

Réduire l'albuminurie : est-ce un facteur indépendant de diminution du risque cardiovasculaire ?

*Is albuminuria reduction an independent
factor to predict a decrease in cardiovascular risk?*

M. Marre¹, J.-P. Sauvanet²

¹ Service d'endocrinologie – diabétologie
– nutrition, Groupe hospitalier Bichat - Claude
Bernard, AP-HP, Paris & INSERM U695,
Faculté Xavier Bichat, Université Paris VII, Paris.
² Polyclinique de médecine interne,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

Résumé

Les essais cliniques conduits chez des patients diabétiques ayant une albuminurie ou une néphropathie diabétique et à haut risque cardiovasculaire, avec des molécules agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), montrent des effets dissociés sur la prévention et/ou la progression des atteintes rénales et cardiovasculaires, non expliqués par l'effet sur la pression artérielle : protecteur rénal dès des doses journalières faibles, mais nécessitant des doses journalières fortes pour observer un effet de protection cardiovasculaire. Ces essais amènent à conclure qu'il faut bloquer fortement le SRA, afin d'obtenir un effet non seulement néphroprotecteur, mais également de prévention/protection cardiovasculaire : une forte dose est donc nécessaire, qu'il s'agisse d'un IEC ou d'un ARA2, et est préférable à l'association de faibles doses de molécules de ces deux classes thérapeutiques.

Mots-clés : Albuminurie – microalbuminurie – système rénine-angiotensine – diabète de type 2 – néphropathie diabétique – risque cardiovasculaire.

Summary

Clinical studies in diabetic patients with albuminuria or diabetic nephropathy at high cardiovascular risk, with drugs acting on renin-angiotensin system (RAS) : angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI), or angiotensin II receptor blockers (ARB), indicate dissociated effects on renal and cardiovascular diseases' prevention and/or progression, independent of blood pressure reduction : renal protective effect with daily low doses, but daily higher doses needed to observe a cardiovascular protective effect. These trials support that a strong RAS blockade is needed to achieve not only a renal protective effect but also a cardiovascular preventive/protective effect. Therefore, use of a daily high dose is recommended, either with an ACEI or an ARB, and is preferable to the association of daily low dose of these two therapeutic classes.

Key-words: Albuminuria – microalbuminuria – renin-angiotensin system – Type 2 diabetes – diabetic nephropathy – cardiovascular risk.

Correspondance :

Michel Marre

Service d'endocrinologie – diabétologie
– nutrition

Groupe hospitalier Bichat - Claude-Bernard
46, rue Henri-Huchard
75877 Paris cedex 18
michel.marre@bch.aphp.fr

Introduction

Il est établi que la protéinurie, non seulement est un critère intermédiaire qui reflète la sévérité de la maladie rénale sous-jacente, mais également contribue à l'augmentation du risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Chez les diabétiques de type 1 (DT1), on sait depuis longtemps, que la microalbuminurie, témoin d'une altération fonctionnelle glomérulaire, liée à une hyperfiltration glomérulaire et un déséquilibre entre les pressions pré- et post-glomérulaires, secondaires à l'hyperglycémie chronique, est un puissant prédicteur de la protéinurie et de mortalité précoce ; chez le diabétique de type 2 (DT2), C.E. Mogensen a montré, dès 1984, qu'elle était également prédictive de protéinurie, d'insuffisance rénale et d'une mortalité précoce accrue [1, 2]. L'hypertension artérielle (HTA), très fréquente chez le DT2 (dans Entred 2007-2008, 84 % des 2 232 DT2 de l'échantillon représentatif des DT2 en France [3], ont une pression artérielle (PA) \geq 130/80 mm Hg, le seuil de PA recommandé chez les DT2 [4]) est un facteur déterminant, favorisant la progression de la microalbuminurie. Les grands essais d'intervention ont montré le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie pour réduire le risque de progression de la microalbuminurie et de la protéinurie ; dans l'UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*), ces critères de substitution étaient significativement réduits dans le groupe contrôle intensif vs groupe contrôle conventionnel de 33 % et de 42 % respectivement à 12 ans [5]. Pour sa part, la baisse de la PA est indiscutablement bénéfique pour protéger la fonction rénale des diabétiques et réduire le risque de complications micro- et macrovasculaires chez les DT2 [6]. La question de l'albuminurie en tant que cible thérapeutique chez les patients hypertendus et diabétiques s'est donc posée très tôt [7], d'autant que se posait également la question de savoir si les effets bénéfiques sur la protéinurie de la néphropathie diabétique observés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), étaient indépendants ou non de la baisse de la PA [8], et que des auteurs

