

Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease

*Sunil Bhandari, Ph.D., Samir Mehta, M.Sc., Arif Khwaja, Ph.D., John G.F. Cleland, M.D., Natalie Ives, M.Sc., Elizabeth Brettell, B.Sc., Marie Chadburn, Ph.D., and Paul Cockwell, Ph.D. for the STOP ACEi Trial Investigators**

N Engl J Med 2022; 387:2021-2032 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36326117/>

Mots-clés : iSRAA inhibiteurs – MRC – risque cardiovasculaire

Introduction

Il existe un paradoxe sur l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA) chez les patients avec une MRC stades 4-5 :

- Des avis **favorables à leur poursuite** : ↓ pression artérielle, ↓ déclin du DFGe, ↓ protéinurie, population à haut risque cardiovasculaire.
- Des avis **défavorables à leur poursuite** : manque d'études et de recommandations, l'arrêt des iSRAA pourrait ↑ DFGe sur le long terme selon des études observationnelles.

C'est ainsi que *l'essai STOP-ACEi* est né : quid de l'effet de l'arrêt sur la fonction rénale chez ce type de patients déjà traités ?

Matériels et méthodes

Il s'agit d'un **essai multicentrique randomisé** en 1 : 1 avec minimisation (âge +/-65 ans), DFG (< ou > 15 ml/mn/1.73m²), diabète (Type 1 ou 2 ou absent), PAM (< ou > ou 100 mmHg), protéinurie (< ou > 885 mg/g), en ouvert, sur 39 centres en **Grande-Bretagne**. Il visait à évaluer la poursuite par rapport à l'arrêt des iSRAA chez les patients adultes (transplantés ou non) avec une MRC stade IV ou V non dialysés (DFGe < 30 ml/mn/1.73m²). Ces médicaments devaient avoir été initiés au moins 6 mois auparavant et les patients inclus devaient présenter une diminution du DFGe > 2 mL/mn/1,73m²/an au cours des 2 années précédentes.

- Les investigateurs **excluaient** les patients hypertendus « sévères » (>160/90mmHg) ou « résistantes » (5 antihypertenseurs ou plus) et les patients ayant eu un MACE dans les 3 ans précédant l'inclusion..

Le **critère de jugement principal** était le DFGe (selon équation MDRD) à 3 ans avec censure si transplantation rénale ou dialyse, évalué à l'aide d'une régression linéaire. Des analyses de sensibilités sur les formules de DFG ou les données manquantes étaient prévues.

Dans les **critères de jugement secondaires** on retrouvait le délai jusqu'au traitement de suppléance, un critère composite de progression rénale, les hospitalisations, des mesures biologiques (*cystatine C, PA, hémoglobine, protéinurie*), la qualité de vie et la capacité d'exercice, les évènements cardiovasculaires et la mortalité.

Résultats

De Juillet 2014 à Juin 2019, l'étude a pu **recruter** respectivement 206 (groupe arrêt) et 205 patients (groupe poursuite) analysés en intention de traiter, avec des caractéristiques de départ équilibrées entre chaque groupe (Table1).

Le **critère de jugement principal** est revenu non significatif (12.6 ± 0.7 mL/mn Vs 13.3 ± 0.6 mL/mn $p=0,42$. Figure 2A) et ce quel que soit les sous-groupes analysés (Figure 2B), tout comme l'ensemble des critères de jugement secondaires.

A noter cependant :

- Une tendance à plus d'évènements **cardiovasculaires** dans le groupe arrêt (108 Vs 88 ; pas de statistiques)
- Une tendance à plus d'initiation de la **dialyse** dans le groupe arrêt (62% Vs 56% ;HR : 1.28 [0.99-1.65])
- Un **moins bon équilibre de la PA** dans le groupe arrêt dans les 15 premiers mois puis un équilibre identique

Conclusion

Dans cet essai, il n'existait pas de différence statistiquement significative de DFG à 3 ans après arrêt Vs poursuite des iSRAA chez des patients MRC stades 4-5 (sous-groupes compris).

Des questions subsistent, notamment concernant les paramètres cardiovasculaires, qui seront vraisemblablement explorées ultérieurement.

En l'état, cette étude suggère qu'il ne semble pas y avoir de bénéfices à arrêter les iSRAA, car il ne semble pas y avoir pas de bénéfices en termes de DFG et un possible sur-risque cardiovasculaire

Les plus du papier

- Essai randomisé de **bonne qualité** avec le niveau de preuve en découlant
- Question **pertinente, souvent posée** en pratique courante
- Envie brûlante d'avoir des réponses sur le plan **cardiovasculaire**
 - o *2 études observationnelles : Qiao et al. Fu et al. en faveur ↑ évènements cardiovasculaires si arrêt.*

Les critiques

- Mauvaise représentation population **non caucasienne (83% et 88% de patients caucasiens dans chacun des 2 groupes)**
- Essai **ouvert**
- **Taille** relativement modeste.
 - o *Quid du début de traitement de suppléance dans un essai de plus grande envergure ?*
 - o *Impression que les auteurs ont été limités dans leurs analyses « exploratoires » annexes du fait de la taille de l'essai.*
- On aurait peut-être espéré un **autre type de critère de jugement principal** non « surrogate »

Dr Valentin Maisons pour le Club des Jeunes Néphrologues