

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 9 Juillet 2015 à Poitiers
par **Dolorès Lacoste**

Titre

Efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention
des complications du diabète :
méta-analyse des essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Professeur Marie Christine PERAULT POCHAT
Professeur Richard MARECHAUD
Docteur Théodora ANGOULVANT
Docteur Rémy BOUSSAGEON

Directeur de thèse : Docteur Rémy BOUSSAGEON (Maître de conférence associé)

Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
traumatologique
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
neurochirurgie
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine
nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
jusqu'en 08/2017)
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en
08/2016)**
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et
traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie
pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et
transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies
métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique
médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-
vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie
moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie

41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-
entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine
nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail (08/2016)
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale tropicales (ex-émérite)
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié moléculaire
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites Hospitaliers

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques moléculaire
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. . TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Je remercie l'ensemble des membres du jury de m'avoir fait l'honneur de leur présence.

Merci au Docteur Rémy Boussageon de m'avoir guidé et conseillé tout au long de ce travail ainsi que de ses encouragements.

Merci au Docteur Salim Yusuf d'avoir transmis les résultats des sous-groupes de populations diabétiques de l'étude TRANSCEND.

Merci au Docteur Hiddo Lambers Heerspink et le Professeur Hans-Henrik Parving de nous avoir transmis les résultats des pressions artérielles finales de leurs études, IRMA et RENAAL.

A mes maîtres de stage de médecine générale qui m'ont inspiré et encouragé durant ma formation, Docteur Alain Quais, Docteur Florence Roquejoffre et le Docteur Yannick Fleurant.

A ma famille, merci de votre soutien et de votre patience pendant mes longues études.

A mes amies, Anne-Sophie et Caroline avec qui j'ai partagé les hauts et les bas de nos années fac.

Sommaire

Introduction	1
Méthode.....	3
Critères d'inclusion.....	3
Critères d'exclusion.....	3
Méthode de recherche	3
Sélection des études.....	4
Evaluation de la qualité méthodologique	4
Extraction des données	4
Analyse des données.....	4
Objectif principal	4
Objectifs secondaires.....	4
Résultats	5
Sélection des études.....	5
Mortalité totale	9
Mortalité de cause cardiovasculaire et les évènements cardiovasculaires majeurs	10
Analyse de sensibilité	12
Revascularisations artérielles périphériques	12
Néphropathies.....	13
Rétinopathies	14
Effets indésirables.....	15
Discussion	16
Efficacité et sécurité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des complications cardiovasculaires du patient diabétique.....	16
Revascularisations artérielles et pathologies artérielles périphériques	17
Efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des néphropathies	18
Efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des rétinopathies diabétiques.....	19
Sécurité des ARAII.....	19
Limites de la méta-analyse	19
Conclusion	22
BIBLIOGRAPHIE	23
Liste des abréviations.....	26
SERMENT	27
Résumé.....	28

Introduction

La prévalence du diabète en France en 2012 est de 4,6% soit trois millions de personnes [1]. Elle continue de croître avec un taux de croissance annuel moyen de 2,5% entre 2010 et 2012, bien que ce taux de croissance tende à se ralentir, car il était de 4,7% de 2006 à 2009.

En 2006, le diabète était mentionné comme cause initiale de décès dans 2,2% des cas, soit 11498 décès. Dans 6,1% des cas, il était inscrit parmi des causes de décès multiples, soit dans 32156 certificats de décès [2].

Le taux brut de mortalité lié au diabète est de 51 décès pour 100000 habitants en 2006 [3].

L'âge moyen des décès liés au diabète est de 78 ans.

Entre 2001 et 2006, le taux de mortalité générale lié au diabète augmente respectivement de 5,5% à 6,1%.

Sur une cohorte de patients diabétiques suivis de 2001 à 2006 [4], les causes de décès, selon le relevé des certificats de décès, sont les maladies circulatoires 60%, le diabète 34%, tumeur 32%, insuffisance rénale 8%. Ce taux est probablement sous-estimé lié à des biais de déclaration dans les certificats de décès.

Il existe également une surmortalité chez les patients diabétiques comparativement aux patients non diabétiques.

La fréquence des complications du diabète en France augmente légèrement selon l'enquête épidémiologique ENTRED 2007-2010 [1]. Ces complications sont des antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde 16,7%, revascularisation coronarienne 13,9%, traitement ophtalmique laser 16,6%, rétinopathie diabétique 7,9%, mal perforant plantaire 9,9%, insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60mL/min/1,73m² 19%, dialyse ou greffe rénale 0,3%. Les causes majeures de décès chez les patients diabétiques sont les décès de cause cardiovasculaires, d'où la nécessité de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires.

La prescription de traitements préventifs des maladies cardio-vasculaires et rénales est plus fréquente. 75% des patients diabétiques de type 2 ont un traitement antihypertenseur dont 32% de diurétiques thiazidiques, 28% d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et 32% d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). La progression de la prescription des traitements antihypertenseurs est de + 18 points pour les ARAII, - 1 point pour les IEC, + 12 points pour les thiazidiques. Est-ce que cette recrudescence de la prescription des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine est soutenue par des preuves cliniques fortes selon le principe de l'EBM (Evidence Based Medicine) ?

Les recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle de la société française de l'hypertension artérielle (SFHTA)[5] ainsi que ceux de l'European Society of Hypertension (ESH) [6] conseillent indifféremment un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine chez le patient diabétique hypertendu ou avec une micro albuminurie ou une protéinurie.

Le NICE guidance [7] quant à lui, recommande un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en première intention. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine en deuxième intention en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Dans les essais cliniques où ils sont évalués, les ARAII ne diminuent pas la mortalité globale ni la mortalité de cause cardiovasculaire [8, 9, 10,11]. Il en est de même lorsqu'ils sont comparés aux IEC [12,13], avec une supériorité des IEC [12, 14, 15]. Par ailleurs, l'étude ROADMAP publiée en 2011[16], comparant l'olmesartan à un placebo, chez des patients diabétiques, a montré un taux de mortalité cardiovasculaire plus élevé dans le groupe traité par olmesartan (respectivement 15 vs 3 ; [HR= 4,94 (1,43 ; 17,06)] p=0,01). Dans l'étude ORIENT [8], il y a une tendance à une augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire dans le groupe traité par olmesartan, bien qu'elle soit à la limite de la significativité [10 vs 3 ; HR= 3,38 (0,93 ; 12,29)].

Il convient de vérifier les résultats observés dans ROADMAP car ces résultats peuvent être liés au hasard. Dans la même logique que la démarche de Sripal Bangalore [10] pour réfuter l'hypothèse d'une augmentation de l'infarctus du myocarde chez des patients traités par Valsartan, dans l'étude VALUE [17], nous proposons d'évaluer l'efficacité et la sécurité des ARAII chez les patients diabétiques.

Méthode

Critères d'inclusion

Type de population

Les études sélectionnées incluent des patients sans limite d'âge de deux ans et plus avec un diagnostic d'intolérance au glucose, de diabète de type 1 et de diabète de type 2 à l'inclusion.

Type d'intervention

Seulement les études centrées sur la comparaison d'une monothérapie par un ARAII à un placebo.

Types d'évènements

Les critères évalués sont la mortalité toutes causes, les décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation périphérique, insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine, nouveaux cas de microalbuminurie, et les rétinopathies.

Types d'études

Seuls les essais cliniques contrôlés randomisés sont inclus. Ils sont recherchés sans limitation de date. Seules les études en français et en anglais sont sélectionnées. Elles devaient comprendre au moins 100 patients par groupe et une durée de suivi d'au moins un an pour limiter les risques de biais associés aux essais cliniques de petite taille [18].