prônaient un usage très précoce des IEC chez les patients diabétiques [9]. Mais réduire l'albuminurie (et la microalbuminurie), est-ce un facteur indépendant de diminution du risque cardiovasculaire ? C'est à cette question que nous allons tenter de répondre.

Les études qui permettent de répondre à cette question

Les études chez les DT2

Les études avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le ramipril

• L'étude DIAB-HYCAR

L'étude DIAB-HYCAR (*Type 2/non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril*), repose sur le constat, au début des années 1990, que la microalbuminurie et la protéinurie sont de forts prédicteurs indépendants de mortalité cardiovasculaire accrue chez le DT2, et que chez ces patients, les IEC amélioraient l'évolution de la néphropathie diabétique, mais qu'il n'existait aucune donnée disponible sur les effets d'une telle intervention sur la morbi-mortalité cardiovasculaire [10]. Le but de DIAB-HYCAR était donc de tester l'hypothèse que l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, par un IEC, le ramipril, à une dose faible de 1,25 mg/j, sans effet marqué sur la PA, pouvait réduire la morbidité et/ou la mortalité cardiovasculaire chez des patients DT2, normotendus ou hypertendus, présentant une albuminurie persistante, vs placebo [11]. DIAB-HYCAR a débuté en février 1995. Les 3 973 investigateurs (pour la plupart des médecins généralistes) de 16 pays d'Europe de l'Ouest et d'Afrique du Nord, ont inclus 4 912 DT2, âgés de plus de 50 ans, traités par antidiabétiques oraux et ayant une microalbuminurie ou une protéinurie persistante (excrétion urinaire d'albumine [EUA] \geq 20 mg/l sur deux échantillons consécutifs) et une créatininémie \leq 150 μ mol/l, randomisés au ramipril (dose unique de 1,25 mg/j) ou au placebo, en sus de leurs traitements habituels. Le suivi a été de 3 à 6 ans (suivi médian : 4 ans). Aucun effet

d'une dose faible de ramipril n'a été mis en évidence sur les critères de jugement cardiovasculaires et rénaux de ces DT2 albuminuriques (critère combiné : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde [IDM] non mortel, accident vasculaire cérébral [AVC], insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation, insuffisance rénale terminale définie par la mise en dialyse ou la nécessité d'une transplantation rénale ; ou ces critères analysés individuellement), en dépit d'une diminution modérée de la PA (systolique : $-3,61$ vs $-2,32$ mm Hg et diastolique : $-2,37$ vs $-1,98$ mm Hg, pour les groupes ramipril et placebo, respectivement) et d'une tendance à une réduction de l'albuminurie (ramipril vs placebo : réduction du risque relatif [RR] de 14 % ; $p < 0,07$) : 362 événements primaires survenus dans le groupe ramipril vs 377 dans le groupe placebo (37,8 événements vs 38,8 pour 1000 années patients, respectivement ; *hazard ratio* : 1,03 ; $p = 0,65$) [12]. Pour répondre à la question posée en titre, et comme l'a montré DIAB-HYCAR en réponse à la même question posée il y a plus de 10 ans, une dose faible de ramipril ne réduit pas le risque cardiovasculaire prédit par l'albuminurie, marqueur de risque.

