

PROTECTION CARDIO-RENALE COMME IMPERATIF DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HTA

Par

Prof Dr JR MAKULO

PLAN

- **Contexte & justification du thème**
- **Concept de CONTINUUM CARDIO-RENAL & RISQUE CV**
- **SRAA et continuum cardio-rénal : mécanismes pathogéniques**
- **SGLT2i & organoprotection: évidences cliniques**
- **Conclusion**

I. Contexte et justification du thème

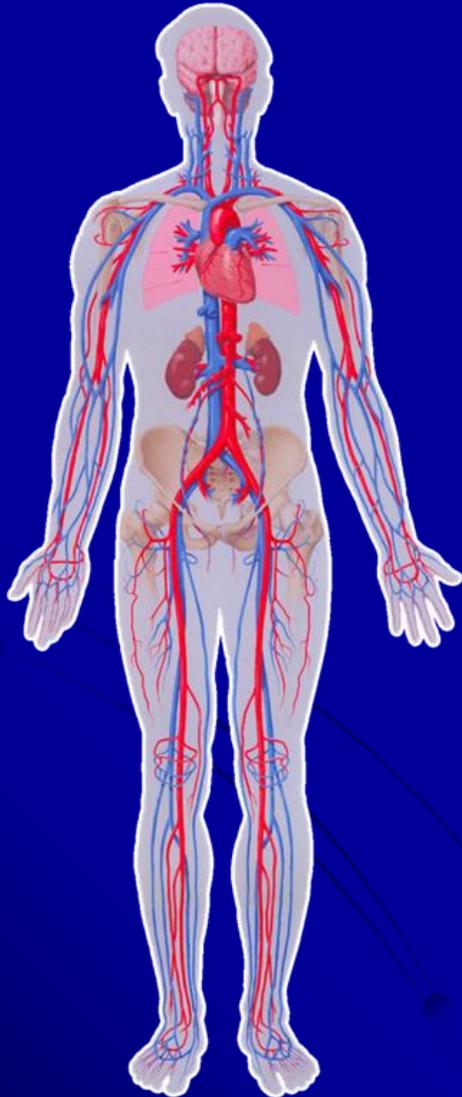
Novembre 1944, le médecin du président Franklin Roosevelt décrit un état de santé irréprochable de son patient malgré une PA de 220/120 mmHg.

Février 1945, un second médecin signala que le président présentait des signes de durcissement des artères, appelé à l'époque « maladie des artères » et déclara qu'il ne lui restait pas longtemps à vivre.

Deux mois plus tard, le président Roosevelt décède suite à un AVC hémorragique. A sa mort , on a suspecté l'hypertension comme possible cause de décès

(Saklayen et Deshpande 2016).

1948, lancement étude Framingham pour prouver le lien HTA et MCV



Maladie vasculaire cérébrale

- AIT, AVC

- AVC ischémique ou hémorragique

- Rétinopathie hypertensive

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Hypertrophie ventriculaire gauche

Coronaropathie

Insuffisance cardiaque congestive

Maladie rénale chronique

Maladie vasculaire périphérique

Prémises historiques Relation cœur et HTA

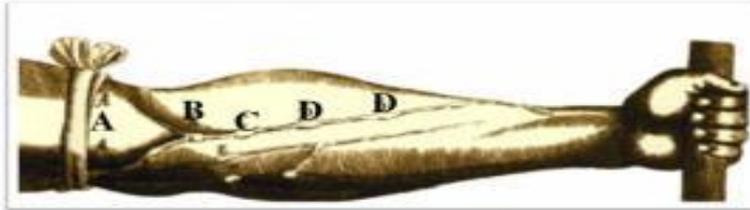


Figure 1 : Expérience du garrot d'Harvey. La compression du bras par un garrot en A fait ressortir les veines de l'avant-bras entraînant le gonflement des valvules B, C et D (à gauche) (McKenna 1987). Dessin représentant l'expérience de Hales, pour déterminer la pression artérielle sur une jument (à droite) (Booth 1977).

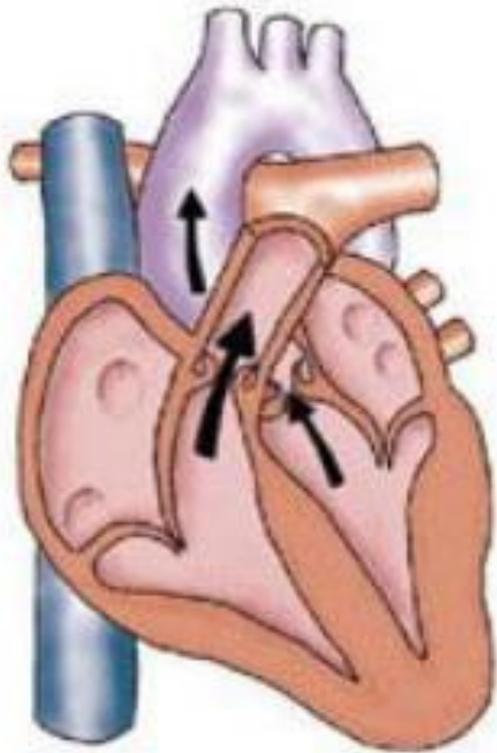
Harvey William, découverte de la circulation sanguine en 1628: hypothèse d'un circuit fermé veines, artères et cœur

Stephen Hales, 1^{ère} mesure de la PA en 1726: partant d'un tube placé dans l'artère fémorale d'une jument, démonstration que le sang monte et descend dans le tube en fonction du battement cardiaque

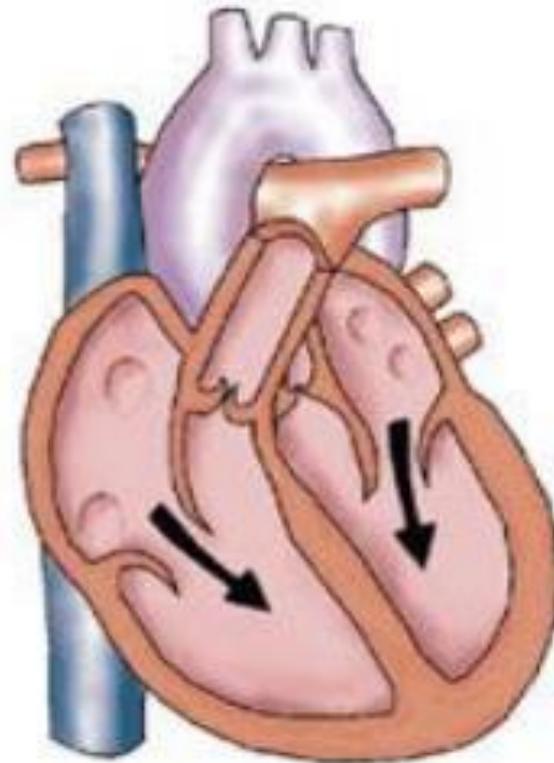
Lorsqu'un médecin mesure la PA, deux valeurs sont affichées :

PAS, qui correspond à la pression obtenue pendant la contraction du cœur

PAD, qui est la mesure prise entre deux contractions du cœur

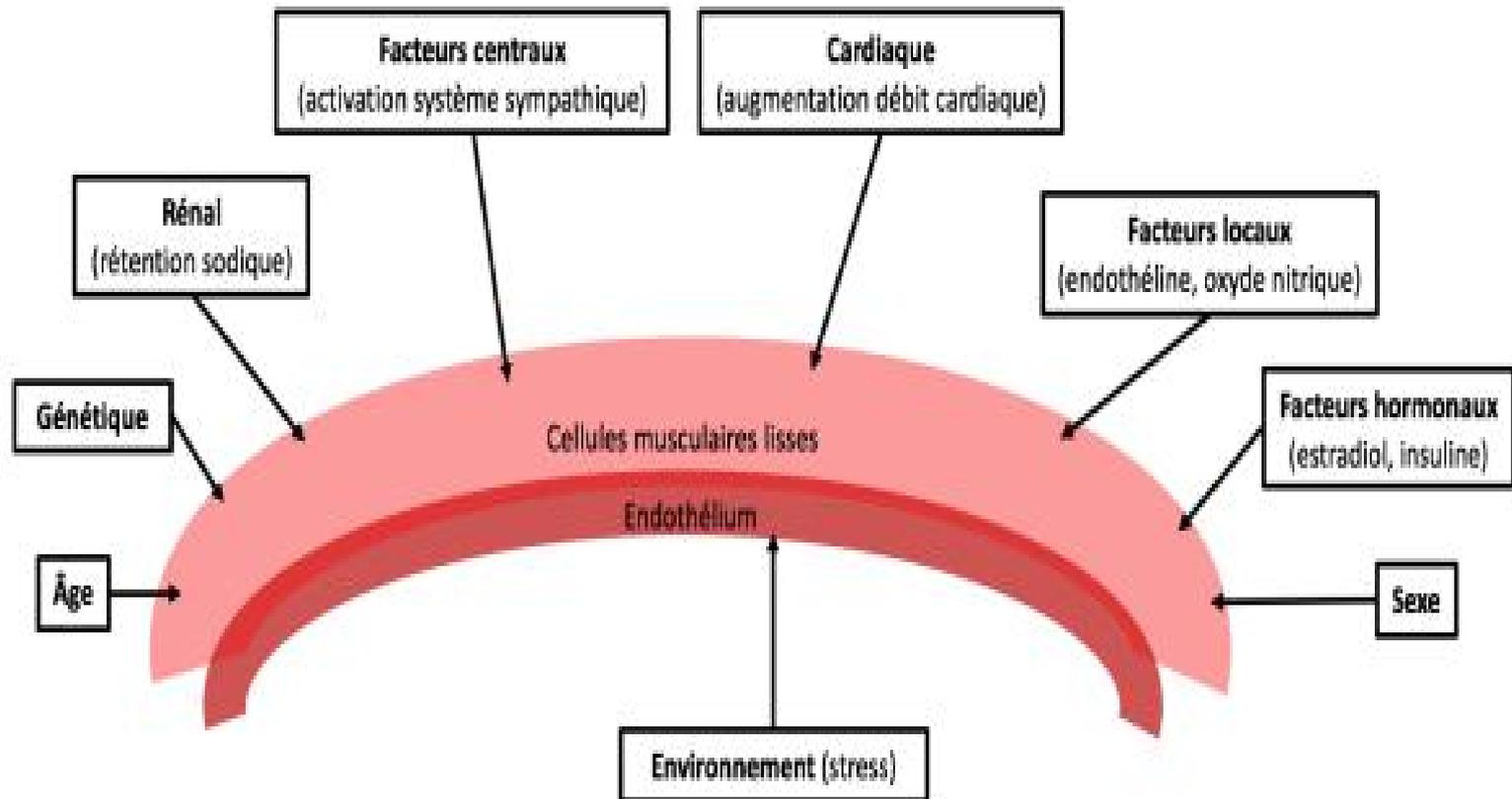


Systole



Diastole

Le cœur et le rein, parmi les facteurs régulant la PA



Etude CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)

réalisée sur de jeunes adultes entre 18 et 30 ans :

↑ FC de 10 bpm → ↑ PAD de 1,3 mmHg

↑ tonus sympathique peut augmenter la PAD en provoquant une prolifération cellulaire du muscle lisse des vaisseaux artériels et un remodelage vasculaire.

