



T. HANNEDOUCHE, D. BAZIN, M. BRUCKER
Service de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires,
STRASBOURG.

Antagonistes du système rénine-angiotensine et néphroprotection : fiction ou réalité ?

Les données de la méta-analyse de Casas *et al.* confirment plutôt qu'elles ne l'infirmement le concept de néprotection par les bloqueurs du système rénine-angiotensine. En revanche, cette méta-analyse illustre une notion classique dans le domaine de la prévention cardiovasculaire et rénale, à savoir que le bénéfice d'une intervention est proportionnel au risque initial. Les patients les plus graves sont ceux qui tirent le plus de bénéfices des interventions et vice versa.

Cette méta-analyse renforce le rôle de la baisse tensionnelle dans la néphroprotection et démontre que le bénéfice du bloqueur du système rénine-angiotensine est particulièrement évident lorsque la pression artérielle a été abaissée en dessous des cibles recommandées.

Enfin, les résultats globaux sont fortement influencés par les résultats négatifs d'une seule étude, l'étude ALLHAT, qui par ses effets importants "écrase" les effets bénéfiques des autres études réalisées spécifiquement dans des populations rénales.

Le nombre élevé d'événements rénaux dans ALLHAT est directement lié à l'importance des effets, car la plupart des patients avaient un risque rénal individuel faible, situation dans laquelle le bénéfice des IEC additionnel à la seule baisse tensionnelle est plus difficile à mettre en évidence. De plus, les posologies d'IEC et la baisse tensionnelle non optimales ne sont pas conformes aux standards et recommandations actuels.

En 2004, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié ses recommandations sur le traitement de la progression de l'insuffisance rénale chronique et propose le recours privilégié aux médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) chez tous les patients avec une atteinte rénale caractérisée et ayant une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg et/ou une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures [1]. L'argumentaire sous-tendant ces recommandations est détaillé dans le rapport de l'HAS [1] et résumé ailleurs [2] et ne sera donc pas repris ici.

Ces recommandations de l'HAS, qui rejoignent celles d'autres Sociétés savantes (JNC7, NK/DOQI, BHS, ESH) [3-6], reposent sur l'analyse soignée d'articles publiés dans la littérature et plusieurs méta-analyses, notamment celle publiée par Jafar en 2001 et 2003 regroupant les données individuelles de 11 études chez des patients atteints de néphropathies non diabétiques [7, 8]. Ces données ont été confortées par 3 grandes études d'intervention au cours de la néphropathie diabétique avérée (une étude dans le diabète de type 1 et deux études dans le diabète de type 2 : RENAAL et IDNT) [9-11].

■ UNE APPARENTE REMISE EN CAUSE

En 2005, Casas *et al.* publiaient dans le *Lancet* une méta-analyse semblant remettre en question cette notion maintenant bien admise que les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont néphroprotecteurs [12]. Il s'agit d'une méta-analyse portant sur les valeurs globales (moyennes) des publications et non pas sur les données individuelles des patients (à la différence de la méta-analyse de Jafar). Cette méta-analyse regroupe 127 études totalisant 73 514 patients suivis pendant une moyenne de 4,2 ans. 150 comparaisons IEC ou ARA 2 contre placebo ou un autre antihypertenseur ont été répertoriées dont 99 réalisées chez les seuls diabétiques.

D'emblée, il faut noter la forte hétérogénéité de ces études en termes démographiques (patients ayant été identifiés comme atteints d'une maladie rénale chronique progressive ou simplement patients hypertendus sans atteinte rénale

connue). De même, les critères de jugement sont très variables, incluant le plus souvent les seules variations de la protéinurie ou de la microalbuminurie, critères jugés comme seuls pertinents par les auteurs.

Seulement 13 études totalisant 37 809 patients comparent l'efficacité des bloqueurs du système rénine-angiotensine vs d'autres antihypertenseurs sur le critère pourtant déterminant "insuffisance rénale terminale" et 11 études sur le critère "doublement de la créatinine plasmatique" (un critère intermédiaire définissant une réduction de moitié du débit de filtration glomérulaire). Le critère combiné "insuffisance rénale terminale + doublement de la créatinine plasmatique", le plus utilisé dans la littérature néphrologique, n'a pas été analysé par Casas.

L'examen attentif de la publication de Casas met en évidence que pour ces 13 études les bloqueurs du système rénine-angiotensine comparés aux autres interventions actives (c'est-à-dire différentes d'un simple placebo) réduisent de 13 % le risque d'insuffisance rénale terminale (odds ratio 0,87 ; intervalle de confiance 0,75 à 0,99).

En revanche, lorsque ces mêmes études (11 en fait) sont analysées sur le critère doublement de créatinine plasmatique, la baisse du risque relatif de -29 % est marginalement non significative (odds ratio 0,71 ; intervalle de confiance 0,49 à 1,04).

