

Effet antiprotéinurique des sartans, seuls ou en association

- **Question clinique** Quel est l'effet sur la protéinurie des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (sartans) par rapport à un placebo ou à des traitements alternatifs d'une part, et d'un traitement combiné par sartan et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) versus sartan ou IEC seul, d'autre part ?
- **Contexte** L'existence d'une protéinurie est associée à un risque accru de progression des néphropathies chroniques. La réduction de la protéinurie ralentit cette progression. L'effet antiprotéinurique des IEC est connu de longue date. Certaines études suggèrent un effet antiprotéinurique similaire des sartans mais son importance varie d'une étude à l'autre. L'efficacité relative des sartans, des IEC et de l'association de ces deux traitements sur la réduction de la protéinurie reste mal connue.

Analyse
A. Persu

Référence

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- études en anglais dans MEDLINE et CENTRAL de la Cochrane Library (janvier 1990 à septembre 2006)
- consultation des références des études identifiées ; experts.

Etudes sélectionnées

- RCTs comparant sartan et placebo, IEC ou antagoniste calcique, association de sartan + IEC versus sartan ou IEC seul
- chez des patients diabétiques ou non, avec une microalbuminurie ou une protéinurie, protéinuries disponibles à l'inclusion et à 1 et 12 mois
- inclusion : études randomisées ≥ 4 semaines avec protocole en groupes parallèles ou **en permutation** ; 49 RCTs incluses (18 patients en moyenne par bras d'étude)
- exclusion : études chez des transplantés rénaux, chez des sujets dont l'excrétion urinaire de protéine était normale, n'incluant que moins de 10 participants par groupe, testant d'autres thérapies combinées ou plusieurs doses de la même médication.

Population étudiée

- 6 181 patients
- néphropathie diabétique pour 24 comparaisons, non diabétique pour 19, mixte pour 6
- microalbuminurie pour 10 études, protéinurie pour 39
- traitements comparés : sartans versus placebo (N=12), versus antagonistes calciques (N=9), versus IEC (N=23) ou versus sartans + IEC (N=16), et 23 études comparant sartan + IEC versus IEC seuls
- pas d'autres caractéristiques de la population données.

Mesure des résultats

- critère de jugement : rapport albumine/créatinine ou protéine/créatinine obtenu à partir de collections urinaires minutées ou d'échantillons urinaires

- mesure : rapport des moyennes d'efficacité dans le groupe intervention versus contrôle.

Résultats

- réduction de l'ordre de 35% de la protéinurie sous sartan versus placebo ou antagoniste calcique (analyses pour des intervalles de temps de 1 à 4 et de 5 à 12 mois) : rapports de moyenne respectivement de 0,66 (IC à 95% de 0,63 à 0,69) et de 0,62 (IC à 95% de 0,55 à 0,70)
- effet antiprotéinurique d'importance similaire des sartans et des IEC
- effet antiprotéinurique supplémentaire de l'association sartan + IEC par rapport au traitement par sartan ou IEC seul (non significatif à 5 à 12 mois versus IEC)
- effets consistants dans les différents sous-groupes (protéinurie versus microalbuminurie, néphropathie diabétique versus non-diabétique).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les sartans réduisent la protéinurie, indépendamment du degré de la protéinurie initiale et de la maladie sous-jacente. La taille de l'effet est similaire, que le comparateur soit un placebo ou un antagoniste calcique. L'efficacité antiprotéinurique des sartans et des IEC est du même ordre, mais l'effet antiprotéinurique de l'association IEC + sartan est plus important que des médicaments prises à part. L'applicabilité des résultats observés est limitée par les incertitudes demeurant au niveau des effets indésirables et de critères de jugement importants pour les patients.

Financement : firme Novartis et mécénat pour 2 auteurs ; les sponsors ne sont intervenus à aucun des stades de la recherche.

Conflits d'intérêt : un auteur mentionne divers financements reçus de différentes firmes.

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
2. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data. *Am J Nephrol* 2006;26:629, 632; author reply 629-32.
3. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008;371:1575-6.
4. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.

5. Verpooten GA, Van Wilder P. Irbesartan versus amlodipine pour la néphropathie diabétique. *MinervaF* 2004;3(5):84-5.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
7. Boland B, Chevalier P. Captopril et valsartan après un infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque. *MinervaF* 2005;4(2):31-3. (Etude VALIANT)
8. Chevalier P. Sartan ou IEC chez des patients à haut risque vasculaire ? *MinervaF* 2008;7(9):132-3.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse présente plusieurs points forts. La recherche est exhaustive ; la seule étude non incluse, COOPERATE¹, a fait l'objet de critiques sérieuses^{2,3}. Les auteurs font des hypothèses a priori pour expliquer une hétérogénéité : importance de la protéinurie à l'inclusion, étiologie de la maladie rénale (diabétique ou non), protocole en groupes parallèles ou en permutation, analyse en intention de traiter ou par protocole. Les résultats pour les différents groupes sont concordants.