• Les études HOPE et MICRO-HOPE

L'étude HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation*) [13] a pour sa part été conduite chez des patients à haut risque cardiovasculaire, défini par une atteinte vasculaire ou un diabète et la présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire, mais sans dysfonction (fraction d'éjection normale) ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque, d'âge \geq 55 ans [NOTE : nous ne traiterons pas du volet « effets de la vitamine E » qui n'est pas le propos de cet article]. La dose de ramipril retenue était cette fois de 10 mg, et 9 297 patients (hommes : 73 % ; femmes : 27 %) ont été randomisés au ramipril 10 mg/j ou au placebo, en sus de leurs traitements habituels. Leur âge moyen était de 65,9 ans (55,2 % \geq 65 ans), 87,8 % avaient des antécédents cardiovasculaires (dont un antécédent coronaire : 80,6 %), 46,5 % étaient hypertendus et 38,3 % étaient diabétiques connus. Le suivi moyen a été de 4,5 ans. Le

critère de jugement principal (un critère composite d'IDM, d'AVC ou de décès de cause cardiovasculaire) est survenu chez 651 (14,0 %) patients du groupe ramipril et 826 (17,8 %) patients du groupe placebo, une réduction du RR de 22 %, significative ($p < 0,001$), portant sur tous les critères individuels, mais principalement sur la survenue d'une ischémie myocardique clinique ou d'un décès de cause cardiovasculaire (chez 482 [10,4 %] patients du groupe ramipril et 604 [12,9 %] du groupe placebo, une réduction du RR de 21 % ; $p < 0,0003$), ainsi que sur les critères de substitution qui incluaient les complications liées au diabète (taux de 6,4 % vs 7,6 % respectivement, une réduction du RR de 16 % ; $p = 0,03$). La PA avait variée durant l'étude (139/79 mm Hg à l'inclusion, dans les deux groupes ; 136/76 et 139/77 mm Hg à la dernière visite pour les groupes ramipril et placebo, respectivement) [13, 14], une baisse significative, et comparable à celle mesurée dans l'étude DIAB-HYCAR [12].

La sous-étude MICRO-HOPE (*Microalbuminuria, cardiovascular and renal outcomes*) [15] s'est intéressée spécifiquement aux 3 577 diabétiques inclus dans HOPE. Elle a été stoppée 6 mois plus tôt que prévu, après un suivi moyen de 4,5 ans, en raison d'un bénéfice consistant du ramipril comparé au placebo : réduction, dans cette population, du RR du critère de jugement principal composite de 25 % ($p = 0,0004$), d'IDM de 22 %, d'AVC de 33 %, de décès de cause cardiovasculaire de 37 %, de la mortalité de toute cause de 24 %, des revascularisations de 17 % et surtout de néphropathie patente de 24 % ($p = 0,027$). Après ajustement sur la réduction de la PA (systolique : -2,4 mm Hg ; diastolique : -1,0 mm Hg), la réduction du RR d'événements primaires combinés demeurait de 25 % ($p = 0,0004$). Les conclusions de MICRO-HOPE étaient que : 1) le ramipril à la dose de 10 mg/j est bénéfique en termes de réduction des événements cardiovasculaires et de progression vers la néphropathie patente chez les patients diabétiques, et que : 2) le bénéfice cardiovasculaire observé est supérieur à celui attendu de la seule baisse de la PA.

Les études avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), l'irbésartan

L'émergence d'une nouvelle classe thérapeutique, agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) par un mécanisme différent de celui des IEC, les ARA2 (ou sartans), a rapidement conduit à des études similaires avec ces nouvelles molécules. L'irbésartan, un antagoniste puissant des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, a donc été testé, tout comme le losartan [16].

