	<ul style="list-style-type: none"> ● To evaluate renal size and structure (e.g. scarring) and exclude renal tract obstruction as possible underlying causes of CKD and hypertension ● Evaluate abdominal aorta for evidence of aneurysmal dilatation and vascular disease ● Examine adrenal glands for evidence of adenoma or pheochromocytoma (CT or MRI preferred for detailed examination); see section 8.2 regarding screening for secondary hypertension ● Renal artery Doppler studies to screen for the presence of renovascular disease, especially in the presence of asymmetric renal size
PWV	An index of aortic stiffness and underlying arteriosclerosis
ABI	Screen for evidence of LEAD
Cognitive function testing	To evaluate cognition in patients with symptoms suggestive of cognitive impairment
Brain imaging	To evaluate the presence of ischaemic or haemorrhagic brain injury, especially in patients with a history of cerebrovascular disease or cognitive decline

Comment mesurer la protéinurie/albuminurie?

Test	Commentaire	méthodes	Avantages Ratio	Limites Ratio
BANDELETTE				

protéinurie 1.2 g/l

CréatU : 18mmol/l (urines concentrées) =>
P/C = 0.06 g/mmol => protéinurie ≈ 0.6 g/24h

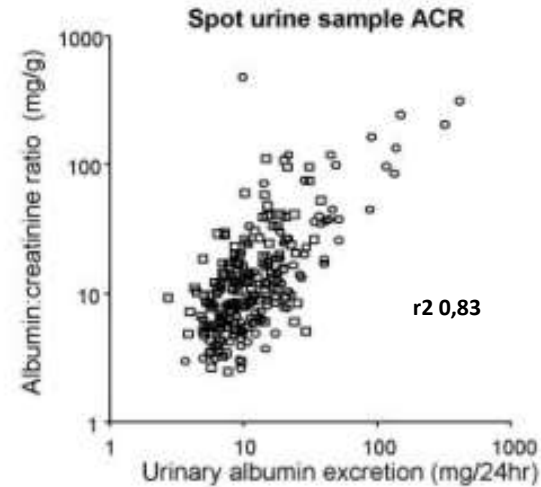
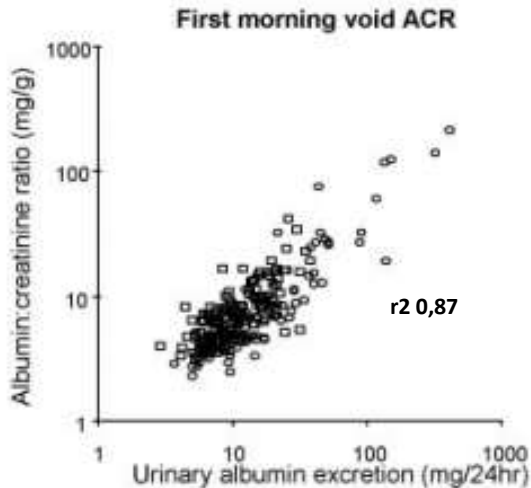
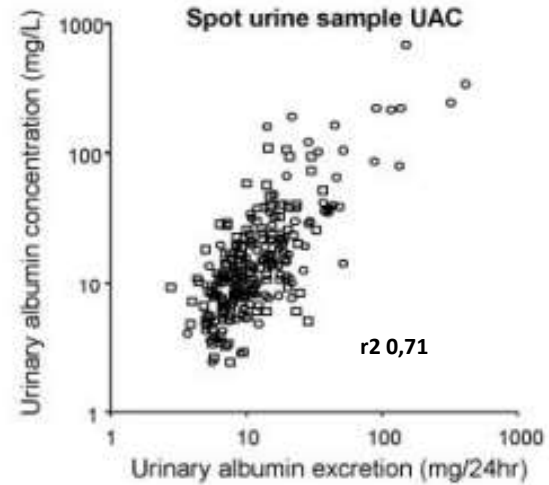
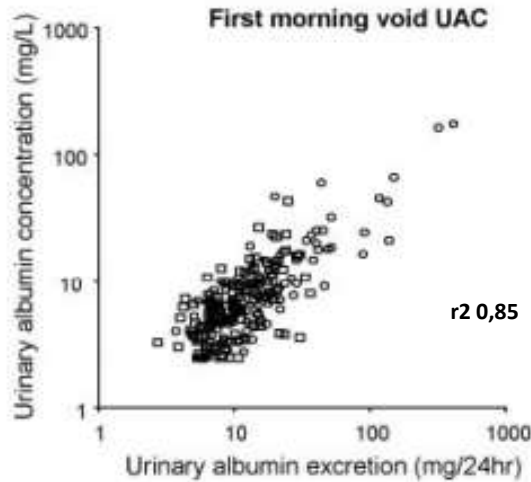
CréatU : 2mmol/l (urines diluées) =>
P/C = 0.6 g/mmol => protéinurie ≈ 6 g/24h

Protéine/ créatinine			échantillons prélevés	<ul style="list-style-type: none"> ✓ des efforts musculaires intenses, ✓ la prise orale de créatine ✓ un traitement par fibrates
-------------------------	--	--	--------------------------	---

Mesure de Albuminurie

Quel échantillon d'urine utiliser?

N=241



- Male
- female.

P > 0.05 spot urine sample versus first morning void.

Fourchettes

Il est recommandé de faire

3 échantillons pendant une période de 3 mois-6 mois.

Si deux prélèvements sont positifs, on peut alors parler de microalbuminurie.

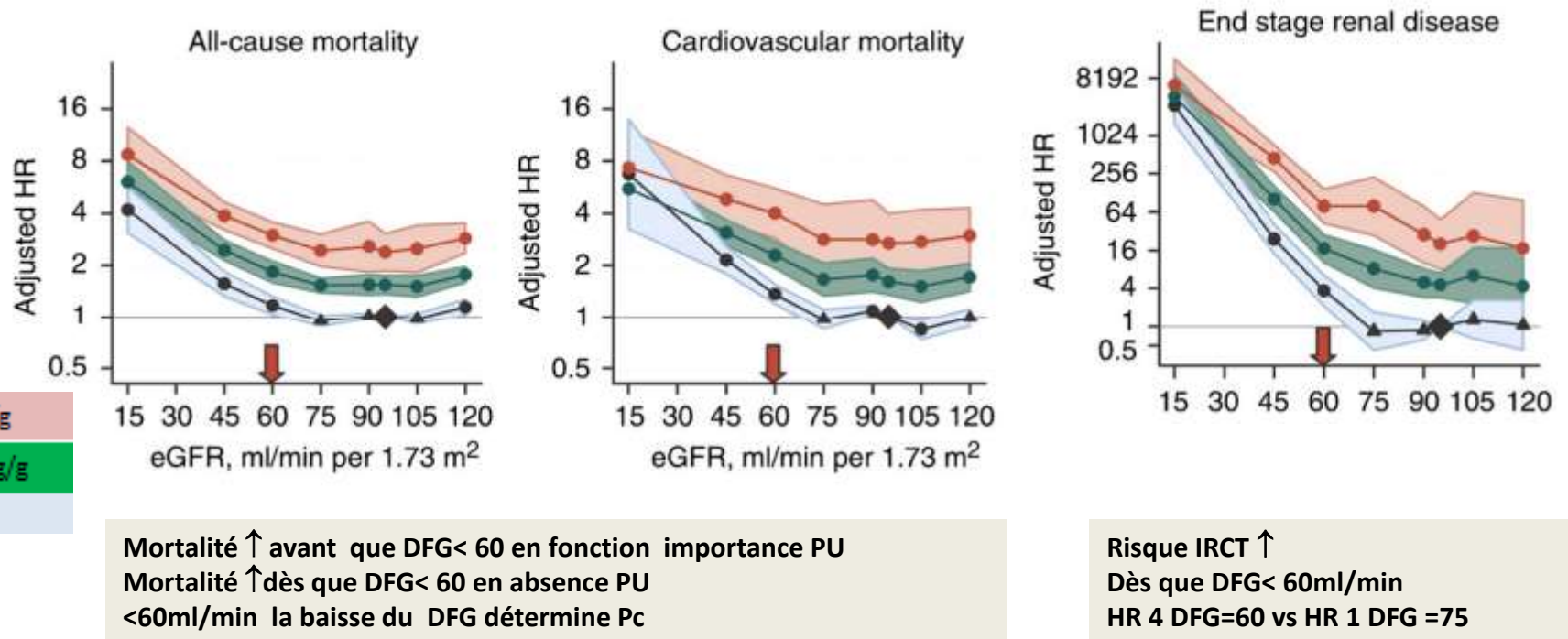
Approx. equivalents between urine ACR and other measures of protein excretion				
	Urine ACR (mg/mmol)	24h urine albumin (mg/day)	Urine PCR (mg/mmol)	24h urine protein (mg/day)
Microalbuminuria	Male: 2.5-25 Female: 3.5-35	30-300	Male: 4-40 Female: 6-60	50-500
Macroalbuminuria	Male: > 25 Female: > 35	> 300	Male: > 40 Female: > 60	> 500

^a Source: Australasian Proteinuria Consensus Working Group (2012).

Cas clinique

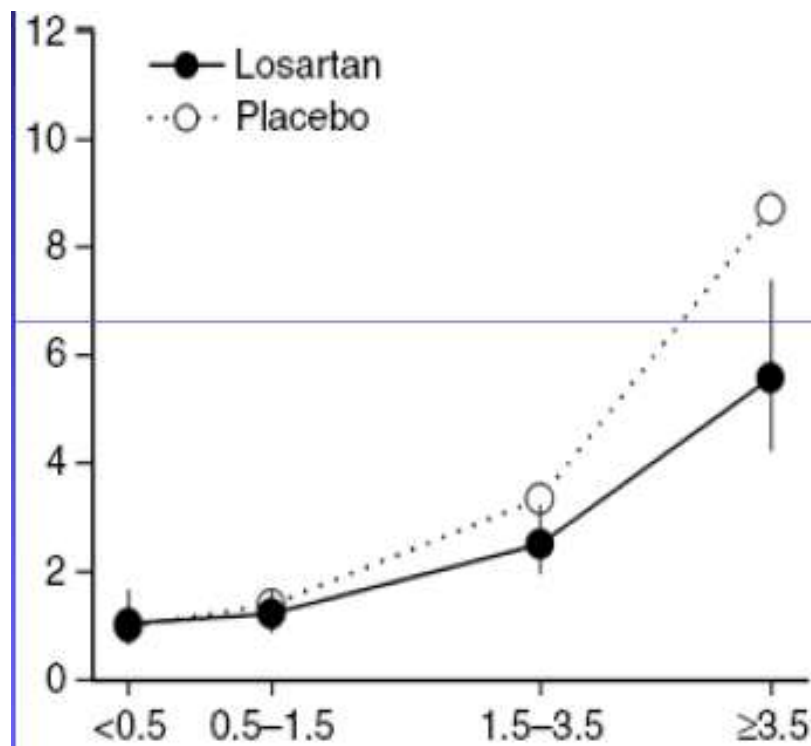
- Protéinurie **1,5g/j**
- Albuminurie 1100mg/j **1100mg/g**

Implications de la Protéinurie: Progression de la MRC et risque Cardiovasculaire

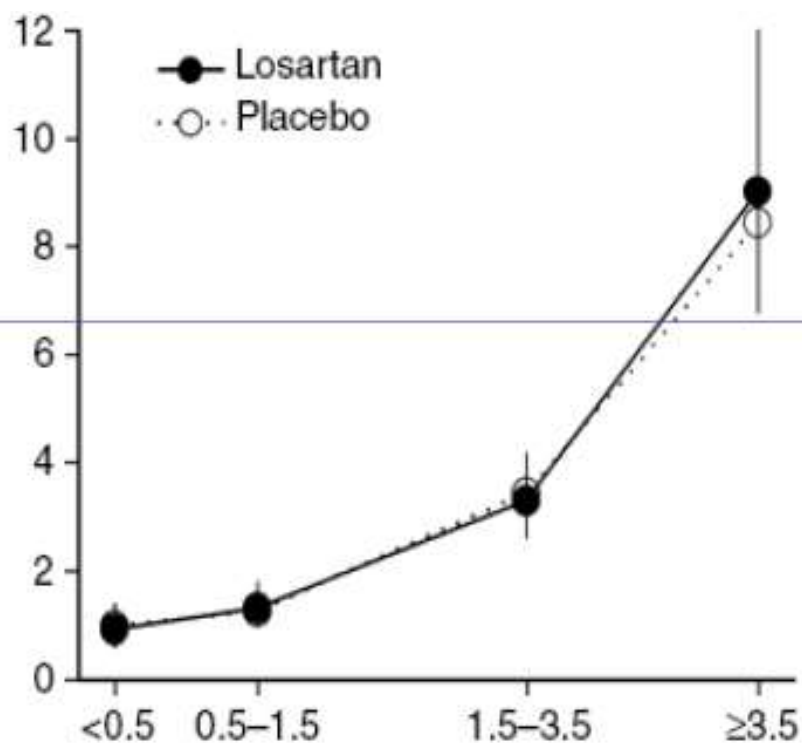


L'évolution de la protéinurie sous traitement est liée au risque d'évolution vers l'IRCT

Risque doublement créatinine ou IRCT



Baseline albuminuria, g/g

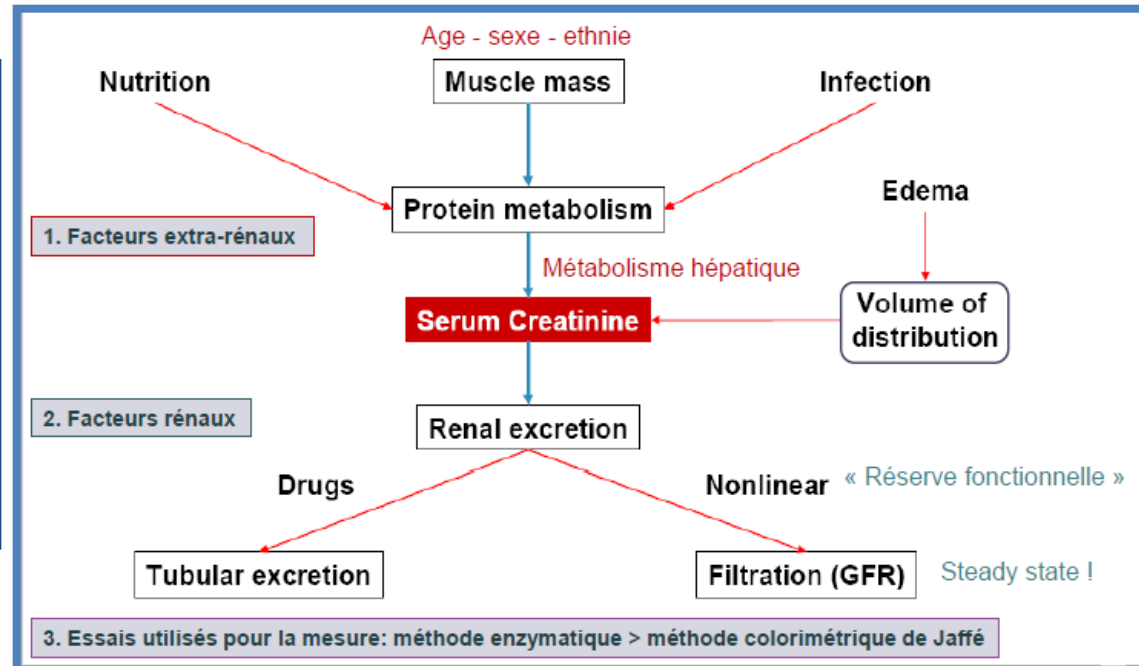
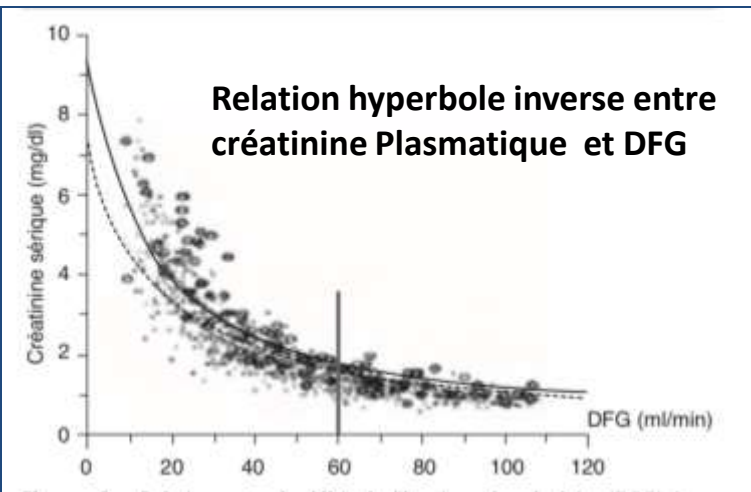


Albuminuria at month 6, g/g

Evaluation DFG

- Créatinine est il un bon marqueur?
- Comment estimer DFG?