HTA et Rein, le saviez-vous?

- 50 % des patients MRC souffrent d'HTA
- Plus de 80 % des dialysés souffrent d'HTA
- HTAR > 50 % en cas de MRC
- HTA = facteur de progression de la MRC
- MRC → absence de baisse de PA nocturne (dipping)
- MRC = plus puissant FRCV
- Les insuffisants rénaux ne répondent pas à la dénervation rénale

HTA et Rein, le saviez-vous?

- Les maladies cardiovasculaires = 1^{ère} cause de décès chez les patients suivis pour MRC
- La majorité des patients suivis pour MRC décèdent avant d'atteindre le stade 5 de MRC (requérant la dialyse ou la greffe) à cause d'un événement cardio-vasculaire
- La MRC est le plus grand pourvoyeur des FR cardiovasculaires émergents

II. CONCEPT DE CONTINUUM CARDIOVASCULAIRE ET CARDIORENAL & RISQUE CV

Cardio-renal continuum

REGRESS

Target organ damage
Asymptomatic

CKD
New risk factors

Atherosclerosis

RETARD

Target organ damage
Symptomatic

PREVENT

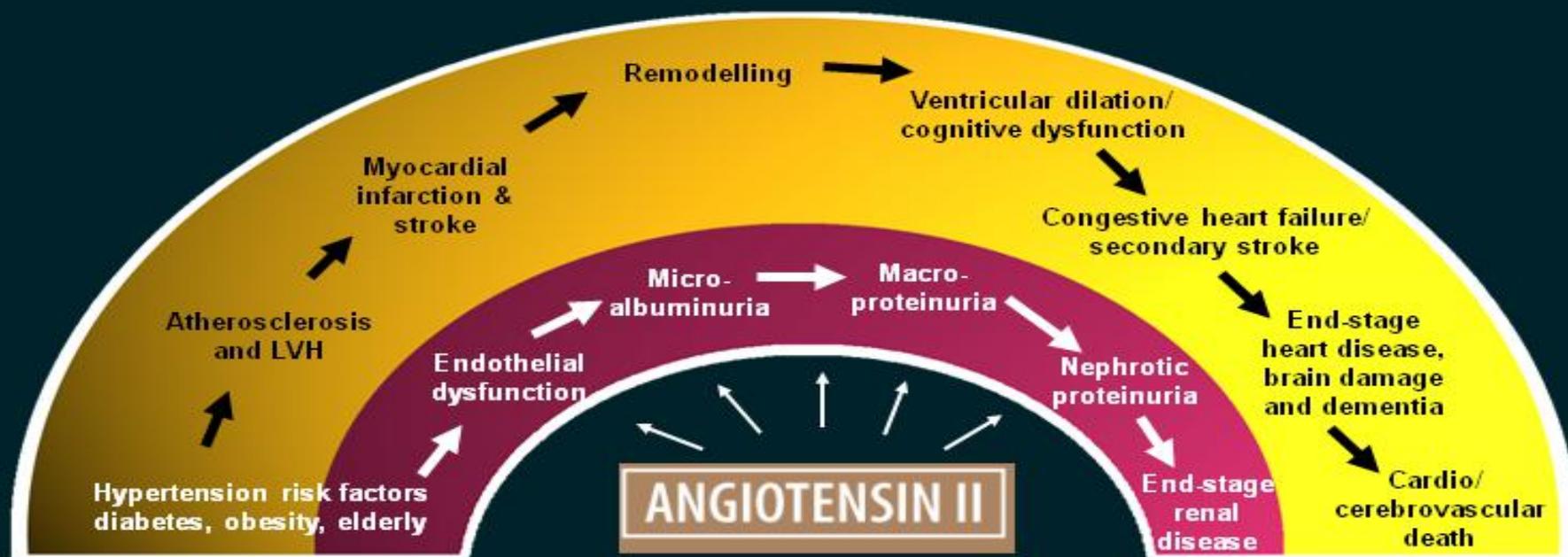
Risk factors

ESRD

Death

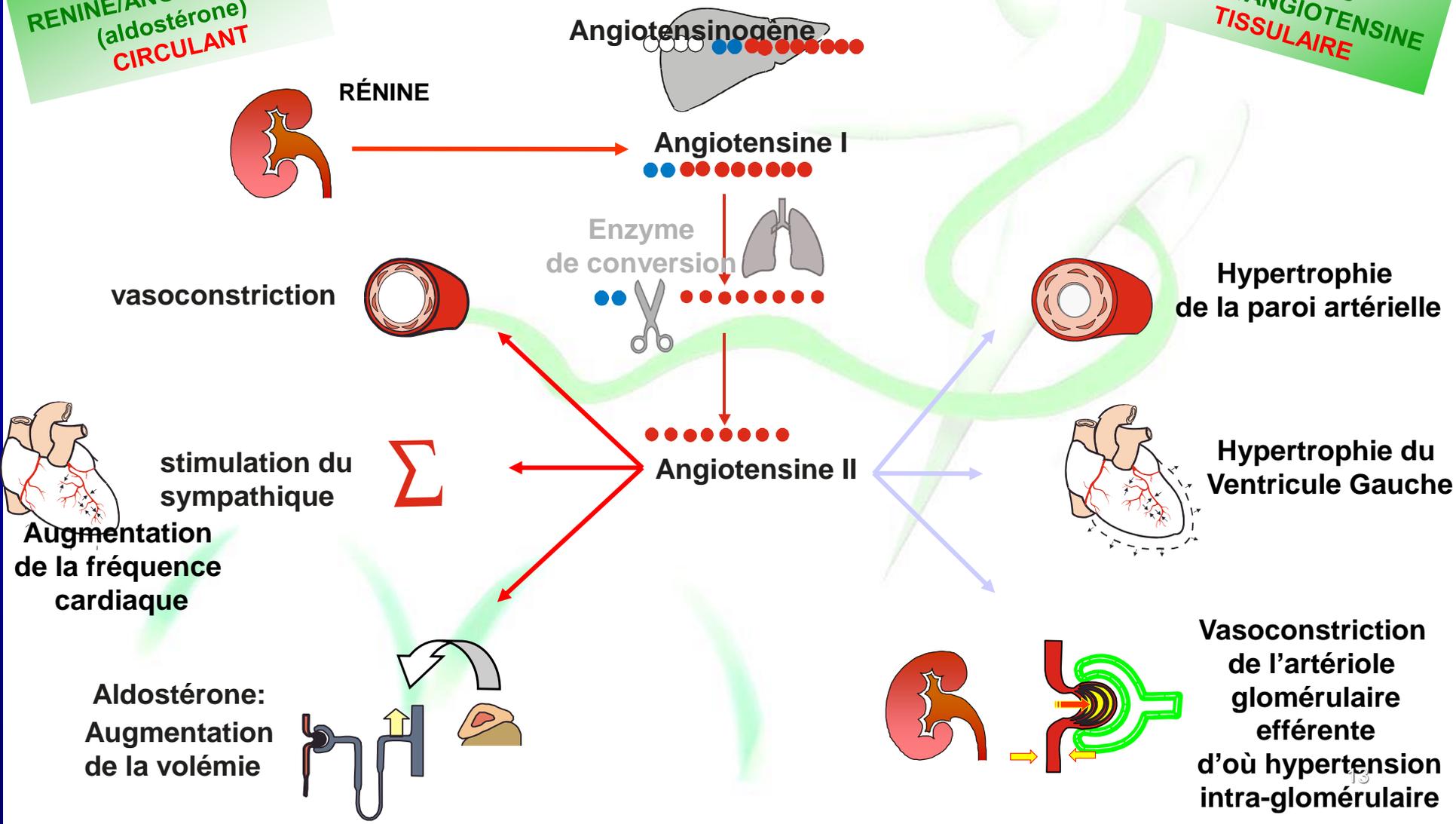
III. SYSTÈME RENINE ANTIOTENSINE & CONTINUUM CARDIOVASCULAIRE: mécanismes pathogéniques

