

Antihypertenseurs pour prévenir la néphropathie diabétique ?

Contexte

La néphropathie diabétique est la première cause de maladie rénale terminale aux États-Unis. Une synthèse méthodique publiée en 2004 a montré un effet favorable des IEC et des sartans sur la progression de la néphropathie diabétique et des IEC sur la mortalité globale¹. Le contrôle du facteur de risque tensionnel pour la prévention de la microalbuminurie est donc une option qui semble adéquate pour tout patient diabétique. La présente méta-analyse compare l'action des IEC, des sartans, des antagonistes du calcium, des bêta-bloquants et des diurétiques, seuls ou en association, à un placebo ou entre eux.

Résumé

Analyse

Michel Vanhaeverbeek,
Service de Médecine
Interne et Groupe
d'épistémologie
appliquée et de clinique
rationnelle des Hôpitaux
publics du Pays de
Charleroi (Gerhpac),
CHU de Charleroi,
Hôpital Vésale,
Université Libre de
Bruxelles

Référence

Lv J, Perkovic V, Foote
CV, et al. Antihypertensive
agents for preventing
diabetic kidney disease.
Cochrane Database Syst
Rev 2012, Issue 12.

Texte sous la responsabilité
de la rédaction
francophone

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données du Cochrane Renal Group's Specialised Register (au 24 janvier 2011), registre mis à jour dans les bases de données MEDLINE et Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et complété par des recherches manuelles, actes de congrès, alertes de revues de néphrologie et registres officiels d'études cliniques
- en complément d'une première recherche effectuée en 2005².

Etudes sélectionnées

- **études** randomisées ou **quasi-randomisées** évaluant l'efficacité de tout médicament antihypertenseur administré à des patients diabétiques sans pathologie rénale, versus placebo, aucun traitement ou autre antihypertenseur, traitement administré à toute dose et au moins pendant 6 mois
- exclusion des études chez des patients non diabétiques
- inclusion des études avec sous-groupe identifié et résultats propres aux patients diabétiques
- 26 RCTs incluses (sur 5073 documents identifiés).

Population étudiée

- 61 264 patients diabétiques (type 1 ou 2) âgés de plus de 18 ans, normo-albuminuriques (c-à-d albuminurie < 30 mg/j confirmée par 3 échantillons normaux), sans diagnostic de maladie rénale, quel que soit le status tensionnel.

Mesure des résultats

- nombre de patients développant une micro/macroalbuminurie : progression d'une normo vers une micro ou macroalbuminurie ; albuminurie, macroalbuminurie et protéinurie de 24h à la fin du traitement ou changement entre le début et la fin du traitement
- décès : de toute cause, cardiovasculaire
- doublement de la créatinine sérique
- insuffisance rénale terminale
- chiffres tensionnels en fin de traitement et modifications versus valeurs initiales
- effets indésirables (rapportés dans les études) : toux, céphalées, hyperkaliémie
- profil lipidique
- contrôle glycémique
- rapport albumine/créatinine urinaire
- résultats rapportés en RR (avec IC à 95 %), ou en différence moyenne pour les valeurs continues.

Question clinique

Chez les patients diabétiques (type 1 ou 2) ne présentant pas de microalbuminurie (albuminurie < 30 mg/j), quels sont les effets des différents antihypertenseurs (notamment les IEC ou les sartans) sur la prévention primaire de la néphropathie diabétique, indépendamment des chiffres de pression artérielle ?