Estimation du DFG/créatinine

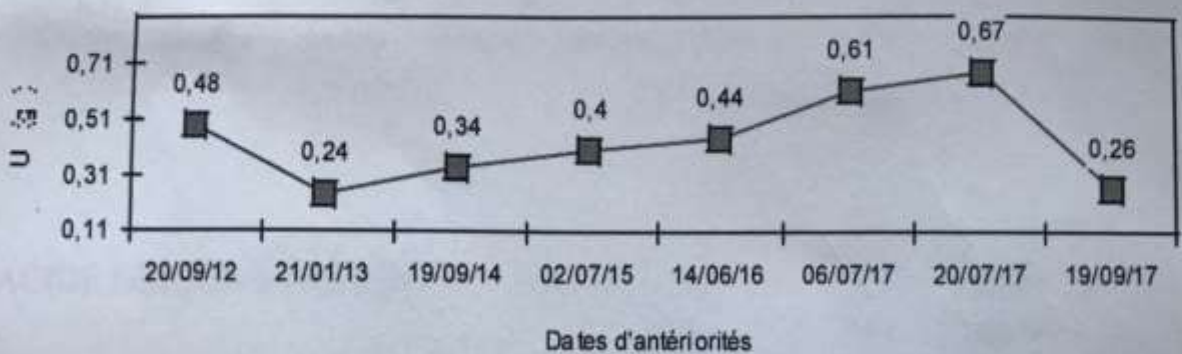


- ✓ Créatinine marqueur peu sensible de IRC débutante
- ✓ Très sensible de IRC avancée

UREE SANGUINE

: 0,26 g/l
Soit : 4,33 mmol/l

0,15 - 0,35
2,5 - 7,5



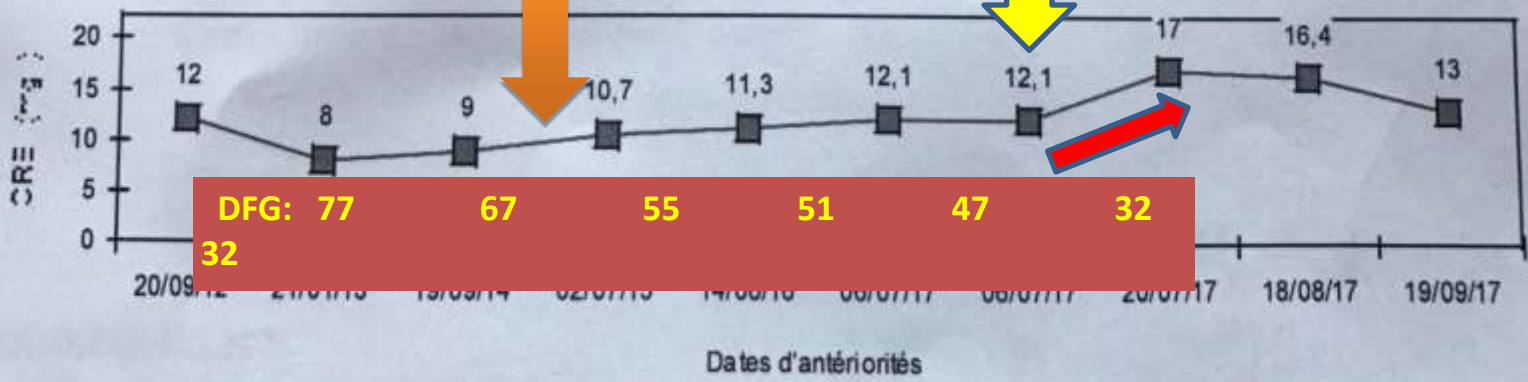
Début IR

JEÛNE

CREATININE SANGUINE

: 13,0 µmol/l
Soit : 115 µmol/l

< 14
< 124



Méthodes de dosage de la créatinine

- Historique : **JAFFE (colorimétrique)**, peu spécifique et interférence avec chromogène (bilirubine)
- **Méthode cinétique enzymatique**, plus spécifique mais couteuse (dégradation de la créatinine par une créatininase). Recommandations HAS 2011
- Standardisation du dosage de la créatinine = Reproductibilité du dosage entre automates / **Méthode spectrométrique IDMS** (isotope dilution mass spectrometry), Recommandée que le dosage soit colorimétrique ou enzymatique car absence de calibration = biais d'autant plus important que DFG élevé (ex = 25 % à 100 ml/min/1,73m²)

■ En pratique, pour estimer le DFG :

- la créatininémie (exprimée en $\mu\text{mol/L}$) doit être dosée par une méthode enzymatique traçable IDMS ;
- pour estimer le DFG à partir de la créatininémie par l'équation CKD-EPI, on peut utiliser la calculette de la Société Française de Néphrologie, accessible en ligne :
<http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm> ;
- le résultat, étant déjà indexé à la surface corporelle, ne doit pas être réadapté à la surface corporelle du patient.

Prélèvement du : 14/03/2018 à 10:33

Résultats édités le: 14/03/2018



Prescripteur: Docteur BENTATA YASSAMINE

BIOCHIMIE SANG

DFGe= 54 ml/min/1.73m²

CREATININE.....	: 16,65	mg/l	(*)	(4,00 à 12,00)
(Cinétique à 37°)	147,35	µmol/l		(35,40 à 106,20)

Contrôlé

AGENDA BIOCHIMIE EXAMENS SANGUINS

Automate : Architect ci8200®

DFGe= 66 ml/min/1.73m²

Paramètres	Résultats	Valeurs Physiologiques
Chlore	110 mEq/l	Normal: 98 - 107 mEq/l cordon: 96 - 104
Créatinine	14.10 mg/l	Nouveau-né - 30 jours: 98 - 113 mEq/l

Oujda, le 14/03/2018

Compte rendu d'analyses

Demandé par Dr : PR BENTATA YASSAMINE

BIOCHIMIE (ROCHE : COBAS INTEGRA 400 +)

Créatinine	:	13,00 mg/l	▼
------------	---	------------	---

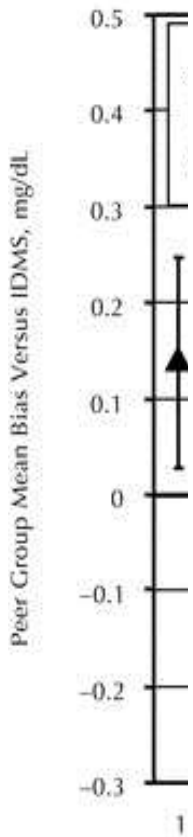
(Technique : COBAS INTEGRA 400 PLUS)

Valeurs Usuelles Antériorité

DFGe= 72 ml/min/1.73m²

Résultat contrôlé

L'erreur dans la mesure de la créatininémie



Importance de la calibration IDMS

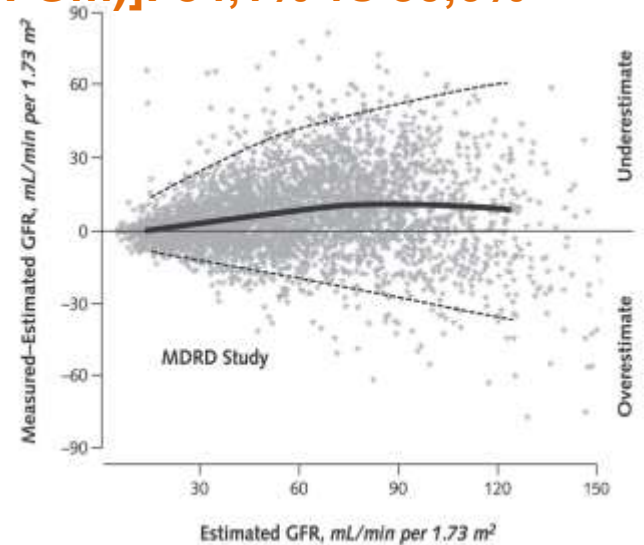
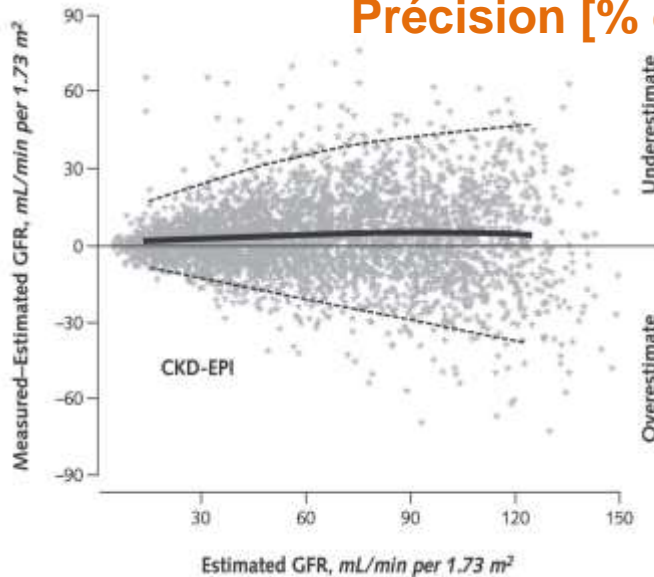
ent

obott
yer
ckman
ide
va
ympus
che
hiaparelli
shiba
tros

CKD-EPI vs MDRD

Biais: 2,5 vs 5,5 ml/min/1,73 m²

Précision [% du eDFG (30% du DFGm)]: 84,1% vs 80,6%



Chronic kidney Disease Epidemiology (Levey AS et al *Ann Intern Med* 2009)

8254 patients pour développement et 3896 pour validation

Meilleure que MDRD pour GFR ≥ 60 ml/min

Moins de biais selon: âge, sexe, race, diabète, transplantation

Biais moins important chez obèse

Diminue prévalence IRC (11.5% vs 13%) avec meilleure prédiction

Modification of diet in Renal Disease (Levey AS et al *Ann Intern Med* 1999)

Etablie dans une population MRC stade 2 à 5

1628 patients

Comparaison à une clairance urinaire du iohalamate

Déjà indexée à la surface corporelle

DFGe

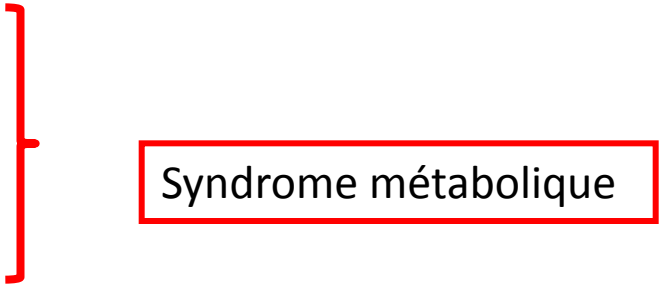
- DFGe MDRD (créatinine enzymatique IDMS)
56ml/min,/1,73m²
- DFGe CKP-EPI: **56ml/mi,/1,73m²**
- **IRC stade 3A**

Cœur et vaisseaux

Echocardiographie (**HVG électrique**)

Tests non invasifs d'athérosclérose sub-clinique (IPS, PP,EIM...)

RCV du patient

- Facteurs de risque non modifiables
 - Age: homme de plus de 50ans
 - Sexe masculin
 - Hérité familiale
- Facteurs de risque modifiables
 - Tabagisme
 - HTA
 - Diabète
 - Obésité abdominale
 - Dyslipidémie

Syndrome métabolique
- IRC stade 3 (**DFG 56ml/min/1,73m²**)avec AOC (albuminurie)
- HVG

Stratification du RCV

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 to high risk	High risk
	≥ 3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to 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

Stratification du Risque rénal



Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012

			Persistent albuminuria categories Description and range			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			



Comment prendre en charge la maladie rénale diabétique de notre patient?

Objectifs

- Réduire le RCV
- Ralentir progression MRD

Moyens

- Cibles glycémiques à la carte
- Contrôle individualisé de la PA
- Traitements pharmacologiques basés sur les preuves
- Contrôler des FdR CV traditionnels et non traditionnels

Quand faut-il suspecter une autre cause ?

Table 2—Other cause(s) of CKD should be considered in the presence of any of the following circumstances

- Absence of diabetic retinopathy;
- Low or rapidly decreasing GFR;
- Rapidly increasing proteinuria or nephrotic syndrome;
- Refractory hypertension;
- Presence of active urinary sediment;
- Signs or symptoms of other systemic disease; or
- >30% reduction in GFR within 2–3 months after initiation of an ACE inhibitor or ARB.

Reproduced with permission from NKF (4).

Contrôle glycémique

les leçons des grands essais des années 2000

De l'intensification ...

Table 1. Summary of Key Glycemic Control Trials


Trial	Population	N	Intervention Target	Achieved Intervention	Findings in Intensive Care Group	Comments
DCCT	T1DM	1,441	Intensive therapy targeting fasting and postprandial blood glucose vs conventional therapy	HbA _{1c} 7.3% vs 9.1%	Decreased microvascular complications (including microalbuminuria, proteinuria, retinopathy, and neuropathy)	
EDIC	T1DM	1,375 patients that completed DCCT	Observational follow-up of DCCT with all getting intensive therapy	HbA _{1c} 7.8% vs 7.9%	Reduction in microalbuminuria and proteinuria	
UKPDS DT récent	Newly Diagnosed T2DM	3,867	Intensive therapy targeting a fasting blood glucose vs conventional therapy	HbA _{1c} 7% vs 7.9%	Reduction in any diabetes-related end point in aggregate ↓IDM 16%	Reduction not seen in kidney-specific events (microalbuminuria, proteinuria, or doubling of Scr)
ACCORD 10 ans	T2DM and CV event history or risk 35% prevII	10,251	HbA _{1c} < 6.0% vs 7%-7.9%	HbA _{1c} 6.4% vs 7.5%	Increased CV and total mortality	No benefit on kidney end points
ADVANCE 8ans	T2DM and CV event history or risk 32% prevII	11,140	HbA _{1c} < 6.5% vs routine care	HbA _{1c} 6.3% vs 7.0%	No benefit on CV outcomes; reduction in microvascular events	Albuminuria reduced by 21%
VADT 11,5 ans	T2DM and poor BP control 40% prevII	1,791	Reduction in HbA _{1c} of 1.5% vs routine care	HbA _{1c} 6.9% vs 8.4%	No benefit	No benefit on kidney end points

Abbreviations: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Cardiovascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; CV, cardiovascular; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; Scr, serum creatinine; T1(2)DM, type 1 (2) diabetes mellitus; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

Based on the available evidence the patient presented earlier should have her glycemic control therapy intensified, targeting a goal HbA1c concentration of 7.0% to reduce microvascular complications and diabetic nephropathy progression , any further reduction is of unproven benefit and would likely put the patient at risk for hypoglycemic events.

A la personnalisation

A chacun sa cible !