Critères d'exclusion

Les études ne répondant pas aux critères d'inclusion sont exclues.

Les autres critères d'exclusion sont les études non randomisées, comparant les ARAII avec un autre traitement actif, les associations ARAII avec un autre traitement antihypertenseur, les études rétrospectives et observationnelles, celles dont l'objectif ne répond pas à celui de la méta-analyse et les études post-hoc.

Méthode de recherche

Une revue de la littérature a été réalisée dans les bases de données médicales de Pubmed et de « Cochrane Central Register of Controlled Trials ».

Les mots-clés suivant ont été utilisés dans les deux bases de données:

(Angiotensin Receptor Blocker OR Losartan OR Candesartan OR Valsartan OR Telmisartan OR Eprosartan OR Olmesartan OR Irbesartan) AND (Type 2 diabetes OR Type 1 Diabetes OR Impaired Glucose Tolerance) AND (cardiovascular disease OR Nephropathy OR Retinopathy OR mortality).

Les recherches ont été limitées aux essais cliniques randomisés (trials) réalisés sur l'homme.

Des méta-analyses existantes ont été consultées à la recherche de références qui n'ont éventuellement pas été retrouvées lors de la recherche par mots clés.

Certains essais cliniques randomisés, comparant un antagoniste du récepteur de l'angiotensine à un placebo, incluant un grand nombre de patients, ont été consultés à la recherche résultats sur les sous-groupes de patients diabétiques. Lorsque que le sous-groupe de patients

diabétiques était suffisant dans chaque bras, une demande des résultats concernant ces sous-groupes était faite auprès des auteurs.

Les données brutes concernant les critères suivants ont été relevés : mortalité toutes causes, mortalité de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, revascularisation artérielle, doublement de la créatinine plasmatique, insuffisance rénale terminale, microalbuminurie, progression ou régression de rétinopathie.

Sélection des études

Elle est faite indépendamment par deux lecteurs.

Evaluation de la qualité méthodologique

Les articles sont inclus après une évaluation méthodologique avec un instrument d'évaluation standardisée des risques de biais (Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias).

Extraction des données

Elle est réalisée par deux lecteurs. Les désaccords sont résolus par consensus. Pour chaque étude, les données suivantes sont extraites : 1) caractéristiques des études (année, comparateurs, nombres de patients inclus par bras contrôle). 2) caractéristiques des participants (âge, populations analysée) 3) type d'intervention (traitement et durée) 4) les événements définis précédemment.

Analyse des données

A partir du logiciel de revue systématique de la littérature, RevMan, version 5.3, the Cochrane Collaboration 2014. L'analyse a été effectuée en intention de traiter et a inclus tous les patients, dont les sortis d'étude après randomisation pour limiter les biais. Pour les résultats binaires de chaque essai, les risques relatifs (RR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés à partir du nombre de patients présentant au moins un événement dans chaque groupe en utilisant un mode « effets fixes ». La méta-analyse a été effectuée par la méthode statistique de Mantel-Haenszel. La significativité statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05. L'hétérogénéité des résultats des différents événements analysés a été évaluée par un test de Chi2. Analyse de sensibilité : étant donné que ROADMAP et ORIENT utilisent l'olmesartan, nous effectuerons une analyse sans les études incluant l'olmesartan.

Objectif principal

Rechercher une diminution de la mortalité toutes causes.

Objectifs secondaires

Rechercher une diminution de la mortalité de cause cardiovasculaire, des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation artérielle périphérique).

Evaluer l'efficacité des ARAII sur les néphropathies dont la régression des micro- et macroalbuminuries et l'incidence des insuffisances rénales terminales.

Evaluer l'efficacité sur l'incidence, la régression et la progression des rétinopathies.

Résultats

Sélection des études

La recherche par mots-clés a permis de retrouver 784 articles dont 413 sur PubMed et 371 sur Cochrane CENTRAL (figure 1). 686 articles sont éliminés sur le titre car ne répondaient pas aux critères d'inclusion ni aux objectifs de la méta-analyse. Puis une deuxième sélection est faite après lecture de l'abstract lorsque le titre était susceptible de répondre aux objectifs. 62 articles sont éliminés après lecture de l'abstract. Après avoir éliminé les doublons, 19 articles sont retenus pour une lecture complète de l'article. Parmi ces derniers, un article répondant aux critères d'inclusion est éliminé car les résultats ne sont pas renseignés : INNOVATION study [19]. Un article est éliminé, bien que les objectifs répondent à ceux de la méta-analyse car le nombre de patients par bras comparatif est inférieur à 100, RASS study [20]. Et enfin, huit autres articles sont éliminés car les résultats sur les sous-groupes de patients diabétiques n'ont pas été fournis après demande aux auteurs. Au total, 9 articles sont inclus pour la méta-analyse, dont 8 répondent aux critères d'inclusions et un pour lequel les résultats sur le sous-groupe de patients diabétiques ont été fournis par l'auteur.

Parmi les 9 méta-analyses lues, dont les références ont été screenées à la recherche d'articles qui n'ont pas été retrouvés par la recherche par mots-clés, seul ProFESS [21] n'a pas été retrouvé mais l'étude ne concerne pas des patients diabétiques, et les résultats sur les sous-groupes de patients diabétiques n'ont pas été remis par les auteurs.

Au total notre méta-analyse comprend 12341 patients dans le groupe ARAII dont 6048 diabétiques de type 2, 1662 diabétiques de type 1, 4631 intolérants au glucose. Il inclut 12383 patients dans le groupe placebo dont 6044 diabétiques de type 2, 1664 diabétiques de type 1 et 4675 intolérants au glucose.