Concernant le critère "insuffisance rénale terminale" (IRT), les résultats diffèrent selon la taille des études. L'analyse comparant les 9 études incluant moins de 500 patients retrouve une réduction de 32 % du risque relatif d'IRT (odds ratio 0,68 ; intervalle de confiance 0,48 à 0,96), alors que pour les études incluant plus de 500 patients, le risque relatif d'IRT est diminué de 24 % (odds ratio 0,76 ; intervalle de confiance 0,61 à 0,95).

Lorsque l'on inclut dans l'analyse l'étude ALLHAT, l'effet d'un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion par rapport aux autres traitements actifs n'est plus significativement efficace pour réduire le risque d'insuffisance rénale terminale (odds ratio 1,05 ; intervalle de confiance 0,86 à 1,29). Bien que le poids individuel de chaque étude incluse dans la méta-analyse ne soit pas indiqué, les résultats de celle-ci sont fortement "tirés" par ceux de ALLHAT dont les 33 000 patients représentent à eux seuls plus de 95 % des effectifs et 50 % des événements.

Sur le critère baisse de l'albuminurie, l'ensemble des 44 études sur 5 266 patients, excluant donc ALLHAT (cf. infra), retrouve

une réduction significative de l'albuminurie, réduction plus marquée chez les patients non diabétiques que chez les patients diabétiques. Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter car sont mélangées des populations de patients ayant une microalbuminurie de quelques dizaines de mg/j et d'autres ayant des protéinuries massives de plusieurs grammes par jour.

La méta-analyse de Casas suggère que le bénéfice des BSRA sur la réduction du risque d'IRT est largement dépendant de la différence de baisse tensionnelle entre les BSRA et les traitements comparateurs. Ainsi, pour une différence de -6,9 mmHg de pression artérielle systolique, les IEC réduisent le risque d'IRT de -26 % (odds ratio 0,74 ; intervalle de confiance 0,59 à 0,92) alors que pour une différence de 1,6 mmHg, le risque relatif n'est plus que de 23 %, et lorsqu'il n'y a pas de différence de pression artérielle, l'effet sur la réduction du risque d'IRT n'est plus significatif (odds ratio 0,90 ; intervalle de confiance 0,72 à 1,12).

Les auteurs en tirent l'argument que la baisse tensionnelle est un déterminant majeur de la néphroprotection, un fait universellement admis, mais que les BSRA tirent leur avantage du fait qu'ils réduisent davantage la pression artérielle.

Ces conclusions sont cependant obscurcies par l'analyse en tertile plutôt que de considérer la pression artérielle comme une variable continue. Les méta-analyses précédentes [7, 8] n'avaient pas retrouvé cette notion de néphroprotection pression-dépendante des BSRA, et cela traduit probablement l'utilisation des données moyennées dans la méta-analyse de Casas qui masquent les variations de pression entre patients d'un même essai. Par exemple, les plus grandes études au cours de la néphropathie diabétique (RENAAL, IDNT) ont démontré le bénéfice rénal des ARA2 par rapport au traitement antihypertenseur conventionnel à baisse tensionnelle strictement équivalente [10, 11].

Ces données confirment donc plutôt qu'elles ne l'infirmement le concept de néphroprotection par les bloqueurs du système rénine-angiotensine. Par contre, cette méta-analyse illustre bien une notion classique dans le domaine de la prévention cardiovasculaire et rénale, à savoir que le bénéfice d'une intervention est proportionnel au risque initial. Les patients les plus graves sont ceux qui tirent le plus de bénéfices des interventions et vice versa.

Enfin, cette méta-analyse renforce le rôle de la baisse tensionnelle dans la néphroprotection et démontre que le béné-

fice du bloqueur du système rénine-angiotensine est particulièrement évident lorsque la pression artérielle a été abaissée en dessous des cibles recommandées.

■ COMMENT EXPLIQUER LES RESULTATS DE CETTE META-ANALYSE

Les résultats globaux de cette méta-analyse sont fortement influencés par les résultats négatifs d'une seule étude, l'étude ALLHAT, qui par ses effectifs importants "écrase" les effets bénéfiques des autres études réalisées spécifiquement dans des populations rénales. Il est donc nécessaire de revenir sur l'étude ALLHAT, une étude réalisée chez 33 357 patients suivis en moyenne 6 ans, et qui cherchait à comparer dans une population d'hypertendus à haut risque l'efficacité comparée de la chlortalidone, du lisinopril et de l'amlodipine, comme chef de file représentant respectivement les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les dihydropyridines [13].