Résultats

- différences significatives favorables
 - ~ pour la survenue d'une micro ou macroalbuminurie : en faveur des IEC versus placebo ou absence de traitement (N = 8 ; n = 11 906) : RR de 0,71 avec IC à 95 % de 0,56 à 0,89 ; p = 0,004, I² de 31 %
 - ~ pour la mortalité globale : en faveur des IEC versus placebo (N = 6 ; n = 11 350) : RR de 0,84 avec IC à 95 % de 0,73 à 0,97
 - ~ pour les chiffres tensionnels : en faveur des IEC versus placebo, des sartans versus placebo, des antagonistes calciques versus IEC
 - ~ pas de différence significative pour la prévention d'une micro ou macroalbuminurie
 - ~ pour les sartans versus placebo ou absence de traitement
 - ~ pour les IEC versus bêta-bloquants
 - ~ pour les IEC + antagonistes du calcium versus IEC seuls
- pas de différence pour le doublement de la créatinine, pour l'apparition d'une insuffisance rénale terminale
- la toux est un effet indésirable significatif des IEC versus placebo/absence de traitement : (N = 6 ; n = 11 791) : RR de 1,84 avec IC à 95 % de 1,24 à 2,72 ; NNN de 167.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les IEC se montrent efficaces pour prévenir le développement d'une néphropathie diabétique et le risque de mort de toute cause chez les patients diabétiques normo albuminuriques et qu'ils pourraient être utilisés dans cette population. Davantage de données sont nécessaires pour clarifier le rôle des sartans et des autres classes d'antihypertenseurs dans la prévention de la néphropathie diabétique.

Financement de l'étude pas de mention.

Conflits d'intérêt des auteurs Le premier auteur a reçu des honoraires des firmes Pfizer et Amgen ; le deuxième auteur déclare avoir reçu des honoraires de fondations scientifiques australiennes (Heart Foundation of Australia, Australian National Health and Medical Research Council- NHMRC) et des firmes Roche, Servier et Astra Zeneca, pour une étude clinique de la firme Baxter, est membre de comités de pilotage d'études financées par les firmes Johnson and Johnson, Boehringer Ingelheim, Vitae et Abbott ; le troisième auteur déclare avoir reçu des honoraires de la firme Amgen.

Considérations sur la méthodologie

La stratégie de recherche de cette synthèse méthodologique est clairement décrite : sélection faite selon une règle pré-établie, par 2 auteurs indépendamment l'un de l'autre, avec arbitrage en cas de désaccord ; données extraites et traitées de manière standardisée ; résumé de la recherche dans un diagramme de flux bien détaillé. La qualité méthodologique des études est investiguée de façon systématique par deux auteurs également indépendamment l'un de l'autre, pour les risques de biais classiques : génération de la séquence et respect du secret d'attribution, insu, mention incomplète ou sélective des résultats. Les types de patients, critères d'inclusion et d'exclusion, effecteurs (variables choisies comme critères de jugement) et autres caractéristiques de chacune des études incluses sont résumés dans des tableaux spécifiques à chaque étude. Les analyses sont faites en modèle d'effets aléatoires. L'hétérogénéité est testée par un χ^2 , par un I^2 et par un τ^2 (variance inter-études), cela pour chaque analyse ; la source de l'hétérogénéité est recherchée par une analyse en sous-groupes si nécessaire. A juste titre, un funnel plot n'est pas présenté au vu du nombre réduit de publications retenues pour les différentes méta-analyses.

Mise en perspective des résultats

Le lecteur pourrait penser au vu des résultats de cette synthèse que la prescription d'un IEC chez tout patient diabétique est à conseiller; cette assertion mérite de très sérieuses nuances, sur la base des considérations suivantes.

- **Quelle est la place du facteur de risque « pression artérielle » dans la chaîne causale diabète - néphropathie ?** La glomérulopathie - la maladie de Kimmels-tiel-Wilson décrite en 1936 - touche des diabétiques de type 1. Le rôle de l'hyperglycémie chez ces patients est central dans l'apparition de la microalbuminurie et l'hypertension prend seulement ensuite le relais³. Dans cette méta-analyse, les informations concernant l'équilibre moyen du diabète soit manquent soit sont alarmantes

(HbA1c au-delà de 8 % en fin d'étude). Les autres caractéristiques ne sont pas détaillées : importance de l'hypertension artérielle, tabagisme, etc.