Figure 1 : Flow-chart des essais cliniques sélectionnés pour la méta-analyse

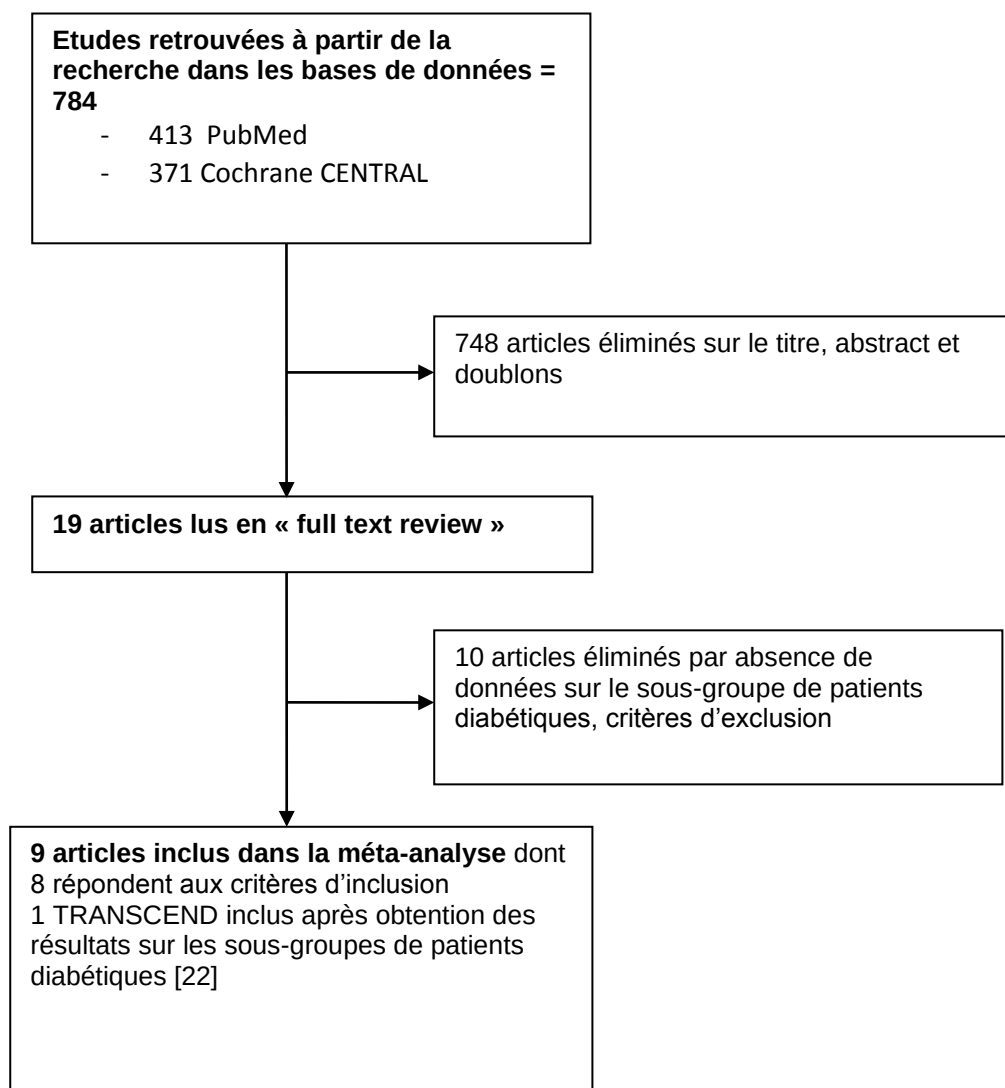


Tableau1 : Caractéristiques des essais cliniques inclus dans la méta-analyse

Sources	Année de publication	Type de diabète	Objectif principal	Nombre de patients par bras		Traitement actif	Age moyen	Durée moyenne de suivi	PA à l'inclusion (PAS/PAD) mmHg		PA à la fin du suivi	
				Traitement	Placebo				Traitement	Placebo	Traitement	Placebo
DIRECT-prevent1[23]	2008	Type 1	Réduction incidence de rétinopathie	711	710	Candesartan 32mg	29,75 ans	4,7 ans	116(9,5)/72(6,9)	116(9,6)/72(6,3)	NR	NR
DIRECT-protect1[23]	2008	Type 1	Progression de rétinopathie	951	954	Candesartan 32mg	31,7 ans	4,7 ans	117(9,6)/74(6,5)	117(9,8)/73(6,9)	NR	NR
DIRECT-protect 2 [24]	2008	Type 2	Progression de rétinopathie	951	954	Candesartan 32mg	56,9 ans	4,7ans	Normotendus : 123(8,7)/75(6,4) Hypertendus : 139(12,7)/79(6,9)	Normotendus : 123(9,0)/76(6,5) Hypertendus : 139(12,0)/80(7,1)	NR	NR
IDNT[25]	2001	Type 2	Ralentir la progression de néphropathies diabétique	579	569	Irbesartan	58,8 ans	936,5 jours	160(+/-20)/87(+/-11)	158(+/-20)/87(+/-11)	140/77	144/80
IRMA2 [26]	2001	Type 2	Effet rénoprotecteur chez hypertendus, diabétiques et avec microalbuminurie	Irbe150=195 Irbe300=194	201	Irbesartan 150mg et 300mg	58,35 ans	2 ans	153(+/-14)/90(+/-9)	153(+/-15)/90(+/-9)	Irbe 150 : 143.46 (18.15)/PAD NR Irbe300: 140.92 (14.27)	143.45 (15.70)/ PAD NR
NAVIGATOR [27]	2010	Intolérance au glucose	réduction risques de diabète et évènements CV	4631	4675	Valsartan 160mg	63,5 ans	5 ans	139,4±17,8/82,5 ±10,4	139,9±17,1/82,6±10,1	NR	NR
ORIENT [8]	2011	Type 2	Effet protecteur rénal et CV	282	284	Olmesartan 40mg	59,15 ans	3,2 ans	141,7±17,0/77,8 ±10,4	140,8±18,0/77,2±10,6	136,6/73,6	NR
RENAAL [28]	2001	Type 2	Efficacité sur prévention de néphropathies	751	762	Losartan 50-100mg	60 ans	3,4 ans	152±19/82±10	153±20/82±11	139.84 (18.53)/74.70 (9.80)	144.03 (18.17)/76.21 (9.94)
RoadMap [16]	2011	Type 2	Prévention de microalbuminurie	2232	2215	Olmesartan 40mg	57,7 ans	3,2 ans	131(+/-16)/81(+/-10)	136(+/-15)/ 80(+/-9)	125,7/74,3	128,7/76,2
TRANSCEND sous-groupe de diabétiques [22]	2008	Tous types de diabète	Réductions évènements CV majeurs chez patients intolérants aux IEC	1059	1059	Telmisartan 80mg	66,9 ans	56 mois	NR	NR	NR	NR

Tableau 2 : Evaluation des risques de biais des essais cliniques inclus pour évaluer l'efficacité des ARAII. Selon les critères méthodologiques de la « Cochrane's collaboration tool for assessing risk of bias »

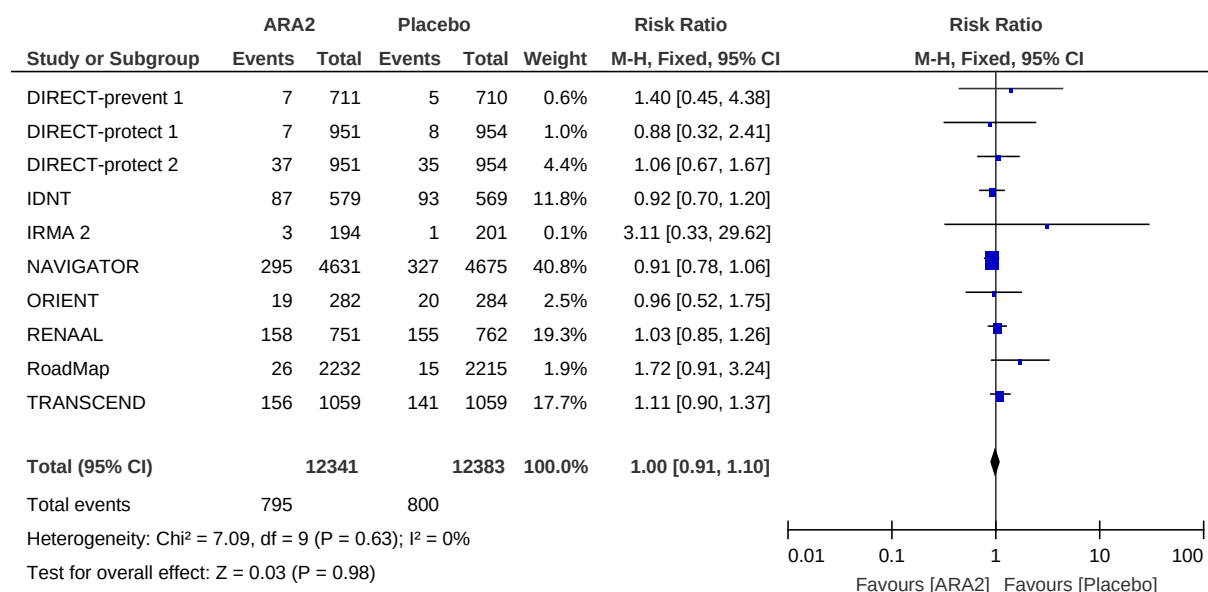
Essai clinique	Méthode de randomisation	Allocation des traitements	Aveugle	Définition au préalable des critères de jugement	Description perdus de vue
NAVIGATOR	faible risque	faible risque	Non renseignée	faible risque	Oui
DIRECT 1	faible risque	non renseignée	faible risque	faible risque	Non
DIRECT 2	faible risque	non renseignée	faible risque	faible risque	Oui
IDNT	faible risque	non renseignée	Non renseignée	faible risque	Oui
IRMA	Non renseignée	non renseignée	faible risque	faible risque	Non
ORIENT	faible risque	faible risque	faible risque	faible risque	Oui
ROADMAP	Non renseignée	non renseignée	faible risque	faible risque	Oui
RENAAL	Non renseignée	non renseignée	faible risque	faible risque	Non
TRANSCEND	faible risque	non renseignée	faible risque	faible risque	Oui

