

# ETUDE CLINIQUE DU MOIS

## Rôle néphroprotecteur des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) dans le diabète de type 2 : résultats des études IDNT et RENAAL

L. WEEKERS (1), J.-M. KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** La néphropathie associée au diabète de type 2 est une cause croissante d'insuffisance rénale et pose un problème sérieux de santé publique. Si le rôle néphroprotecteur du blocage du système rénine-angiotensine est bien démontré dans la néphropathie du diabète de type 1 (avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion), il restait à établir dans le diabète de type 2. C'est maintenant chose faite pour deux antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) grâce aux études IDNT (utilisant l'irbesartan) et RENAAL (utilisant le losartan). Ces deux études randomisées *versus* placebo (et *versus* amlodipine pour IDNT) ont montré une réduction significative du critère de jugement principal associant : mortalité, vitesse de progression de l'insuffisance rénale (estimée par le temps de doublement de la créatinine) et insuffisance rénale terminale chez des patients diabétiques de type 2, hypertendus et protéinuriques. La démonstration de cet effet néphroprotecteur des ARA qui va au-delà de leur action hypotensive font de ces molécules des outils importants dans le traitement de la néphropathie associée au diabète de type 2.

### NEPHROPROTECTION WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS (ARA) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: RESULTS OF IDNT AND RENAAL TRIALS

**SUMMARY :** Nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus is a rising cause of end-stage renal disease and is a major public health problem. If blocking of the renin-angiotensin system has a well established nephroprotective effect in type 1 diabetic nephropathy, this remained to be shown for type 2 diabetes. Two large outcome trials using angiotensin II receptor antagonists (ARA's) in proteinuric chronic renal impairment and hypertensive type 2 diabetic patients have now closed this gap : the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) and the Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. Both trials showed a significant reduction in the primary pre-specified end-point of death, or worsening of renal function (doubling of serum creatinine) or the development of end-stage renal disease. This effect goes beyond the reduction in blood pressure and makes of ARA's one of the important tools in the treatment of type 2 diabetic nephropathy.

**KEYWORDS :** Diabetic nephropathy - Type 2 Diabetes mellitus - Randomized Controlled Trial - Angiotensin II Receptors Antagonists

### INTRODUCTION

Dans nos pays industrialisés, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale due à une néphropathie diabétique (ND) compliquant l'évolution d'un diabète de type 2 est en constante augmentation. Ceci résulte en partie d'une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 lui-même. En 2000, le diabète de type 2 est d'ailleurs devenu la cause la plus fréquente de recours à une dialyse chronique en communauté française de Belgique (statistiques du Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique, communication personnelle). La physiopathologie de la ND a surtout été étudiée dans le diabète de type 1 (1). L'effet délétère de l'hyperglycémie et le rôle potentialisateur de l'angiotensine II ont été clairement définis. De concert, ils favorisent l'augmentation de la pression intraglomérulaire, la prolifération des cellules mésangiales et le dépôt de matrice extracellulaire qui conduisent à la glomérulosclérose diabétique et à ses corollaires cliniques : l'albuminurie et la détérioration progressive de la fonction rénale. L'étude DCCT a établi l'importance d'un bon contrôle glycémique

dans la prévention de la ND (et des autres complications microvasculaires) dans le diabète de type 1 (2). L'effet néphroprotecteur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), au-delà de leur effet sur la tension artérielle, a également été démontré dans le diabète de type 1 (3). En ce qui concerne le diabète de type 2, l'étude UKPDS a confirmé l'intérêt d'un bon équilibre glycémique dans la prévention des complications microvasculaires (4). Une étude connexe a montré l'importance du "bon" contrôle de la pression artérielle dans la prévention de la microangiopathie diabétique, mais n'a pas permis de démontrer une supériorité du captopril sur l'aténolol à ce point de vue (5). Dans le diabète de type 2, plusieurs études plaident néanmoins pour un rôle néphroprotecteur des IEC au stade précoce de la néphropathie (microalbuminurie (6) : excrétion urinaire d'albumine entre 30 et 300 mg/24 heures) (7, 8). L'intérêt de bloquer spécifiquement le système rénine-angiotensine pour prévenir la détérioration de la fonction rénale en cas de ND avérée (macroalbuminurie (6) : excrétion >300 mg albumine/24 heures, hypertension et créatinine > norme) compliquant un diabète de type 2 restait toujours à démontrer. Ce vide dans l'arsenal de la médecine factuelle est (partiellement) comblé par deux études de structures très similaires, récem-

(1) Résident Spécialiste, (2) Professeur de Clinique, Service de Néphrologie, CHU Sart-Tilman (Pr. G. Rorive).

