

JOURNAL CLUB du 10.05.2012  
Service de Néphrologie  
Dr V. Jotterand Drepper

# Comparative Effects of Angiotensin–Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin– Receptor Blockade on Inflammation during Hemodialysis

Jorge L. Gamboa,\*† Mias Pretorius,\*‡ Deanna R. Todd–Tzanetos,\*†

# Généralités

- Décès CV = >50% de la mortalité chez patients ESRD
- Risque décès CV est 30x plus grand que dans la population générale
- Survie à 5ans après infarctus du myocarde est de 10% chez patients ESRD
- Risques CV traditionnels (score de Framingham) expliquent seul. 50% de la mortalité CV augmentée des patients ESDR

# Stress oxydatif et inflammation

- Semblent dans la population hémodialysée
  - provoquer ATS accélérée (IL-6)
  - contribuer à survenue évènements cardiovasculaires
- Liés à l'urémie
- Liés à l'hémodialyse chronique:
  - F2-isoprostane: marqueur stress oxydatif: ↑ c/o dialysés

Hémodialyse



↑Cytokines  
inflammatoires



↑Facteurs  
prothrombotique  
s (PAI-1):



↑risque maladie  
coronarienne

# IEC/Sartan et mortalité CV

# IEC/Sartan et mortalité CV

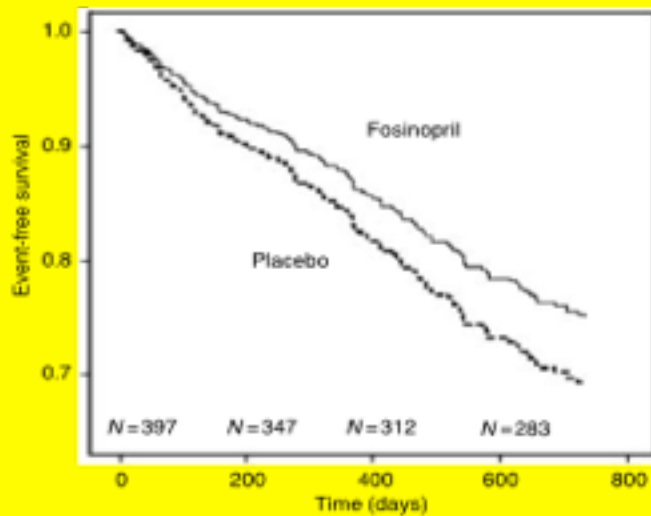
- ↓ mortalité CV ds population générale

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale
- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70,  
2006

# et mortalité



**Figure 1 | Occurrence of primary end point by treatment group.** Cox proportional hazard survival adjusted for age and baseline severity. ITT analysis: RR = 0.929,  $P = 0.35$ ; per protocol analysis, RR = 0.795,  $P = 0.09$ . X-axis provides time (days) and the corresponding number of at-risk patients.

ulation générale

HD: pas d'effet

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

protecteur

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale
- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70,  
2006

# IEC/Sartan et mortalité CV

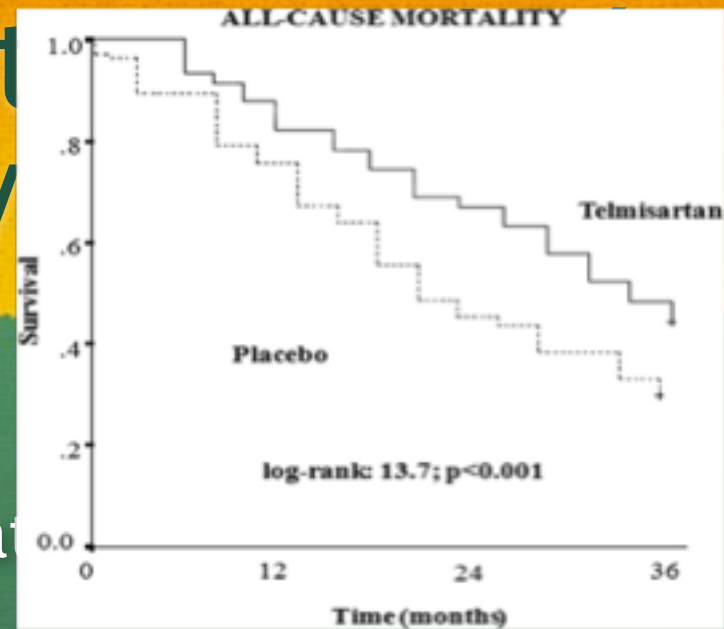
- ↓ mortalité CV ds population générale
- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