Mortalité totale

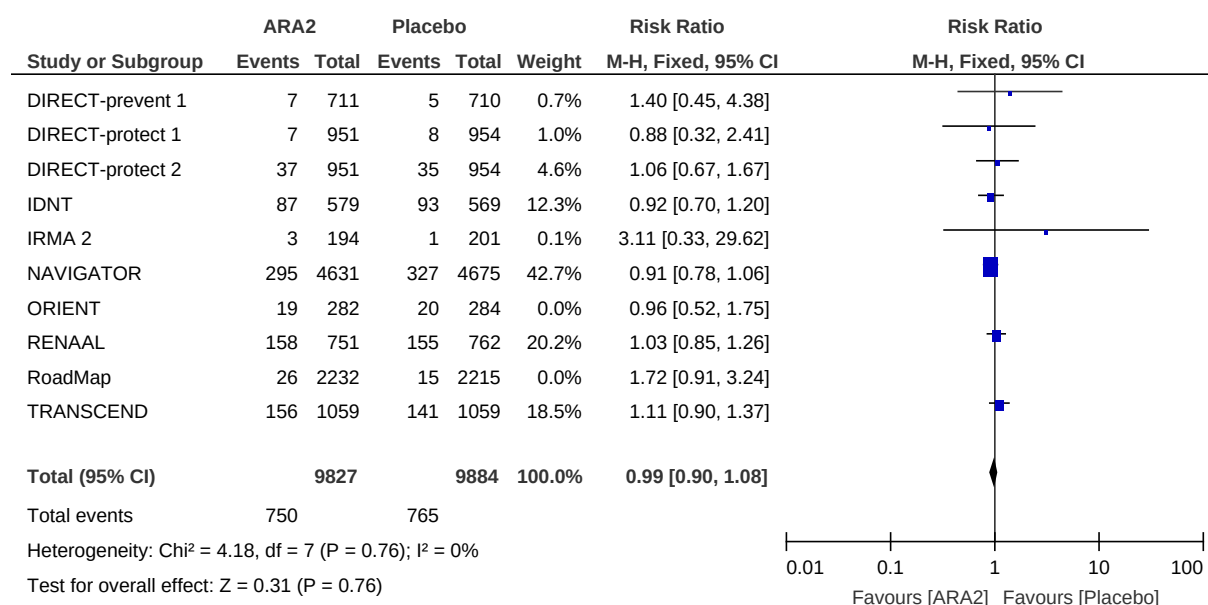
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne sont pas associés à une augmentation ni à une réduction de la mortalité toutes causes avec un risque relatif de 1,00, intervalle de confiance 95% (0,91 ; 1,10) $p=0,98$.

Une analyse de sensibilité supprimant de l'analyse les essais cliniques utilisant l'olmesartan ne modifie pas significativement la mortalité toutes causes ni la mortalité de cause cardiovasculaire ni les événements cardiovasculaires majeurs.

Figure 2 : Mortalité totale



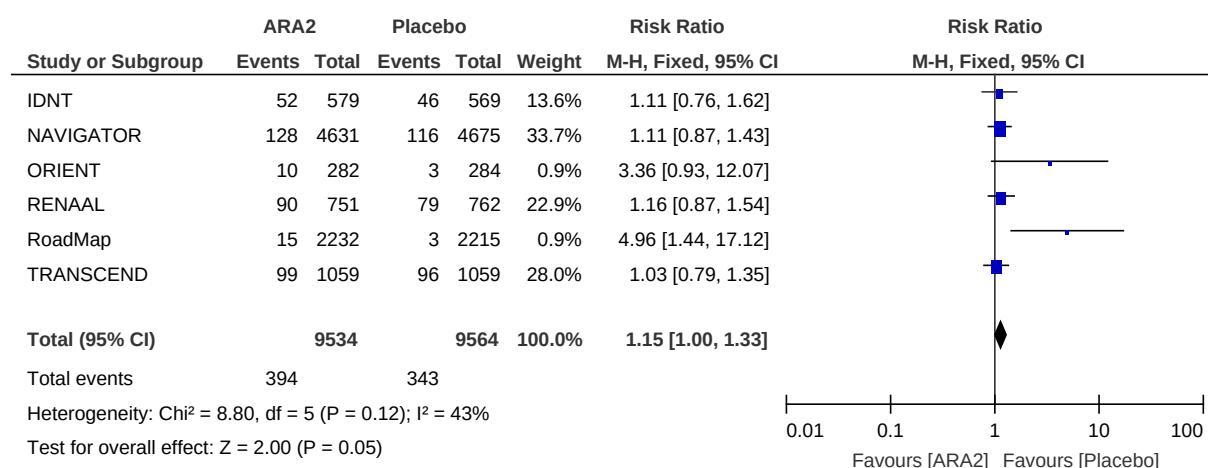
Analyse de sensibilité après suppression des essais cliniques utilisant l'Olmesartan (ORIENT et ROADMAP) sur la mortalité toutes causes



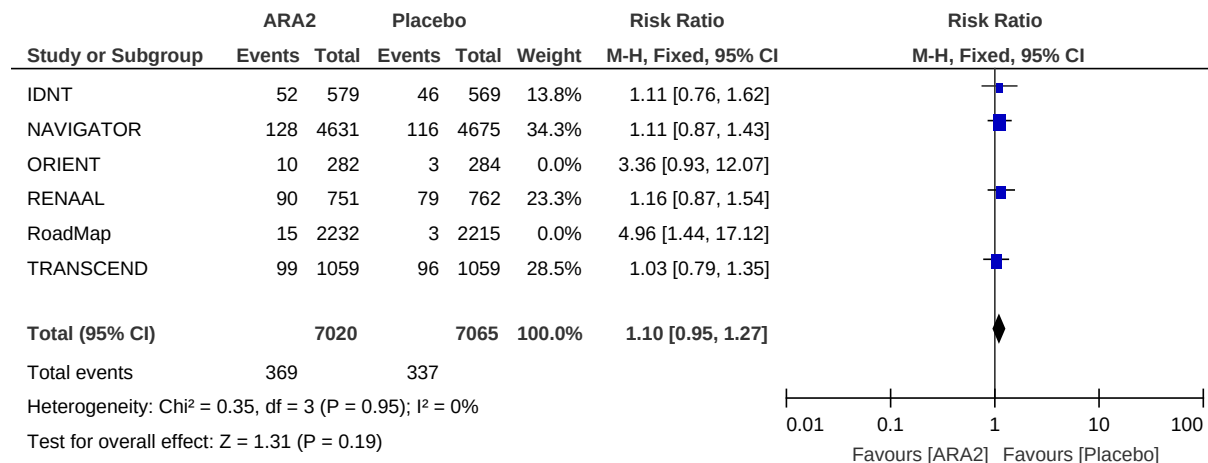
Mortalité de cause cardiovasculaire et les évènements cardiovasculaires majeurs

Ils sont associés à une tendance à une augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire, RR 1,15 IC95 (1,00 ; 1,33) $p = 0,05$, sans que ces résultats soient influencés par ORIENT et ROADMAP.