Cardiovascular disease: Role of angiotensin II in the CV continuum



SYSTEME RENINE/ANGIOTENSINE (aldostérone) CIRCULANT

SYSTEMES RENINE/ANGIOTENSINE TISSULAIRE



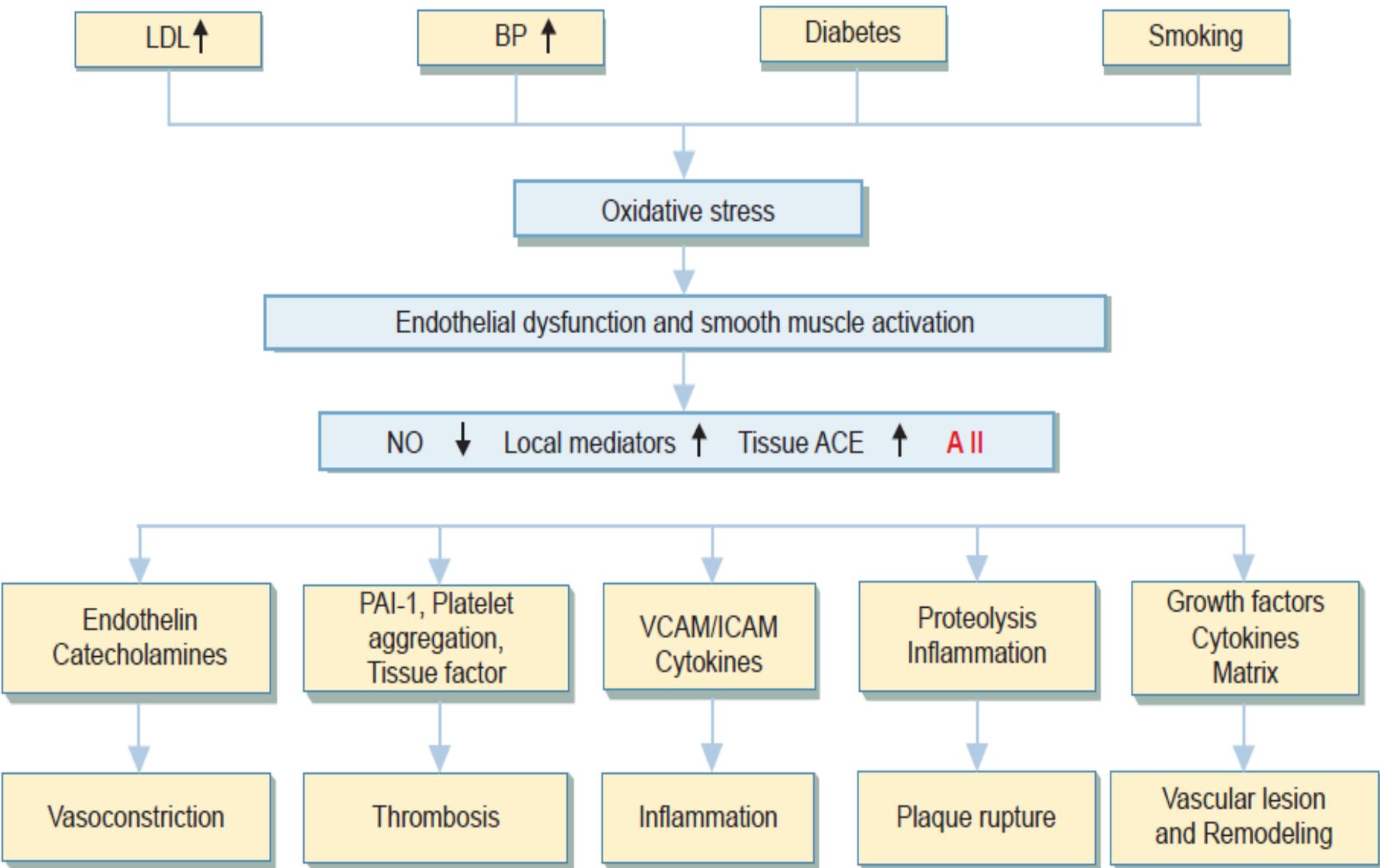


Figure 1 The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular disease. Angiotensin II (All) is an important mediator of vascular damage that promotes the development of atherothrombosis and the complications of atherosclerosis.

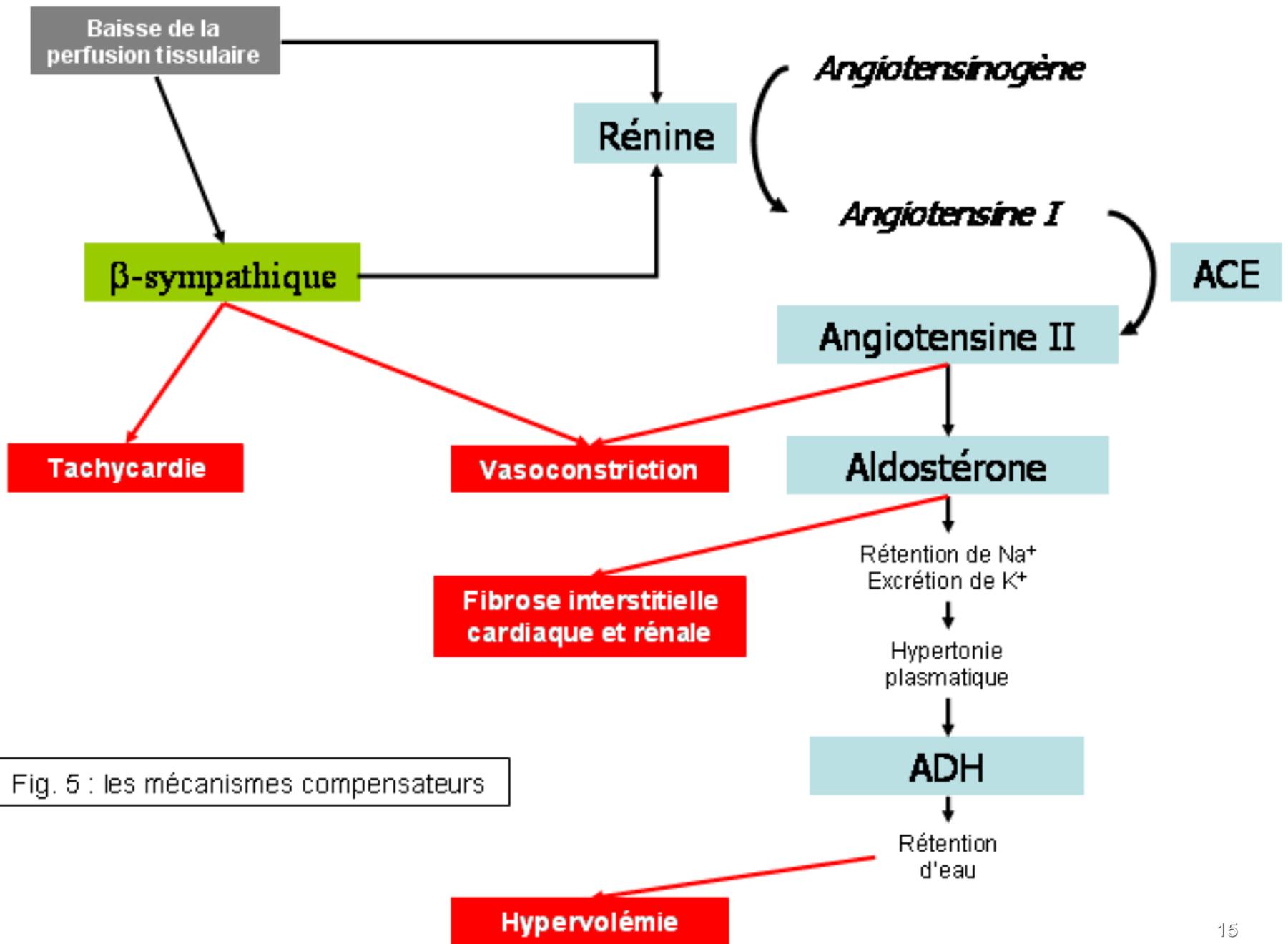
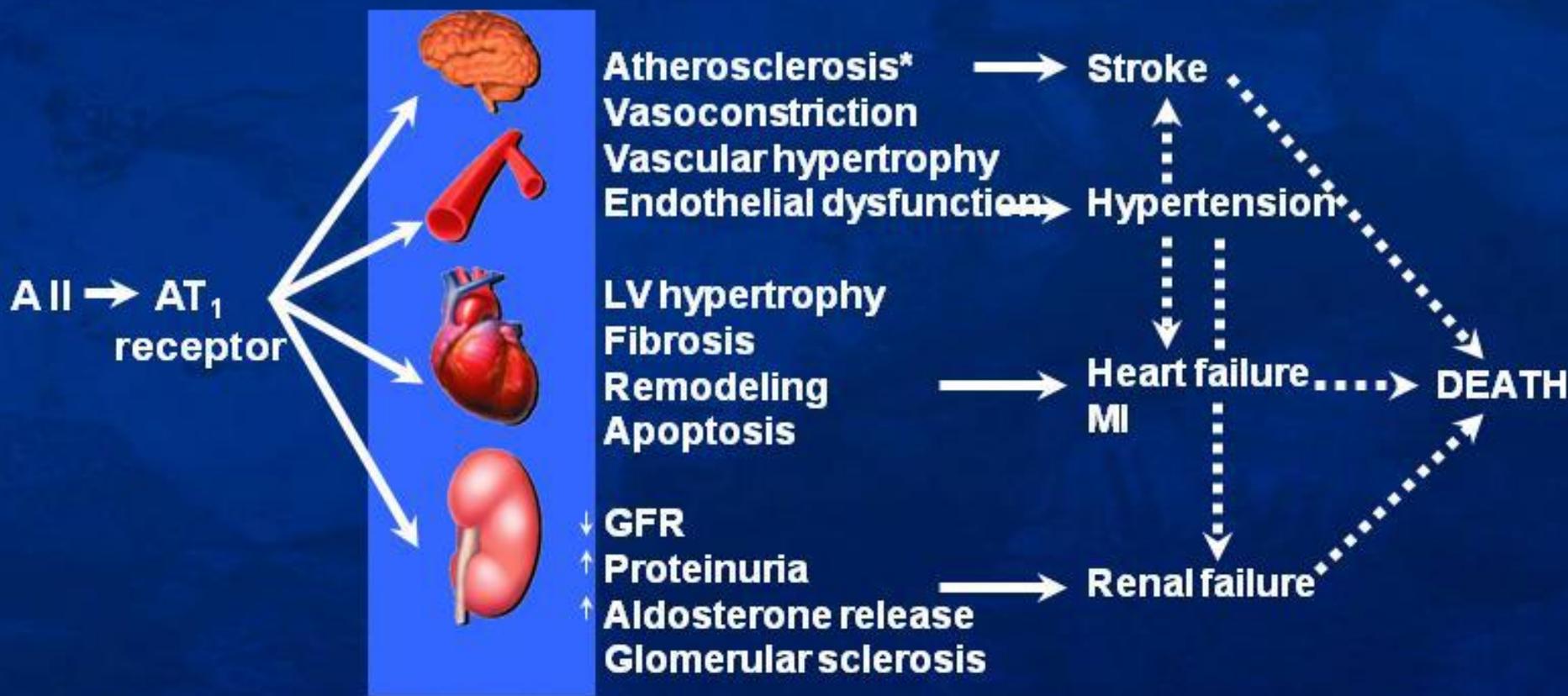