• L'essai IRMA2

L'essai international IRMA2 (*Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria*), conduit par Parving *et al.* [17], a eu pour but d'évaluer l'effet néphroprotecteur de deux doses d'irbésartan (150 mg/j et 300 mg/j) chez des DT2 hypertendus (PA moyenne > 135/85 mm Hg) et présentant une microalbuminurie persistante (EUA 20-200 µg/min à au moins deux des trois déterminations sur un échantillon urinaire de la nuit), par comparaison à un placebo. Cet essai randomisé, double aveugle, a inclus 590 patients (âge moyen : 58 ans ; HbA_{1c} moyenne ~ 7,1 % ; PA moyenne : 153/90 mm Hg), qui ont reçu, en groupes parallèles, en sus de leur traitement habituel, les traitements à l'essai. Le suivi était de 2 ans. Le critère de jugement principal, la survenue d'une néphropathie diabétique, définie par la persistance d'une albuminurie sur les échantillons urinaires de la nuit : EUA > 200 µg/min et au moins supérieure de 30 % au taux à l'inclusion, a été atteint par 19 (9,7 %) des 195 patients du groupe irbésartan 150 mg et 10 (5,2 %) des 194 patients du groupe irbésartan 300 mg, vs 30 (14,9 %) des 201 patients du groupe placebo, une réduction du risque de progression de 39 % ($p = 0,08$) et de 70 % ($p < 0,001$) dans les groupes irbésartan 150 mg et 300 mg, respectivement. Cette réduction du risque de néphropathie diabétique demeurait significative après ajustement sur la microalbuminurie et la PA à l'inclusion : de 44 % ($p = 0,05$) et de 68 % ($p < 0,001$), respectivement. La PA moyenne durant l'essai était de 144/83 mm Hg (placebo), 143/83 mm Hg (irbésartan 150 mg) et 141/83 mm Hg (irbésartan 300 mg), per-

mettant de conclure que l'effet néphroprotecteur de l'irbésartan chez les DT2 microalbuminuriques est indépendant de son effet sur la réduction de la PA [17]. Il faut également noter que la restauration d'une normoalbuminurie (EUA < 20 µg/min), un critère de jugement secondaire, était plus fréquente dans le groupe irbésartan 300 mg ($p = 0,006$ vs placebo), observée à la fin de l'essai chez 34 % des patients vs 24 % (irbésartan 150 mg) et 21 % (placebo). Toutefois, cet essai ne comportait pas de volet « prévention du risque cardiovasculaire ».

• L'essai IDNT

L'essai IDNT (*Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*) [18], conduit en parallèle à IRMA2, a permis de répondre à cette question. Dans cet essai, qui a inclus 1 715 DT2 (taux d'HbA_{1c} moyen ~ 8,2 %), hypertendus (PA moyenne ~ 160/87 mm Hg), ayant une néphropathie diabétique confirmée (protéinurie, avec EUA ≥ 900 mg/24 heures), randomisés à irbésartan 300 mg/j, amlodipine 10 mg/j, ou placebo, il a été montré, à l'issue d'un suivi moyen de 2,6 ans, que le RR d'insuffisance rénale terminale était réduit de 23 % dans le groupe irbésartan 300 mg par rapport aux deux autres groupes ($p = 0,07$ pour chaque comparaison), non expliquée par les différences observées entre PA moyennes, comparables en fin d'étude, le traitement antihypertenseur étant intensifié par l'ajout d'autres classes, si nécessaire, afin d'atteindre et maintenir l'objectif de PA ≤ 135/85 mm Hg. La conclusion de cet essai a donc été que l'irbésartan est efficace chez les DT2 pour les protéger contre la progression de la néphropathie diabétique, et que cette protection est indépendante de son effet sur la réduction de la PA [18].

Cette conclusion rejoint celle de l'étude RENAAL (*Reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist Losartan*), un essai en double aveugle mené chez 1 513 patients atteints de DT2 et néphropathie, randomisés au losartan (50 à 100 mg en prise unique journalière) vs placebo. À l'issue d'un suivi moyen de 3,4 ans, le critère de jugement principal, un score composite regroupant le doublement

de la créatininémie par rapport à la valeur basale à l'inclusion, l'apparition d'une insuffisance rénale terminale, ou le décès, était atteint pour 327 patients du groupe losartan vs 359 du groupe placebo, une réduction du risque de 16 %, significative ($p = 0,02$), avec une réduction de 25 % ($p = 0,006$) du risque de doublement de la créatininémie et de 28 % ($p = 0,002$) du risque d'insuffisance rénale terminale, mais sans effet sur le taux de décès ; le taux de protéinurie a également diminué significativement sous losartan, de 35 %, par comparaison au groupe placebo ($p < 0,001$). Ce bénéfice observé pour le losartan, chez des DT2 avec néphropathie, excédait celui attribuable à la seule réduction de la PA [16].