- Telmisartan c/o patients HD en IC: ↓ mortalité toutes causes, mortalité CV et durée hospitalisation

Cice et al, JACC 56, 2010

# IEC/Sartan et CV



- ↓ mortalité CV ds populat

- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

- Telmisartan c/o patients HD en IC: ↓ mortalité toutes causes, mortalité CV et durée hospitalisation

Cice et al, JACC 56, 2010

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale
- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

- Telmisartan c/o patients HD en IC: ↓ mortalité toutes causes, mortalité CV et durée hospitalisation

Cice et al, JACC 56, 2010

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale

- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

- Telmisartan c/o patients HD en IC: ↓ mortalité toutes causes, mortalité CV et durée hospitalisation

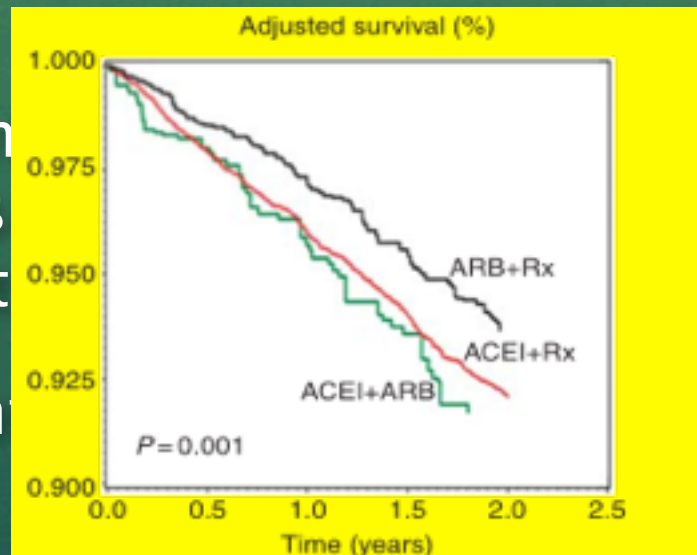
Cice et al, JACC 56, 2010

- IEC + ttt antiHTA: ↑ mortalité p/r à sartan + ttt antiHTA

Chan et al, Kid Int 80, 2011

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale
- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur
- Telmisartan toutes causes hospitalisées
- IEC + ttt antiHTA



Zannad et al, Kid Int 70, 2006

↓ mortalité  
ée

Cice et al, JACC 56, 2010

Chan et al, Kid Int 80, 2011  
à sartan + ttt

# IEC/Sartan et mortalité CV

- ↓ mortalité CV ds population générale

- Fosinopril c/o patients HD: pas d'effet protecteur

Zannad et al, Kid Int 70, 2006

- Telmisartan c/o patients HD en IC: ↓ mortalité toutes causes, mortalité CV et durée hospitalisation

Cice et al, JACC 56, 2010

- IEC + ttt antiHTA: ↑ mortalité p/r à sartan + ttt antiHTA

Chan et al, Kid Int 80, 2011

# IEC/Sartan, mécanismes d'action

Commun: ↓ activité angiotensine II

IEC: ↑ biodisponibilité bradykinine en ↓ sa dégradation

Bradykinine:

📖 ↑ PAI-1

📖 ↑ stress oxydatif et inflammation

Hémodialyse elle-même stimule production bradykinine

# Hypothèse: IEC et sartan ont un effet différent sur stress oxydatif, inflammation et fibrinolyse chez patients en HD chronique

## Comparative Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin-Receptor Blockade on Inflammation during Hemodialysis

Jorge L. Gamboa,<sup>\*†</sup> Mias Pretorius,<sup>\*‡</sup> Deanna R. Todd-Tzanetos,<sup>\*†</sup> James M. Luther,<sup>\*†</sup> Chang Yu,<sup>§</sup> T. Alp Ikizler,<sup>†||</sup> and Nancy J. Brown<sup>\*†</sup>