(1) Service de Diabétologie, CHU Sart-Tilman (Pr. A. Scheen).

(2) Chef de service Médecine Interne-Gériatrie, CHU OA.

ment publiées dans le New England Journal of Medicine, utilisant chacune un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA) : IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) et RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) (9,10).

## DESCRIPTION DES ETUDES

### IDNT (9)

L'étude IDNT porte sur 1715 patients diabétiques de type 2, hypertendus (>135/85 mm Hg), atteints d'une ND avérée, attestée par la présence d'une protéinurie d'au moins 900 mg par 24 heures. Ces patients ont été randomisés en trois groupes recevant respectivement 75 à 300 mg d'irbesartan, 2,5 à 10 mg d'amlodipine ou un placebo en plus de leur traitement antihypertenseur habituel (dont on avait bien entendu exclu tout IEC, ARA ou anticalcique); l'objectif était l'obtention d'une pression artérielle inférieure à 135 mmHg de systolique (ou une réduction d'au moins 10 mmHg par rapport à la pression artérielle de départ si celle-ci était supérieure à 145 mmHg) et inférieure à 85 mmHg de diastolique. Le processus de randomisation a garanti une répartition équitable des covariables dans les trois groupes (à l'exception d'une légère prépondérance masculine dans le groupe placebo). Le patient "type" inclus dans l'étude est un homme de 59 ans, de race blanche (75 %) avec une pression artérielle avant inclusion de 160/85 mmHg, présentant un excès de poids (IMC à 31 kg/m<sup>2</sup>), traité par insuline (60 %) avec un équilibre glycémique global suboptimal (HbA<sub>1c</sub> 8,1 %), qui présente généralement une rétinopathie diabétique (2/3 des cas) et qui a souvent des antécédents de maladie cardiovasculaire (1/3 des cas). La durée minimale du suivi a été de 2 ans avec une moyenne de 2,6 ans. Le critère de jugement principal de cette étude est composé de trois "événements qualifiants" potentiels : le doublement de la créatinémie, la survenue d'une insuffisance rénale terminale ou le décès. Le critère de jugement secondaire est également composite et inclut les événements suivants :

d'origine cardio-vasculaire, infarctus non fatal, amputation au-dessus de la cheville, accident vasculaire cérébral constitué ou décompensation cardiaque justifiant une hospitalisation.

### RENAAL (10)

L'étude RENAAL porte quant à elle sur 1513 patients, suivis en moyenne pendant 3,4 ans, dont le degré d'atteinte rénale de départ est un peu moins sévère (protéinurie d'au moins 500 mg par 24 heures). Son architecture est légèrement différente puisque la comparaison ne porte que sur deux groupes : l'un sous losartan 50 à 100 mg et l'autre sous placebo. Ici aussi le traitement (ou placebo) est ajouté aux antihypertenseurs habituels (avec exclusion des IEC ou ARA, mais pas des anticalciques cette fois) avec pour objectif une pression artérielle inférieure à 140 mmHg pour la systolique et à 90 mm Hg pour la diastolique. Le profil du patient type est sensiblement le même que dans IDNT en termes d'âge (60 ans), de poids (IMC à 30 kg/m<sup>2</sup>) et de prévalence de la rétinopathie diabétique, mais il existe de légères différences dans la pression artérielle de départ (152/82 mmHg) qui est légèrement plus basse et dans l'équilibre glycémique global qui est un peu moins bon (HbA<sub>1c</sub> de 8,5 %). Le critère d'évaluation principal est identique à celui d'IDNT. Il existe plusieurs critères secondaires dont un est quasi identique à celui de l'étude IDNT (avec en plus les hospitalisations pour angor instable et les gestes de revascularisation périphérique). Les autres concernent la réduction de la protéinurie et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale.