Fig. 5 : les mécanismes compensateurs

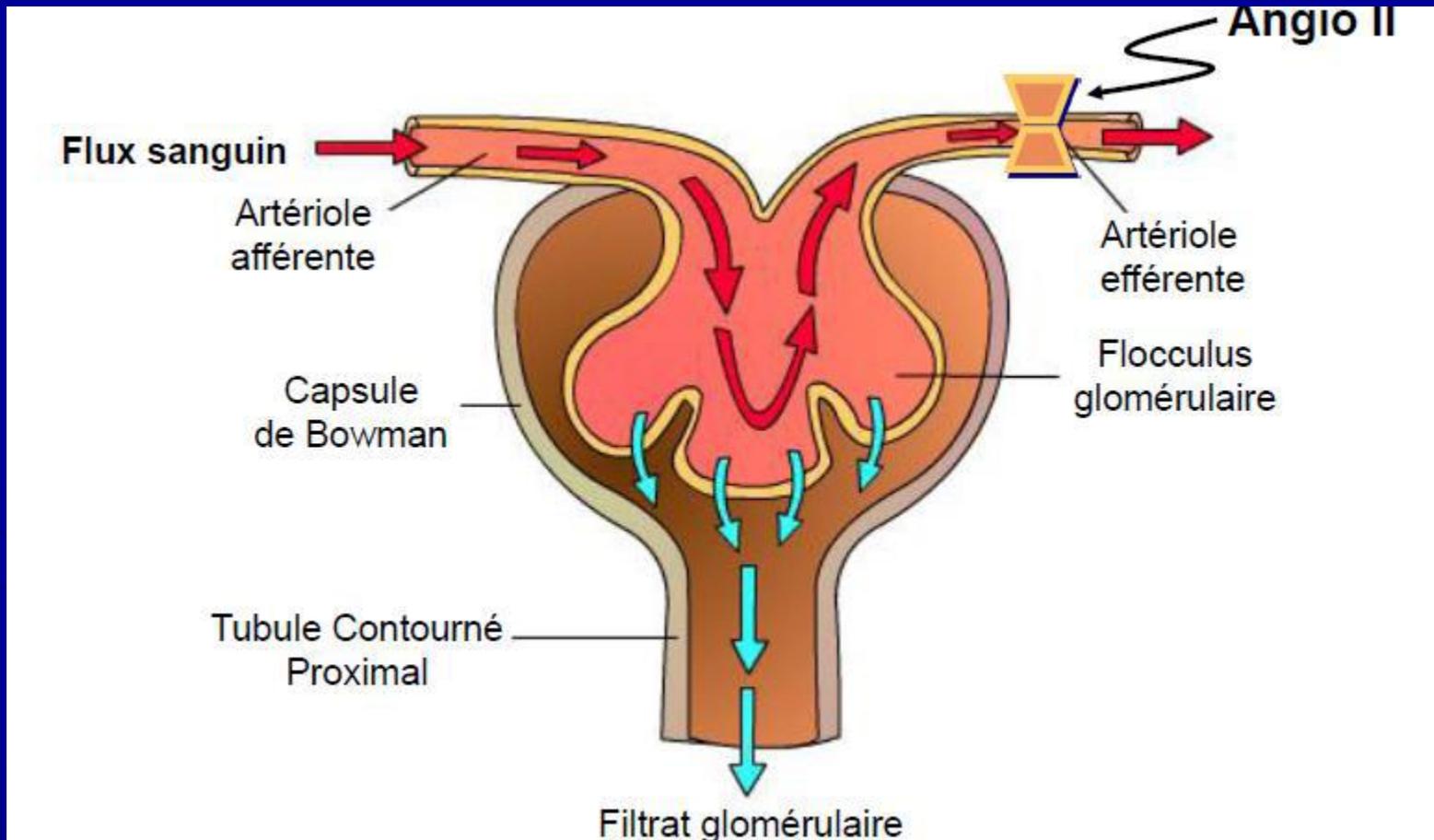
Angiotensin II Plays a Central Role in Organ Damage



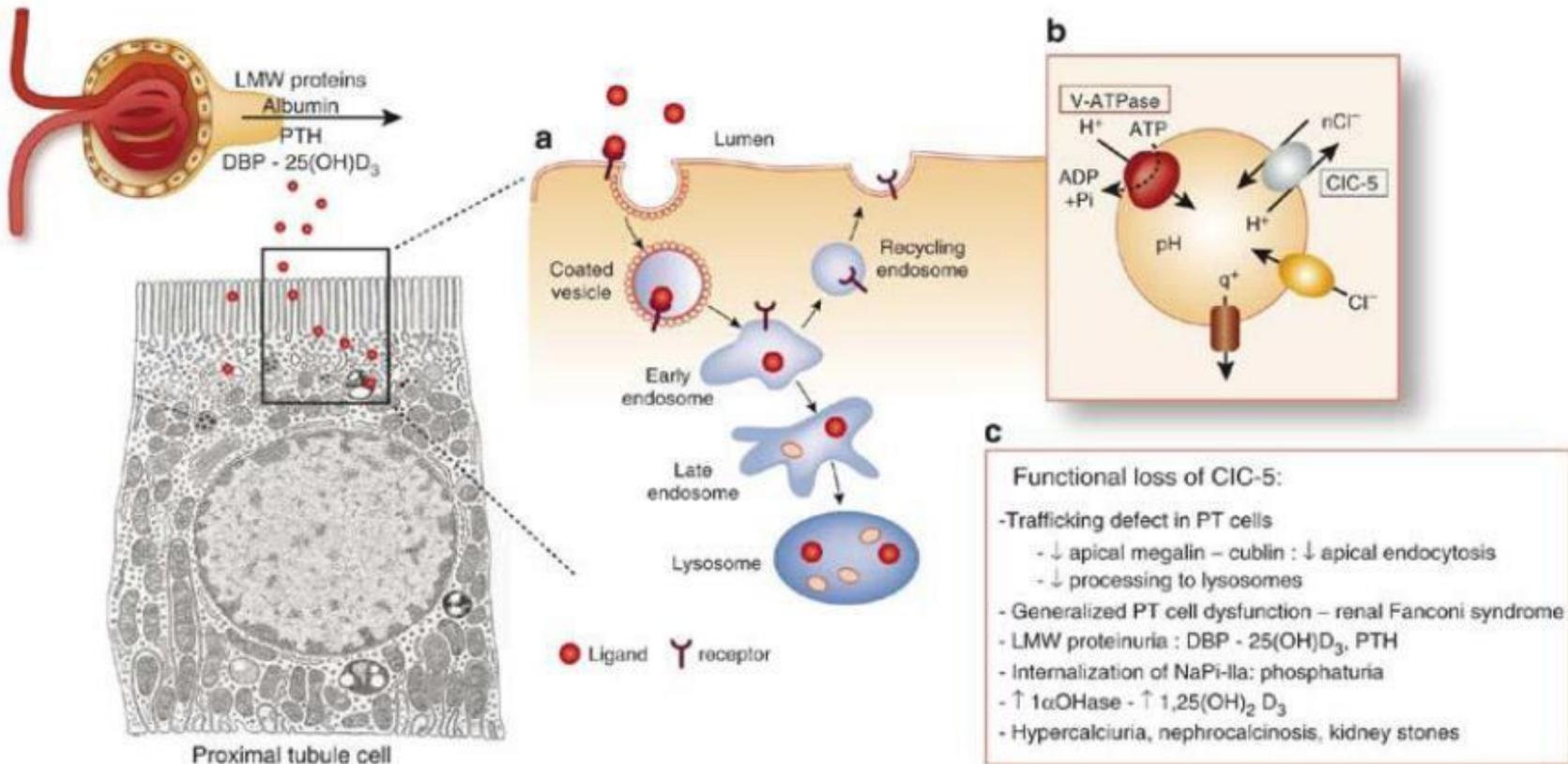
*preclinical data

LV = left ventricular; MI = myocardial infarction; GFR = glomerular filtration rate

Ang II et élévation PHiG, microalbuminurie



Trafic tubulaire des protéines → stress oxydatif



Organes cibles du SRAA et actions

- Muscles lisses vx: vasoconstriction, hypertrophie, hyperplasie, migration
- Endothélium: PG, NO, endotheline, PAI-1, croissance cellulaire, angiogenèse
- Tissu conjonctif: synthèse matrice extracellulaire (rôle clé TGFb), collagène
- Myocarde: inotropisme, hypertrophie (MAP kinase)
- Plaquettes: ↑ agrégabilité (catechol)

Organes cibles et actions

- Cellules inflammatoires (monocytes): chimiotactisme, adhésivité, lutte anti-oxydante, activation transcription NFKb, ROS
- Moelle osseuse: synthèse EPO
- Surrénale: aldostérone, catéchol, cortisol
- Hypophyse post: ADH
- Foetus: embryogénèse rein (AT2 ?)
- App juxtaglomérulaire: inhibition rénine
- Cellules mésangiales: contraction, prolifération, fibrose

Organes cibles et actions

- Tube proximal: réabsorption sodium
- Système sympathique: noradrénaline
- Cerveau: ADH, soif, stimulation sympathique, PG
- Intestins: absorption eau et sel (AT2)
- Foie: glycogenolyse, synthèse angiotensinogène
- Cancer testicules, sein: angiogénèse

Quid AT2

- Développement fœtus: rein, protection contre l'ischémie du fœtus (cfr Ang II maternel via placenta)
- Vasodilatation: cfr bradykinine, NO, GMC i, PG, inhibition facteurs de croissance
- Apoptose (cfr embyogenèse)
- Natriurèse
- Action antagoniste AT1 isoforme

IECA ET ORGANOPROTECTION: EVIDENCE CLINIQUE

Table 2 Major clinical trials on ACE inhibitors in hypertension

<i>Trial name</i>	<i>Public. year</i>	<i>Drug</i>	<i>Comparator</i>	<i>No. of patients</i>	<i>Population</i>	<i>End points</i>	<i>Results</i>
REIN	1999	Ramipril (R)	Placebo	325	Non-diabetic proteinuria	Mean rate of GFR decline	GFR decline slower with R
CAPPP	1999	Captopril (C)	Atenolol ± HCZ	10985	DBP ≥ 100 mmHg	MI+stroke+CV death	No difference in EP. More stroke with C
HOPE	2000	Ramipril	Placebo	9297	High risk with DM or CVD	MI+stroke+CV death	RRR 26% for CV death, 32% for stroke, 20% for MI
PROGRESS ⁸⁸	2001	Perindopril (± indapamide)	Placebo	6105	Previous stroke or TIA	Total stroke	RRR 28%
ESPIRAL	2001	Fosinopril	Nifedipine LA	241	HTN+creatinine 1.5–4 mg/Dl	Doubling creatinine or ESRD	RRR 53%
AASK	2002	Ramipril (R)	Amlodipine (A) Metoprolol (M)	1094	HTN with moderate CKD	Decline of GFR	Less GFR in R than M, not different from A
ALLHAT	2002	Lisinopril (L)	Amlodipine (A) Chlorthalidone (C)	33357	HTN+ ≥ 1 CV risk factor	Fatal and non-fatal CAD	No significant difference between L, A and C
FACET	2002	Fosinopril (F)	Amlodipine (A)	380	DM and HTN	Effect on PAI-1	PAI-1 reduced by F, rise with A
ANB ₂	2003	Enalapril ± other drugs	HCZ ± other drugs	6803	HTN in old age	All CV events, all-cause mortality	RRR 11% (17% in males, none in females)
EUROPA	2003	Perindopril	Placebo	12218	Stable CAD	CV death+MI+cardiac arrest	20% RRR of the composite EP

EP = end point; ESRD = end-stage renal disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; HTN = hypertension; MI = myocardial infarction; TIA = transient ischemic attack.