Figure 3 : Mortalité de cause cardiovasculaire



Analyse de sensibilité après suppression des essais cliniques utilisant l'Olmesartan (ORIENT et ROADMAP) sur la mortalité de cause cardiovasculaire



Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne réduisent pas les risques d'infarctus du myocarde (RR 0,92 IC95 [0,79 ; 1,07] $p = 0,27$). Ils ne réduisent pas les risques d'insuffisance cardiaque (RR 0,88 IC 95 [0,76 ; 1,01] $p = 0,08$). Et ils ne sont pas associés à une réduction des risques d'AVC (RR 0,87 IC 95 [0,73 ; 1,03] $p = 0,10$).

Figure 4 : Infarctus du myocarde

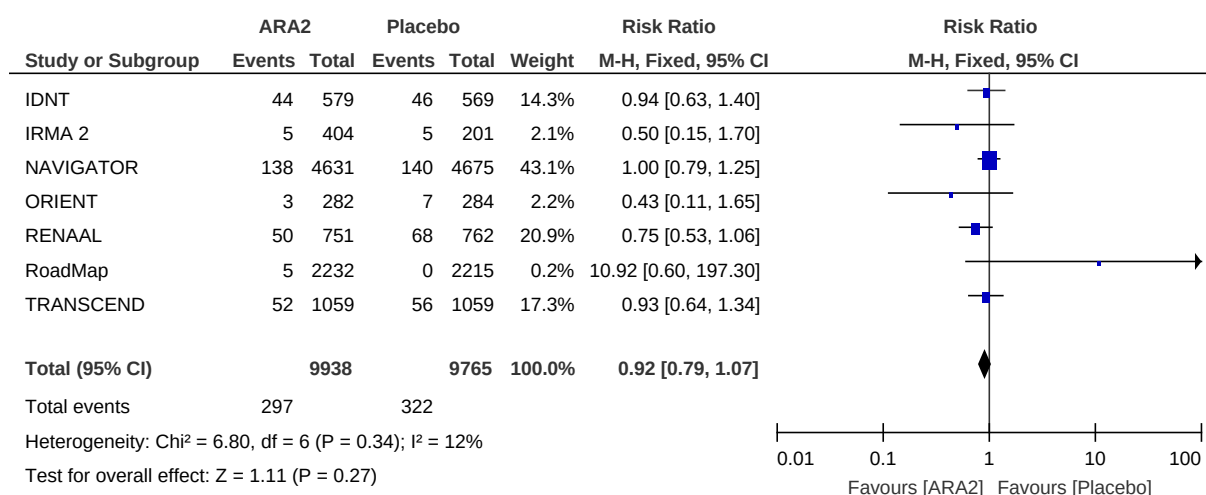


Figure 5 : Insuffisance cardiaque

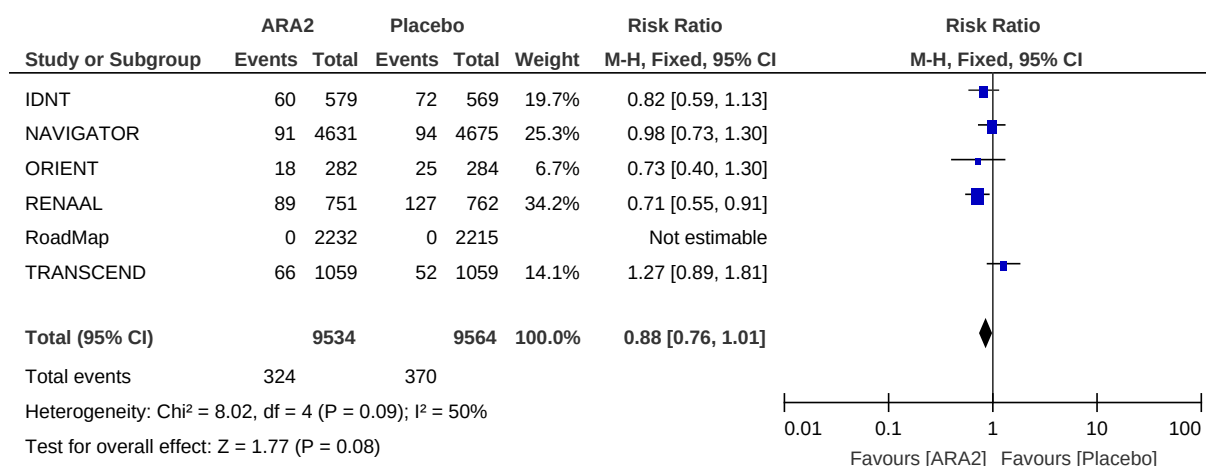
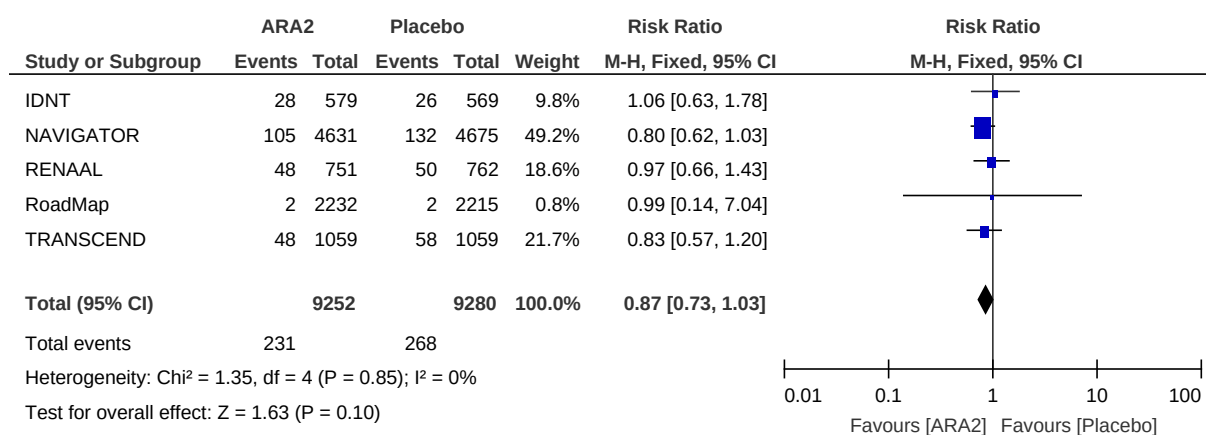


Figure 6 : Accidents Vasculaires Cérébraux



Analyse de sensibilité

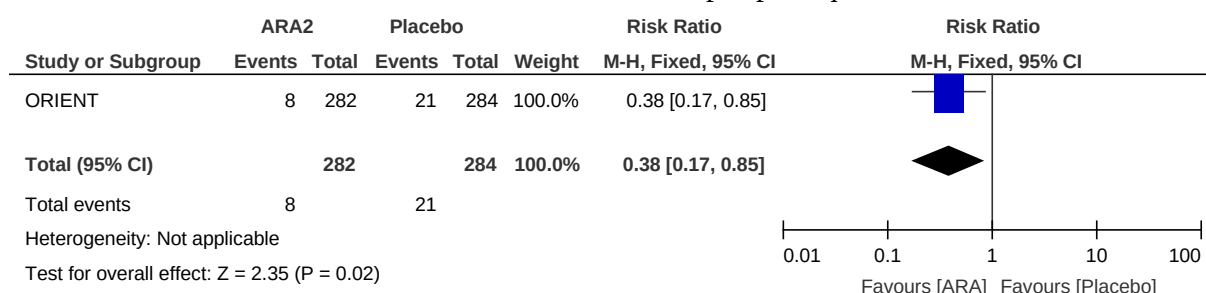
L'analyse de sensibilité afin d'éliminer une influence potentielle de l'olmesartan dans les résultats de la mortalité toutes causes et des mortalités de cause cardiovasculaire ne montre pas de différence significative de ces deux critères.