≤6.5	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie*
≤7.0	LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2
7.1  8.5	7.1-8.0%: Dépendance fonctionnelle* 7.1-8.5%: <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie • Espérance de vie limitée • Personne âgée frêle et/ou avec démence**
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

Cibler HbA1C ≤ 7% patient cas clinique

Contrôle intensif de la glycémie chez les patients CKD dans Etude ACCORD

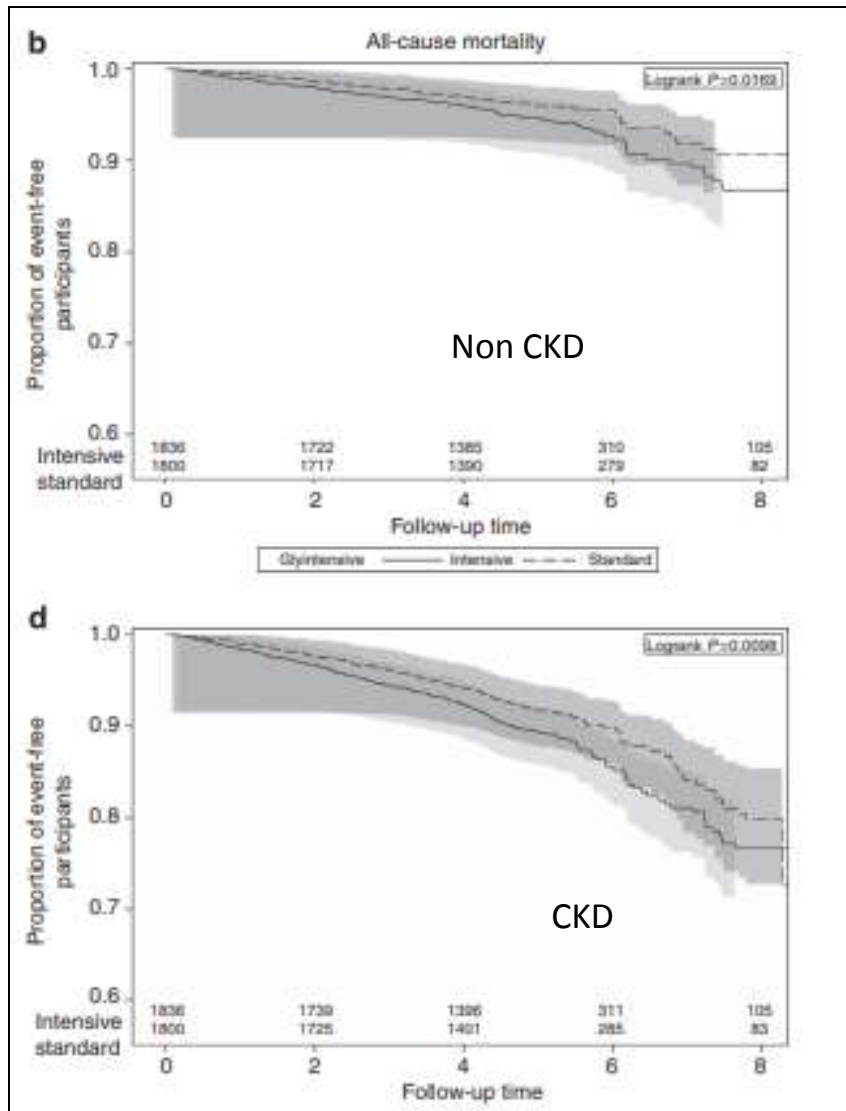
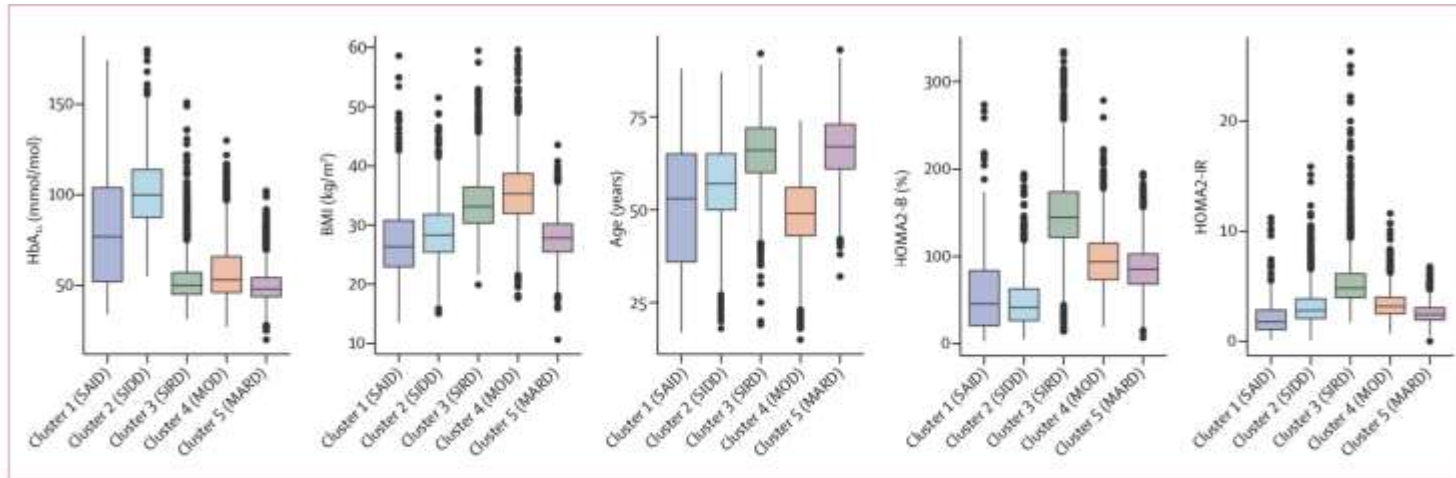


Table 3 | Hypoglycemic episodes requiring assistance with intensive versus standard glycemic therapy in patients with and without CKD

CKD at baseline	Glycemia arm	Events	Percent	Annual incidence
Overall percent and annual incidence of hypoglycemia requiring assistance				
Non-CKD	Standard	172	5.2	1.1
Non-CKD	Intensive	500	15.3	3.5
CKD	Standard	165	9.1	2.0
CKD	Intensive	398	21.5	5.3

Sous groupes de diabète et pronostic

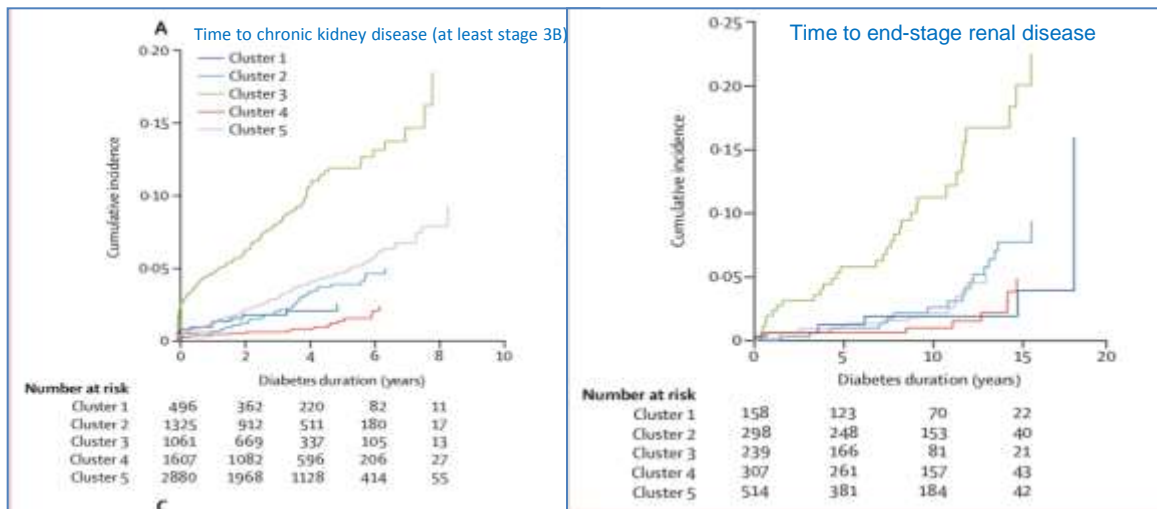


Age
IMC
HbA1C
Insulinorésistance
AntiGAD
Fonction C pancréatique

C1D1D Sévère
C2 D1déficient sévère
C3InsulinoRésistance sévère
C4DT léger surpoids
C5DT liés senescence

Figure 2: Cluster characteristics in the ANDIS cohort

Distributions of HbA_{1c} and age at diagnosis, and BMI, HOMA2-B, and HOMA2-IR at registration, in the ANDIS cohort for each cluster. k-means clustering was done separately for men and women; pooled data are shown here for clusters 2-5. SAID=severe autoimmune diabetes. SIDO=severe insulin-deficient diabetes. SIRD=severe insulin-resistant diabetes. MOD=mild obesity-related diabetes. MARD=mild age-related diabetes. HOMA2-B=homeostatic model assessment 2 estimates of β -cell function. HOMA2-IR=homeostatic model assessment 2 estimates of insulin resistance. ANDIS=All New Diabetics in Scania.



Evolution vers MRD malgré un contrôle glycémique OPTIMAL

Emma Ahlqvist
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Number at risk	0	2	4	6	8	10
Cluster 1	496	362	220	82	11	
Cluster 2	1325	912	511	180	17	
Cluster 3	1061	669	337	105	13	
Cluster 4	1607	1082	596	206	27	
Cluster 5	2880	1968	1128	414	55	

Number at risk	0	5	10	15	20
Cluster 1	158	123	70	22	
Cluster 2	298	248	153	40	
Cluster 3	239	166	81	21	
Cluster 4	307	261	157	43	
Cluster 5	514	381	184	42	

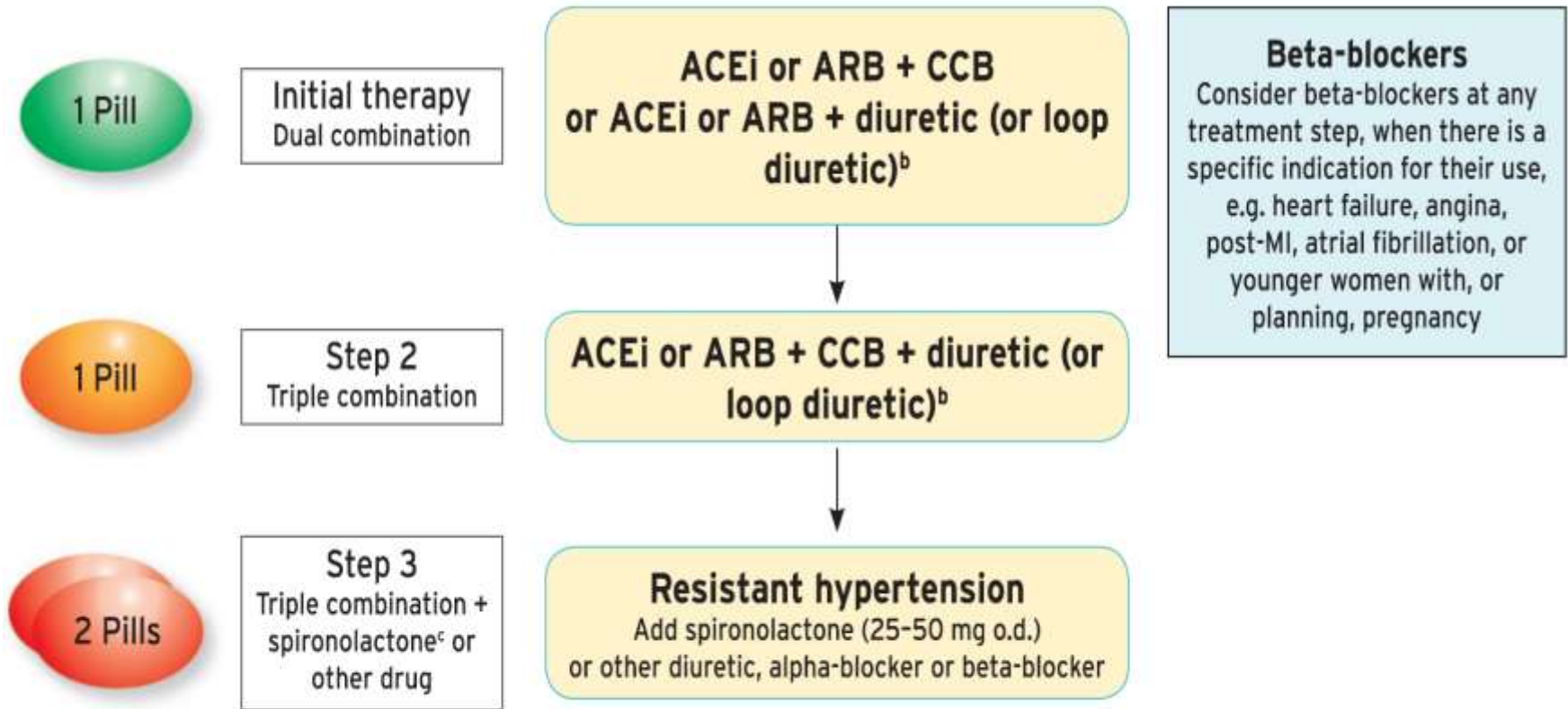
**Vous envisagez de modifier le traitement
antihypertenseur (PA 170/108), votre
premier choix va être?**

1. IEC ?

2. ARA2 ?

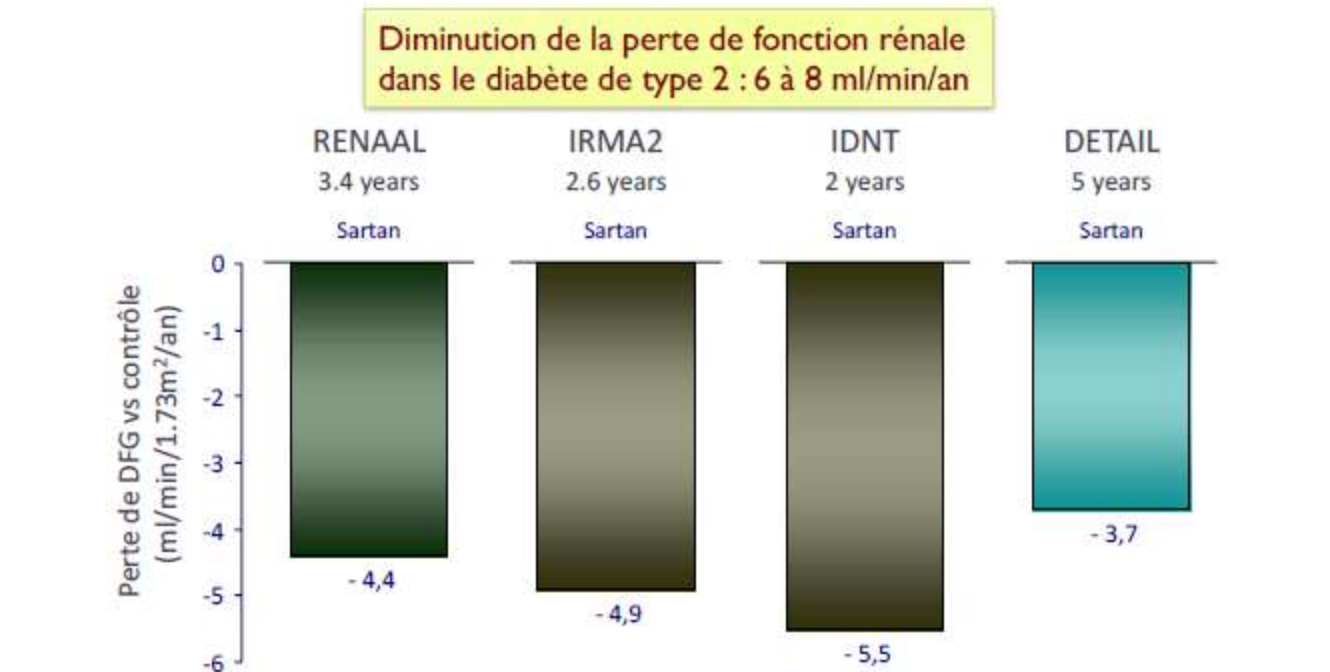
3. B bloquant ?

Stratégie thérapeutique en présence MRC ou diabète



A reduction in eGFR and rise in serum creatinine is expected in patients with CKD^a who receive BP-lowering therapy, especially in those treated with an ACEi or ARB but a rise in serum creatinine of >30% should prompt evaluation of the patient for possible renovascular disease.

