

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les diabétiques



L'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) pour traiter les maladies rénales a commencé il y a 16 ans. Voyons si ces études se sont traduites par des bénéfices cliniques.

Par Marc Houde, M.D.

Les IECA et les maladies rénales non diabétiques

L'étude *Ramipril Efficacy In Nephropathy* (REIN), qui compare un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), le ramipril, à d'autres médicaments, excluant les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, a démontré une détérioration moins rapide

de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale traités avec un IECA.¹ De plus, moins de patients ont évolué vers une insuffisance rénale terminale.

Une méta-analyse menée par Jafar a également montré, à partir de plusieurs études comparant les IECA à d'autres classes médicamenteuses, que la progression de la maladie rénale était moins rapide dans le groupe recevant un IECA.²

Les IECA et les maladies rénales diabétiques

En 1986, Bjoick a démontré l'effet bénéfique d'un IECA, le captopril, sur la fonction rénale de patients diabétiques de type I.³ Cependant, c'est surtout à la suite d'une publication de Lewis en 1993 que l'effet rénoprotecteur du captopril chez les diabétiques de type I a bien

Le Dr Houde est professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, et néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

En bref :

Les IECA et les diabétiques

- L'étude REIN a démontré une détérioration moins rapide de la fonction rénale chez des patients souffrant d'insuffisance rénale traités avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- En 2001, 3 études (IRMA, IDNT et RENAAL) ont démontré des bénéfices clairs des IECA sur l'évolution de l'insuffisance rénale associée à la maladie rénale diabétique.
- Chez les patients non diabétiques présentant une maladie rénale, les IECA apparaissent préférables aux autres classes médicamenteuses diminuant mieux la protéinurie et également la vitesse à laquelle la fonction rénale se détériore.
- La Société canadienne d'hypertension qui place les IECA en première ligne pour tous les types de diabète et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II comme traitement de rechange.
- Il est important d'insister sur le rôle de la maîtrise tensionnelle pour obtenir une pleine protection rénale.

été démontré.⁴ D'autres publications avaient montré auparavant un effet bénéfique sur la protéinurie et la microalbuminurie, mais pas aussi clairement sur l'évolution de l'insuffisance rénale. Cela a amené les médecins à prescrire des IECA aux diabétiques de type I, mais aussi aux diabétiques de type II bien que les données chez ce type de patients n'étaient pas disponibles. Plusieurs croient que la pathogénie de la maladie rénale diabétique est la même dans les deux types de diabète et qu'on peut utiliser indifféremment les médicaments étudiés dans le type I ou II.

En 2001, 3 études (*Irbesartan Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes* [IRMA], *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* [IDNT] et *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II antagonist Losartan* [RENAAL]) utilisant des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ont montré des bénéfices clairs de cette classe médicamenteuse sur l'évolution de l'insuffisance rénale associée à la maladie rénale diabétique.⁵⁻⁷ Malheureusement, aucune de ces trois études ne comparait un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II à un IECA.

Alors, chez un patient diabétique de type II, doit-on prescrire un IECA ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II comme traitement de première

intention sur le plan rénal?

Une étude menée par Nielsen a comparé le lisinopril à l'aténolol chez 43 patients souffrant de diabète de type II avec néphropathie franche.⁸ On a observé une diminution supérieure de la protéinurie avec l'IECA mais pas de différence entre les deux groupes en ce qui a trait à la détérioration de la fonction rénale et ce après 42 mois d'observation.

D'autres études menées auprès de moins de 100 patients et comparant un IECA à d'autres classes médicamenteuses, excluant les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, ont

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

été publiées. Elles montrent toutes une diminution plus importante de la protéinurie avec l'IECA. Cependant, en ce qui a trait à l'évolution de l'insuffisance rénale, encore une fois, il n'y avait pas, dans la très grande majorité des cas, de différence significative entre les groupes, probablement à cause du trop faible nombre de patients ou du suivi trop court.

Une méta-analyse menée par Kshiragar chez des patients diabétiques et non diabétiques a montré un ralentissement de la vitesse de détérioration de la fonction rénale de même qu'une baisse de la protéinurie lorsqu'on utilise une thérapie à base d'IECA plutôt que d'autres classes médicamenteuses, excluant les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.⁹

Dans l'étude HOPE, 3 654 patients (39 % des participants) étaient diabétiques, ce qui a été appelé la sous-étude Micro-Hope.¹⁰

En tout, 98 % de ces patients avaient un diabète de type II. On a observé les mêmes bénéfices sur le plan cardiovasculaire que chez les non diabétiques. Au niveau rénal, le ramipril a eu des effets supérieurs au placebo en ce qui a trait à l'évolution de la microalbuminurie. De plus, moins de patients ont contracté une néphropathie franche dans le groupe traité avec ramipril. Quant à la fonction rénale, le même pourcentage de patients a nécessité de la dialyse dans les 2 groupes, mais le faible nombre de patients (18/3 654) empêche de tirer des conclusions.