L'essai ATLANTIS chez des DT1 ayant une microalbuminurie

L'essai ATLANTIS (*Ace-Inhibitor trial to lower albuminuria in normotensive insulin-dependent subjects*) [19], réalisé en Grande-Bretagne et en Irlande, a eu pour but de tester si une dose faible (1,25 mg/j) et/ou une dose conventionnelle (5 mg/j) de ramipril, permettait de prévenir la progression de la microalbuminurie (néphropathie diabétique *incipiens*) chez des DT1 normotendus. Ont été inclus, 140 DT1, âgés de 18-65 ans (moyenne : 40 ans) ayant une microalbuminurie persistante (EUA : 20-200 µg/min). Ils ont été randomisés à placebo ($n = 46$), ramipril 1,25 mg ($n = 44$) ou ramipril 5 mg ($n = 44$). Il s'agissait de DT1 mal contrôlés (HbA_{1c} moyen à l'inclusion : 10,7 %, 11,3 % et 12,1 %, respectivement), normotendus (PA moyenne à l'inclusion : 130/76 mm Hg, 132/76 mm Hg et 134/77 mm Hg, respectivement), dont l'EUA moyenne à l'inclusion était comparable (59, 50 et 50 µg/min, respectivement). Le suivi a été de 2 ans. La proportion de DT1 progressant à la macroalbuminurie (EUA > 200 µg/min) a été réduite dans les deux groupes ramipril combinés (7 % de progressseurs, vs 11 % dans le groupe placebo), mais sans atteindre le seuil de signification statistique ; l'EUA moyenne était significativement plus basse à 2 ans dans les groupes ramipril combinés ($p = 0,013$ vs groupe placebo) et davantage de patients ont régressé à une normoalbuminurie

(ramipril 1,25 mg : 11 % ; ramipril 5 mg : 20 % ; placebo : 4 % ; $p = 0,053$), alors que la baisse, modérée mais significative de la PA, était comparable dans les deux groupes ramipril [19]. Cet essai, bien que limité, ce qui en limite la puissance statistique, montre donc que pour une réduction comparable de la PA, la magnitude de la réponse sur la microalbuminurie et sa progression, est plus grande avec ramipril 5 mg/j qu'avec 1,25 mg/j.

L'étude SECURE : une explication ?

SECURE (*Study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E*) [20], est une étude ancillaire de HOPE, et visait à évaluer les effets d'un traitement de longue durée par le ramipril (2,5 mg et 10 mg) sur la progression de l'athérosclérose chez 732 patients inclus dans HOPE, à haut risque cardiovasculaire. La progression de l'athérosclérose a été évaluée par la mesure de l'épaisseur intima-media (EIM) carotidienne en échographie carotidienne de mode B, une technique validée et reproductible, généralement considérée comme étant corrélée aux facteurs de risque coronarien et à la prévalence et à l'incidence de la maladie coronarienne et des AVC. Elle montre que le ramipril réduit significativement la pente de progression de l'EIM maximale par rapport au placebo, mais de manière plus marquée avec ramipril 10 mg (ramipril 10 mg : 0,0137 mm/an ; ramipril 2,5 mg : 0,0180 mm/an ; placebo : 0,0217 mm/an ; ramipril doses combinées vs placebo : $p = 0,033$; ramipril 10 mg vs placebo : $p = 0,008$), un bénéfice qui demeure significatif après divers ajustements pour les antécédents d'HTA et les variations de PA ($p = 0,043$), sans que l'effet du ramipril sur la PA ne suffise à expliquer l'action anti-athérogène du ramipril (un effet vasculoprotecteur direct a été évoqué) [20]. Ces résultats ont conduit à suggérer que chez les patients ayant une maladie coronaire athéroscléreuse, une dose d'IEC plus forte que celles communément utilisées pour le contrôle de la PA était nécessaire, et justifiée, pour réduire le risque cardiovasculaire [21].