Bénéfice du blocage du SRAA par les ARAII sur la perte de fonction rénale dans le diabète de type 2



Barnett et al., Acta Diabetol 2005

Nephron changes in diabetes and after administration of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker

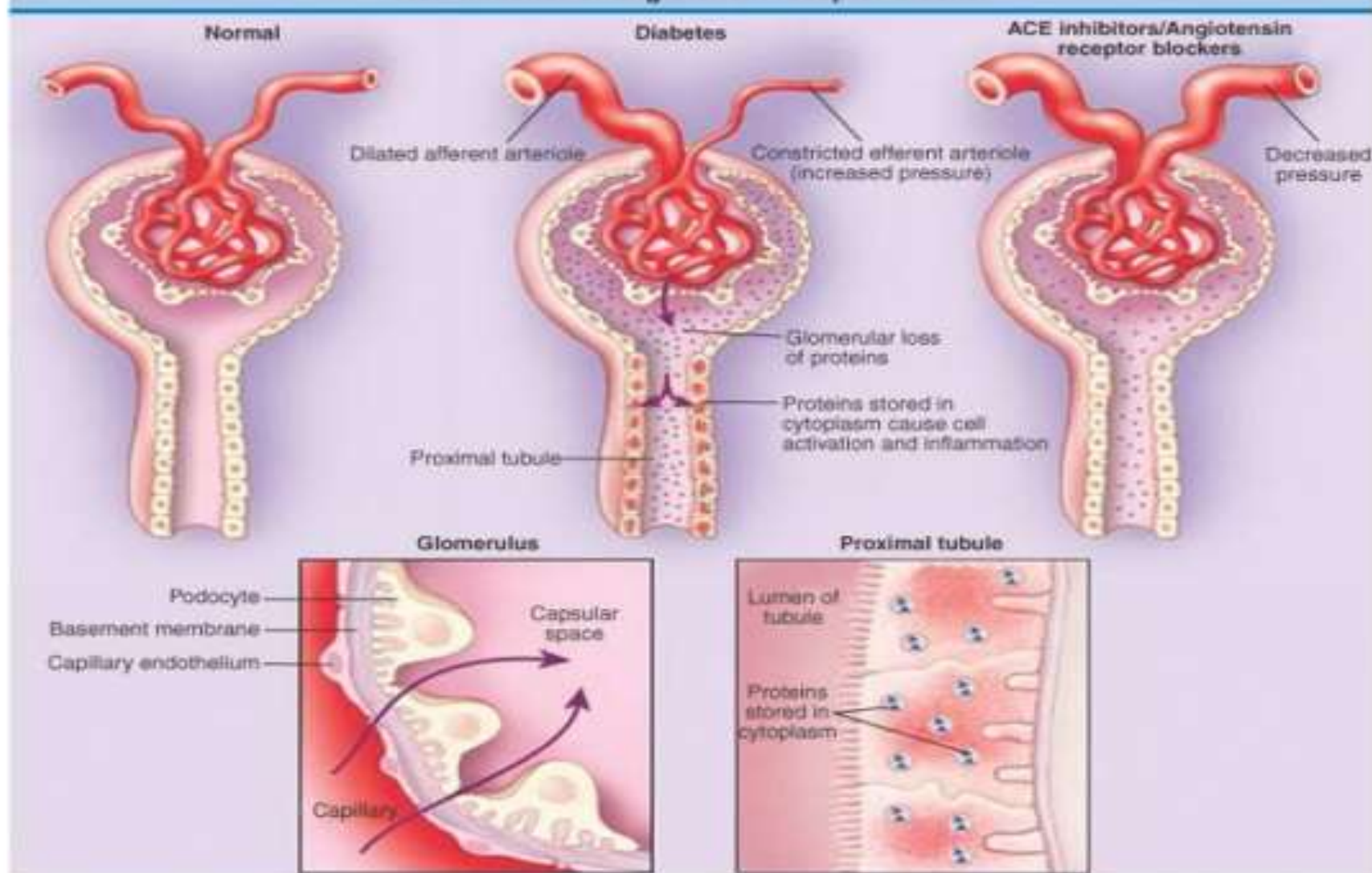


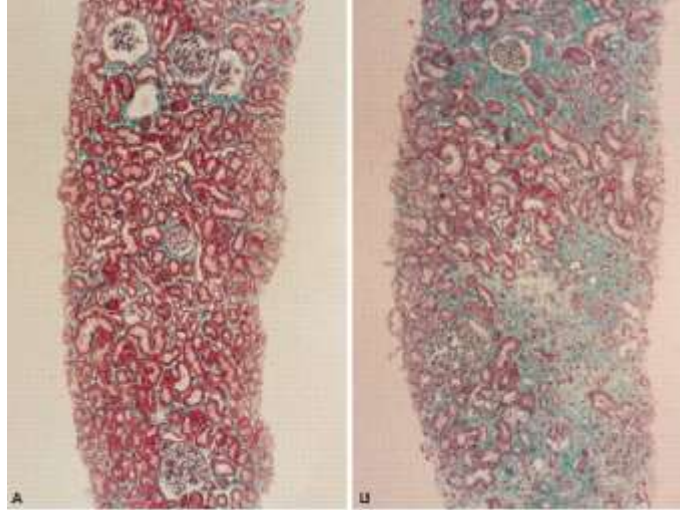
Figure 29.1 Schematic comparison of a normal nephron, a nephron in diabetic nephropathy, and a nephron in diabetic nephropathy after administration of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/angiotensin receptor blocker (ARB). Note afferent vasodilation and efferent angiotensin II-mediated vasoconstriction in diabetes causing glomerular hypertension, which is relieved by ACE inhibitor/ARB treatment. Note also protein leakage into the filtrate and tubular loading with endocytosed protein causing an inflammatory reaction promoting interstitial fibrosis. This is reversed by ACE inhibitor/ARB treatment.

Danger du double blocage du SRA

ONTARGET	Patients with CV risk	25,620	Ramipril vs telmisartan vs telmisartan and ramipril	No CV benefit among the 3 arms; proteinuria reduction in combination therapy arm	Increase in "DDT" events in combination therapy arm
VA NEPRON-D	T2DM and proteinuria	1,448	Losartan and lisinopril vs losartan and placebo	Trial terminated early due to AKI events and hyperkalemia in combination therapy arm	
ALTITUDE	T2DM, proteinuria, and CV risk	8,561	ACEi or ARB and aliskiren vs ACEi or ARB and placebo	Trial terminated early due to increase in adverse events and no apparent benefit in the dual-therapy arm	

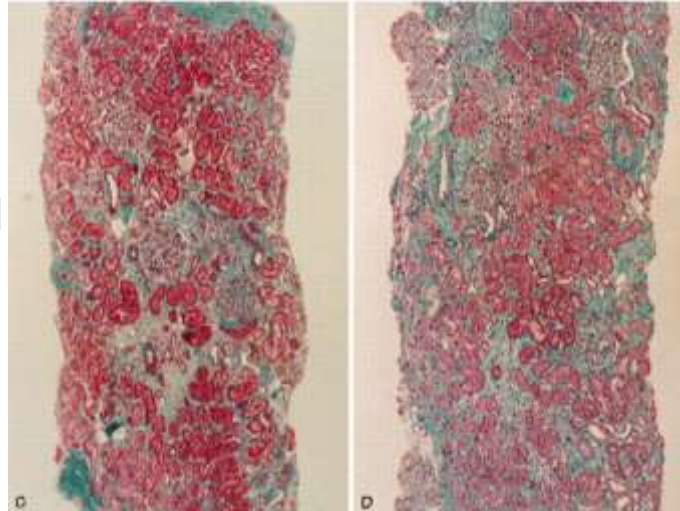
The Diabiopsies Group

Placebo



CIFV: 31.7 à 40.2. $p=0.001$

Perindopril

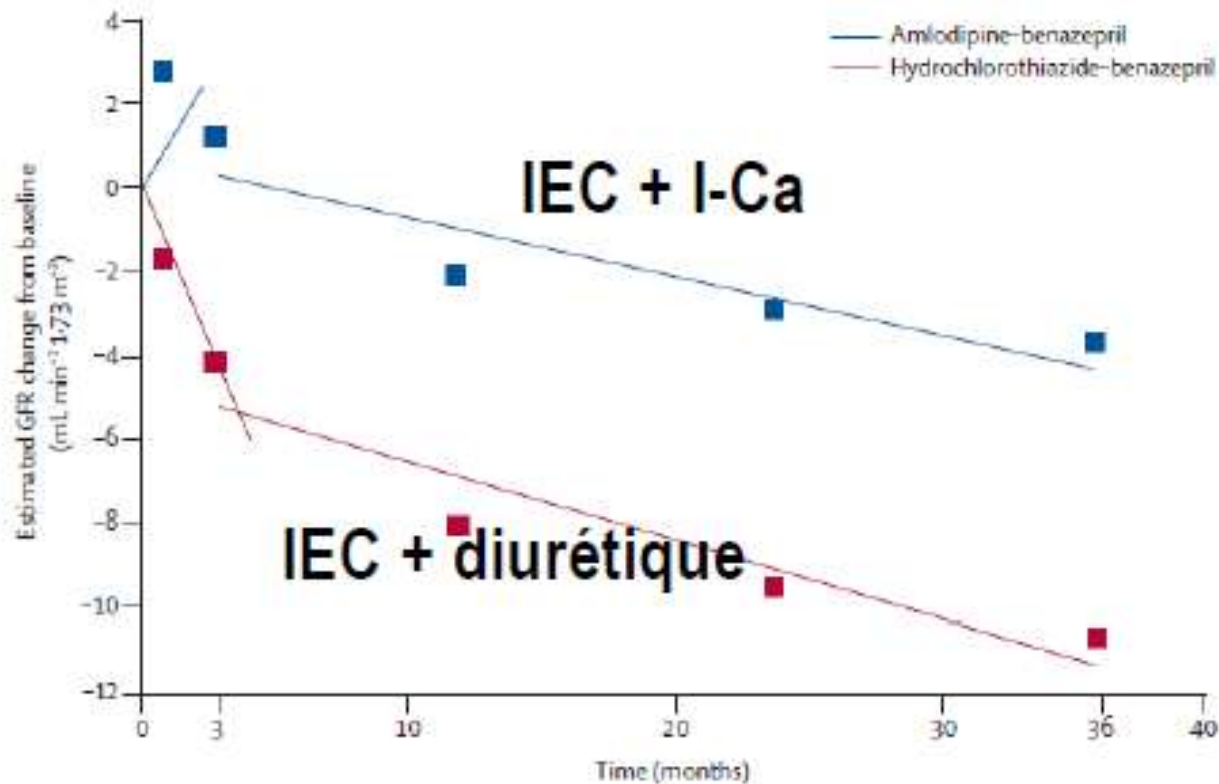


CIFV: 33.8 à 34.7. $p=0.50$

Après 2 ans

Quelle place des Anti-calciques dans stratégie de néphroprotection?

ACCOMPLISH



Quelle PA optimale chez ce patient compte tenu de la situation rénale?

- 150/90
- 140/90
- 130/80
- 125/75

Objectifs tensionnels chez IRC et diabétique

- **Essais avec critères rénaux**
- **Essais avec critères CV**

Ralentir progression IRC

Réduire évènements cardio vasculaires

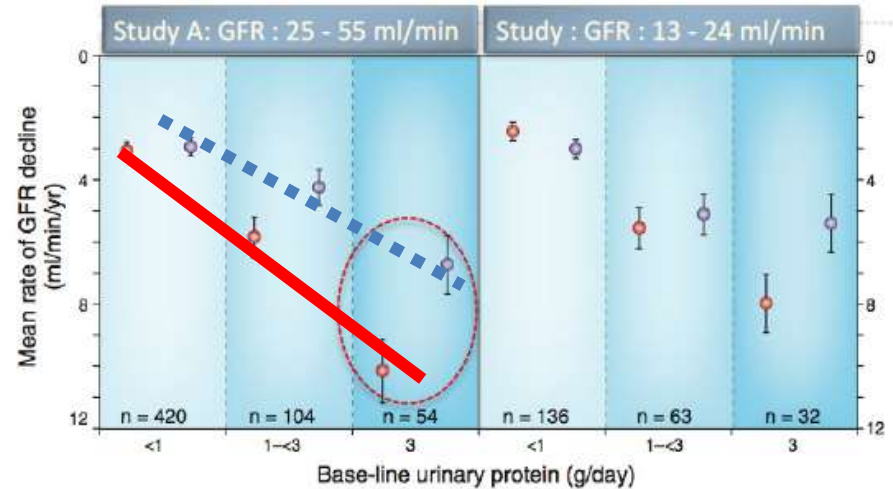
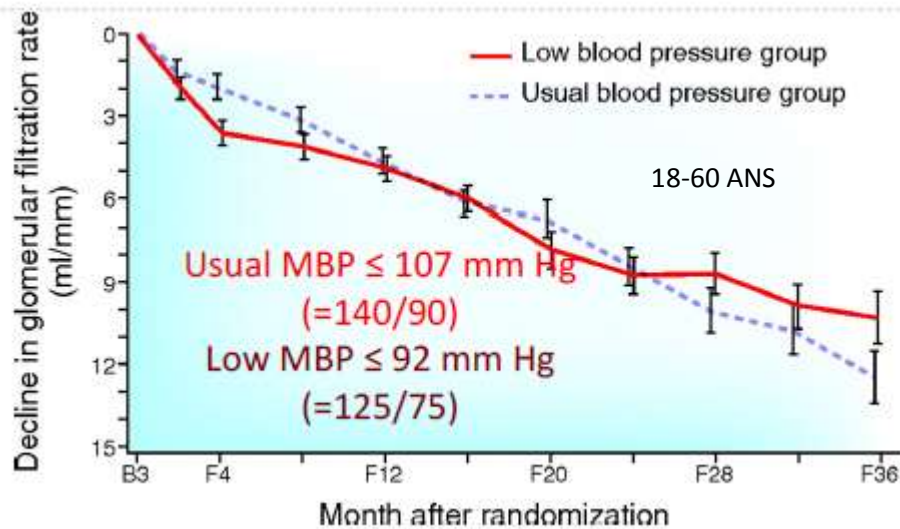
Essais avec critères rénaux comme critères principaux

Etude MDRD

840 patients

DFG : 25-55 ml/min (Study A)

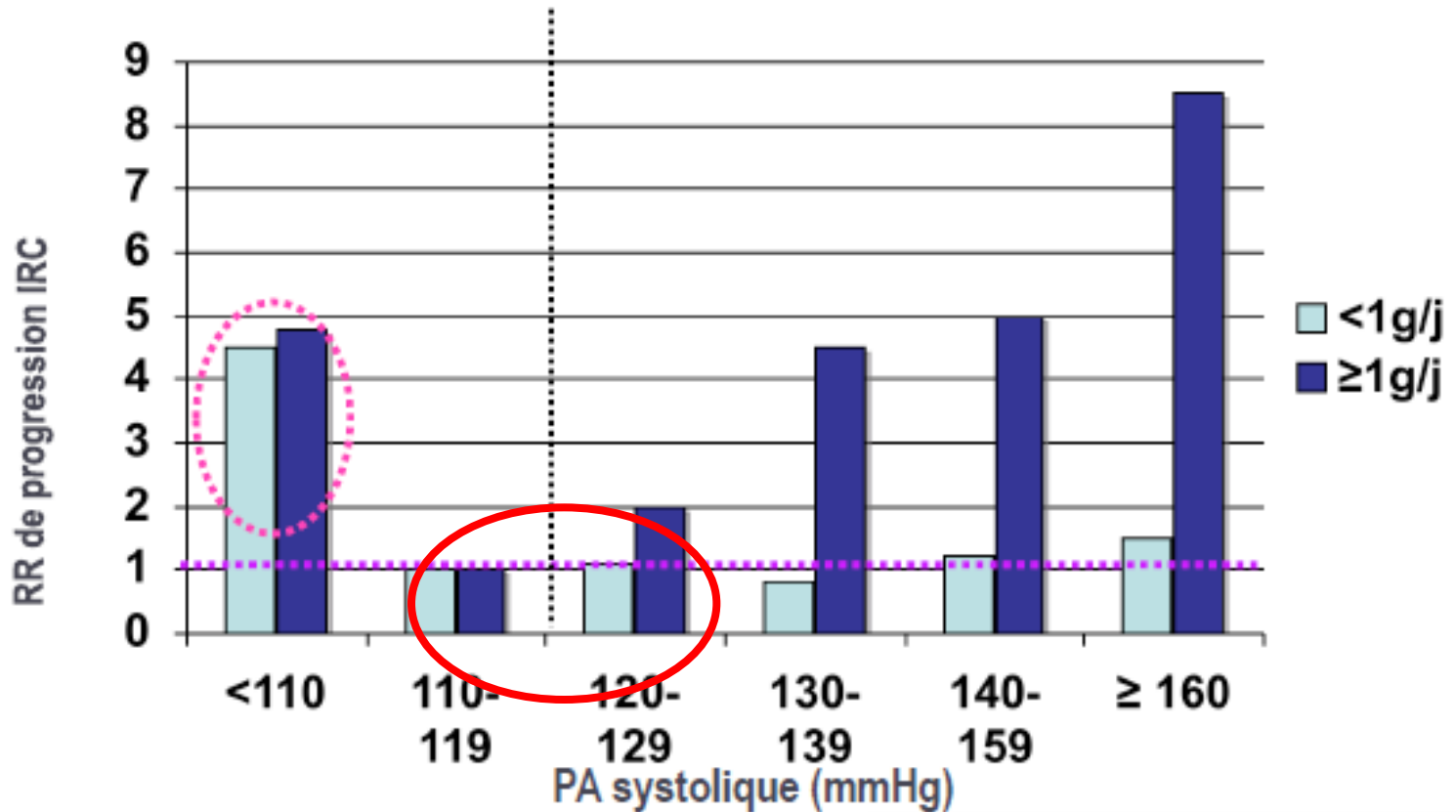
DFG : 13-24 ml/min (Study B)



Absence de différence entre contrôle strict et usuel de la PA dans MDRD sur la progression de l'IRC

