

IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : rénoprotecteurs ?

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.

Analyse : G. Verpooten

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II versus placebo et versus autres antihypertenseurs sur des critères rénaux chez des personnes hypertendues ?

Contexte

Différents guides de pratique recommandent d'utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (alias sartans) en traitement antihypertenseur de première intention chez des patients présentant une néphropathie d'origine diabétique ou non, sur base de propriétés rénoprotectrices spécifiques attribuées aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine en plus de leur effet antihypertenseur. Ces guides de pratique se basent cependant sur des études contrôlées versus placebo mais avec des critères de jugement plus souvent intermédiaires que cliniquement pertinents.

Méthodologie

Méta-analyse.

Sources consultées

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library et listes de références bibliographiques des études sélectionnées.

Études sélectionnées

Les auteurs ont sélectionné les études randomisées, contrôlées, évaluant, chez des adultes, sur une période d'au moins un an, l'effet de chaque traitement antihypertenseur sur la progression de l'insuffisance rénale. Finalement, 127 études correspondent à ces critères, incluant 150 groupes de patients évalués.

Population concernée

Les groupes de patients évalués dans 99 études sont constitués uniquement de diabétiques, dans 36 de non

diabétiques, dans 10 d'une population mixte et cinq études ne fournissent aucune information à ce sujet. Dans 98 études, moins de 100 patients sont inclus; dans 34 études, 100 à 500 patients sont concernés et dans 18 recherches, plus de 500.

Mesure des résultats

La comparaison porte sur l'incidence de critères rénaux (doublement de la créatininémie et insuffisance rénale terminale) et sur la modification de variables rénales (vitesse de filtration glomérulaire, créatininémie et protéinurie) entre patients sous IEC ou sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et sujets recevant soit d'autres antihypertenseurs soit un placebo. L'analyse est faite en **modèle d'effet aléatoire**.

Résultats

Le suivi moyen est de 4,2 ans pour l'ensemble des études. La comparaison entre IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II versus autre antihypertenseur montre une diminution significative mais limitée de survenue d'insuffisance rénale terminale ainsi qu'une moindre survenue, non significative, de doublement de la créatininémie (*voir tableau*). Pour les études concernant uniquement des patients diabétiques, ni les IEC ni les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne présentent un bénéfice pour les critères précités. Aucune différence n'est observée dans la diminution de la pression systolique et diastolique entre les groupes sous IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et ceux recevant d'autres antihypertenseurs. La comparaison entre IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II versus placebo montre un avantage significatif en faveur des produits actifs, toujours pour les mêmes deux premiers critères cités. Cet effet est, dans ce cas, associé à une différence significative des chiffres tensionnels de -2,27 à -2,69 mm Hg entre les deux groupes.

Tableau: insuffisance rénale terminale et doublement de la créatininémie lors d'un traitement soit par IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II soit par placebo.

	Nombre d'études	Nombre de patients	RR (IC à 95%)	Valeur p
Versus autres antihypertenseurs				
• Survenue d'insuffisance rénale terminale	13	37 089	0,87 (0,75 à 0,99)	0,04
• Doublement de la créatininémie	11	3 376	0,71 (0,49 à 1,04)	0,07
Versus placebo				
• Survenue d'insuffisance rénale terminale	9	12 564	0,75 (0,66 à 0,86)	
• Doublement de la créatininémie	10	13 082	0,71 (0,57 à 0,88)	



Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'effet favorable des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sur les critères rénaux dans les études contrôlées versus placebo est lié à leur effet de diminution de la pression artérielle. Chez des patients diabétiques, un effet rénoprotecteur additionnel des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'est pas prouvé et une efficacité

rénoprotectrice en cas d'insuffisance rénale non diabétique reste incertaine.

Financement

Non mentionné.