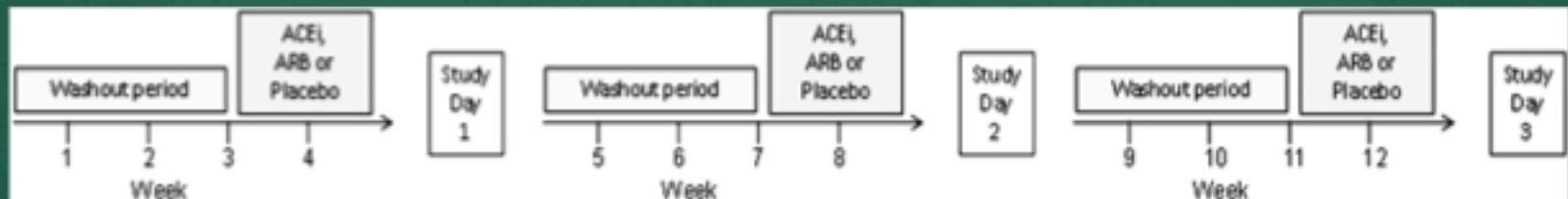
Divisions of <sup>\*</sup>Clinical Pharmacology and <sup>||</sup>Nephrology and Departments of <sup>†</sup>Medicine, <sup>‡</sup>Anesthesiology, and <sup>§</sup>Biostatistics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

*J Am Soc Nephrol* 23: 334–342, 2012. doi: 10.1681/ASN.2011030287

# Design étude: RCT, en double aveugle

## Crossover 3x3:

- 1) washout si ttt IEC ou sartan pdt 3 sem
- 2) ramipril, valsartan ou placebo pdt 1 sem
- 3) à J7: prises de sang sériées pdt HD (début, 30 min, 1h, 4h, 2h après) et cô TA aux 5 min
- 4) washout puis 2 nouveaux cycles de ttt



# Design étude: RCT, en double aveugle

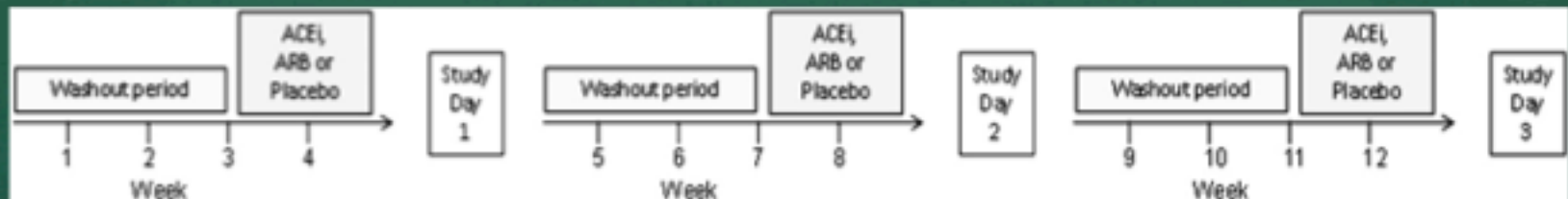
## Crossover 3x3:

- 1) washout si ttt IEC ou sartan pdt 3 sem
- 2) ramipril, valsartan ou placebo pdt 1 sem
- 3) à J7: prises de sang sériées pdt HD (début, 30 min, 1h, 4h, 2h après) et cô TA aux 5 min
- 4) washout puis 2 nouveaux cycles de ttt

## Doses:

Ramipril: 2,5mg pdt 2j puis 5mg/j

Valsartan: 80mg pdt 2j puis 160mg/j



**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

**100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)**

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

**100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)**

**Critères d'exclusion:**

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivite active

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivite active

Maladie hépatique avancée

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivite active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

### **Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivité active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

Nutrition entérale

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

**Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivite active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

Nutrition entérale

Prise d'AINS-immunosuppresseurs

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

### **Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivité active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