Traitement intensif 125/75 vs 140/90
Chez < 60ans

Risque de progression PA et PU



11 ECR
1860 P MRC
Evaluer progression MRC en
fonction du niveau de PA et PU

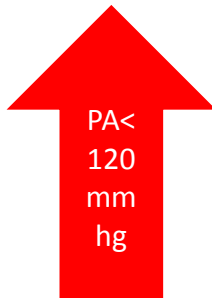
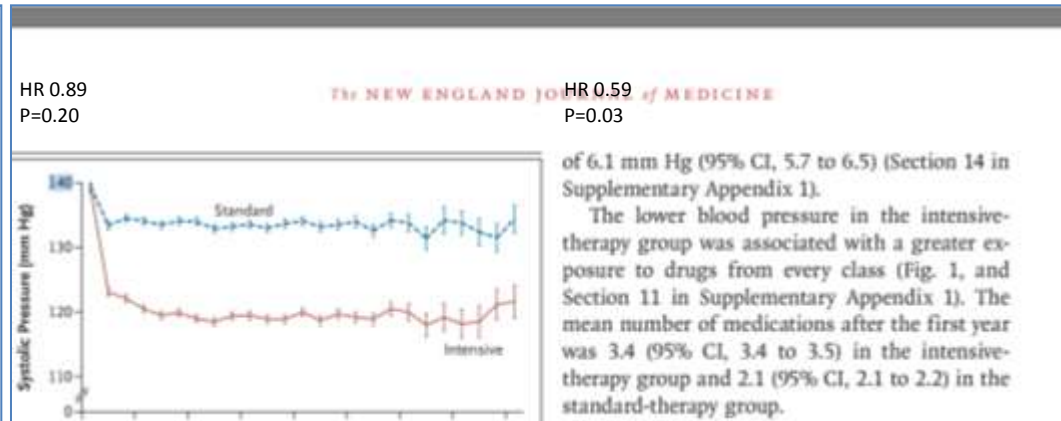
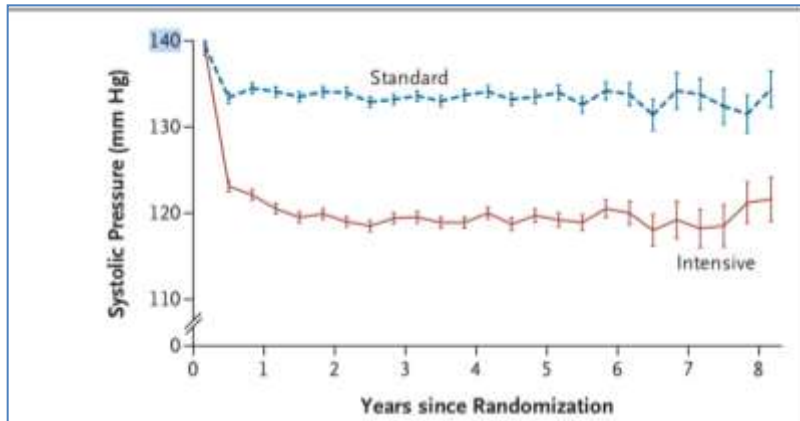
In patients with urinary protein excretion greater than 1.0 g/d, systolic blood pressure of 110 to 129 mm Hg is associated with the lowest risk for progression of renal disease.

Essais avec critères CV comme critères principaux

ACCORD DT2: Pression artérielle systolique

4733 DT2

Critère primaire
IDM non fatal, AVC non fatal, Mortalité CV



Pas d'effet sur événements CV
Réduction AVC

4733 DT2 HRCV
5 ans

Essais avec critères CV comme critères principaux

L'étude SPRINT

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

14 692 patients éligibles

9361 randomisés

4678

traitement

INTENSIF

Cible

PA < 120 mmHg

4683

traitement

STANDARD

Cible

PA < 140 mmHg

Suivi moyen de 3,26 ans

Critères d'inclusion

- **Âge** ≥ 50 ans
- **PAS** : 130 – 180 mm Hg (traitée ou non)
- **Au moins 1 RCV additionnel**
 - MCV clinique ou pas (AVC exclu)
 - MRC, définie par eDFG 20 – < 60 ml/min/1.73m²
 - Score Framingham ≥ 15%
 - Age ≥ 75 years

Critères d'exclusion

- **AVC**
- **Diabète**
- **Polykystose rénale**
- **IC congestive (symptômes ou FE < 35%)**
- **Protéinurie > 1g/j**
- **eDFG < 20 mL/min/1.73m²**
- **Problèmes de compliance**

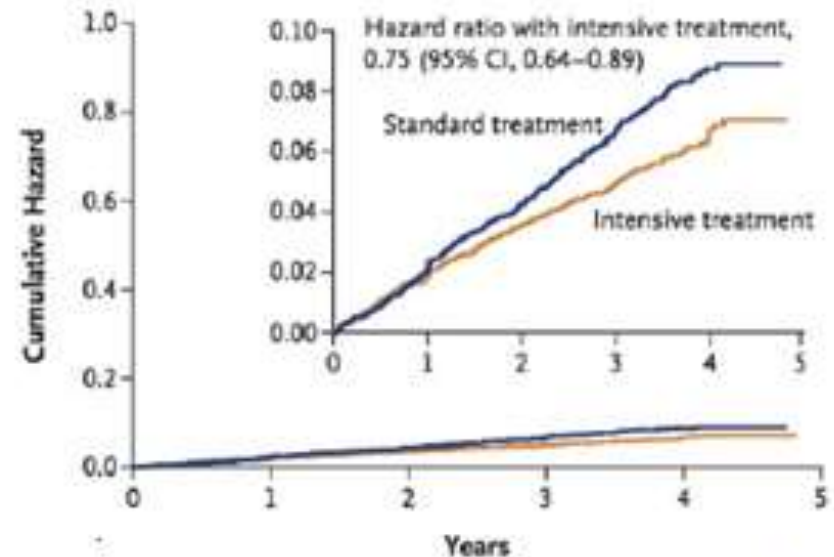
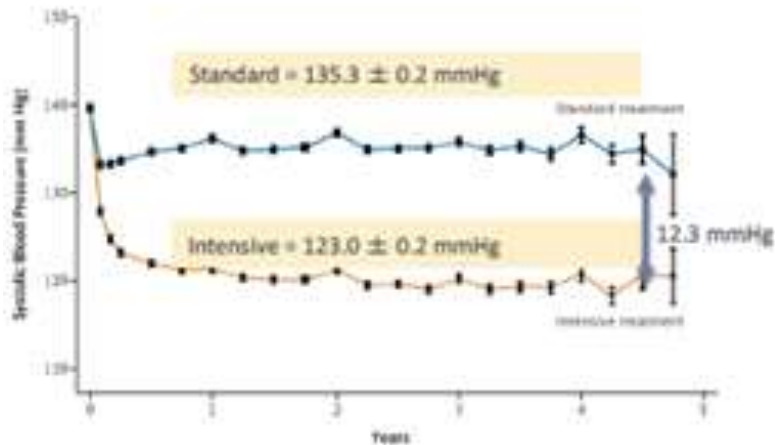
Critère primaire: IDM, SCA, AVC, IC, décès

Critère secondaire: diminution de 50% DFG , IRT

SPRINT: critère principal atteint dès la 1^{er} année

Critère principal (ECV)-25%

A Primary Outcome

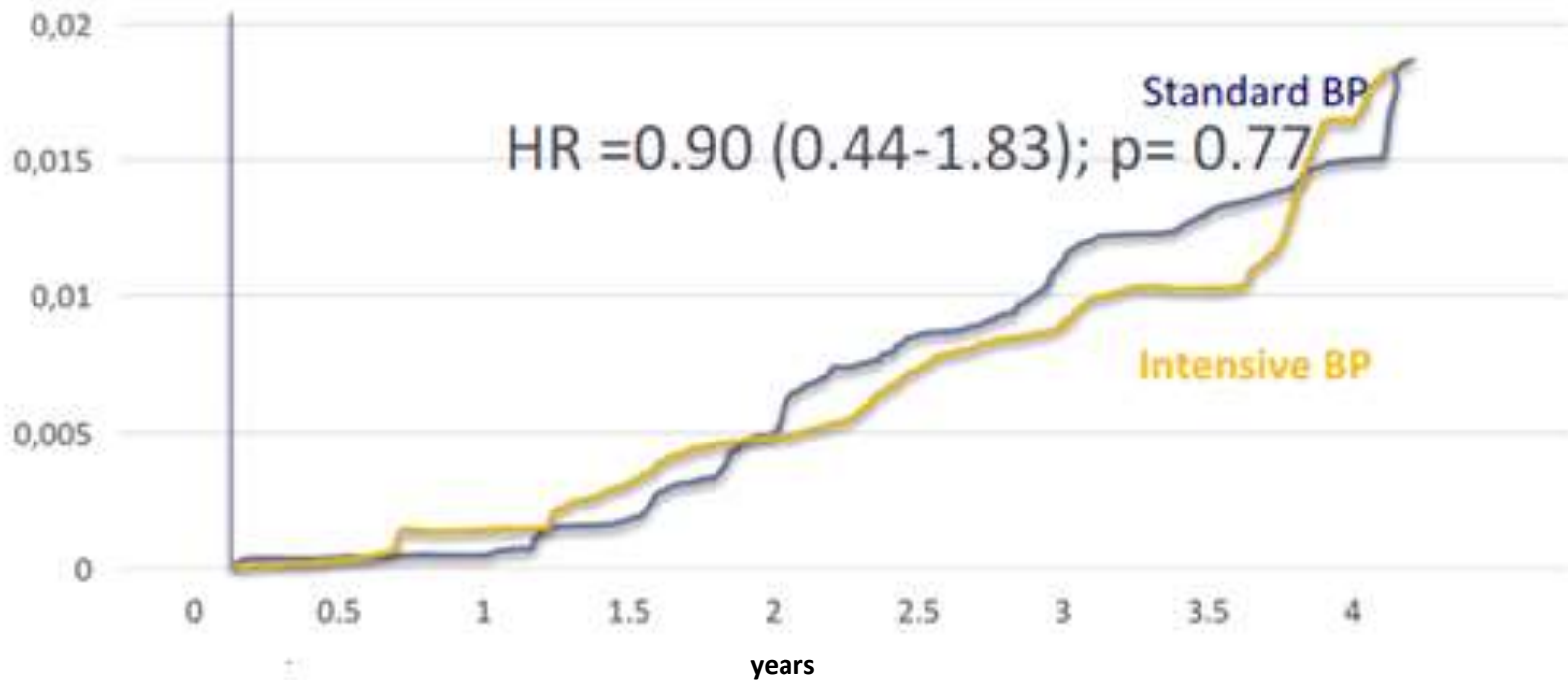


652 événements : $p < 0,001$
243(1,65%) vs 319(2,19%)

Pas d'effet sur AVC

SPRINT Rénal

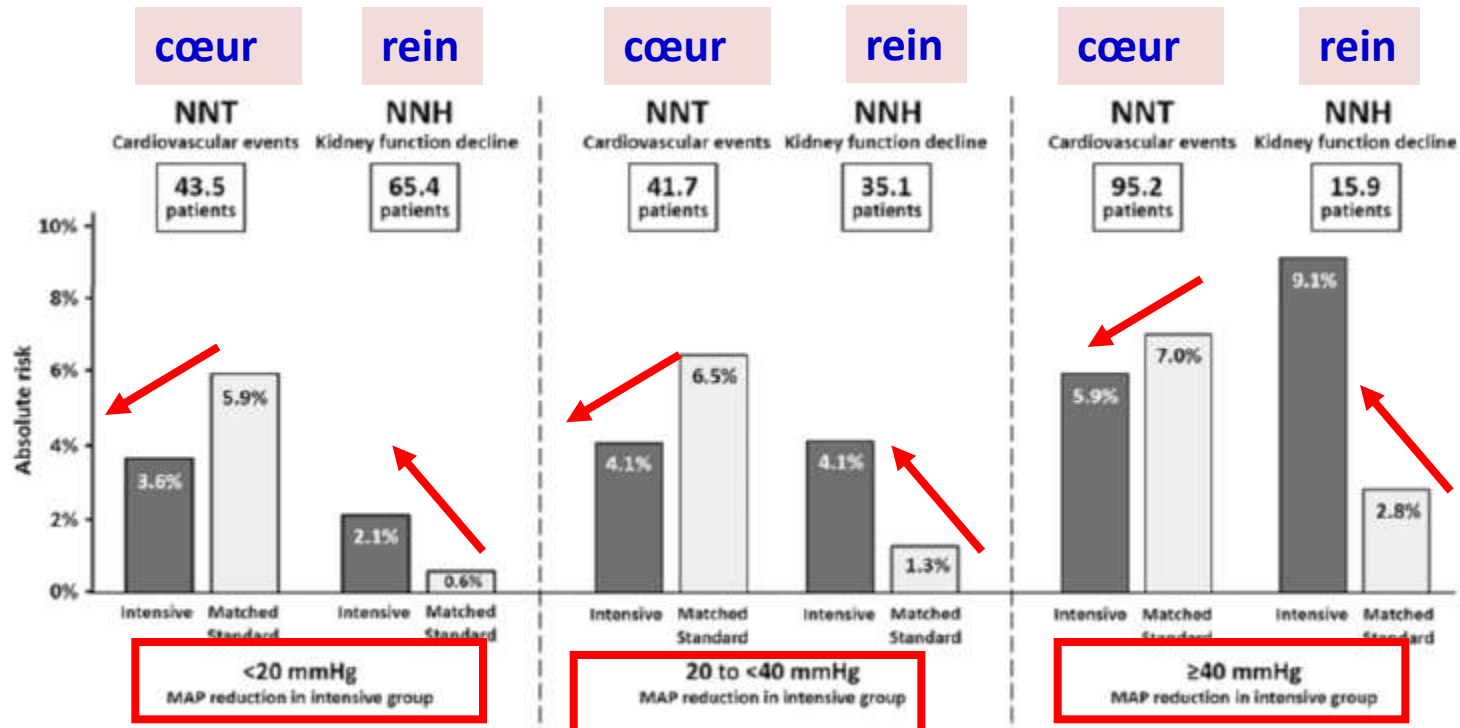
Pas de différence significative dans critère rénal primaire (IRCT ou baisse de 50% du DFG)



15(0,57%) in the intensive group
16(0,60%) in the standart group

Cheung et al JASN 2017

SPRINT: Beaucoup de sujets à traiter pour beaucoup de dégâts « rénaux »!!



Cibles tensionnelles et IRC

Table 1 | Possible blood pressure targets for patients with kidney disease according to available evidence from trials with renal and/or cardiovascular primary end points

	Protein excretion <0.3 g/day (albumin excretion <150 mg/day)	Protein excretion 0.3–1 g/day (albumin excretion 150–500 mg/day)	Protein excretion >1 g/day (albumin excretion >500 mg/day)
Nondiabetic CKD	<140/90 mm Hg	<130/80 mm Hg	<125/75 mm Hg ^a
Diabetic CKD	SBP <130–140 mm Hg ^b DBP <80 mm Hg ^b	<130/80 mm Hg ^c	<130/80 mm Hg ^c (<125/75 mm Hg ^c for young patients with heavy proteinuria)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

^aAs evident from Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study B trial phase and MDRD long-term study.

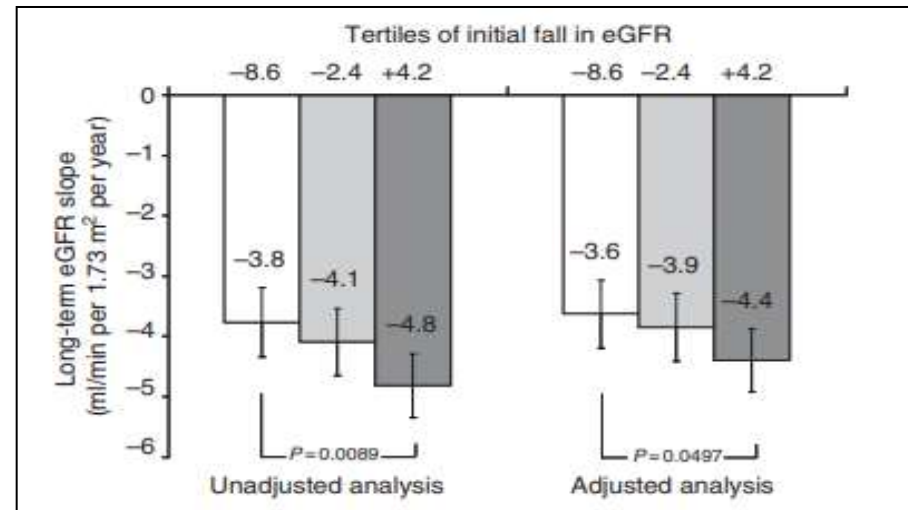
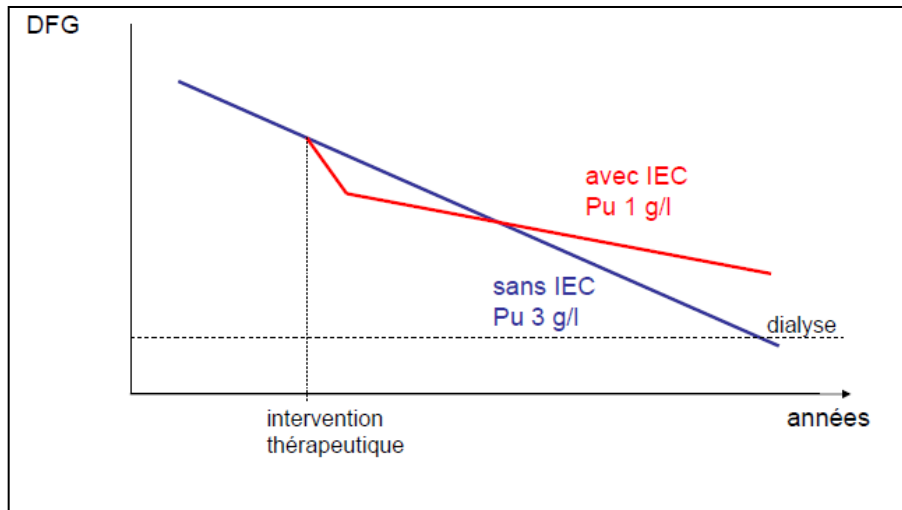
^bFrom cardiovascular outcome trials.