Etude HOPE

Evaluer les effets du ramipril (10mg/j) et/ou de la vitamine E (400 UI/j) vs placebo sur la prévention du risque de survenue :

- d'IDM**
- d'AVC**
- ou de décès CV**

Baisse de la PA et réduction de la morbi-mortalité

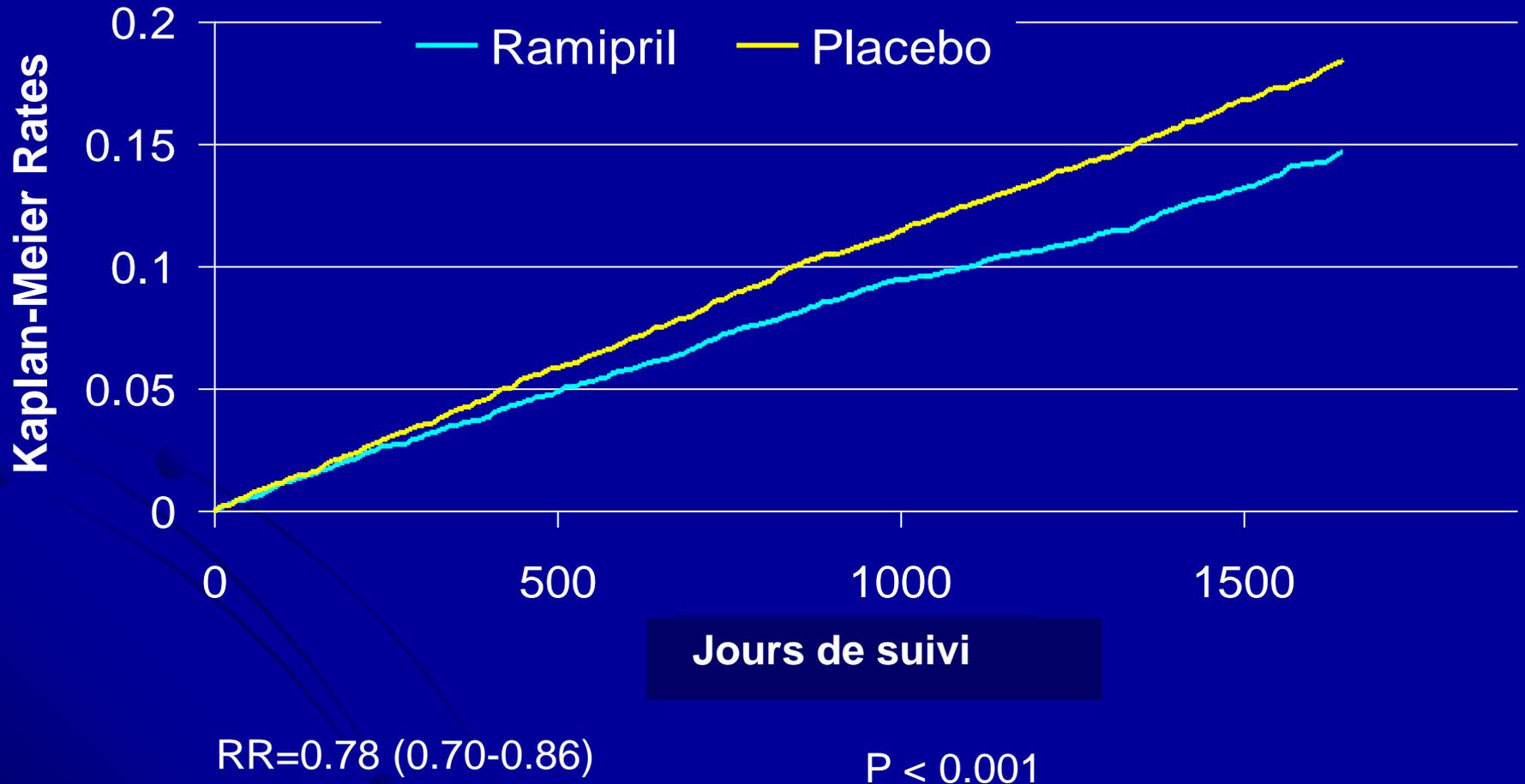
Les études épidémiologiques dans l'HTA

PAS : Baisse de 3mn Hg =>

-> AVC : - 13%

-> IDM : - 5%

Résultats : Critère Principal



Mécanisme d'action du ramipril

La protection vasculaire au delà de l'effet antihypertenseur:

>Inhibition de l'angiotensine II tissulaire

>Augmentation de la bradykinine

=> ORGANOPROTECTION

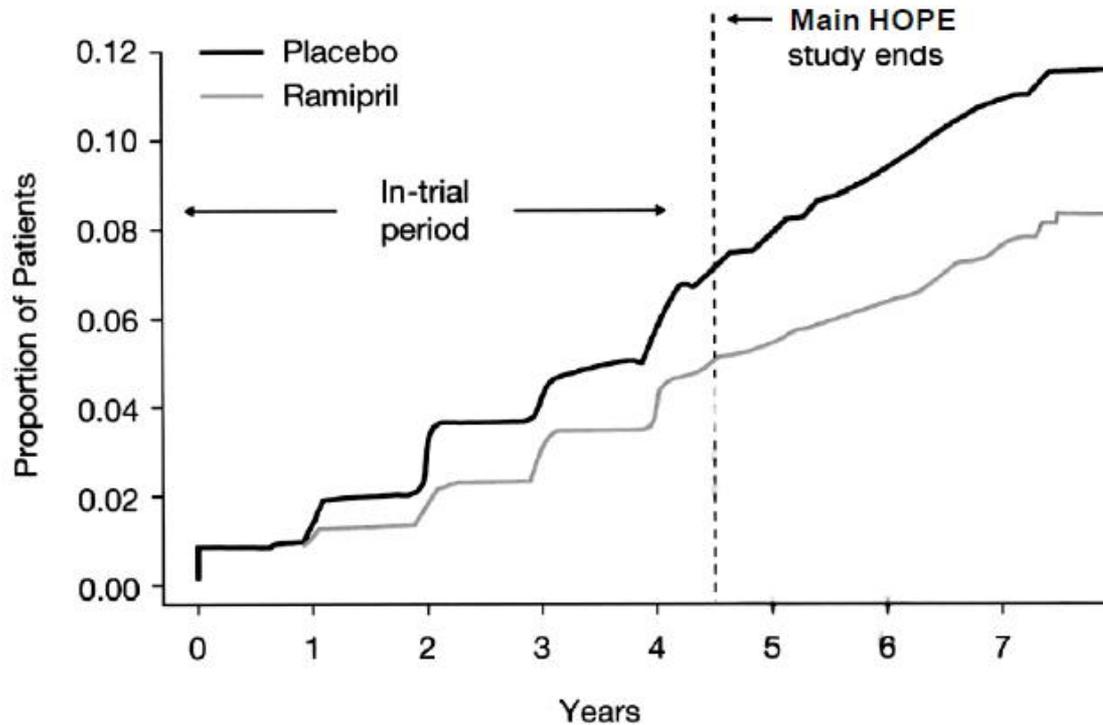
Efficacité clinique

L'IEC de la prise en charge globale de l'HTA

- ✓ **Efficace** dans l'HTA
- ✓ **La protection** des organes cibles de l'HTA
cœur, rein, vaisseaux
- ✓ **Des preuves cliniques**
(HYCAR, REIN, HOPE)
- ✓ **Des avantages produit:**
 - maniabilité
 - bonne observance
 - efficacité
 - sécurité



Risque DS réduit par les IEC



No. Placebo	2,803	2,704	2,600	2,392	1,813	1,269	1,021
No. Ramipril	2,763	2,672	2,587	2,431	1,853	1,324	1,092

**HOPE
HOPE-TOO**

Heart Outcomes Prevention Evaluation

Hoogwerf BJ. *Am J Cardiol.* 2010; 105:30-35

ARA II aussi efficace que IEC

ONTARGET STUDY DESIGN

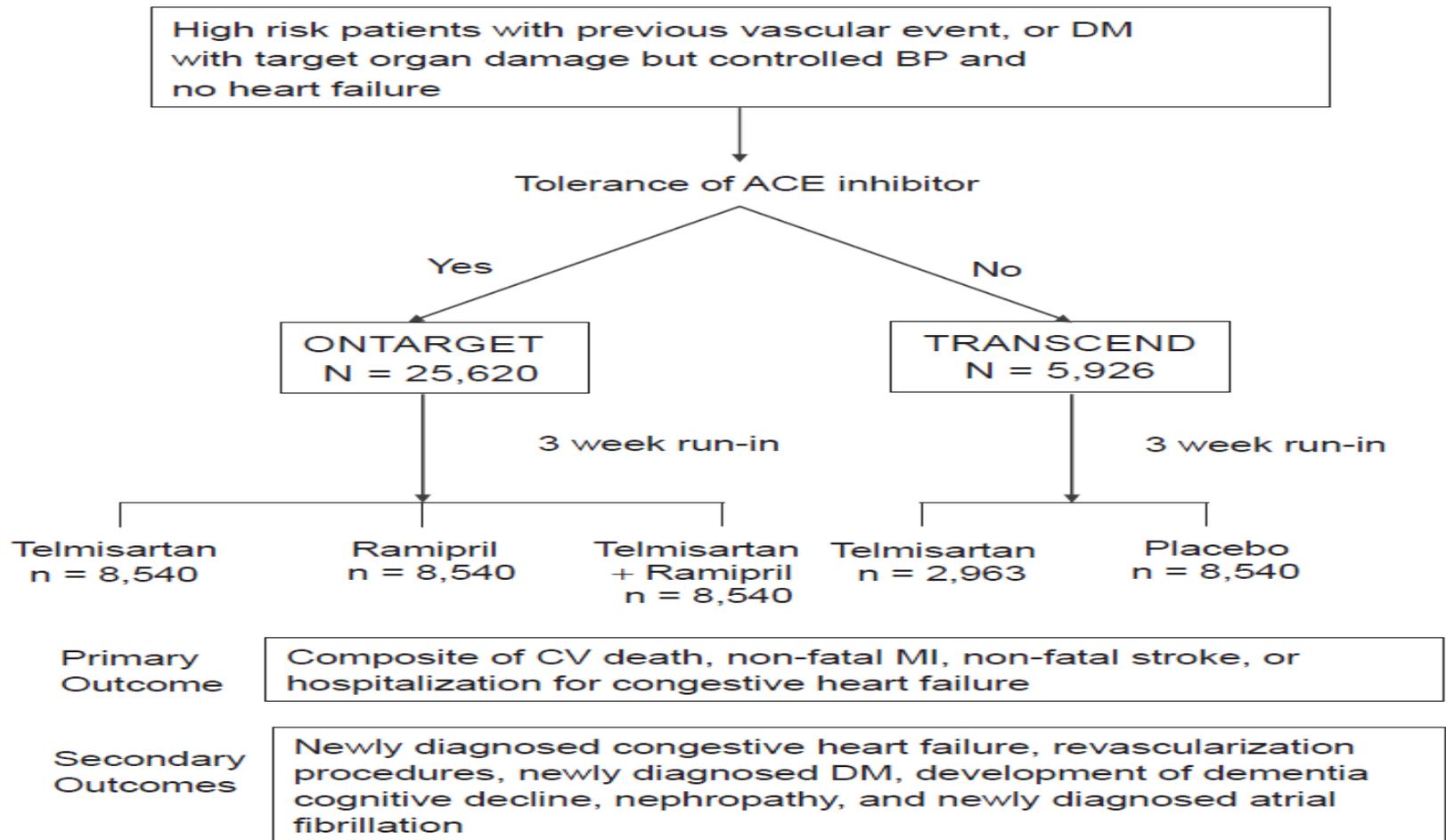


Figure 2 Study design and outcomes of ONTARGET and TRANSCEND studies.