Une autre analyse d'un sous-groupe de patients de HOPE [22] et de la cohorte

SECURE [23], a porté sur les marqueurs électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) [22] et sur le volume du ventricule gauche (calculé par échocardiographie) [23]. Dans HOPE, à l'inclusion, 676 patients avaient une HVG et 7 605 en étaient indemnes ; à la fin du suivi, 336 (8,1 %) patients des groupes ramipril avaient une HVG apparue ou persistante vs 406 (9,8 %) du groupe placebo, et 3 799 (91,9 %) des groupes ramipril vs 3 740 (90,2 %) du groupe placebo avaient une régression ou prévention de l'HVG ($p = 0,007$), cet effet du ramipril étant indépendant des variations et de la réduction de PA. De plus, les patients ayant une régression ou une prévention de l'HVG avaient un risque plus faible d'événements prédéfinis constituant le critère de jugement principal de HOPE que ceux qui avaient développé/maintenus l'HVG (12,3 % vs 15,8 % ; $p = 0,006$) et d'insuffisance cardiaque (9,3 % vs 15,4 % ; $p < 0,0001$) [22]. Toutefois, cette analyse ne prenait pas en compte les doses de ramipril, ce qui a été fait pour SECURE, qui a montré que la dose de ramipril 2,5 mg n'entraînait pas de modification significative du volume du ventricule gauche par comparaison au placebo (+7,86 % vs +8,21 %), alors qu'une régression significative était observée avec ramipril 10 mg (-3,53 % ; $p = 0,039$ vs placebo) [21, 23].

Quelles leçons tirer de ces essais ?

Les médicaments agissant sur le SRA, qu'il s'agisse d'IEC ou d'ARA2, ont donc un effet dissocié au niveau rénal et cardiovasculaire : protecteur rénal dès des doses journalières faibles, et nécessitant des doses journalières fortes pour observer un effet de protection cardiovasculaire, et ce, indépendamment de l'effet observé sur la PA, ainsi que le montre la *figure 1*. Il faut souligner que ce constat ne se limite pas au ramipril ou à l'irbésartan, mais qu'il est également vrai pour les autres IEC et ARA2. Ainsi, les doses utilisées dans de nombreuses études dont les résultats sont reconnus, sont nettement supérieures aux doses habituellement recommandées : dans LIFE (*Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension*), le losartan à 100 mg/j (dose usuelle : 25-50 mg)

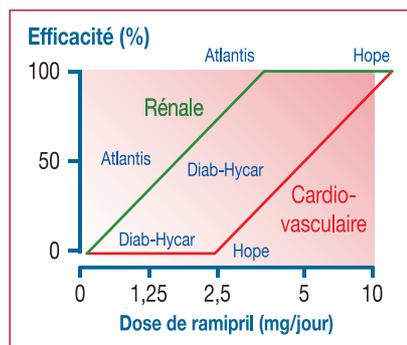


Figure 1 : Les effets rénaux et cardiovasculaires dissociés des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine selon la dose utilisée : modélisation à partir des études conduites chez des patients diabétiques avec différentes doses d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le ramipril [D'après 12, 13, 14, 15, 19].

ATLANTIS : *Ace-Inhibitor trial to lower albuminuria in normotensive insulin-dependent subjects* ; DIAB-HYCAR : *Non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril* ; HOPE : *Heart outcomes prevention evaluation*.

[24] ; dans CHARM (*Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity*), le candésartan à 32 mg/j (dose usuelle : 8-16 mg) [25] ; dans EUROPA (*European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease*), le périndopril a été utilisé à 8 mg/j (dose usuelle : 2-4 mg) [26]. Pour LIFE, l'analyse de la réduction de l'albuminurie durant les 4,8 ans de suivi moyen, chez 8 206 patients hypertendus et ayant une HVG, a montré que cette réduction, obtenue avec la dose de 100 mg/j de losartan, se traduisait par une réduction significative du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (IDM et AVC non fatal, décès de cause cardiovasculaire), qui n'était pas expliquée par les variations de PA observées sous traitement [27]. Cette utilisation de doses supramaximales trouve son aboutissement avec l'essai canadien SMART (*Supra maximal Atacand renal trial*), qui a testé le candésartan, par comparaison à la dose maximale de 16 mg approuvée pour le traitement de l'HTA déjà utilisée chez les patients inclus, à une dose bien au-delà, de 64 mg et 128 mg, chez des patients ayant toujours une protéinurie persistante ≥ 1 g/jour, dans plus de la

moitié (53,9 %) due à une néphropathie diabétique ; cet essai a montré, après 30 semaines, une réduction significative de la protéinurie avec 128 mg par comparaison à la dose de 16 mg (-33,1 % ; $p < 0,0001$), mais au prix d'une hyperkaliémie conduisant à l'arrêt précoce de cette dose chez 11 patients [28].