## RÉSULTATS

Les résultats bruts de ces deux études sont résumés dans le tableau I. L'analyse statistique confirme, dans les deux cas, une supériorité de l'ARA par rapport au placebo (et à l'amlodipine dans IDNT) en ce qui concerne le critère d'évaluation principal combiné (fig. 1). L'analyse individuelle des critères d'évaluation indique la supériorité statistiquement significative du losartan sur le placebo pour l'allongement du

TABLEAU I. NOMBRE (ET TAUX EN %) BRUT D'ÉVÉNEMENTS DANS LES ÉTUDES IDNT ET RENAAL (VOIR TEXTE POUR DÉFINITION DU CRITÈRE COMPOSÉ SECONDAIRE).

Critères d'évaluation	IDNT			RENAAL	
	Irbesartan n=579	Amlodipine n=567	Placebo n=569	Losartan n=751	Placebo n=762
Critère composé principal (%)	189 (32,6)* ##	233 (41,1)	222 (39,0)	327 (43,5)*	359 (47,1)
- doublement de la créatinémie (%)	98 (16,9)** ###	144 (25,4)	135 (23,7)	162 (21,6)**	198 (26,0)
- insuffisance rénale terminale (%)	82 (14,2)	104 (18,3)	101 (17,8)	147 (19,6)**	194 (25,5)
- décès (toute cause) (%)	87 (15,0)	83 (14,6)	93 (16,3)	158 (21,0)	155 (20,3)
Critère composé secondaire (%)	138 (23,8)	128 (22,6)	144 (25,3)	247 (32,9)	268 (35,2)

\* p<0,05 vs. placebo, \*\* p<0,01 vs. placebo, ## p<0,01 vs. amlodipine, ### p<0,001 vs. amlodipine

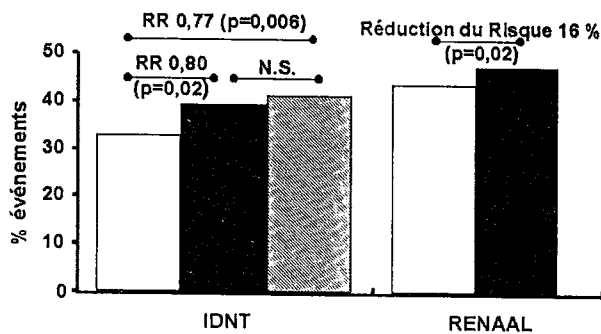


Fig. 1. Taux bruts des événements principaux dans les études IDNT et RENAAL. En blanc le groupe traité par un ARA, en noir par placebo et en gris par amlodipine (uniquement dans IDNT). RR : risque relatif.

temps avant doublement de la créatininémie et avant le recours aux techniques d'épuration extrarénales, mais pas pour la survie. Dans l'étude IDNT, l'irbésartan s'est avéré meilleur que le placebo ou que l'amlodipine uniquement pour le premier de ces critères (temps de doublement de la créatininémie). Ni l'étude RENAAL, ni IDNT n'ont pu établir un éventuel avantage de l'ARA sur le placebo (ou sur l'amlodipine) quant à la prévention de la morbidité-mortalité cardiovasculaire (critère combiné secondaire). Mais comme l'indiquent les auteurs, ces études n'avaient pas été conçues en première intention pour démontrer un tel effet. A retenir néanmoins, la diminution significative des hospitalisations pour décompensation cardiaque chez les patients traités par losartan dans l'étude RENAAL (une tendance similaire est observée dans l'étude IDNT, réduction de 23% des hospitalisations pour décompensation cardiaque sous irbesartan, mais les auteurs ne spécifient pas si elle est statistiquement significative)...

## DISCUSSION

La néphropathie diabétique compliquant un diabète sucré de type 2 est devenu un problème majeur de santé publique. Dans les deux formes de diabète, le risque de développer une protéinurie et puis (5 ans plus tard) une insuffisance rénale est identique (de 20 à 40 % après 25 ans de diabète).