Effet sur la PA (mm Hg) à la fin de l'étude

	Ramipril (R)	Telmisartan (T)	R + T
PAS (mm Hg)	-6.0	-6.9	-8.4
PAD (mm Hg)	-4.6	-5.2	-6.0

PA initiation TTT = 148/88 mm Hg

RESULTATS ETUDE ONTARGET

Table 3. Incidence of the Primary Outcome, Its Components, and Death from Any Cause.

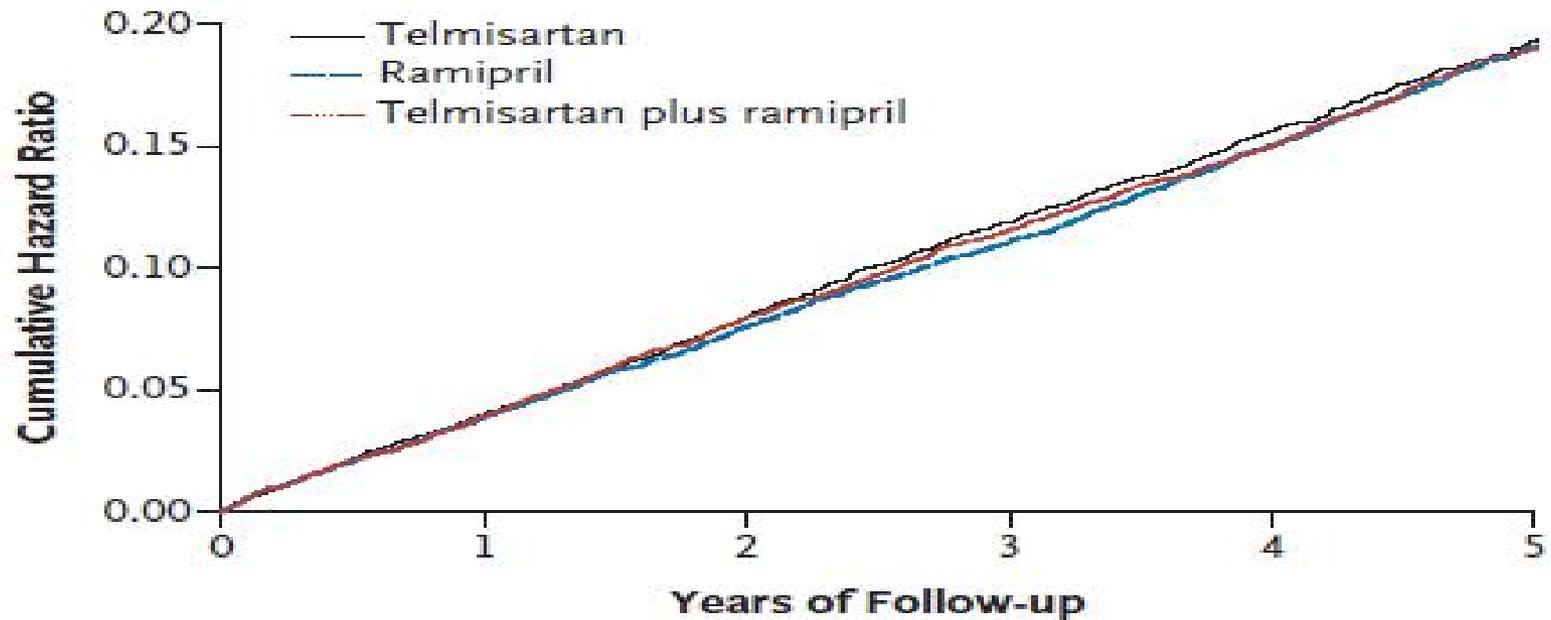
Outcome	Ramipril (N= 8576)	Telmisartan (N= 8542)	Combination Therapy (N= 8502)	Telmisartan vs. Ramipril	Combination Therapy vs. Ramipril
	<i>number (percent)</i>			<i>risk ratio (95% CI)</i>	
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure*	1412 (16.5)	1423 (16.7)	1386 (16.3)	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke†	1210 (14.1)	1190 (13.9)	1200 (14.1)	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.93–1.09)
Myocardial infarction‡	413 (4.8)	440 (5.2)	438 (5.2)	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
Stroke‡	405 (4.7)	369 (4.3)	373 (4.4)	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
Hospitalization for heart failure‡	354 (4.1)	394 (4.6)	332 (3.9)	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
Death from cardiovascular causes	603 (7.0)	598 (7.0)	620 (7.3)	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Death from noncardiovascular causes	411 (4.8)	391 (4.6)	445 (5.2)	0.96 (0.83–1.10)	1.10 (0.96–1.26)
Death from any cause	1014 (11.8)	989 (11.6)	1065 (12.5)	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)

* Patients could have multiple events in this category. The numbers of events were 2058 (24.0%) in the ramipril group, 2042 (23.9%) in the telmisartan group, and 2000 (23.5%) in the combination-therapy group. The differences were not significant ($P=0.83$ for telmisartan vs. ramipril, and $P=0.38$ for combination therapy vs. ramipril).

† This composite was the primary outcome in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial.⁵

‡ Patients could have multiple events in this category. The category includes both fatal and nonfatal events.

RESULTATS ETUDE ONTARGET



No. at Risk

Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703
Telmisartan plus ramipril	8502	8133	7738	7375	7022	1718

Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome in the Three Study Groups.

The composite primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure.

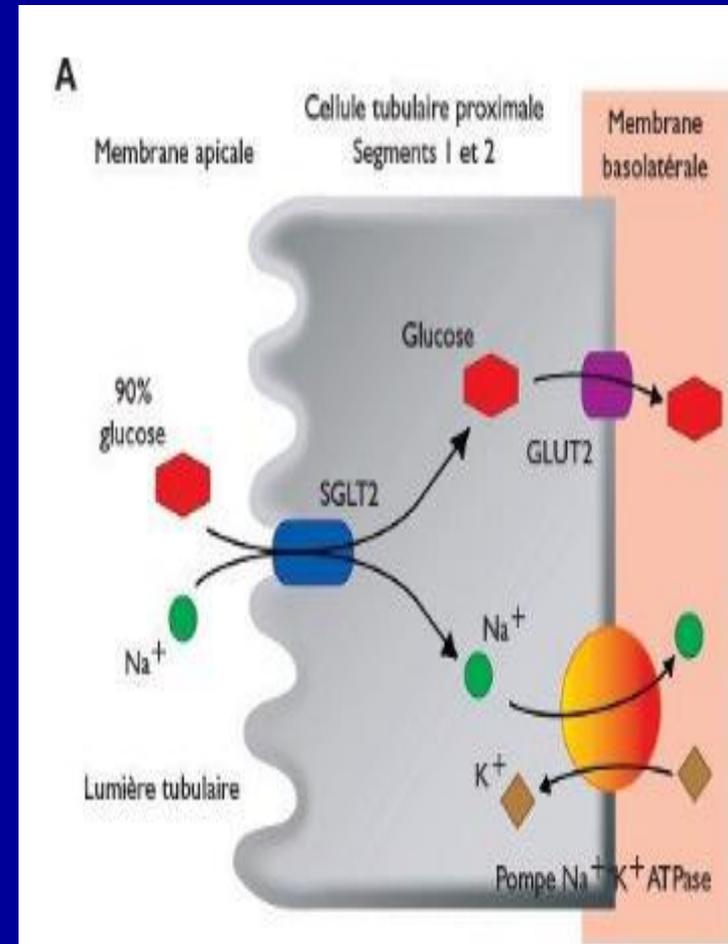
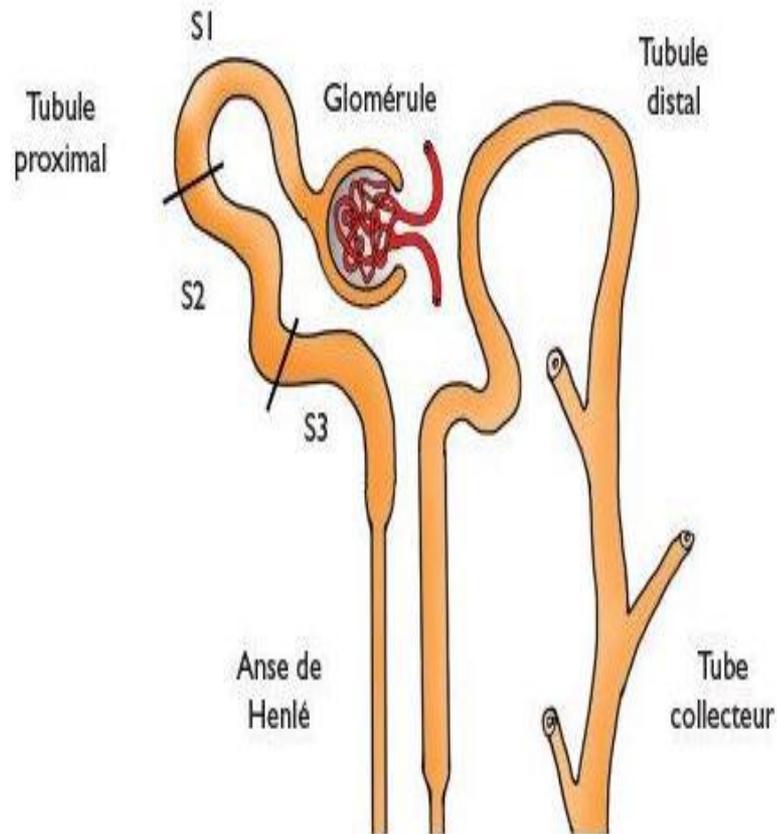
ONTARGET

-IECA vs ARB = efficaces dans prévention événements CV chez patients à haut risque (ORGANOPROTECTION)

-Association IECA + ARB => malgré baisse PA plus importante => pas bénéfice additionnel chez patients sans Insuffisance cardiaque ou dysfonctionnement ventriculaire mais effets secondaires (HypoTA, Insuffisance rénale) vs monothérapie

IV. SGLT2i & organoprotection

(S3) (figure 1).