- **Est-il légitime de confondre type 1 et type 2 ?** Chez le diabétique de type 1, la maladie rénale se développe en 5 à 15 ans ; les facteurs de risque de développement d'une micro-albuminurie sont : une mauvaise glycémie moyenne, des chiffres tensionnels anormaux, le tabagisme et une dyslipidémie ; une progression vers la macroalbuminurie est lente et touche une minorité de patients⁴. Il y a excès de mortalité en présence d'une atteinte rénale⁵. Ces concepts peuvent être étendus grosso-modo aux patients diabétiques de type 2, y compris l'excès de mortalité chez les patients microalbuminuriques⁶, mais il paraît évident que la multi-causalité sera davantage présente dans le type 2 qui représente la grande majorité des patients dans cette méta-analyse. Nous ne savons pas si ces autres facteurs de risque ont été pris en charge avec traitement adéquat. L'importance relative des IEC dans les résultats favorables observés ne peut donc être précisée.

- **La microalbuminurie est-elle un critère intermédiaire valide pour l'hypothèse testée ?** De multiples arguments font penser que la microalbuminurie a une signification de dysfonction endothéliale macrovasculaire et non microvasculaire chez une large partie des patients⁷ et donc choisir cet effecteur pour la maladie rénale est risqué. En ne précisant pas des caractéristiques initiales des patients, cette étude n'apporte pas d'arguments formels pour un effet des IEC pour la prévention primaire des complications microvasculaires rénales du diabète ; certes, l'absence d'effet significatif sur des effecteurs rénaux indiscutables (doublement de la créatinine...) peut s'expliquer par les durées courtes d'observation (maximum 72 mois) mais, a contrario, la diminution de mortalité globale observée ne peut être attribuée, bien évidemment à une diminution de fréquence d'événements rénaux significatifs.

- **Quelle est alors la signification de l'effet observé sur la mortalité ?** L'athéromatose est un phénomène complexe, où la chaîne causale implique l'angiotensine⁸. Une interprétation possible est que les IEC sont significativement associés à une diminution de mortalité par une action non pas (ou pas uniquement) sur les chiffres tensionnels (et la néphropathie) mais au niveau de l'endothélium macrovasculaire, comme cela a été observé chez des patients non diabétiques⁹.

- **Quel impact clinique ?** Le nombre de sujets à traiter (NST) évalué dans la méta-analyse pour gagner un événement mortel en +/- 4 ans (les données précises de suivi manquent) est de 100 ; ce chiffre est cohérent avec un chiffre de 50 observé en prévention secondaire¹⁰. Il y a donc vraisemblablement un effet de « dilution » de l'action de l'IEC lié au type de patients inclus: l'étude ADVANCE¹¹ qui représente le plus grand nombre de patients (7 877 sur les 11 906) dans la méta-analyse des IEC en prévention d'une albuminurie, inclut des sujets avec un diabète de type 2 et à haut risque cardiovasculaire. De même pour l'étude (MICRO)HOPE¹² dans la méta-analyse concernant la mortalité. Le mécanisme d'action des IEC semble bien dépasser une unique action antihypertensive ; leur efficacité pourrait être plus importante si le risque cardiovasculaire initial est plus important (non argumentable selon cette méta-analyse). Pour les sartans, nous ne disposons pas de telles preuves.

Références voir site web

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse dont les limites méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats, montre l'intérêt de l'administration d'un IEC chez des patients présentant un diabète de type 1 ou de type 2 sans néphropathie initiale, hypertendus ou non, avec un risque initial donc fort variable, en termes de prévention d'une micro- macroalbuminurie et d'une diminution de la mortalité globale. Elle ne permet pas de déterminer l'ampleur d'effet en fonction du risque initial. De telles preuves ne sont pas acquises pour les autres antihypertenseurs dont les sartans.

Pour la pratique

La RBP belge concernant le diabète de type 2¹³ insiste sur l'intérêt de contrôler la pression artérielle en cas de diabète, sans préciser de choix préférentiel pour l'antihypertenseur. Elle ne se prononce pas sur la prévention d'une néphropathie diabétique tout en précisant l'intérêt des IEC pour instaurer un contrôle strict de la pression artérielle en cas de microalbuminurie, les IEC étant les seuls antihypertenseurs à avoir pu montrer un effet réducteur de la mortalité.

Cette méta-analyse-ci étendrait l'utilité des IEC à la prévention d'une microalbuminurie et à une réduction de la mortalité globale, que le patient diabétique soit ou non hypertendu. Les limites méthodologiques de cette méta-analyse ne permettent pas de remettre les recommandations actuelles en cause.