^cFollowing extrapolation of data from non-diabetic CKD studies and *post hoc* or observational analyses in diabetic CKD.

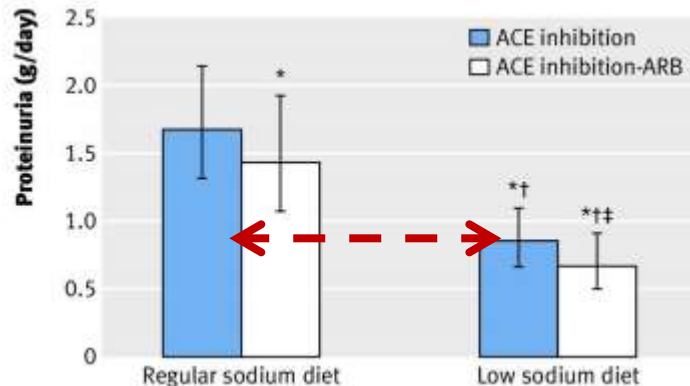
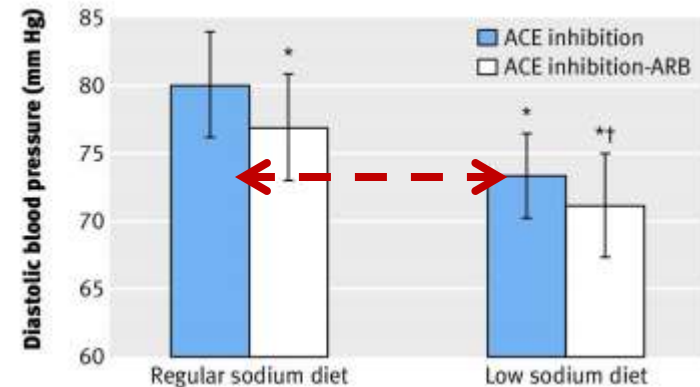
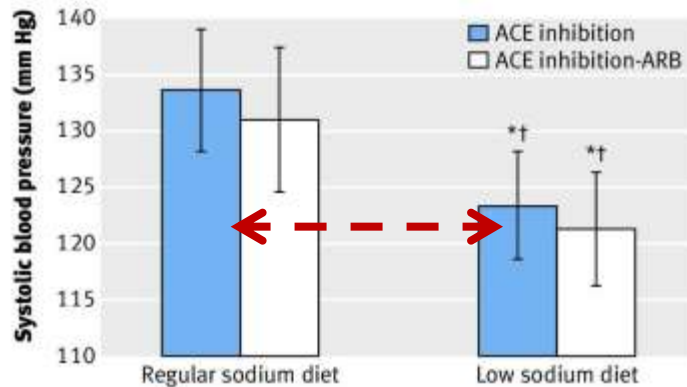
Suivi clinique

- A 6mois trithérapie ARA2/ICA/HCT
- la PA s'abaisse de **170/108 à 136/82** mmHg,
- la créatininémie s'élève à **150 μmol** , l'urée à 12 mmol/L
- la protéinurie s'abaisse de **1,5 à 1 g/g.**
- Natriurèse **126mmol/24h (7,5g/j)**
- Peut on encore envisager une action sur PA et protéinurie?

Une baisse initiale aiguë du DFG prédit une plus lente diminution du DFG à long terme



Réduire le sel (<3g/j) est plus efficace sur la PA et PU que le double blocage

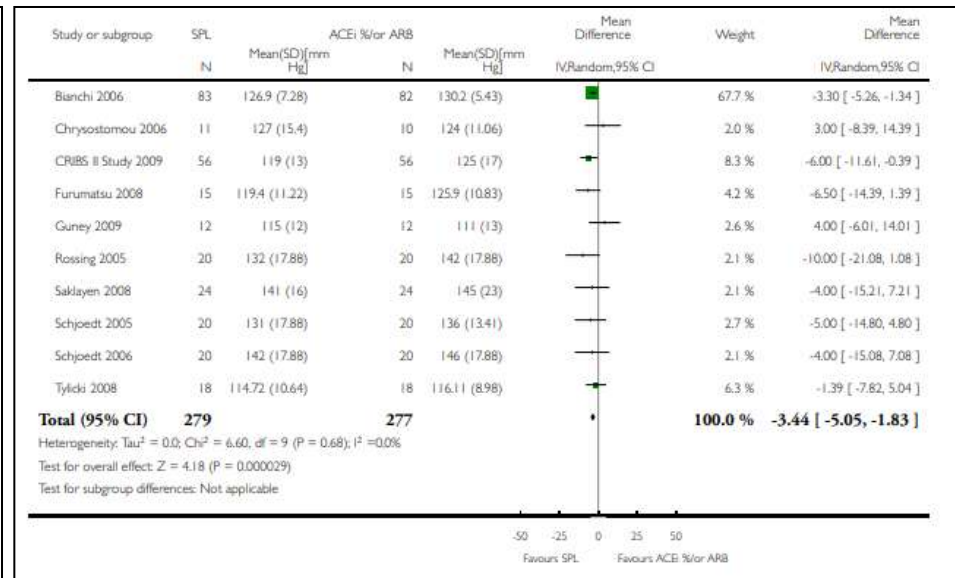
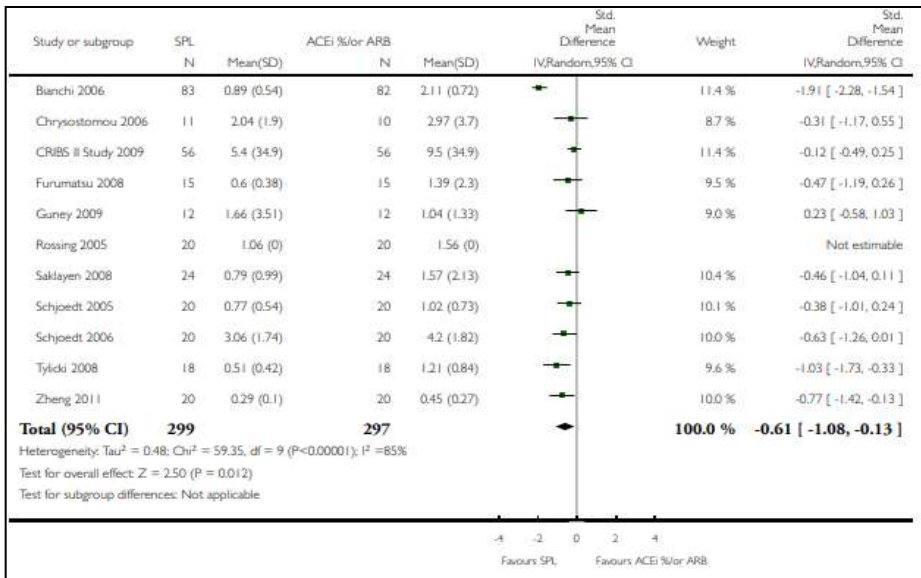


- 52 patients MRC stade 2-3
- Non diabétiques
- Lisinopril 40mg
- Apports sodés:
 - 50ml/j (3g/j)vs
 - 200ml/j(12g/j)
- +/- valsartan320mg/j

La combinaison ISRA +Aldostérone améliore la protéinurie et le contrôle de la PA

PROTEINURIE

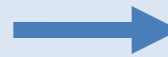
PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE



Règles d'or

1. Contrôler l'hypertension artérielle (IEC, ARA2)

- < 130/80 mm Hg ou 140/90 mmHg



<130/80

2. Réduire la protéinurie (IEC, ARA2)

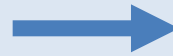
- microalbuminurie < 30 mg/24h (2 mg/mmol créatinine)
- protéinurie < 0,5 g/24h ?

3. Adapter le régime

- protéines : environ 0,8 g/kg/jour
- Na Cl : < 6 g/jour

4. Traiter la dyslipidémie et le diabète

- HbA 1c < 6,5 %



HbA1c < ou =7%

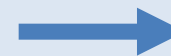
- LDL cholestérol <0,55g/l, si RCV très élevé