Conflits d'intérêt

Un auteur signale avoir été rémunéré pour sa participation au « Research Advisory Board » de GlaxoSmithKline.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Contrastant avec leur homogénéité statistique, l'hétérogénéité clinique de ces études est importante. Cette diversité s'exprime en premier lieu en termes de critères d'inclusion des patients. L'étude ALLHAT inclut des patients hypertendus à haut risque, tandis que d'autres concernent des pathologies rénales précises telles qu'une néphropathie à IgA, une néphropathie diabétique de type 1 ou la néphrosclérose hypertensive des Afro-Américains. Diverses études concernant des patients avec une néphropathie liée à un diabète de type 2 ont également été incluses. Contrairement à la situation chez les patients atteints de diabète de type 1, les reins de patients atteints de diabète de type 2 ne montrent des lésions de diabète que dans une minorité des cas¹. Les sujets atteints de diabète de type 2 présentent principalement des lésions rénales vasculaires. L'atteinte rénale en cas de diabète de type 2 est donc, en soi, hétérogène, avec, entre autres, une protéinurie d'importance variable. Une autre hétérogénéité présente entre les études est la sévérité de l'insuffisance rénale, que l'incidence du critère rénal dans les groupes placebo permet d'estimer. Cette incidence varie de 2% sur six ans dans l'étude ALLHAT² à presque 50% dans les autres études. Avec un risque absolu aussi bas, l'étude ALLHAT ne possédait certainement pas la **puissance** nécessaire pour établir une différence. Une analyse de sensibilité n'incluant pas cette étude montrerait sans doute des résultats fort différents.

Critères de jugement avec pertinence clinique ?

Nous nous limiterons, dans notre analyse de cette méta-analyse, aux deux critères de jugement primaires, l'insuffisance rénale terminale et le doublement de la créatininémie. La signification des autres variables est, également, imprécise. La créatininémie est généralement considérée comme un critère en soi mauvais pour évaluer

la fonction rénale, en raison de sa non standardisation et d'une comparaison difficile entre laboratoires. La vitesse de filtration glomérulaire (GFR) ne présente pas non plus de lien univoque avec le pronostic et ne convient pas pour la pratique clinique. La valeur « normale » de GFR dépend de l'âge, du sexe et de la constitution physique. Dans certaines pathologies rénales, telles que la néphropathie diabétique de type 1, le rein présente une période d'hyperfiltration (GFR augmentée) avant d'évoluer vers une insuffisance. Certains antihypertenseurs, tels les antagonistes calciques, augmentent la GFR par un phénomène de dilatation préglomérulaire, mais augmentent simultanément une protéinurie existante et accélèrent l'évolution vers une insuffisance rénale³. Des études d'observation ont montré qu'une protéinurie est un facteur de risque d'évolution d'une insuffisance rénale^{4,5}. Une non stratification en fonction du degré d'insuffisance rénale est donc regrettable. Le rapport des résultats de l'étude ALLHAT pour les critères rénaux ne parle pas de protéinurie. Dans certaines études incluses, presque tous les patients ont une protéinurie, par exemple dans l'étude AASK chez des Afro-Américains³. Dans d'autres, moins de patients présentent une protéinurie. Les études incluant des patients diabétiques de type 2 sont également hétérogènes pour cette variable protéinurie. Dans les études RENAAL et IDNT, qui évaluent l'efficacité des sartans, les patients sont sélectionnés en fonction de leur protéinurie^{6,7}. Dans l'étude UKPDS 39, des critères d'inclusion moins stricts sont utilisés, et seule une minorité de patients présente une protéinurie⁸. Il est plus que probable que la différence pour la protéinurie puisse expliquer l'efficacité différente de l'inhibition du système rénine-angiotensine observée entre ces études. Dans les études RENAAL et IDNT, les sartans semblent influencer favorablement la survie rénale, tandis que dans l'étude UKPDS 39, aucune différence n'est observée entre captopril et aténolol.