Il convient néanmoins de mentionner quelques limites. Il ne s'agit pas d'une méta-analyse réalisée à partir de données individuelles. Les effets indésirables étaient insuffisamment documentés dans la plupart des études. La taille de beaucoup d'études était petite (ce qui pourrait expliquer l'absence de réduction significative de la protéinurie dans le sous-groupe IEC + sartan versus IEC pour l'intervalle 5-12 mois). Une proportion importante d'études étaient des études en permutation ; dans la plupart des cas, la période de lavage était toutefois suffisante pour qu'on puisse raisonnablement exclure un effet de la médication précédente sur la période suivante (carryover). Les résultats entre les études en permutation et les études en groupes parallèles sont cependant concordants. Seules 7 études sur 49 présentent les 3 critères de qualité fixés par les auteurs (**secret de l'attribution**, aveugle, intention de traiter).

Interprétation des résultats

Cette méta-analyse confirme l'effet antiprotéinurique des sartans, y compris en cas de néphropathie non liée au diabète de type 2. L'importance relative de cet effet est similaire par comparaison au groupe placebo et à un groupe de traitement par antagoniste calcique, ce qui suggère un bénéfice au moins partiellement indépendant de la baisse tensionnelle. Cet effet est d'importance similaire à celui des IEC. L'association IEC-sartan a des effets antiprotéinuriques additionnels par rapport à l'utilisation isolée d'un sartan et peut-être d'un IEC. La double inhibition du système rénine-angiotensine pourrait donc être envisagée en cas de protéinurie persistant malgré un traitement bien conduit par l'une ou l'autre de ces classes thérapeutiques. Cette stratégie nécessite encore toutefois une évaluation plus approfondie pour plusieurs motifs : peu d'information sur les effets indésirables de cette association, inclusion de patients d'âge moyen avec peu de co-morbidités (moins à risque), études à court terme. Les auteurs rappellent à juste titre les risques liés à l'administration d'un médicament dans une population qui n'est pas sélectionnée comme celle d'une étude. Il est utile de se rappeler, par exemple, la vague d'hyperkaliémie potentiellement fatale survenue dans la population de l'Ontario après les résultats favorables de l'étude

RALES (spironolactone dans l'insuffisance cardiaque) dans une population soigneusement sélectionnée⁴. Il faut également se rappeler la différence que l'on peut observer entre un effet néphroprotecteur d'un médicament versus placebo (évalué par l'évolution de la protéinurie) et l'absence de différence au niveau de la survenue d'événements cardiovasculaires (étude IDNT analysée précédemment dans Minerva⁵).

Autres études

L'efficacité antiprotéinurique des IEC a été surtout testée à grande échelle chez des patients atteints de néphropathie protéinurique liée au diabète de type 1 ou non diabétiques. En revanche, les sartans, apparus plus tard sur le marché, ont davantage fait l'objet d'études dans la néphropathie liée au diabète de type 2 (RENAAL, IDNT...). L'étude DETAIL⁶ a montré la non-infériorité du telmisartan par rapport à l'énalapril en termes d'effet néphroprotecteur chez des patients diabétiques de type 2 atteints d'une néphropathie peu avancée. Les résultats de la méta-analyse de Kunz permettent d'extrapoler ces conclusions à l'ensemble des patients atteints de néphropathie protéinurique ou microalbuminurique, diabétiques ou non. L'effet antiprotéinurique de la combinaison IEC + sartan par rapport à celui de chacune de ces deux molécules prises séparément n'a fait l'objet que de petites études à l'exception de COOPERATE non incluse dans cette méta-analyse. Rappelons aussi que dans plusieurs études, analysées dans Minerva (VALIANT⁷, ONTARGET⁸), l'association d'un sartan à un IEC augmente la fréquence de survenue d'effets indésirables par rapport aux traitements isolés.

Pour la pratique

Chez les patients atteints d'une néphropathie au stade de microalbuminurie ou de protéinurie, les sartans ont un effet antiprotéinurique similaire à celui des IEC. Sur base de la réduction de la protéinurie, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre classe en fonction de l'étiologie de la néphropathie. Pour des raisons financières, le consensus est d'utiliser un IEC en premier choix en cas de néphropathie protéinurique quelle qu'en soit la cause mais, en cas d'intolérance, on n'hésitera pas à le remplacer par un sartan. L'association IEC + sartan a des effets antiprotéinuriques additionnels par rapport à un sartan en monothérapie et probablement versus IEC mais le bénéfice et les effets indésirables à long terme de l'inhibition combinée du système rénine-angiotensine (hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë) sont encore mal évalués. Le recours à cette association doit rester dans des mains expertes et sous évaluation permanente étroite.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse confirme que l'effet antiprotéinurique des sartans est similaire à celui des IEC chez les patients atteints de néphropathie au stade de microalbuminurie ou de protéinurie. Ils constituent donc une option valable en cas de néphropathie protéinurique avec intolérance aux IEC. L'association IEC + sartan permet (prouvé à court terme, probable à moyen terme) une réduction supplémentaire de la protéinurie mais au vu des données actuelles insuffisantes, est à réserver à des experts dans le domaine et sous évaluation étroite.