

Références

1. Graudal NA, Galløe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. *JAMA* 1998;279:1383-91.
2. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic intervention in the elderly (TONE). *JAMA* 1998;279:839-46.
3. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, et al. Low urinary sodium associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144-52.

Irbesartan versus amlodipine pour la néphropathie diabétique

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.

Analyse: G.A. Verpooten et P. Van Wilder



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité de l'irbesartan en termes de morbidité et de mortalité chez des patients diabétiques de type 2 avec macroprotéinurie?

Contexte

Pour les patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie, la mortalité et la morbidité cardiovasculaires constituent un problème plus important que l'évolution vers une insuffisance rénale terminale¹. L'analyse des données des diabétiques dans les études HOPE² et LIFE³ ainsi qu'une méta-analyse des études moins importantes ont montré un avantage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes de l'angiotensine-II par rapport aux traitements alternatifs. Il n'est pas démontré que cette observation soit également valable pour les diabétiques de type 2 avec néphropathie.

Population de l'étude

Cette étude inclut 1715 diabétiques de type 2 présentant une hypertension et une néphropathie (protéinurie moyenne de 2,9 g/j et créatininémie moyenne de 1,7 mg/dl). L'âge moyen de ces sujets est de 59 ans, 63-71% sont de sexe masculin et 63-76% de race blanche. La pression artérielle systolique moyenne se situe à 160 (±20) mmHg et la diastolique à 87 (±11) mmHg.

Protocole d'étude

Cette publication est une analyse post-hoc de l'Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)⁴. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, après une période de lavage (washout) pour les IEC, les antagonistes de l'angiotensine-II et les inhibiteurs calciques, les patients reçoivent soit 75-300 mg d'irbesartan, soit 2,5-10 mg d'amlodipine, soit un placebo. Pour atteindre une valeur-cible de pression systolique ≤135 mm Hg et diastolique ≤85 mm Hg, d'autres antihypertenseurs pouvaient être ajoutés.

Mesure des résultats

Sont évalués, la survenue et le délai de cette survenue des événements cardiovasculaires suivant: décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, épisodes d'insuffisance cardiaque congestive, accidents vasculaires cérébraux (AVC) et interventions de revascularisation coronarienne.

Résultats

La durée moyenne de l'étude est de 2,6 ans. Aucune différence n'est observée entre les trois groupes concernant le total des événements cardiovasculaires, le nombre total de patients concernés par ceux-ci et le délai de survenue d'un premier événement. Une comparaison, deux par deux, de ces trois groupes portant sur les cas observés du critère de jugement composite montre une incidence significativement plus basse d'infarctus du myocarde dans le groupe amlodipine versus placebo (HR 0,58; IC à 95% 0,37-0,92; p=0,021) et une incidence significativement moindre d'insuffisance cardiaque dans le groupe irbesartan par rapport au groupe amlodipine (HR 0,65; IC à 95% 0,48-0,87; p=0,004).

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent à l'absence de différence pour le critère de jugement cardiovasculaire composite chez les patients diabétiques atteints de néphropathie et recevant, en plus de leur traitement antihypertenseur traditionnel, de l'irbesartan, de l'amlodipine ou un placebo.

Financement

L'étude est financée par les firmes Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute et Sanofi-Synthelabo.

Conflits d'intérêt

Plusieurs auteurs et chercheurs ont des conflits d'intérêt possibles avec les sponsors de l'étude.

DISCUSSION

Faiblesses méthodologiques

Plusieurs faiblesses méthodologiques sont à souligner dans cette analyse des événements cardiovasculaires de l'étude originale de *Lewis et coll.*⁴. En premier lieu, il s'agit d'une analyse post-hoc qui, comme de nombreuses analyses de ce type, comporte le risque d'une puissance insuffisante. En outre, les auteurs se livrent à de multiples comparaisons entre les groupes pour les différentes composantes du critère de jugement composite pour lequel aucune différence significative n'est mise en évidence entre ces différents groupes. Tous ces calculs sont faits sans adaptation pour l'erreur de type-I, c'est-à-dire le risque de montrer à tort une différence.

Pertinence

D'autre part, la problématique cardiovasculaire est un critère pertinent, dans ce groupe de patients particulièrement. Le décès d'origine cardiovasculaire pour 135 des 1 715 (8%) patients de cette étude illustre bien ce risque. Nous approuvons les conclusions des auteurs:

un traitement des diabétiques de type 2 avec de l'irbesartan n'a aucun effet sur la problématique cardiovasculaire.

L'étude LIFE³ qui évalue le losartan concerne une population de patients différents. Ceux-ci sont bien des diabétiques de type 2 avec hypertrophie ventriculaire gauche, mais ne présentent pas d'atteinte rénale manifeste.

Contrairement à cette étude IDNT, dans l'étude (MICRO-)HOPE² qui évalue l'IEC ramipril, une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires est observée. La population de l'étude MICRO-HOPE est comparable, mise à part une différence dans la sévérité de la protéinurie (microprotéinurie dans l'étude MICRO-HOPE versus macroprotéinurie dans l'étude IDNT). Les résultats de l'étude HOPE ont amené le groupe porteur d'une autre étude, l'étude RENAAL avec du losartan chez des diabétiques atteints de néphropathie, à arrêter prématurément leur étude⁵.

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette analyse post-hoc d'une RCT ne montre pas de bénéfice de l'irbesartan par rapport à l'amlopidine pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 présentant une macroprotéinurie. Les IEC restent donc un choix préférentiel par rapport aux sartans chez ces patients.

La rédaction

Références

1. Hurst LT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824-34.
2. 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.
3. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.