IV. SGLT2i & organoprotection

Essais cliniques	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (fatal ou non)	AVC ischémique (fatal ou non)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Evénements rénaux composites
EMPA-REG OUTCOME ^{3,4}	0,86 (0,74-0,99) p = 0,04	0,87 (0,70-1,09) p = 0,23	1,18 (0,89-1,56) p = 0,26	0,62 (0,49-0,77) p < 0,001	0,68 (0,57-0,82) p < 0,001	0,65 (0,50-0,85) p = 0,002	0,61 (**) (0,53-0,70) p < 0,001
CANVAS ¹⁶	0,86 (0,75-0,97) p = 0,02	0,85 (0,69-1,05) NS	0,90 (0,71-1,15) NS	0,87 (0,72-1,06) NS	0,87 (0,74-1,01) NS	0,67 (0,52-0,87) p < 0,001	0,60 (***) (0,47-0,77) p < 0,001

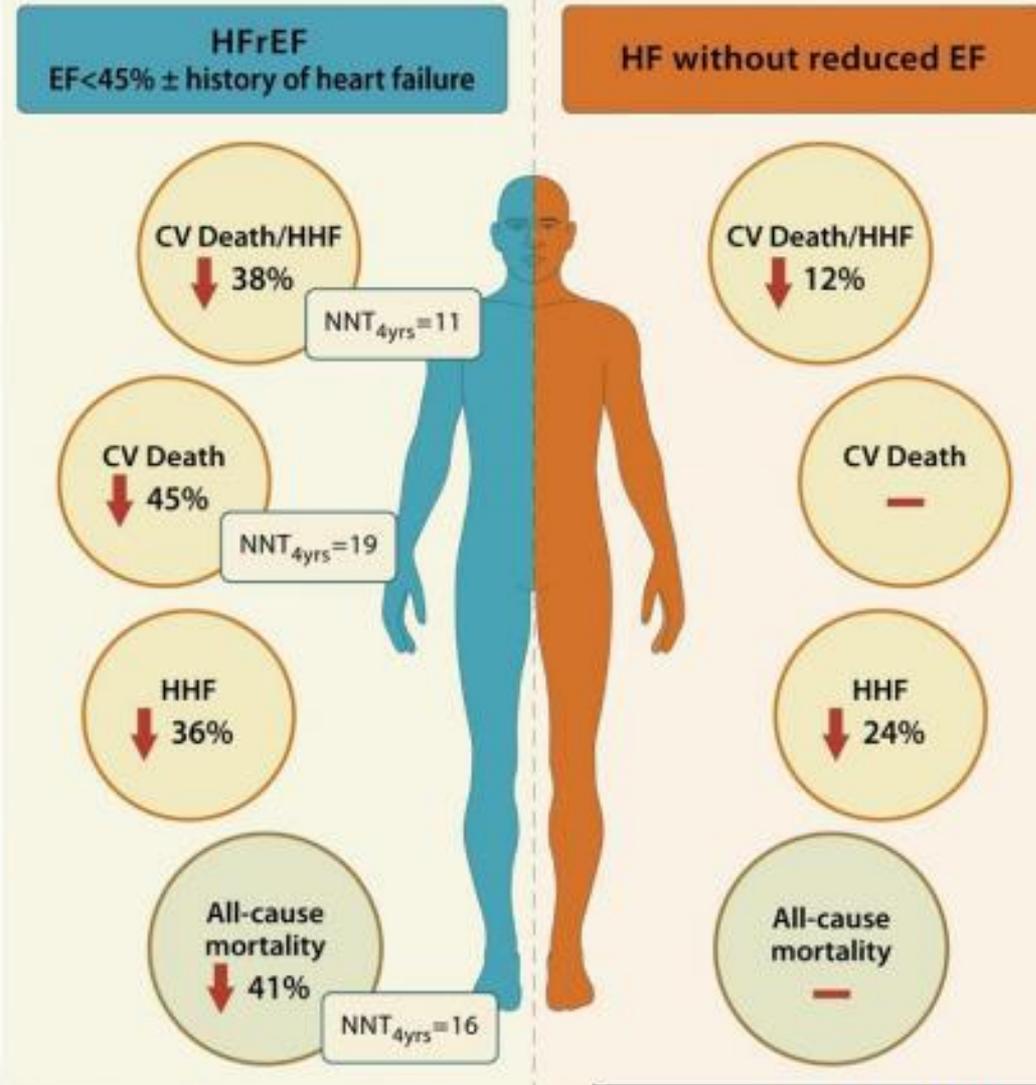
Tableau 3

Comparaison des principaux résultats cliniques dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS

Résultats exprimés par les « hasard ratio » (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de p quand disponibles). NS : non significatif. AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire.

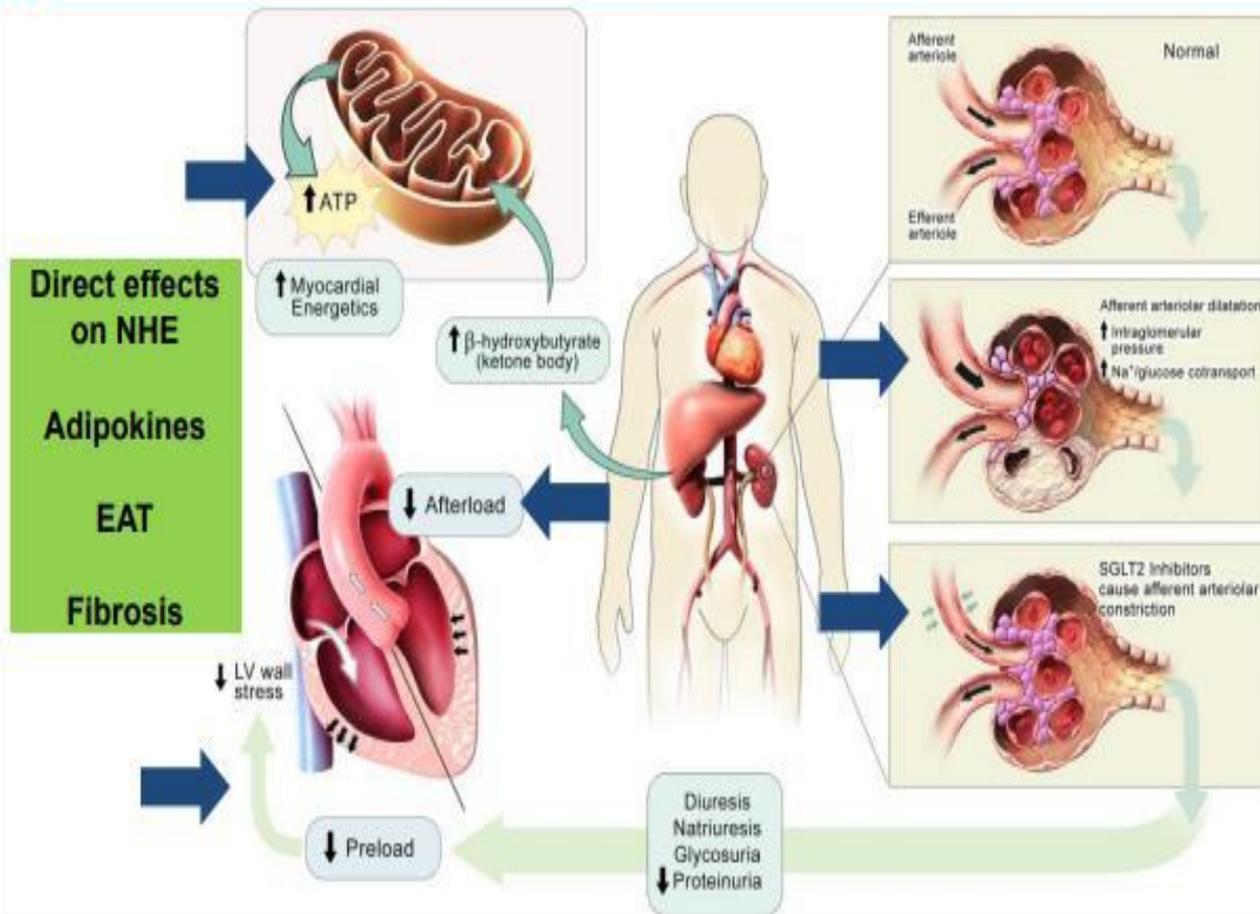
(*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel. (**) Progression vers la macroprotéinurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale. (***) Réduction soutenue du débit de filtration glomérulaire de ≥ 40 %, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

Efficacy of Dapagliflozin Based on Ejection Fraction



Verma S and McMurray JJV. *Circulation* 2019

SGLT2 inhibition and cardiorenal protection



Potential mechanisms

- Improve ventricular loading conditions
 - Diuresis
 - Natriuresis
 - Afterload reduction
- Myocardial energetics and metabolomics
- Direct effects on myocardium
- TGF and reduction in IGH