Les caractéristiques démographiques de la population incluse correspondent aux critères spécifiés : il s'agissait d'une population d'âge moyen 64 ans, 43 % de Noirs, 48 % de femmes, plus de 50 % d'obèses avec un index de masse corporelle moyen de $30,3 \pm 6,5$ kg/m², 45 % de diabétiques et 27 % de fumeurs. Presque la moitié (43 % des patients) étaient en situation dite de prévention secondaire avec des antécédents cardiovasculaires avérés (infarctus du myocarde, AVC, etc.).

Les critères d'exclusion dans ALLHAT sont également importants à rappeler. Les patients ayant une insuffisance rénale définie par une créatinine plasmatique supérieure à 177 µmol/L et, enfin et surtout, tous les patients ayant une indication spécifique aux IEC, en particulier les patients insuffisants cardiaques ou ayant une néphropathie progressive.

Par contre, la protéinurie n'a jamais été recherchée chez aucun des patients dans ALLHAT, ni à l'inclusion, ni par la suite au cours des 6 années de suivi. Ironiquement, le NIH, le promoteur de ALLHAT, recommande la recherche de la protéinurie chez tous les patients hypertendus avant l'institution du traitement antihypertenseur, puis au cours du suivi, ainsi que chez tous les diabétiques (45 % des patients inclus dans ALLHAT) au moment du diagnostic, puis une fois par an.

Malgré l'exclusion des patients ayant une insuffisance rénale, le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la for-

mule du MDRD se répartissait dans cette grande cohorte de la façon suivante [14] :

- 24,3 % des patients avaient un DFG estimé supérieur à 90 mL/min.1,73 m²,
- 54,3 % avaient un DFG estimé entre 60 et 90 mL/min.1,73 m² et
- 16,9 % avaient un DFG estimé inférieur à 60 mL/min.1,73 m².

L'analyse du taux d'événements à 6 ans indique de grandes disparités entre les patients selon leur fonction rénale initiale et leur statut diabétique ou non [15]. Ainsi, le risque d'insuffisance rénale terminale sur la période d'observation de 6 ans passe de 0,4 % chez les individus ayant initialement un DFG estimé supérieur à 90 mL/min.1,73 m² contre 6 % chez les individus ayant initialement un DFG estimé inférieur à 60 mL/min.1,73 m².

Chez les sujets diabétiques avec un DFG estimé initial supérieur à 90 mL/min.1,73 m², le risque de 0,5 % n'est pas sensiblement différent de celui des individus non diabétiques, mais en revanche augmente de façon considérable si le DFG initial est inférieur à 60 mL/min.1,73 m² avec une incidence d'insuffisance rénale terminale de 10,8 % à 6 ans.

L'étude ALLHAT illustre également l'importance du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques ou non ayant initialement un DFG estimé inférieur à 60, puisque ce risque est pratiquement multiplié par 1,5 par rapport aux patients ayant un DFG initial supérieur à 90 mL/min.1,73 m². Ces données confirment globalement que l'insuffisance rénale chronique, même modérée (stade 3 de la classification), est associée à un excès de morbidité cardiovasculaire.

Elles illustrent également que chez un individu indemne d'atteinte rénale, l'hypertension artérielle dans une population à forte proportion d'obésité et de diabète est associée à un risque cardiovasculaire beaucoup plus important que le risque rénal (26,5 % contre 0,4 %). Ce déséquilibre entre les événements compétitifs cardiovasculaires et rénaux contribue à diluer le risque rénal.

Lorsque l'on analyse l'effet respectif des 3 classes d'antihypertenseurs sur le risque rénal dans l'étude ALLHAT, il s'avère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes de traitement, c'est-à-dire, que notamment, le groupe lisinopril ne réduit pas significativement le risque rénal par comparaison à l'amlodipine ou à la chlortalidone. Ces résultats décevants doivent être cependant pondérés par deux observations importantes :

- Tout d'abord, la baisse de pression artérielle n'a pas été la même dans les 3 groupes, et en particulier, la chlortalidone a été plus efficace sur la baisse de pression artérielle systolique avec une différence d'environ 2 mmHg tout au long de l'étude. Il en est de même pour l'amlodipine par rapport au lisinopril. Pour mineures qu'elles apparaissent, les différences de pression artérielle sont cependant hautement significatives, et sur des moyennes chez plus de 30 000 patients, cela correspond à des écarts individuels de pression artérielle parfois très importants.

Il faut signaler également que le schéma d'addition des anti-hypertenseurs préconisé dans ALLHAT, c'est-à-dire un bêta-bloqueur en seconde ligne, favorisait le groupe diurétique et éventuellement dihydropyridine alors que la synergie anti-hypertensive IEC + bêta-bloqueur n'est pas vraiment établie.