5. Corriger l'anémie : hémoglobine > 10-12 g/dL (qualité de vie)

6. Arrêter le tabac

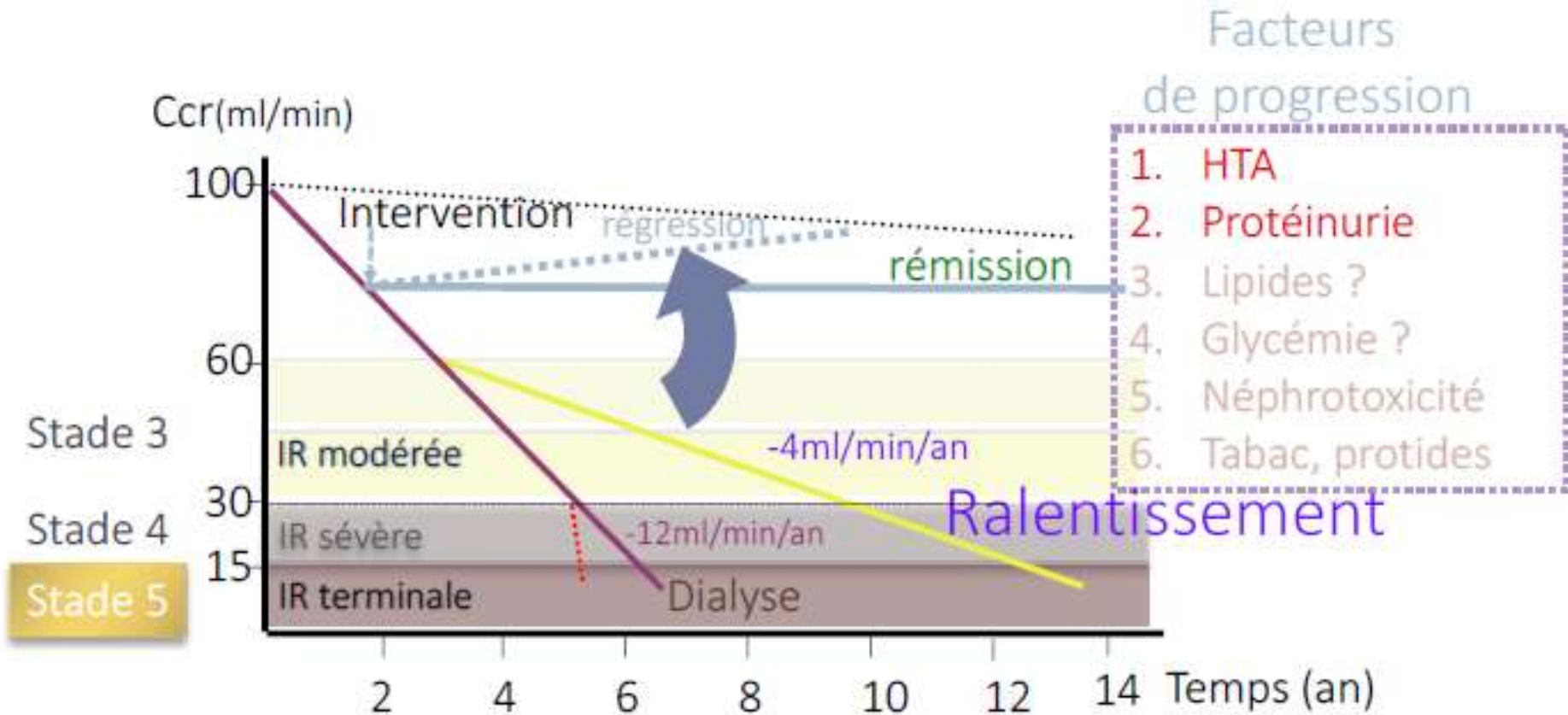
7. Favoriser l'exercice physique

8. Eviter les médicaments/produits néphrotoxiques

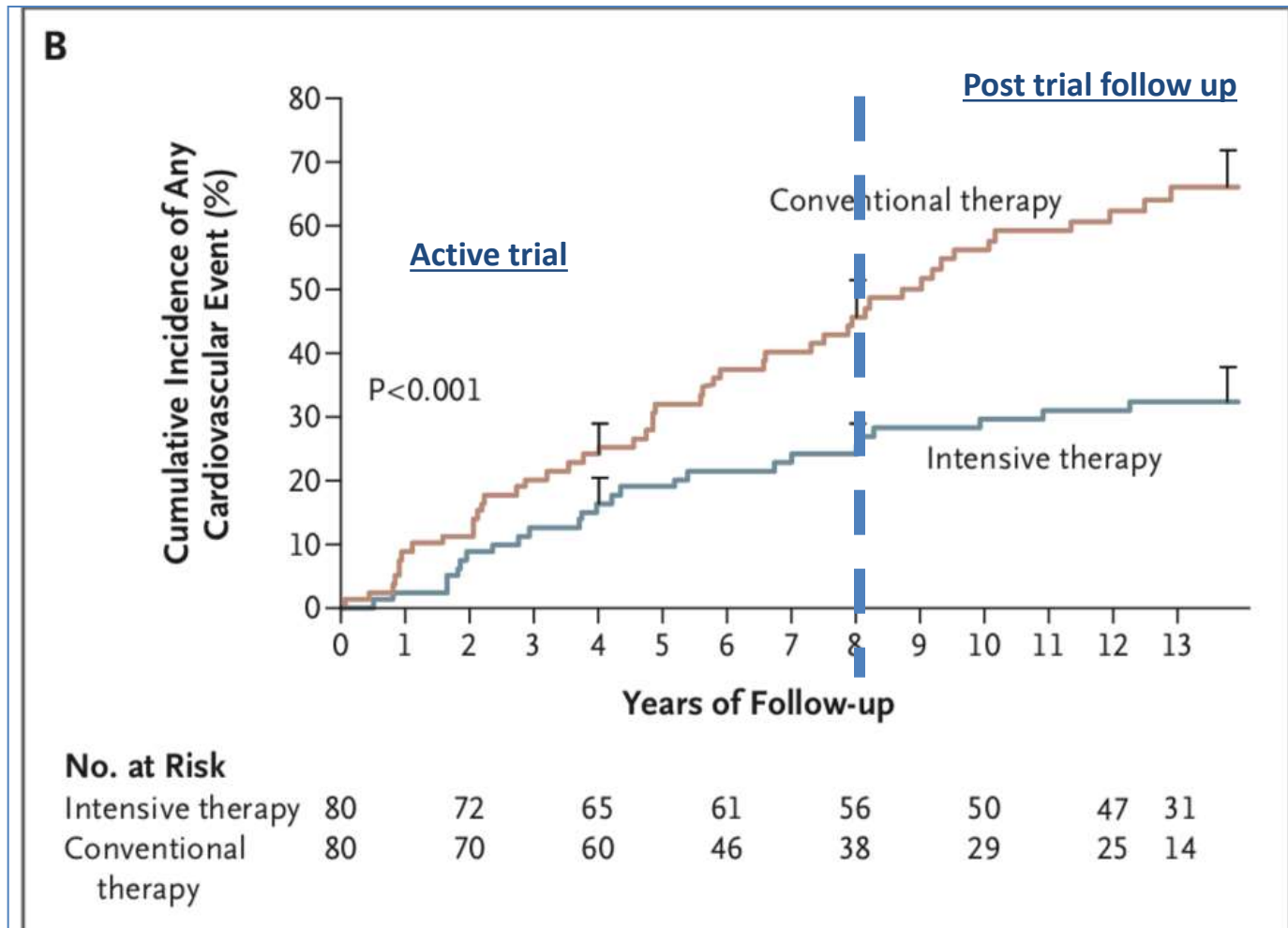


STOP AINS

Progression IRC

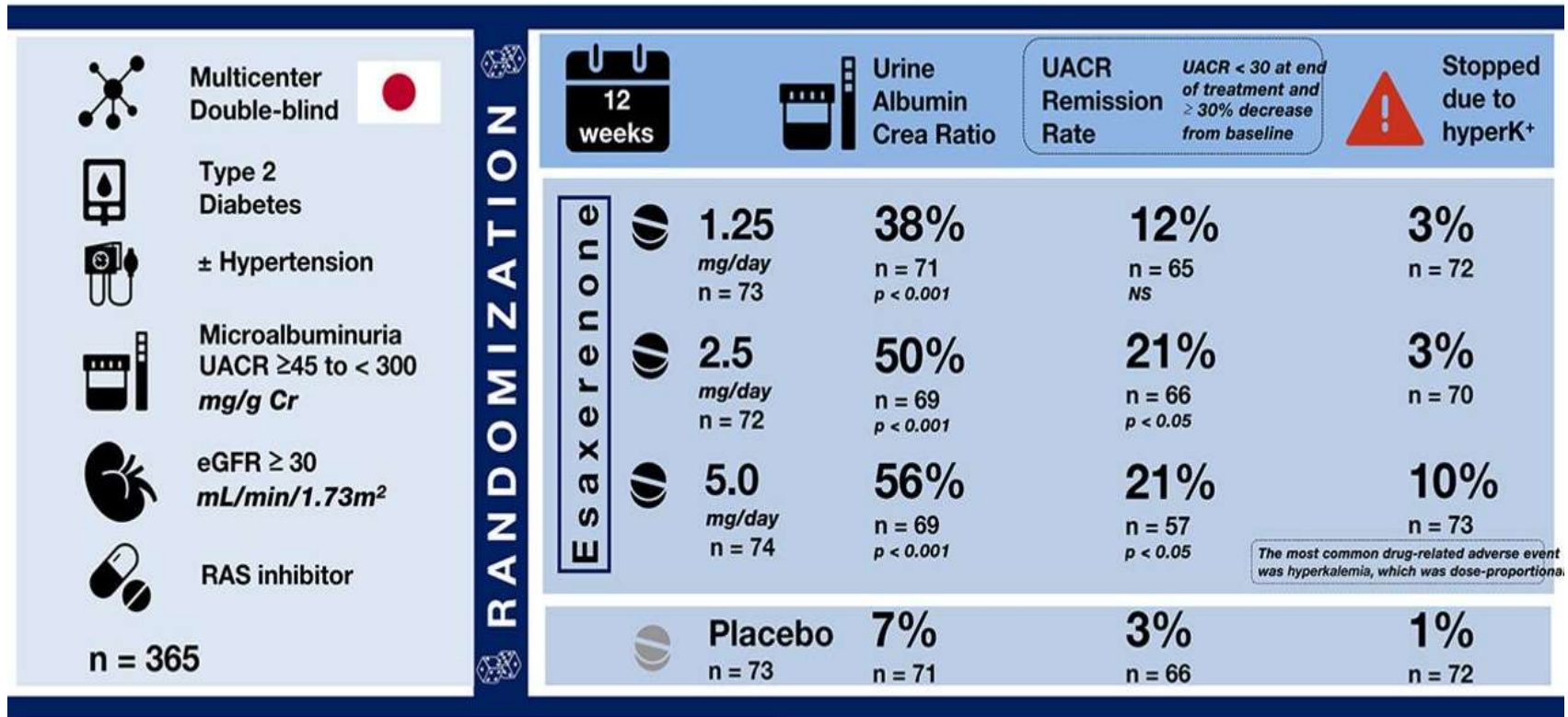


Bénéfice d'une approche multifactorielle DT2 : sténo 2



Thérapies émergentes MRD

Esaxerenone

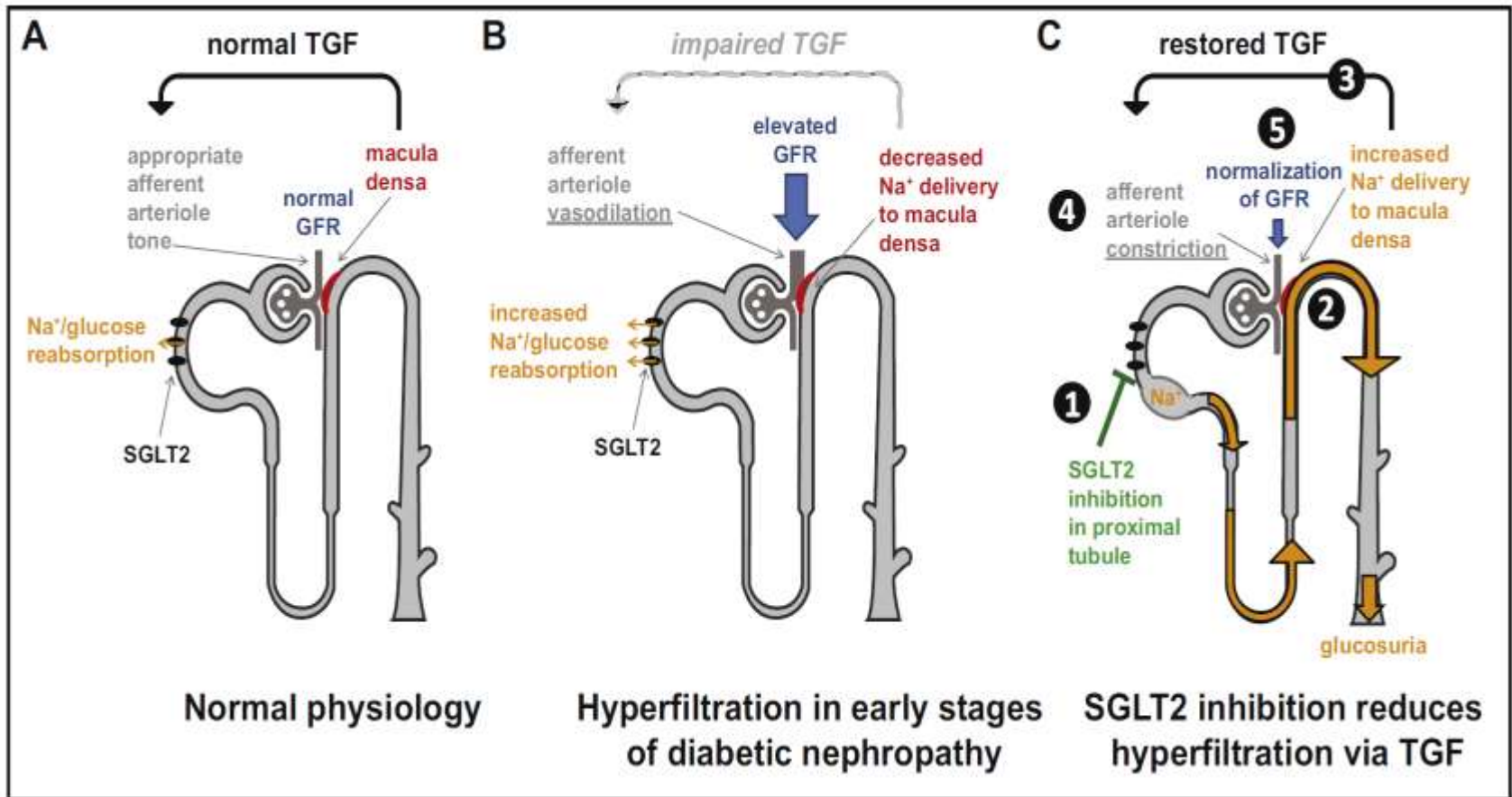


Conclusions Adding esaxerenone at 1.25, 2.5, and 5 mg/day for 12 weeks to an ongoing RASi significantly reduces UACR in type 2 diabetes mellitus patients with microalbuminuria.

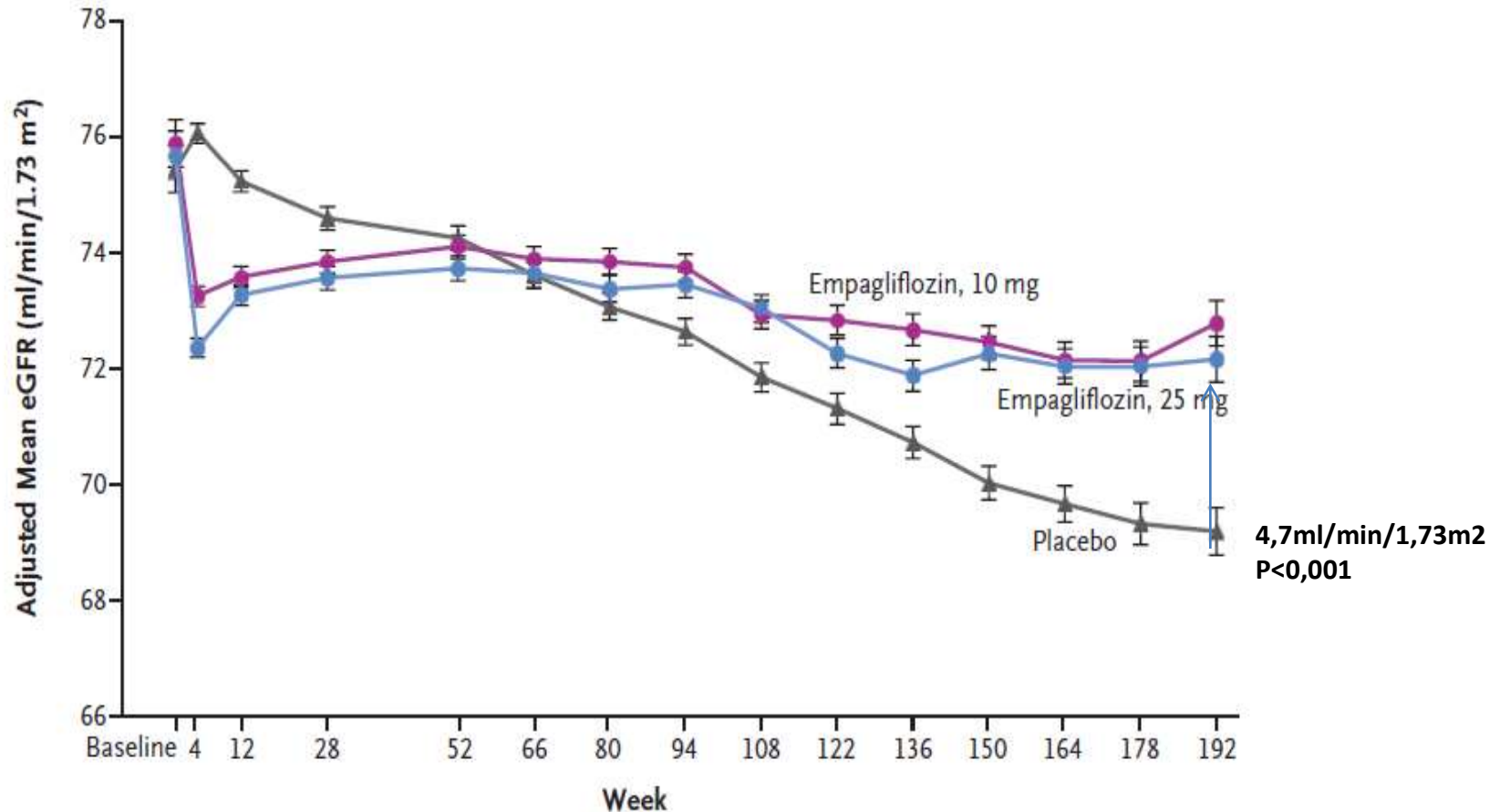
Sadayoshi Ito, Kenichi Shikata, Masaomi Nangaku, Yasuyuki Okuda, and Tomoko Sawanobori.
Efficacy and Safety of Esaxerenone (CS-3150) for the Treatment of Type 2 Diabetes with Microalbuminuria. CJASN doi: 10.2215/CJN.14751218.
 Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FACP, FASN

ISGLT2

Effets sur l'hémodynamique intra-rénale



EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozine



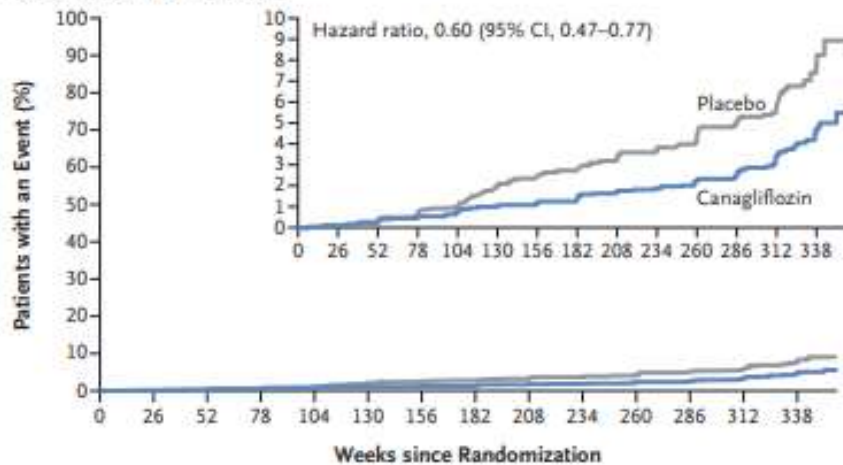
Essai contrôlé , randomisée
7020 patients DT2 haut RCV
> 18 ans
Néphropathie pré existantes > DFG 30ml/min/1,73
Objectif primaire composite CV
Critère rénal baisse de 44% x2créatinine et baisse de 55% IRCT

Canagliflozine

CANVAS R

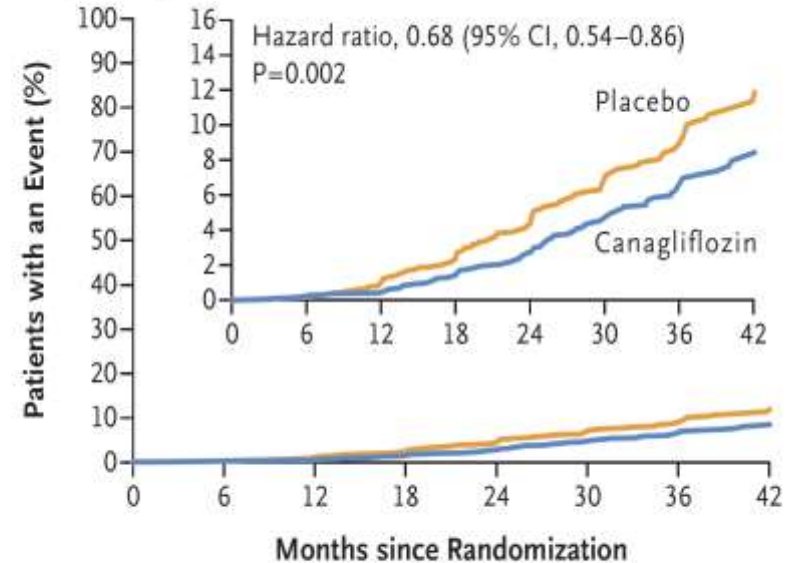
CREDENCE

D Composite of 40% Reduction in eGFR, Requirement for Renal-Replacement Therapy, or Death from Renal Causes



No. at Risk	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4347	4287	4227	4151	3029	1674	1274	1253	1229	1202	1173	1148	819	229
Canagliflozin	5795	5737	5664	5578	4454	3071	2654	2623	2576	2542	2495	2450	1781	493

End-Stage Kidney Disease



Multicentrique, randomisée
 10142 patients âgés 63,3 ans
 hbA1C :7-10,5%
 Néphropathie pré existantes: DFG 76ml/min/1,73
 Albuminurie:70% NA, 32% MA, 8% MacroA
 2/3 avaient un ATCD cardiovasculaire
 Objectif primaire composite: décèsCV, IDM,AVC non fatals
 Objectif rénal: réduction DFG, RRT

Neal B et al. N Engl J Med 2017

Multicentrique, randomisée
 2014 patients âgés>30 ans
 hbA1C 6,5-12%
 Néphropathie pré existantes: DFG 30-60ml/min/1,73
 Albuminurie 300-5000mg/g
 Objectif primaire composite IRCT, x2 créatinine, décès