Revascularisations artérielles périphériques

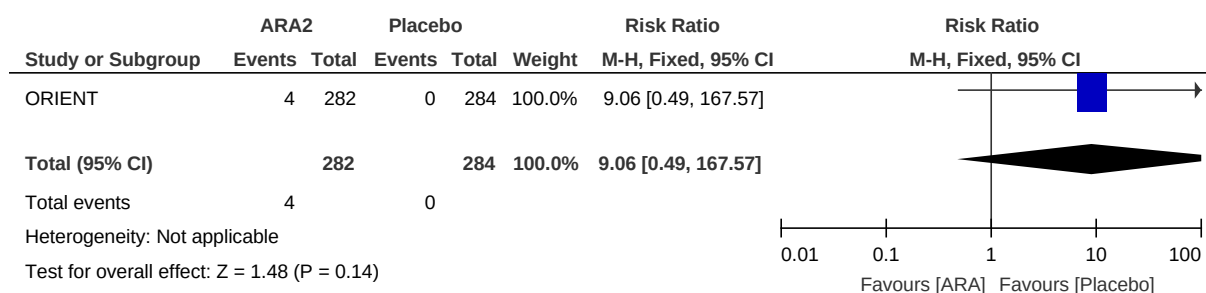
Seules les études ORIENT et NAVIGATOR ont permis de recueillir les données de revascularisation artérielle. Dans l'étude ORIENT, le critère composite de revascularisation coronaire, carotide et périphérique est diminué de manière significative avec un risque relatif 0,38 ; IC95 [0,17 ; 0,85] $p=0,02$. Le risque d'amputations est non significatif, RR 9,06 ; IC95 [0,49 ; 167,57] $p=0,14$. Dans l'étude NAVIGATOR, la baisse des revascularisations périphériques est non significative, RR 0,96 ; IC95 [0,83 ; 1,12] $p=0,63$.

Figure 7 : Revascularisations artérielles

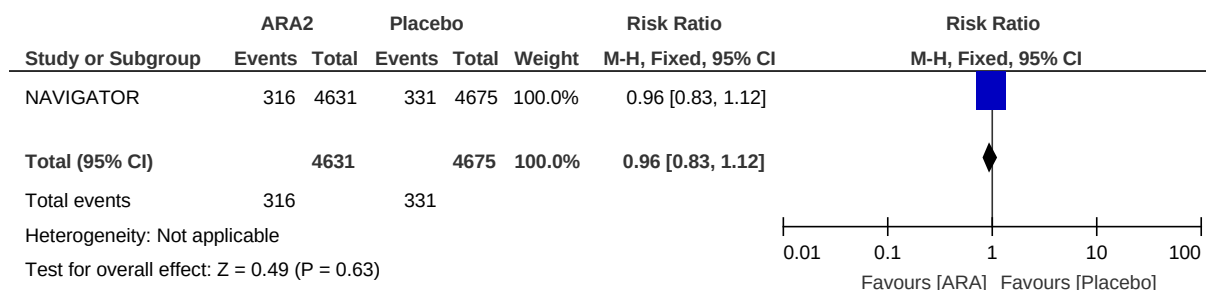
a. Revascularisations coronarienne, carotidienne, périphérique



b. Amputation



c. Revascularisation artérielle périphérique

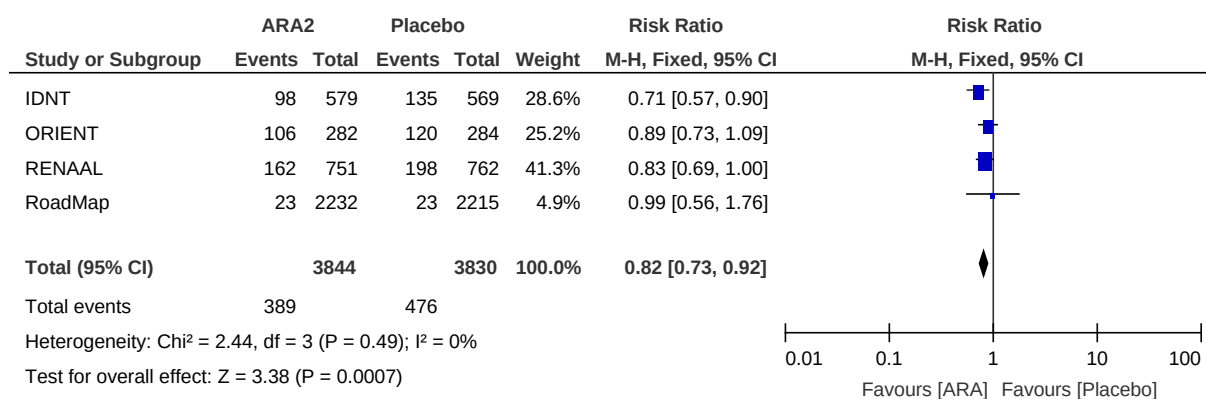


Néphropathies

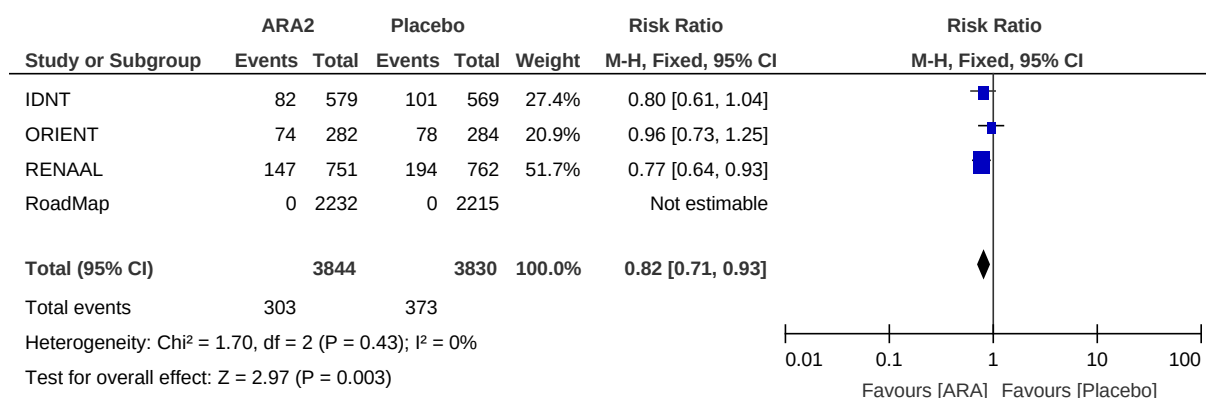
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine réduisent significativement la progression vers une insuffisance rénale terminale (RR 0,82 ; IC95 [0,71 ; 0,93] $p=0,003$) et les nouveaux cas de microalbuminurie (RR 0,81 ; IC95 [0,75 ; 0,88] $p=0,008$).

Figure 8 : Efficacité des ARAII sur la prévention des néphropathies

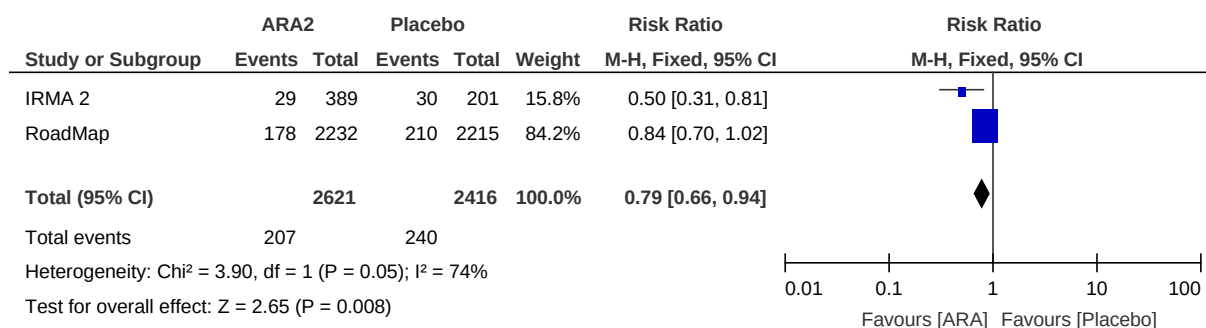
a. Doublement de la créatinine plasmatique