Nutrition entérale

Prise d'AINS-immunosuppresseurs

AVC ou IDM < 1 mois ou avec FEVG < 40%

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

### **Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivite active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

Nutrition entérale

Prise d'AINS-immunosuppresseurs

AVC ou IDM < 1 mois ou avec FEVG < 40%

Intolérance/effets 2èmes sous IEC/sartan

**But: puissance statistique de 90% pour détecter une différence de 20% entre l'effet de l'IEC et du sartan sur les taux d'IL-6**

100 patients éligibles, 20 ont accepté, 3 exclus, 2 sortis de l'étude (1 pr déménagement, 1 pr AVC)

### **Critères d'exclusion:**

Hyperkaliémie, hypotension, hypertension non contrôlable

Greffe < 6 mois, greffe donneur vivant programmée

Infection < 1 mois, connectivité active

Maladie hépatique avancée

Cancer actif

Nutrition entérale

Prise d'AINS-immunosuppresseurs

AVC ou IDM < 1 mois ou avec FEVG < 40%

Intolérance/effets 2èmes sous IEC/sartan

**Au final, 15 participants**

**Table 1. Baseline characteristics**

Parameter	Value
Age (yr)	50.5±3.1
Sex (male/female)	7:8
Race (African-American/Caucasian/Hispanic)	11:2:2
Smoker (yes/no)	5:10
Hypertension (yes/no)	15:0
ACE inhibitor or ARB use (yes/no)	3:12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.2±2.0
Calcium × phosphate product (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	53.3±3.3
Hemoglobin (g/dl)	11.9±0.3
Erythropoietin dose (units)	5111.1±1488.4
Heparin dose (units)	4800±579.0

Data are presented as mean ± SEM or ratio.

### Néphropathie de base:

HTA (9/15), DM (4/15), AINS (1), inconnue (1)

### Chez tous les participants:

HD 4h 3x/sem pendant au moins 6 mois consécutifs

Kt/V >1,2

Filtre: membrane en polysulphone, Optiflux 180 (Fresenius)

K<sup>+</sup> pré-dialyse < 5.5mmol/L

# Détails protocole

## Monitoring TA pdt washout initial:

Si TAs > 160mmHg ou TAd > 100mmHg: intensification doses des autres antiHTA

Si pas suffisant: intro amlodipine ou clonidine

## Tests de laboratoire:

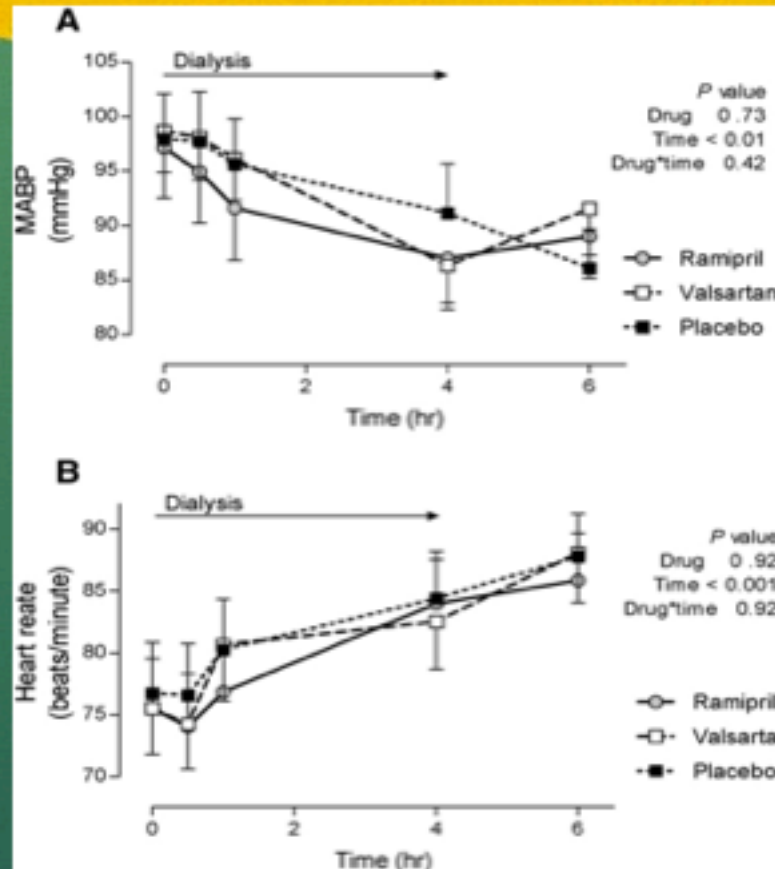
IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17