Pourquoi ces effets dissociés selon la dose ?

Les hypothèses et explications physiopathologiques sont nombreuses et il serait trop long de les détailler ici : effet sur la dysfonction endothéliale, qui joue un rôle clé dans la genèse et le développement des maladies vasculaires, via un effet positif, par des mécanismes directs et/ou indirects, sur la vasodilatation endothélium-dépendante par la réduction du taux d'angiotensine II et l'augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO) ; action vasculaire directe, anti-athéromateuse, au niveau de la plaque d'athérome ; réduction de l'inflammation vasculaire via la réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, tel que TNF α (*Tumor necrosis factor α*), action sur l'aldostérone qui est sous la dépendance de l'angiotensine II... Au niveau rénal, on sait que toute condition entraînant une dysfonction endothéliale va retentir sur l'endothélium glomérulaire, et que cette atteinte de l'endothélium glomérulaire représente vraisemblablement la première étape, initiatrice, de la microalbuminurie diabétique [29].

Quelles conséquences et limites pour la pratique clinique ?

Les données des essais présentés et discutés dans ce texte amènent à conclure qu'il faut bloquer fortement le SRA, afin d'obtenir un effet non seulement néphroprotecteur, mais également de prévention/protection cardiovasculaire : une forte dose est donc nécessaire, qu'il s'agisse d'un IEC ou d'un ARA2 et est préférable à l'association d'une faible dose de molécules de ces deux classes thérapeutiques.

Le rationnel pour le choix entre un IEC et un ARA2, sur la base de la prévention cardiovasculaire chez des patients hypertendus, a donné lieu à d'innombrables méta-analyses et prises de position [30, 31], ne permettant pas de conclure formellement en faveur de l'une ou de l'autre. Pour sa part, la Haute autorité de santé (HAS) a considéré, sur la base de leur efficacité similaire dans l'HTA, que « *Les sartans (ARA2) étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un IEC en première intention...* » [32], mais ce document de « Bon usage des médicaments » précise bien qu'il se limite aux patients ayant une HTA essentielle non compliquée.

La question de l'association de ces deux classes thérapeutiques suscite toujours un large débat. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, y compris les hypertendus et les diabétiques, la combinaison IEC et ARA2 n'apporte pas de bénéfice tensionnel, ni sur la morbi-mortalité, mais en revanche, elle expose à un excès de risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, en particulier chez les sujets préalablement normotendus [33]. Chez les patients avec une néphropathie protéinurique, la combinaison de ces deux classes réduit significativement la protéinurie à court et à moyen terme, mais son effet sur la survie rénale demeure mal documenté [33, 34].

En pratique, l'utilisation d'une dose forte d'un IEC ou d'un ARA2 peut se trouver limitée par la perte de l'auto-régulation rénale en cas de protéinurie, avec pour conséquence que si l'on baisse la PA d'un sujet protéinurique, la filtration glomérulaire va se réduire à court terme, et à baisse de PA égale, un bloquant du SRA accentuera cet effet « délétère ». En revanche, à long terme (≥ 2 ans), cette stratégie est gagnante [34]. Mais quelles sont les conséquences de cette réduction de la filtration glomérulaire ? Elles sont faibles à court terme : risque d'une hyperkaliémie, mais peu fréquente chez le DT2 au stade de néphropathie, et souvent associée à une hypotension orthostatique ; une hyperkaliémie doit dans ce cas faire rechercher une sténose des artères rénales. À long terme, l'effet sera bénéfique pour la conservation de la filtration glomérulaire.