b. Insuffisance rénale terminale



c. Nouveaux cas de microalbuminurie

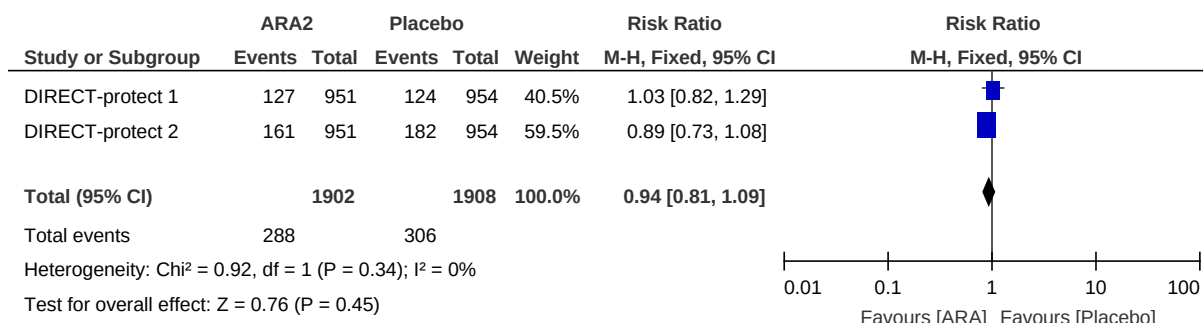


Rétinopathies

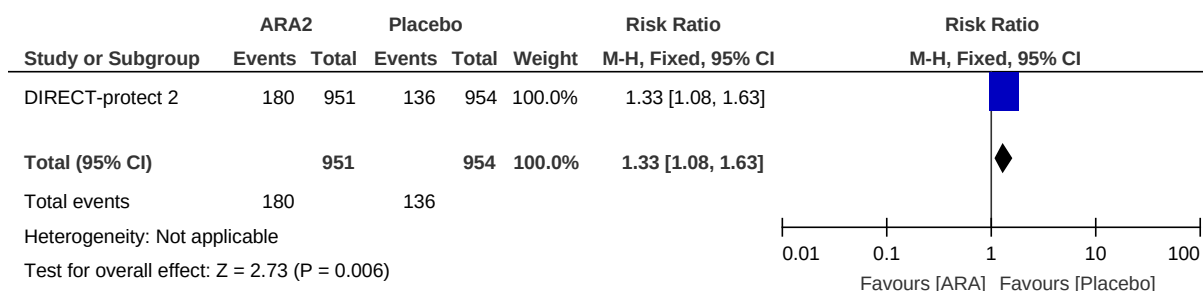
Seules les études DIRECT ont permis de recueillir les données de rétinopathies. Ils retrouvent une baisse de l'incidence des rétinopathies avec un risque relatif 0,82 ; IC95 (0,69 - 0,97) $p=0,02$. La progression des rétinopathies supérieure à 2 points ETDRS n'est pas significative RR 0,94 ; IC95 [0,81 ; 1,09] $p=0,45$. La régression des rétinopathies de plus de 2 points ETDRS est statistiquement significative, RR 1,33 ; IC95 [1,08 ; 1,63] $p=0,006$.

Figure 9 : Efficacité des ARAII sur la prévention des rétinopathies

a. Progression de rétinopathies > 2ETDRS



b. Régression de rétinopathie > 2ETDRS



c. Nouveaux cas de rétinopathie

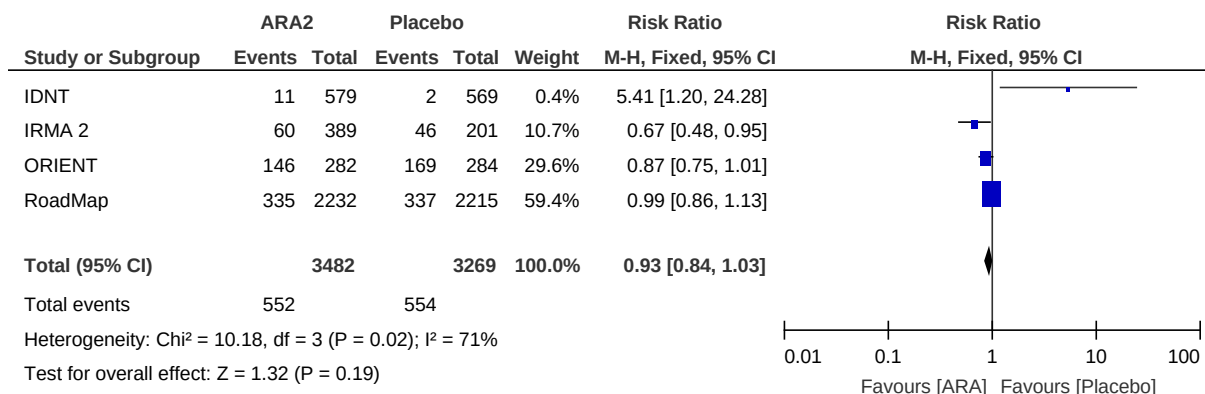


Effets indésirables

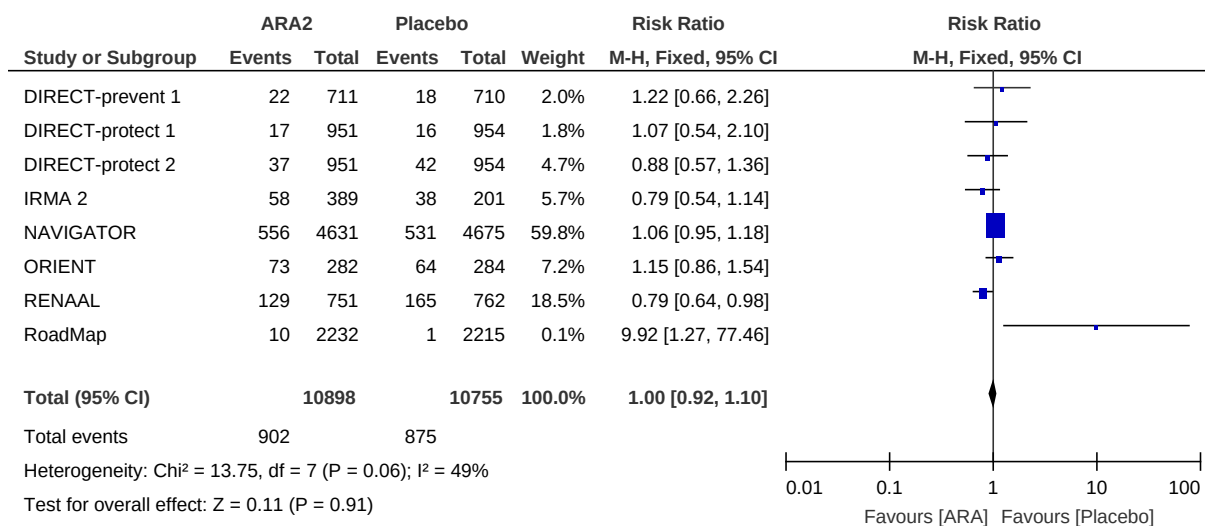
Il n'y a pas d'augmentation significative des effets indésirables majeurs ni des effets indésirables entraînant l'arrêt de l'étude chez les patients traités par un ARAII comparativement aux patients traités par placebo.