PAI-1, tPA, DD, wWF, sCD40L

F2-isoprostanes

PRA, aldostérone, activité ECA, bradykinine

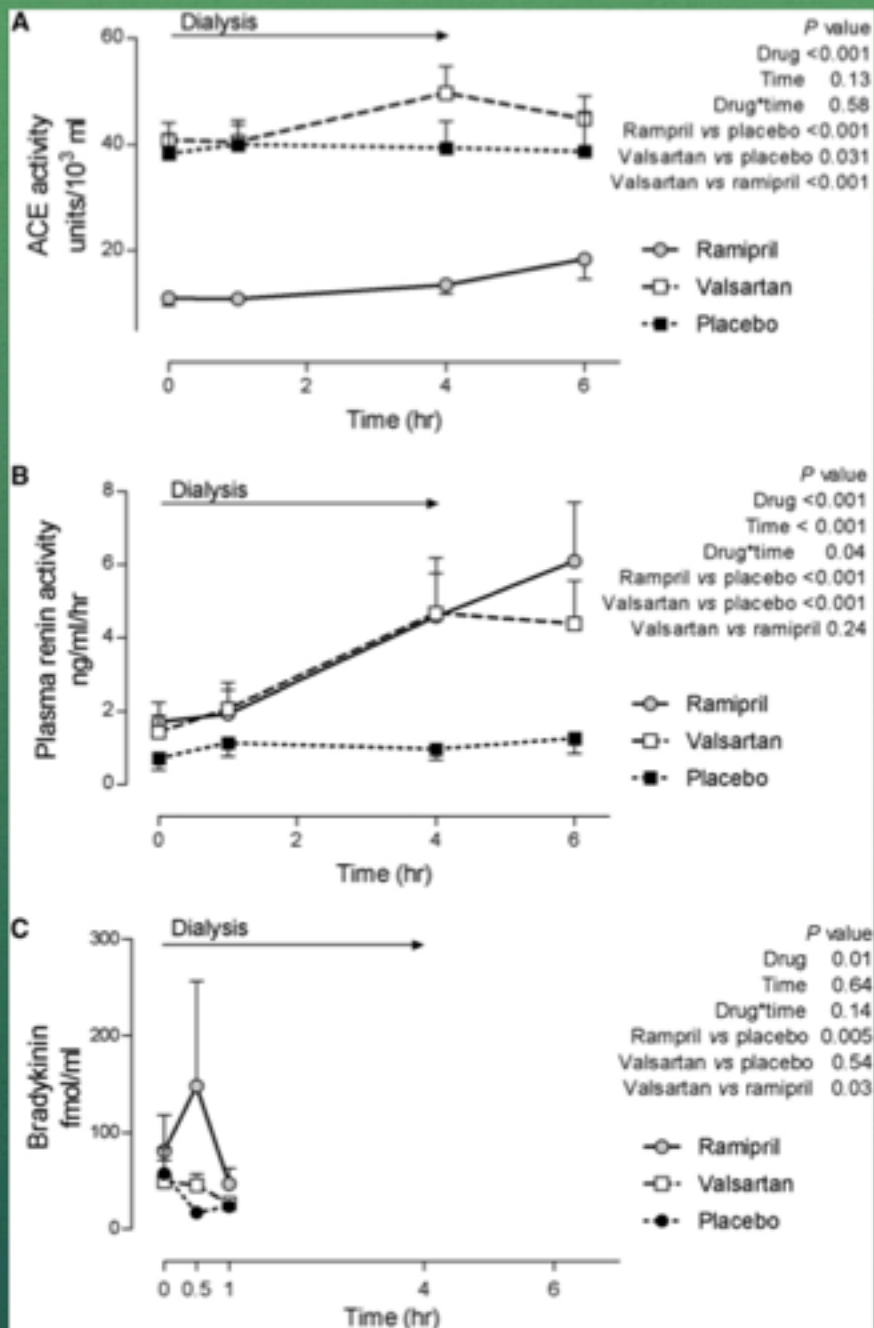
# Effet sur la TA



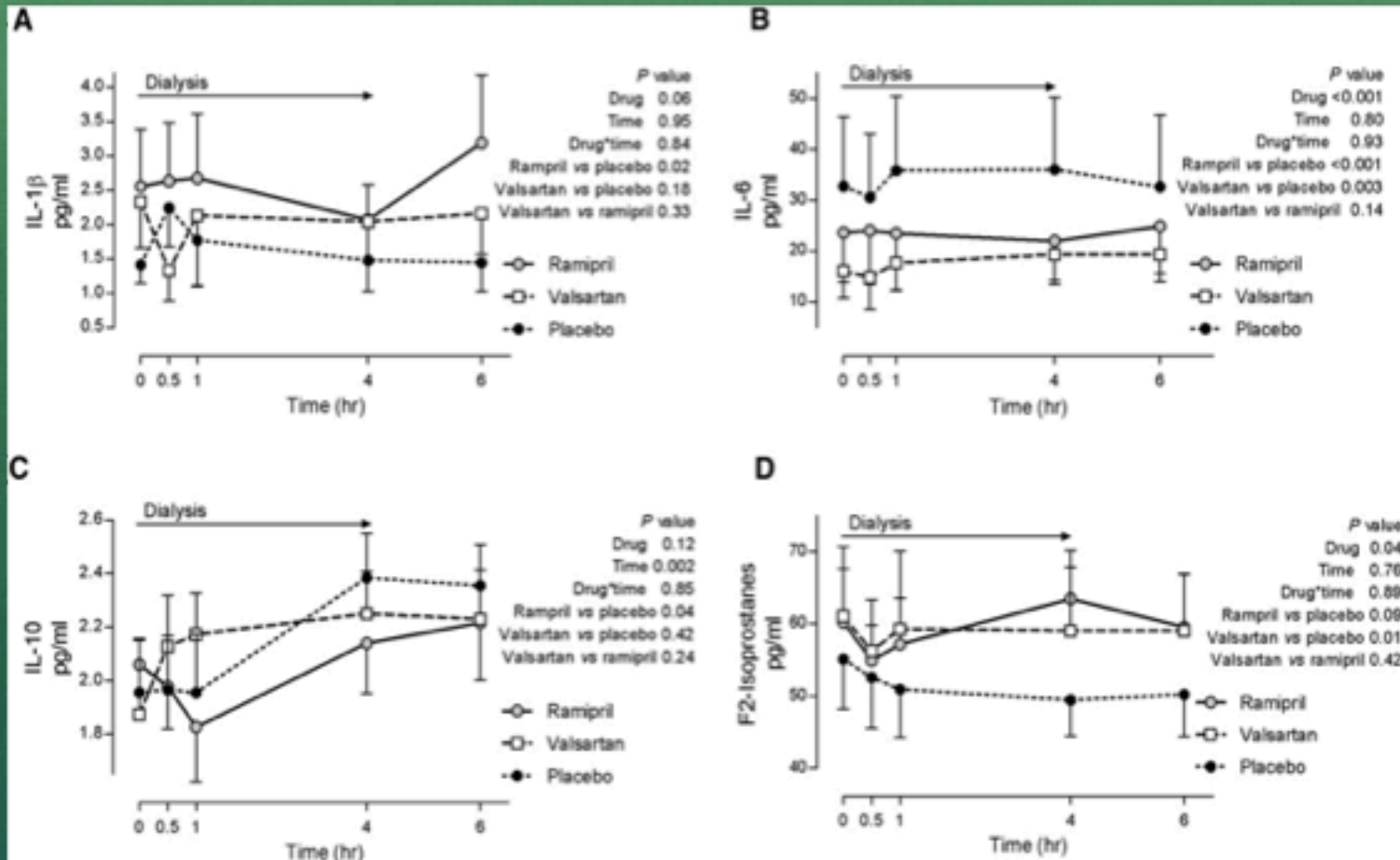
**Figure 1.** Effect of hemodialysis and study interventions on hemodynamic parameters. Changes in MABP (A) and heart rate (B) are depicted during hemodialysis after 1-week treatment with ramipril, valsartan, and placebo.