Conclusion

- Plus le diabétique est protéinurique, plus son risque cardiovasculaire est élevé.
- Il faut bloquer fortement le SRA, avec une dose forte d'un IEC ou d'un ARA2, pour réduire le risque cardiovasculaire accru de ces patients, et pas seulement se contenter d'une dose faible d'IEC ou d'ARA2 ou de l'association de doses faibles de molécules de ces deux classes pour réduire la protéinurie.
- Ne nous faisons pas peur avec de (faux) problèmes : dosons régulièrement la kaliémie et la créatininémie à court terme après chaque augmentation des doses d'IEC ou d'ARA2 !

NOTE : Cet article a été rédigé sur la base de la conférence donnée par Michel Marre, lors de la 2^e édition des journées « La Diabétologie en Mouvement », 27-28 juin 2009, Paris, organisée par Sanofi-aventis France.

Conflits d'intérêt

- Michel Marre déclare avoir reçu des honoraires pour sa conférence lors des journées « La Diabétologie en Mouvement » organisées par Sanofi-aventis France. Il déclare avoir perçu des honoraires, en tant que conférencier ou membre de 'boards' de Servier, Sanofi-aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, et Merck Sharp Dohme-Chibret.

- Jean-Pierre Sauvanet déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt en rapport direct avec le contenu de cet article. Il déclare détenir des actions Sanofi-aventis ; avoir reçu dans des domaines autres que celui de cet article, des honoraires en tant que consultant et/ou conférencier invité, de firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments appartenant à l'une des classes thérapeutiques citées : Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp Dohme-Chibret, ou avoir bénéficié d'invitations, en tant qu'auditeur, à des réunions scientifiques des Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck-Serono, Merck Sharp Dohme-Chibret, Novartis, Servier, Takeda.

Références

[1] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New Engl J Med* 1984;310:356-60.

[2] Mogensen CE. Microalbuminuria, a predictor of proteinuria and early mortality in NIDDM. *Diab Nutr Metab* 1999;3(Suppl. 1):77-86.

[3] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier R, et al; Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2009;42-43:464-9.

[4] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du

diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse, Recommandation et Argumentaire). *Diabetes Metab* 2007;33(1-cahier 2):1S1-1S105. www.has-sante.fr

[5] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].

[6] UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.

[7] De Zeeuw D. Should albuminuria be a therapeutic target in patients with hypertension and diabetes? *Am J Hypertens* 2004;17:11S-15S.

[8] Mogensen CE. Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy: their effects on proteinuria may be independent of their effects on blood pressure. *BMJ* 1992;304:327-8.

[9] Cordonnier DJ, Zaoui P, Halimi S. Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2001;61:1883-92.

[10] Passa P, Chatellier G; Diab-Hycar Study Group. The DIAB-HYCAR study. *Diabetologia* 1996;39:1662-7.

[11] Lièvre M, Marre M, Chatellier G, et al. The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril (DIABHYCAR) study: design, organization, and patient recruitment. *DIABHYCAR Study Group. Control Clin Trials* 2000;21:383-96.

[12] Marre M, Lièvre M, Chatellier G, et al; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double-blind, placebo-controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-9.

[13] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53 [Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342:748 ; *N Engl J Med* 2000;342:1376].

[14] Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al; HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001;104:522-6.

[15] Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9 [Erratum in: *Lancet* 2000;356:860].

[16] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.

[17] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.

[18] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

[19] ATLANTIS Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:1823-9.

[20] Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al, SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.

[21] Lonn E. Dose response of ACE inhibitors: implications of the natural history of the SECURE trial. *Curr Control Trials Cardiovas Med* 2001;2:155-9.

[22] Mathew J, Sleight P, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.

[23] Lonn E, Mathew J, Pogue J, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to mortality and cardiovascular morbidity in high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:420-8.

[24] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

[25] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.

[26] Fox KM; EUROpean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.

[27] Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovas-

cular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198-202.

[28] Burgess E, Muirehead N, de Cotret PR, et al; the SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal doses of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.

[29] Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51:714-25.

[30] Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282-9.

[31] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;33:b1665.

[32] Haute Autorité de Santé (HAS). Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ? Bon usage du médicament. Octobre 2008. www.has-sante.fr

[33] Krummel T, Faller AL, Hannedouche T. Double blocage du système rénine-angiotensine dans la néphropathie diabétique : faits et fictions ! *Médecine des maladies Métaboliques* 2009;3:178-83.

[34] Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339-43.