De même, ALLHAT s'est peu intéressé aux recommandations diététiques, et l'apport sodé, en particulier, n'a été ni évalué, ni proposé comme mesure complémentaire pour favoriser l'effet du traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- La répartition des posologies de chacune des classes de médicaments à la fin de la 5^e année d'étude dans ALLHAT a été finalement dévoilée [15]. Il s'avère ainsi que 38,5 % des individus initialement alloués au groupe lisinopril ne recevaient plus ce médicament en fin d'étude et que seulement 37,1 % d'entre eux recevaient le lisinopril à la dose maximale de 40 mg/jour, dose considérée comme optimale pour obtenir le plein effet antiprotéinurique et néphroprotecteur.

L'analyse ALLHAT ayant été effectuée en intention de traiter, il serait intéressant de disposer d'analyses per-protocoles réalisées chez les patients ayant été traités uniquement par le lisinopril à la dose optimale pendant toute la durée de l'étude, cela ne représentant que 37 % du groupe initialement alloué au lisinopril.

Enfin, même si la protéinurie n'a pas été mesurée dans cette cohorte de patients, on peut présumer que celle-ci était peu abondante compte tenu du faible risque rénal observé chez la plupart des patients. Cela pourrait atténuer le bénéfice attendu des IEC, mieux démontré lorsque la protéinurie dépasse 0,5 g/24 heures. Dans leur publication, Rahman *et al.* reconnaissent que le sous-groupe de patients avec une atteinte rénale concernait essentiellement des patients avec une néphropathie ischémique, une forme d'atteinte rénale au cours de laquelle le bénéfice néphroprotecteur des IEC n'est ni attendu ni démontré [14].

- ▶ Les conclusions de la méta-analyse de Casas *et al.* sont donc en contradiction avec leurs propres données et confirment plutôt qu'elles n'infirment le bénéfice des antagonistes du système rénine-angiotensine sur la néphroprotection.
- ▶ Plus globalement, cette publication illustre les méfaits potentiels d'une méta-analyse mal conduite : le mélange d'études chez des patients sélectionnés à haut risque de progression rénale avec une méga-étude chez des patients à faible risque rénal qui contribue à diluer le bénéfice des interventions spécifiques et à renforcer l'effet apparent du seul dénominateur commun à toutes ces études, l'effet tensionnel.
- ▶ Cette méta-analyse est inutile et dangereuse, car elle risque de favoriser la sous-utilisation des antagonistes du système rénine-angiotensine chez des patients ayant des indications bien validées. Les recommandations concernant la néphroprotection par les antagonistes du système rénine-angiotensine passeront le test du temps.
- ▶ Ce débat reste enfin assez académique dans la mesure où la plupart des patients avec une atteinte rénale nécessitent une association de 2 ou 3 antihypertenseurs pour atteindre les cibles tensionnelles recommandées.

II CONCLUSION

Le nombre élevé d'événements rénaux dans ALLHAT est directement lié à l'importance des effectifs, car la plupart des patients avaient un risque rénal individuel faible, situation dans laquelle le bénéfice additionnel des IEC à la seule baisse tensionnelle est plus difficile à mettre en évidence. De plus, les conditions d'optimisation des posologies d'IEC et de baisse tensionnelle (non optimales) sont peu conformes aux standards et recommandations actuels.

Dans l'éditorial accompagnant la publication des données rénales d'ALLHAT, Andrew Levey après une analyse méticuleuse des résultats conclut que ALLHAT ne doit pas être utilisée comme une étude rénale en raison des nombreux arguments énoncés plus haut [16]. Les auteurs d'ALLHAT stipulent d'ailleurs eux-mêmes que leurs résultats ne réfutent pas les recommandations privilégiant les BSRA chez les patients avec une néphropathie protéinurique ou diabétique [14, 15]. ■

Bibliographie

1. ANAES. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2004.
2. HANNEDOUCHE T, KRUMMEL T, PARVEZ-BRAUN L. Néphroprotection : Comment réduire la progression de l'insuffisance rénale chronique ? *Nephrol Ther*, 2005 ; 1 : 135-44.

3. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003 ; 289 : 2560-72.
4. WILLIAMS B, POULTER NR, BROWN MJ *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*, 2004 ; 328 : 634-40.
5. CIFKOVA R, ERDINE S, FAGARD R *et al.* Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 1779-86.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; 43 : S1-290.
7. 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.
8. JAFAR TH, STARK PC, SCHMID CH *et al.* 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.
9. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 1456-62.
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 : 861-9.
11. 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.
12. CASAS JP, CHUA W, LOUKOGEORGAKIS S *et al.* Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2005 ; 366 : 2026-33.
13. RAHMAN M, PRESSEL S, DAVIS BR *et al.* Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. A report from the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 936-46.
14. RAHMAN M, PRESSEL S, DAVIS BR *et al.* Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2006 ; 144 : 172-80.
15. HOLLENBERG NK. ALLHAT – Omission of drug dose information. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 368-9 (letter).
16. LEVEY AS. Which antihypertensive agents in chronic kidney disease? *Ann Intern Med*, 2006 ; 144 : 213-5.