# Effet sur activité ECA

## PRA



# Effet sur inflammation/ stress oxydatif



# Effet sur coagulation, fibrinolyse et lésions

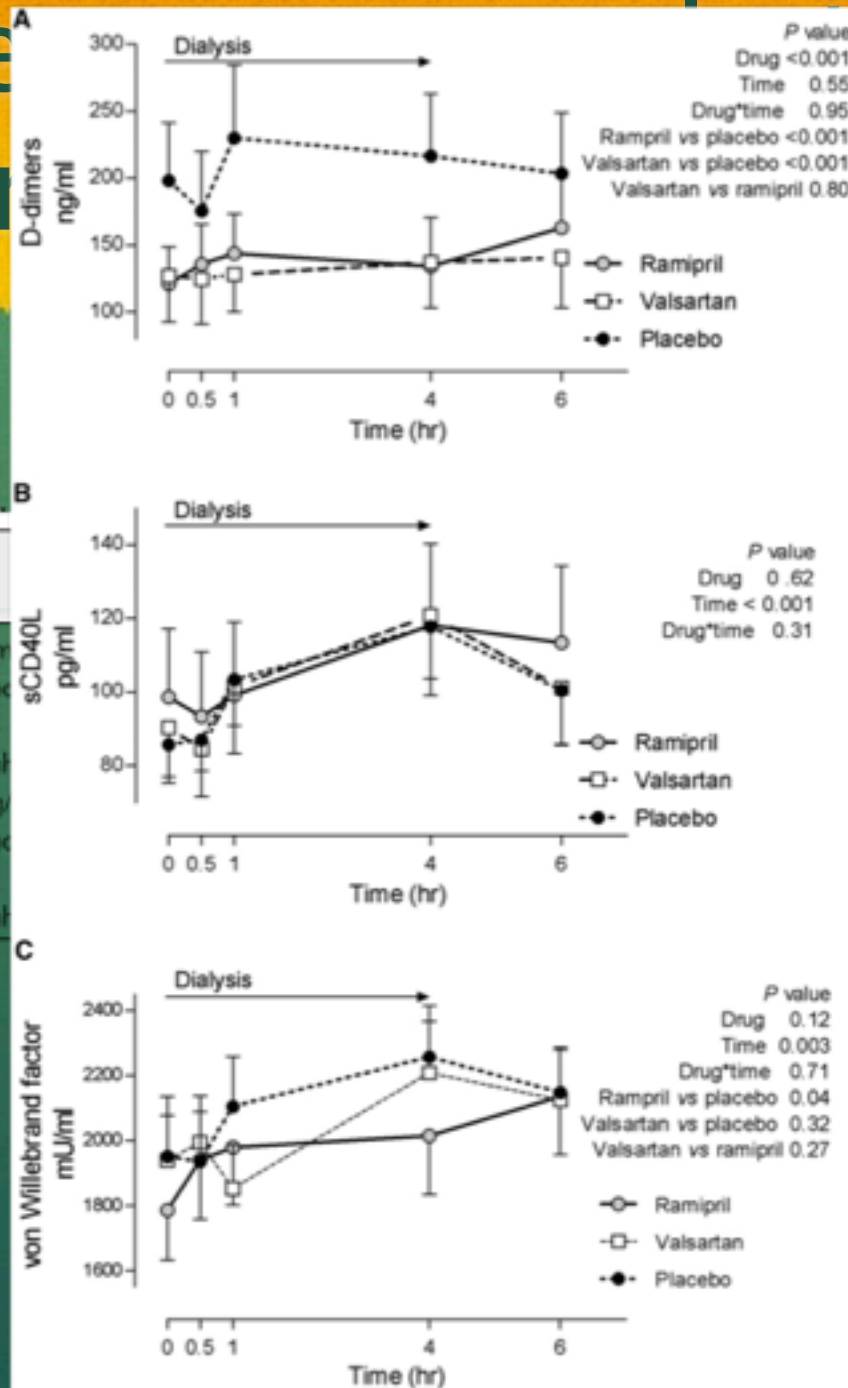
**Table 3.** Effects of hemodialysis and treatment on markers of fibrinolysis