Lacoursière a comparé les effets d'un IECA, l'é-

nalapril, au losartan, un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II, chez des patients diabétiques de type II avec microalbuminurie.¹¹ Après un an, la régression de la microalbuminurie était semblable dans les deux groupes. L'évolution de la fonction rénale était également semblable, mais il est difficile de conclure sur ce dernier aspect car l'étude ne durait qu'un an et que cette période est trop courte pour vraiment voir l'effet sur la fonction rénale.

Que conclure de tout cela?

Chez les patients non diabétiques présentant une maladie rénale, les IECA apparaissent préférables aux autres classes médicamenteuses diminuant mieux la protéinurie et également la vitesse à laquelle la

fonction rénale se détériore. En ce qui a trait aux bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, il n'y a pas encore d'études vraiment concluantes chez cette catégorie de patients.

Chez les patients diabétiques de type I avec néphropathie, les IECA ont fait leur preuve et apparaissent indiqués en traitement de première ligne. Les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II sont probablement aussi efficaces, mais il n'y a pas d'études disponibles sur le sujet.

Chez les patients diabétiques de type II avec néphropathie, les données avec les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (études IRMA,




Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IDNT et RENAAL) montrant un bénéfice clair avec cette classe médicamenteuse laissent croire que l'on doit les recommander en traitement de première ligne. De plus, élément non négligeable, on sait grâce à ces études à quelle dose on obtiendra une néprotection.

Les études avec les IECA, probablement à cause du faible nombre de patients étudiés, ne montrent pas un bénéfice aussi clair. Il faut avoir recours à des méta-analyses pour voir un effet statistiquement significatif et dans plusieurs études, l'élément comparé était un placebo. C'est pourquoi on les place comme thérapie de rechange chez les diabétiques de type II.

Cependant, telle n'est pas la recommandation de la Société canadienne d'hypertension qui place les IECA en première ligne pour tous les types de diabète et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II comme traitement de rechange.¹² Pour justifier cette approche, on invoque la positivité des méta-analyses en faveur des IECA et aussi la protection cardiovasculaire associée aux IECA (étude HOPE), laquelle n'est pas démontrée de façon aussi convaincante avec les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II jusqu'ici. Il y a donc matière à discussion.

Indépendamment de tout cela, il faut insister sur le rôle de la maîtrise tensionnelle pour obtenir une pleine protection rénale. Il est très important de baisser la tension artérielle le plus près possible de la cible de 130/80 mmHg (125/75 mmHg si la protéinurie est plus élevée ou égale à 1 gr/24 heures). Sinon, même en utilisant un IECA ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II, la fonction rénale se détériorera rapidement. 

Références

1. Ruggenenti, P, et coll. : Ace inhibitors to prevent End-stage renal disease: When to start and why never to stop: A post hoc analysis of the Rein trial Results. *J Am Soc Nephrol* 12:2832, 2001.
2. Jafar, TH, et coll. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non diabetic renal disease. A meta analysis of patient level data. *Ann Int Med* 135:7387, 2001.
3. Björck, S, et coll. : Beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 293:471, 1986.
4. Lewis, E : The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitions on diabetic nephropathy. *NEJM* 329:1456, 1993.
5. Parving, HH, et coll. : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 345:870, 2001.
6. Lewis, EJ, et coll. : Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 345: 851, 2001.
7. Brenner, BM, et coll. : Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 345:861, 2001.
8. Nielsen, FS, et coll. : Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy *Diabetes* 46:1182, 1997.
9. Kshirsagar, AV, et coll. : Effect of ace-inhibitors in diabetic and non diabetic chronic renal disease a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *AJKD* 35:695, 2000.
10. Heart outcomes prevention Evaluation study Investigators : Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the Hope study and Micro-Hope sub-study. *Lancet* 355:253, 2000.
11. Lacoursière, et coll. : Long term comparison of Losartan and Enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetes with early nephropathy. *Kidney Int* 58:762, 2000.
12. Mc Alister, FA : The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension part two-therapy. *Can J Cardiol* 18(6):624, 2002.