Dans le diabète de type 2, cette atteinte se développe chez des patients plus âgés et souvent hypertendus au long cours. Rappelons que diverses formes d'atteinte rénale sont possibles chez le patient diabétique de type 2 (sténose d'artères rénales, pyélonéphrite, glomérulonéphrite...). Une glomérulosclérose se développe cependant fréquemment, associée à une rétinopathie, dans le contexte de la micro-angiopathie.

Les deux études randomisées, contrôlées et en double aveugle (IDNT et RENAAL) viennent de démontrer, de façon indiscutable, que les ARA ralentissent (avec un sursis d'environ 2 ans) la progression vers une insuffisance rénale terminale lorsqu'utilisés chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus présentant une néphropathie protéinurique avec insuffisance rénale. Si ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes dans le combat mené pour limiter la prise en charge en dialyse de ces patients, on peut regretter l'absence de comparaison avec les IEC, agents incontournables dans le traitement de la ND associée au diabète de type 1 (3) et ayant prouvé leur intérêt au stade précoce de la ND dans le diabète de type 2 (7). Par ailleurs, les IEC ont déjà démontré des propriétés cardioprotectrices importantes chez le diabétique de type 2 (8). Par contre, dans les études IDNT et RENAAL, ces effets cardio-vasculaires protecteurs ont été non significatifs par rapport aux groupes contrôles.

L'effet néphroprotecteur des ARA s'accompagne d'une réduction de protéinurie supérieure à celle liée à l'abaissement de la pression artérielle. Des effets autres que hémodynamiques systémiques en sont donc responsables et participent certainement au ralentissement de la dégradation fonctionnelle : effets sur l'accumulation de macrophages dans le rein, sur la production de TGF-β et des cytokines, sur la synthèse d'aldostérone, ... freinant ainsi la fibrose glomérulaire et interstitielle (11).

En ce qui concerne la pression artérielle, on peut regretter la cible tensionnelle relativement élevée visée dans ces deux études (140/90 mmHg dans RENAAL, 135/85 mmHg dans IDNT) alors qu'au stade de la protéinurie, un abaissement de la pression artérielle aux alentours de 125/75 mmHg est actuellement conseillé sur bases d'études préalables (12). Or, ce contrôle de la pression artérielle est fondamental en présence d'une insuffisance rénale protéinurique pour freiner son évolution péjorative.

## CONCLUSION

La prévention de la néphropathie du diabète de type 2 est devenue une priorité médicale. Si le blocage de l'action de l'angiotensine 2 peut freiner l'évolution de la néphropathie protéinurique comme illustré dans ces deux études chez le patient diabétique de type 2, c'est pourtant à un stade beaucoup plus précoce qu'il faut exercer le maximum d'efforts pour dépister les candidats sujets à développer cette pathologie. L'approche

doit être multidirectionnelle et comprendre un contrôle glycémique renforcé, le maintien d'une pression artérielle normale (but < 130/80 mmHg), la correction des désordres lipidiques, l'arrêt d'un éventuel tabagisme et la stimulation de l'activité physique.

Tous les partenaires de la santé sont concernés. Les ARA constituent une aide dans ce combat dont l'efficacité est maintenant parfaitement attestée ("niveau de preuve de rang A" dans le jargon de la médecine factuelle).

D'autres approches, notamment contre le stress oxydatif, sont actuellement à l'étude.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— La néphropathie diabétique: histoire naturelle et interventions thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1993, **48**, 645-658.
2. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group.— Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*, 1995, **47**, 1703-1720.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain R, et al.— The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1456-1462.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
5. 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**, 713-720.
6. Weekers L, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... la néphropathie diabétique. Première partie : micro- et macro-albuminurie. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 494-498.
7. Ravid M, Lang R, Rachmani, et al.— Long term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non insulin-dependant diabetes mellitus. A seven year follow up study. *Arch Intern Med*, 1996, **156**, 286-289.
8. 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 substudy. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
9. 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**, 851-860.
10. 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**, 861-869.
11. Taal MW, Brenner BM.— Renoprotective benefits of RAS inhibition : from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int*, 2000, **57**, 1803-1817
12. Burgess E.— Conservative treatment to slow deterioration of renal function : evidence-based recommendations. *Kidney Int*, 1999, Suppl **70**, S17-S25.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Weekers, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman (B35), 4000 Liège.