	Time					P Value	
	0	30 min	1 h	4 h	6 h	Time	Drug
tPA (ng/ml)						<0.001	0.64
placebo	6.6±0.7	7.3±0.9	7.4±1.0 <sup>a</sup>	10.7±1.4 <sup>a</sup>	8.7±1.0 <sup>a</sup>		
ARB	6.6±0.8	7.2±0.9	7.7±1.0	9.9±1.4 <sup>a</sup>	8.3±1.1 <sup>a</sup>		
ACE inhibitor	7.3±0.8	7.9±1.0	8.4±0.9	10.6±1.1 <sup>a</sup>	8.7±1.0 <sup>a</sup>		
PAI-1 (ng/ml)						0.31	0.73
placebo	4.5±0.8	4.6±0.6	5.8±0.9	5.2±0.8	4.3±0.8		
ARB	4.1±0.9	4.9±1.0	4.5±1.0	6.1±1.0	4.9±1.0		
ACE inhibitor	5.1±1.0	4.4±0.7	5.8±0.9	5.2±1.0	4.4±0.9		

# Effect of fibrinolytics on D-dimers, sCD40L, and von Willebrand factor

Table 3.

Parameter	Placebo	ARB	ACE inhibitor
tPA (ng/ml)			
placebo			
ARB			
ACE inf			
PAI-1 (ng/ml)			
placebo			
ARB			
ACE inf			



Parameter	Value
Drug	0.64
Time	0.73

# En résumé, sur l'inflammation

- **IEC**

Effet antiinflammatoire: ↓ IL-6/IL-8

Effet proinflammatoire: ↓ IL-10, ↑ IL-1B

- **Sartan**

Effet antiinflammatoire: ↓ IL-6/IL-8

# En résumé, sur l'inflammation

- **IEC**

Effet antiinflammatoire: ↓ IL-6/IL-8

Effet proinflammatoire: ↓ IL-10, ↑ IL-1B

- **Sartan**

Effet antiinflammatoire: ↓ IL-6/IL-8

**Lié à effet sur le métabolisme de la bradykinine?**

# Bradykinine

- Blocage du récepteur B2 de la bradykinine ↑ IL-10 ds model animal ischémie/reperfusion

Souza et al, BR J Pharmacol 139, 2003

- Blocage du récepteur B2 ↑ IL-10 pdt HD

Marney et al, JASN 20, 2009

- Bradykinine ↑ expression IL-1B

Locatelli et al, NDT 18, 2003

- IL-1B induit expression récepteurs bradykinine

Zhang et al, Am J Respir Cell Mol Biol 36, 2007

# Sur le stress oxydatif

- F2–isoprostanés ↑ sous IEC et sous sartan contrairement à autres études.....
- Durée de ttt trop courte (1sem)?

# Sur la coagulation

- DD augmentés en HD; facteur de mortalité ds population ESRD

Hoher et al, JASN 14, 2003

- IEC et sartan ↓ DD pendant HD
- Ramipril ↓ vWF: ↓ lésions endothéliales induites par HD?
- Dans population non ESRD:
  - Étude PERTINENT: perindopril ↓ DD + vWF
- sCD40L: relâché par plaquettes: effet procoagulant et proinfl: non modifié par ttt IEC/sartan; consistant avec d'autres études

# Limitations

- Evaluate l'effet à court terme du ttt par ramipril et valsartan sur la réponse inflammatoire liée à l'HD: quid du long terme?

# Implications cliniques

- ARB semblerait préférable à IEC pour limiter la survenue des évènements cardiovasculaires chez les patients HD chroniques via un plus grand effet antiinflammatoire (lié à la bradykinine qui elle-même a un effet proinflammatoire?)
- IEC, via ↓ vWF, diminuerait dysfonction endothéliale pdt HD