Perkovic V et al. N Engl J Med 2019

En résumé SGLT2i

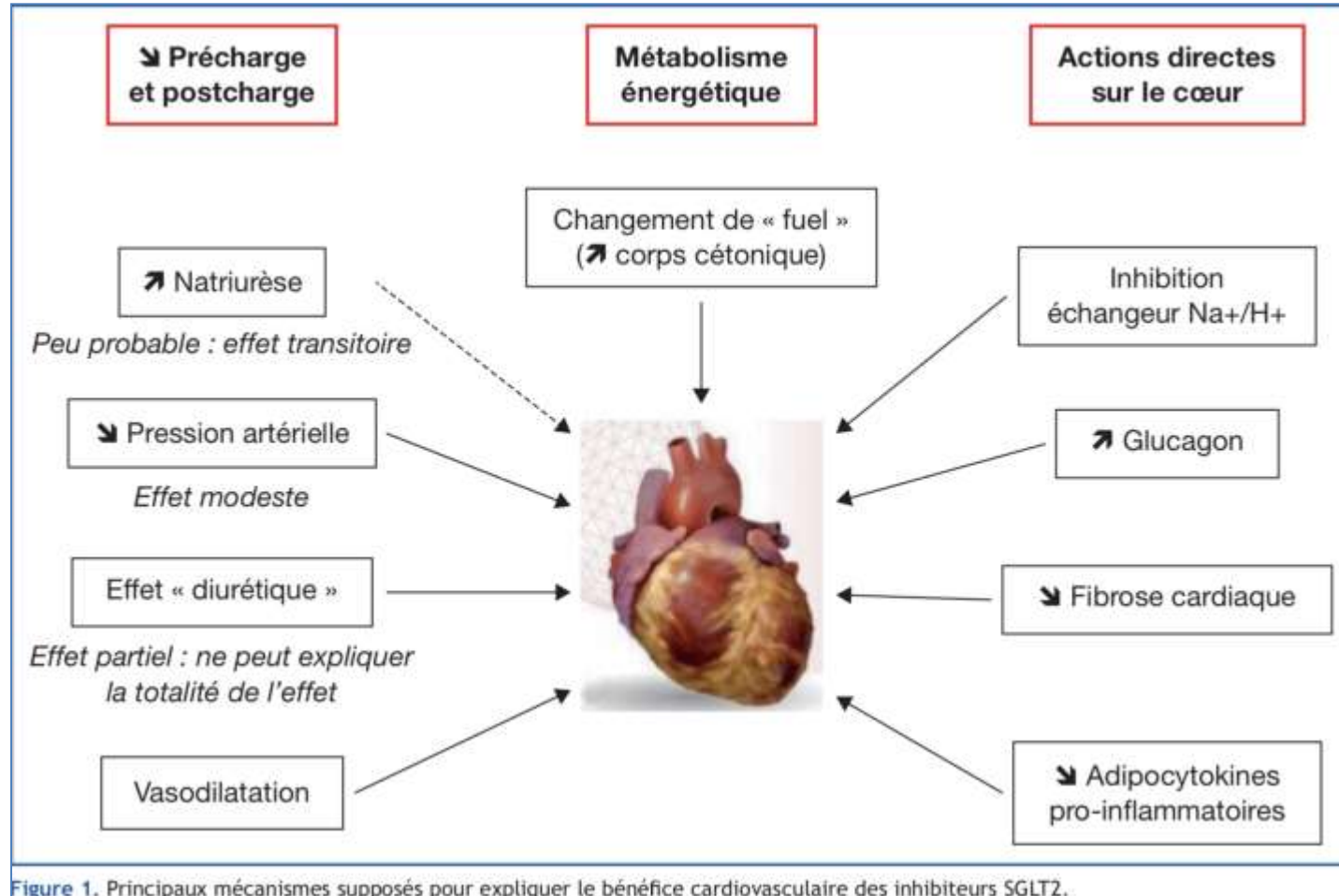
Sur le coeur

- SGLT2i sont efficaces pour **la prévention des rechutes des évènements athéro-thrombotiques** avec effet notable pour l' **insuffisance cardiaque**.
- En prévention primaire, effet favorable sur insuffisance cardiaque.

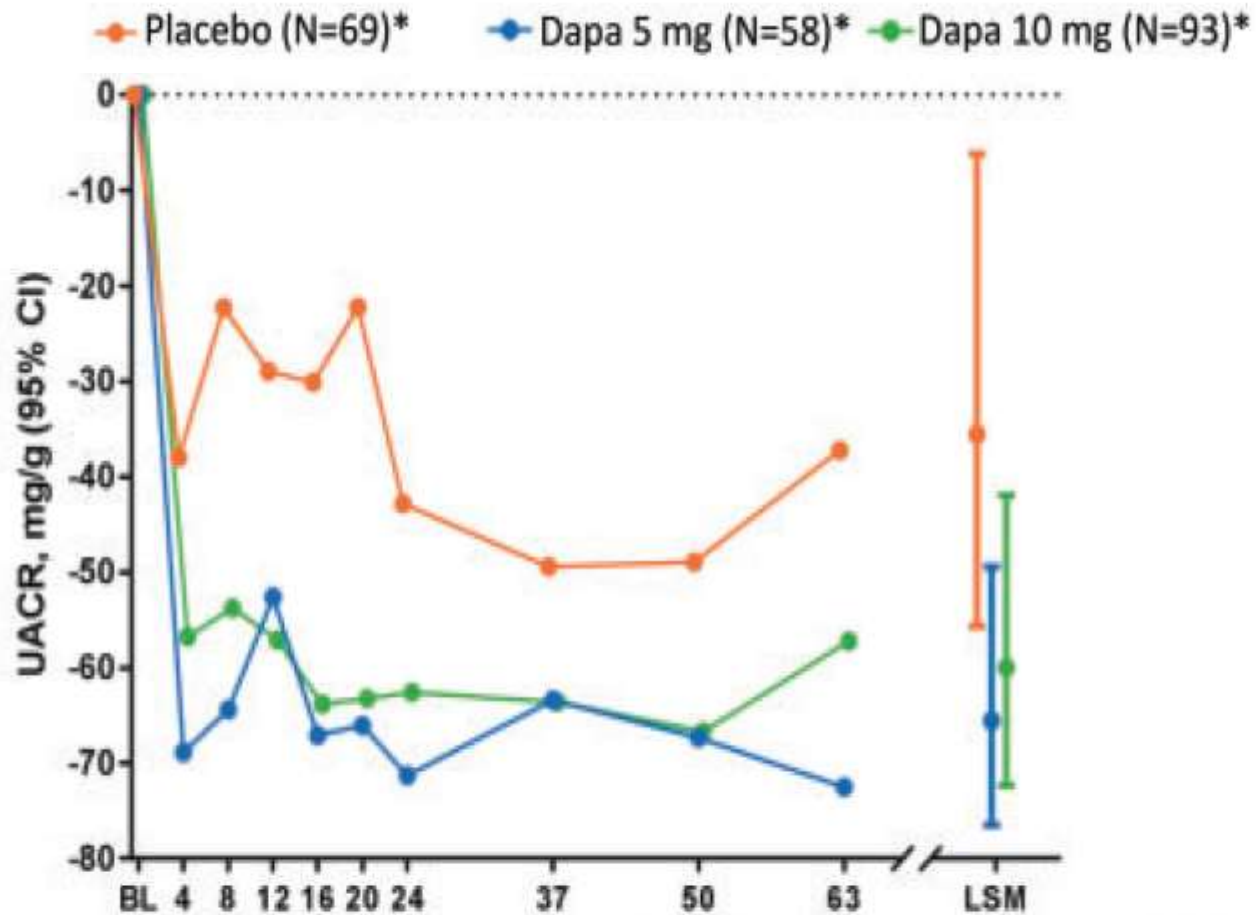
Sur le rein , en prévention primaire et secondaire

- **Réduction du critère primaire** (doublement de la créatinine, réduction de 40% du DFG, RRT, décès) **de 55%**
- Réduction de la **micro et macro albuminurie de 20%**
- **Réduction RRT 30%**
- Avec traitement néphroprotecteur bien conduit

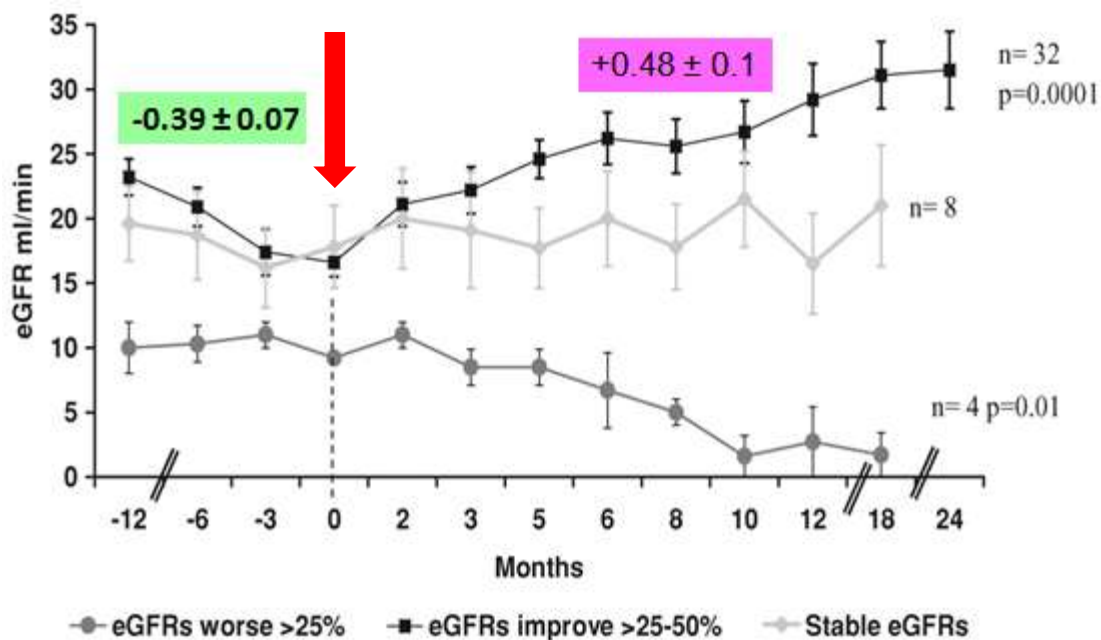
Bénéfices CV et rénaux des ISGLT2



Dapagliflozine effet sur MRD stade 3b-4

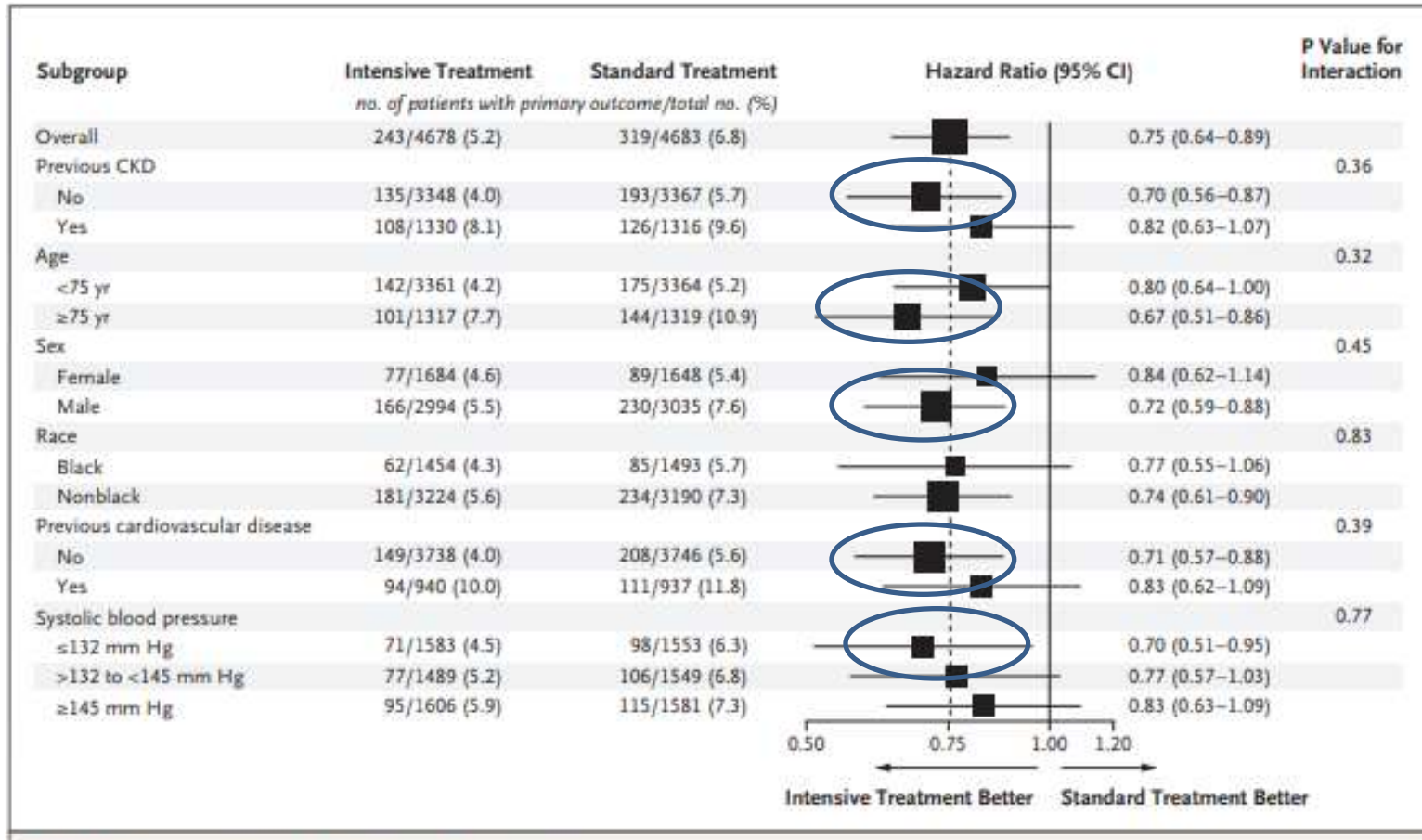


Faut il arrêter l'I-SRAA en cas d'IRC avancée ?



52 patients 21F/31/M
IRC avancée stade 4-5
DFG 16ml/min/1,73
73+/-2 ans
PU:77mg/mmol
DT2 46%
En préparation RRT
Suivi 1 année

Un bénéfice NS dans le groupe PA basse et CKD

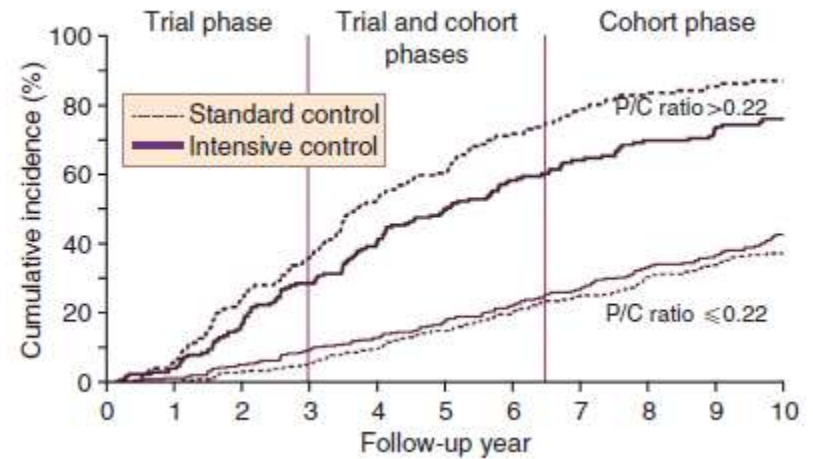
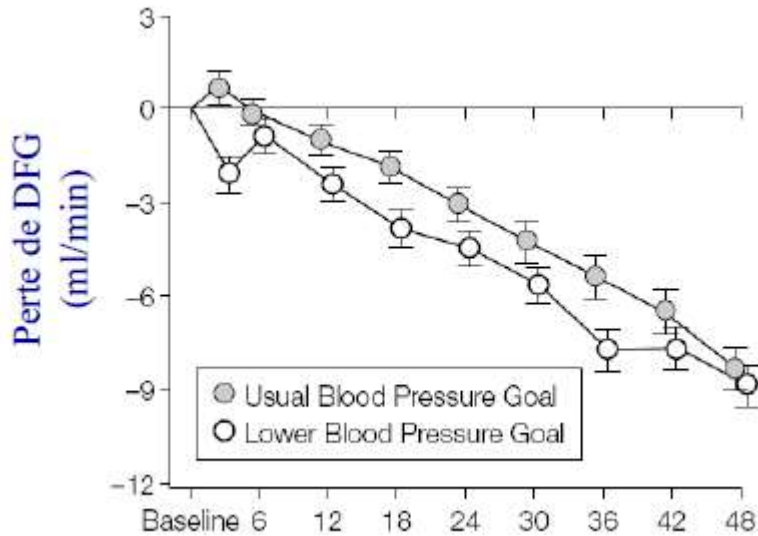


Le contrôle TA strict profite à l'Homme âgé sans IRC, non noir, sans ATCD CV, avec PAS initialement < 132mmHg

Essais avec critères rénaux comme critères principaux

Etude AASK

1024 Afro-américains PA usuelle : 141 / 85
HTA , DFG= 20-65 mL/min PA basse : 128 / 78
Exclu DT et Pu>2.5g/g



Wright, AASK. JAMA 2002,288,2421-31