CONCLUSION



Cette méta-analyse montre un effet favorable des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en termes de survenue d'insuffisance rénale. Cette efficacité est probablement liée à la baisse des chiffres tensionnels obtenue avec ces médicaments. En raison de l'hétérogénéité des études incluses, les résultats de cette méta-analyse sont cependant difficiles à analyser. Chez des sujets diabétiques, un effet rénoprotecteur additionnel des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II par rapport aux autres antihypertenseurs n'est pas prouvé. Leur effet freinateur sur la progression de l'insuffisance rénale n'est montré que chez des patients présentant une protéinurie.

Références

- Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547-52.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor of a calcium channel blocker vs a diuretic: report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
- Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137:299.
- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
- Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:487-97.
- 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.

Plaintes de claudication : facteur prédictif d'artérite périphérique ?

Wang J, Criqui M, Denenberg J et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112:3501-8.

Analyse : R. Bruyninckx

RÉSUMÉ

Question clinique

Existe-t-il une différence pour les douleurs dans les membres inférieurs entre des personnes souffrant ou non d'artérite périphérique (AP) ? Existe-t-il un lien entre ces douleurs à l'effort chez des sujets présentant une artérite périphérique et un diabète, un accident vasculaire cérébral (AVC), un IMC élevé, ou un tabagisme ?

Contexte

Une claudication intermittente est considérée comme un signe « classique » d'artérite périphérique. Dans l'étude PARTNER¹ cependant, seuls 10% des personnes souffrant d'AP présentaient des plaintes typiques de claudication. Un tiers des sujets ne se plaignait d'aucune douleur et les 55% restant manifestaient des symptômes atypiques. La douleur à l'effort liée à une artérite périphérique peut être interprétée, à tort, comme une douleur articulaire ou comme une sciatalgie. D'autre part, une activité physique réduite (par exemple en raison d'une co-morbidité) peut masquer des douleurs ne survenant qu'à l'effort.

Population étudiée

Des sujets de trois études sont inclus dans cette publication :

- La *San Diego Veterans Administration Study* recrute 508 personnes ayant consulté le service vasculaire au cours des dix années précédentes. L'âge moyen des sujets est de 69 (ET 9) ans, 88% sont des hommes, 30% fument, 66% ont une AP, 31% un diabète, 18% ont fait un AVC et 27% un infarctus du myocarde aigu.
- La *Chicago Study* recrute 740 personnes dans un service vasculaire et dans une pratique de médecine générale. Leur âge moyen est de 71 (ET 8) ans, 56%

sont des hommes, 16% fument, 62% ont une artérite périphérique, 28% un diabète, 10% ont présenté un AVC et 23% un infarctus du myocarde aigu.

- La *San Diego Population Study* inclut 2 401 personnes précédemment employées par l'Université de Californie, âgées en moyenne de 59 (ET) ans. Parmi celles-ci, seuls 4% présentent une artérite périphérique, 6% fument, 5% ont un diabète, 1% a fait un AVC et 2% un infarctus du myocarde aigu.

Protocole d'étude

Cette étude transversale évalue le lien entre le type de douleur liée à l'effort (pas de douleur, douleur lors ou sans effort, douleur dans le mollet soit absente, soit atypique, soit claudicante classique). Une artérite périphérique est définie par un **index cheville-bras (ICB)** <0,91 ou par une chirurgie vasculaire précédente.

Mesure des résultats

Le lien entre ICB et type de douleur est évalué, ainsi que l'influence de quelques facteurs de risque sur la douleur observée à l'effort.

Résultats

Parmi la population totale, 24% des sujets présentent une artérite périphérique dans au moins une jambe. Une diminution significative de l'ICB en fonction du type de douleur (voir protocole d'étude) est observée avec une valeur $p=0,002$. Après stratification suivant la présence d'une artérite périphérique, cette corrélation n'est plus significative. Des personnes présentant un ICB >0,90 et ayant subi une chirurgie vasculaire présentent une claudication dans 15% des cas. En cas d'ICB situé entre