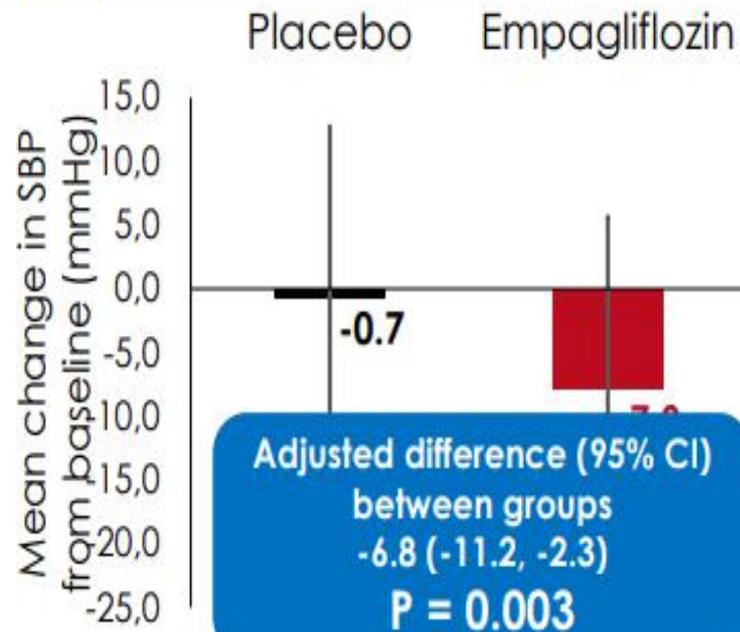
Verma S, McMurray JJV, Cherney D. *JAMA Cardiol* 2017;2:939

Empagliflozin Treatment Lowers Ambulatory Blood Pressure (ABPM)

Systolic Blood Pressure

Baseline SBP (mmHg)

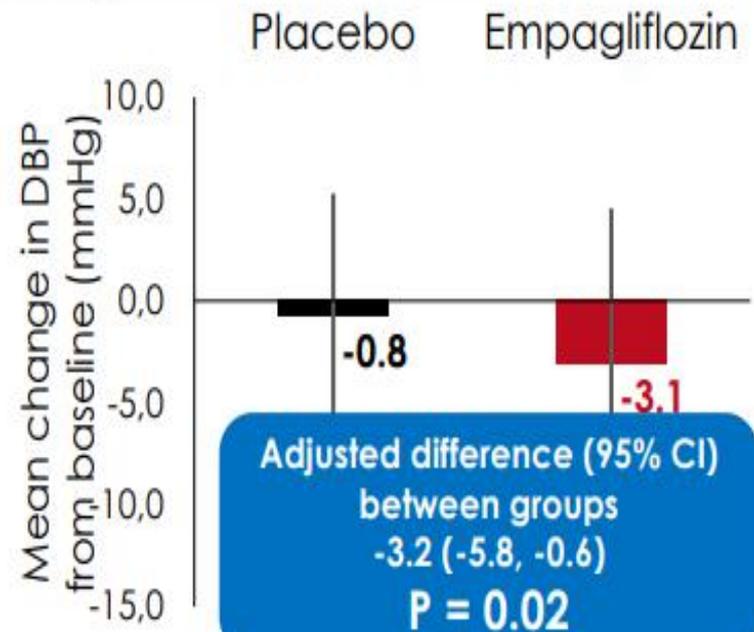
Placebo	138.4
Empagliflozin	139.3



Diastolic Blood Pressure

Baseline DBP (mmHg)

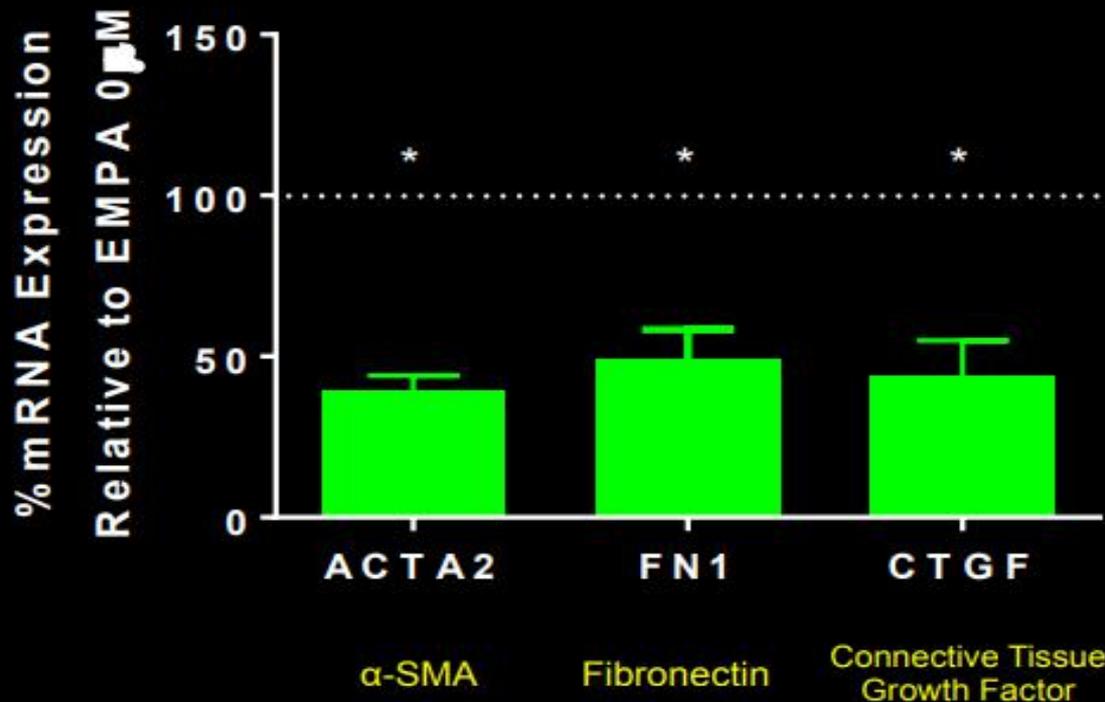
Placebo	78.5
Empagliflozin	79.7



Effect of EMPA on cardiac function in non-diabetic rats with LV dysfunction after MI

RESULTS - RT-PCR – Pro-fibrotic markers

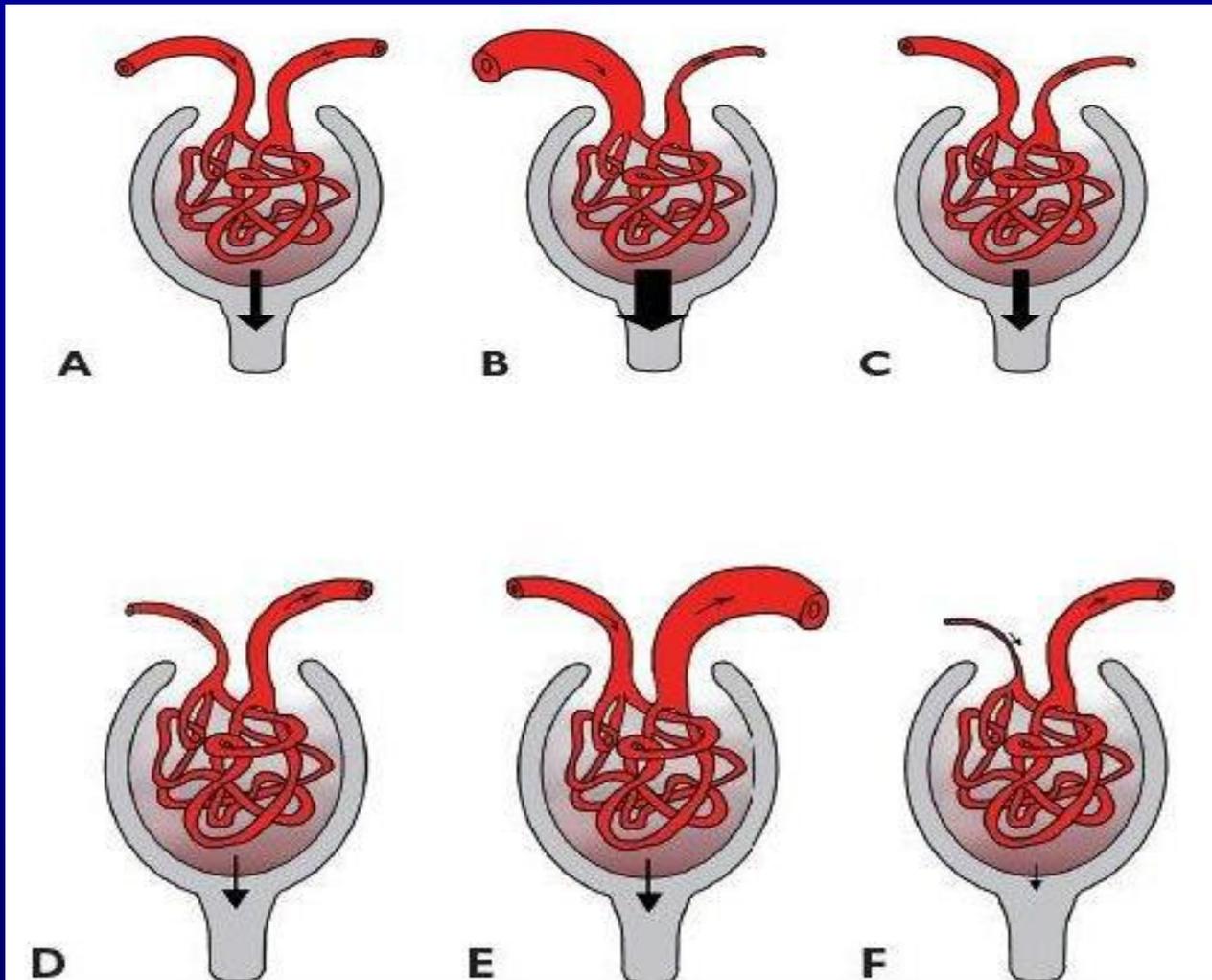
Empagliflozin suppresses expression of pro-fibrotic markers



*p<0.05
n = 5
72 hours

Quid double Blocage SRAA + SGLT2 pour mieux réduire le PIG?

Études à mener



Lever la vasoconstriction induite par le SRAA sur l'artériole efférente (A)

! SGLT2: action sur l'artériole afférente pour réduire le flux glomérulaire induite par le feed back tubuloglomérulaire cfr ↓ flux Na suite à une stimulation ++⁴¹ r SG dans le DS type 2

CONCLUSION

- Les FRCV → Remodelage vasculaire → fibrose → perte de la fonction d'organe (cœur et rein)
- La prévention et le traitement de la fibrose doivent être une cible thérapeutique
-
- Antihypertenseur idéal: baisser PA (Anti-HTA = équipotence) + contrôler ou améliorer FR associés + prévenir ou faire régresser atteinte organes cibles (ORGANOPROTECTION)

CONCLUSION

- Blocage SRAA => ORGANOPROTECTION => effets hémodynamiques (baisse PA) et non hémodynamiques (inhibition SRAA tissulaire)
- iSGLT2 => les preuves d'organoprotection s'accumulent aussi , effets au-delà de la baisse du reste modérée de la glycémie et la pression artérielle
- Promouvoir la recherche pour mieux agir sur le risque cardiovasculaire résiduel de manière holistique

MERCI DE VOTRE ATTENTION