Figure 10 : Effets indésirables

a. Effets indésirables majeurs



b. Effets indésirables entraînant l'arrêt de l'étude



Discussion

Efficacité et sécurité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des complications cardiovasculaires du patient diabétique

Cette méta-analyse montre que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine n'apportent pas de bénéfices statistiquement significatifs, chez les patients diabétiques, en terme de prévention de la mortalité toutes causes. Un bénéfice supérieur à 10% est exclu. Pour la mortalité cardiovasculaire, le résultat est à la limite de la significativité statistique avec un sur risque de 15 %. Ce qui est certain, c'est qu'un bénéfice est exclu et qu'une augmentation de 33% n'est pas exclue. Ce résultat est peu influencé par l'exclusion des études évaluant l'Olmesartan. En effet, le sens de l'effet reste identique. Il persiste une augmentation non significative du risque cardiovasculaire qui peut s'expliquer par une diminution de puissance statistique après l'exclusion de ROADMAP et d'ORIENT.

De façon surprenante, il n'y a pas de bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs tels que les infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux.

Dans l'étude RoadMap, parmi les décès de cause cardiovasculaire, les causes de décès sont la mort subite (7/15 dans le groupe traité vs 1/3 dans le groupe placebo) et les infarctus du myocarde fatals (respectivement 5/15 vs 0/3), alors que les décès par AVC étaient de 2 dans les deux groupes. Dans TRANSCEND, les décès par mort subite dans le sous groupe de patients diabétiques sont respectivement 46/99 dans le groupe traité vs 37/96 dans le groupe placebo (HR 1,26 IC95 [0,82 ; 1,94] p=0,29). Les informations concernant les principales causes de décès cardiovasculaires sont peu détaillées dans les études incluses. Si les AVC et les IDM ne sont pas augmentés, est ce que les décès par mort subite sont responsables de la tendance, bien que non significative de la mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques traités par un ARAII ou est ce que la cause est autre ?

Dans la méta-analyse de Sripal Bangalore et al., « *Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction* [...] » [10] qui inclue toutes les études sur les ARAII, portant sur des patients diabétiques et non diabétiques, plusieurs critères cardiovasculaires ont été étudiés, dont la mortalité toutes causes, la mortalité de cause cardio-vasculaire, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, avec une stratification entre les comparaisons contre placebo et les comparaisons avec un traitement actif. Cette méta-analyse répondait à un précédent essai clinique, VALUE trial [17], comparant le valsartan à l'amlodipine, et retrouvait une augmentation de 19% du risque d'infarctus du myocarde dans le groupe traité par valsartan. Elle inclut des patients diabétiques et non diabétiques. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde lorsque les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont comparés à un placebo (p=0,15) ou à un traitement conventionnel. Il n'y a également pas d'augmentation du risque de décès toutes causes (RR 1,00 ; IC95 [0,97 ; 1,02] p=0,75), ni une augmentation des décès de cause cardiovasculaire (RR 0,99 ; IC95 [0,94 ; 1,04] p=0,73). Les ARAII étaient associés à une réduction du risque d'accidents vasculaires cérébraux (p=0,01) et une réduction du risque d'insuffisance cardiaque (p<0,001).

L'analyse dans une population particulière, sans insuffisance cardiaque [12] et hypertendus à l'inclusion [13, 29] ne modifie pas les résultats de la mortalité toutes causes.

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité par principe actif [12] montre une réduction significative des critères composites cardiovasculaires avec le telmisartan, perindopril et enalapril, alors qu'elle est non significative avec l'olmesartan, candesartan, irbesartan et ramipril.

La méta-analyse de Cheng [15] va également dans le sens d'une absence de réduction significative de la mortalité toutes causes chez les patients traités par un ARAII. Il démontre même une supériorité des IEC aux ARAII mais son étude présente des biais significatifs ne permettant pas l'extrapolation de ses résultats.

L'absence d'efficacité statistiquement significative des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sur la réduction de la mortalité globale, de la mortalité de cause cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires majeurs, a également été sévèrement critiquée par **Flavio Danni Fuchs** dans Evidence Based Medicine en 2013 [30] et réaffirmé par lui-même en 2015 dans Open Heart [31].

Revascularisations artérielles et pathologies artérielles périphériques

Notre méta-analyse ne retrouve pas d'efficacité statistiquement significative des ARAII sur les revascularisations artérielles périphériques ou centrales, mais ces résultats ne sont basés que sur les résultats de deux études, ORIENT et NAVIGATOR. Aucun essai clinique évaluant directement l'effet des inhibiteurs du système rénine-angiotensine sur les revascularisations artérielles n'a été trouvé. En revanche, une revue de la littérature [32] a analysé l'effet des traitements de l'hypertension artérielle sur les pathologies artérielles périphériques. Cette revue de la littérature a inclus deux études comparant un IEC à un placebo (HOPE 2004 [33], Overlack 1994 [34]), et un essai comparant un ARAII, le telmisartan, à un placebo (Zankl 2010 [35]). Ces essais cliniques comprennent des patients diabétiques et des patients non diabétiques. Dans l'essai de Zankl, la distance maximale parcourue sur tapis roulant est augmentée de 26% dans le groupe telmisartan, de 132 m (IC 95 : 103 ; 192) initialement à 191 m (IC95 : 157 ; 226) après 12 mois $P < 0.001$, alors que la distance parcourue à 12 mois dans le groupe placebo est comparable à la distance parcourue à l'inclusion. La dilatation artérielle est significativement augmentée de 40% dans le groupe telmisartan, de 0.06 mm (IC95 : 0.04 ; 0.09) à 0.08 mm (IC95 : 0.05 ; 0.12) après 12 mois de traitement, $p < 0.01$, elle diminue dans le groupe placebo. L'indice de pression artérielle systolique est comparable dans les deux groupes. L'indice de qualité de vie est stable dans le groupe telmisartan alors qu'elle décroît dans le groupe placebo. Le nombre de patients inclus étant faible ($n=36$), par conséquent la puissance de cet essai reste faible.

Dans le cas du HOPE, les données chez les sous-groupes de patients diabétiques sont fournies dans le microHOPE study [36], les revascularisations sont de 254 dans le groupe traité par ramipril et 291 dans le groupe placebo soit une réduction du risque relatif de revascularisation de 17%. Dans l'essai d'Overlack, comparant le perindopril à un groupe placebo, dans une population de diabétiques et non diabétiques, la distance parcourue sans douleurs passe respectivement de $162\text{m} \pm 15$ à $173\text{m} \pm 17$ sous perindopril, et de $154\text{m} \pm 11$ à $165\text{m} \pm 10$ dans le groupe placebo, sans différence statistiquement significative.

Efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des néphropathies

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine réduisent la progression vers une insuffisance rénale terminale et la survenue de nouveaux cas de microalbuminurie. Le risque de doublement de la créatinine est plus faible dans le groupe traité par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (RR 0,82 ; IC95 [0,73-0,92] p=0,0007).

La méta-analyse de **P. Vejakama et al.**, « *Renoprotective effects of renin angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients [...]* »[37], compare les événements rénaux entre les groupes traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine avec les autres traitements antihypertenseurs ou avec des groupes placebo, chez des patients diabétiques de type 2. Les résultats montrent que dans les groupes traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine contre placebo, l'insuffisance rénale terminale décroît de 20% (RR 0,80 ; IC95 [0,69-0,93]) , ils réduisent le risque de doublement de la créatinine plasmatique de 24% (RR 0,76 ; IC95 [0,69-0,84]) , incidence de microalbuminurie (RR 0,82 ; IC95 [0,64-1,05]), régression de l'albuminurie à la limite de la significativité (RR 1,17 ; IC95 [1,00-1,37]), réduction du risque de rétinopathies de 13% (RR 0,87 ; IC95 [0,76-0,99]). Nos résultats sont comparables à ceux de cette méta-analyse. Sur le critère dur « évolution vers une insuffisance rénale terminale », les inhibiteurs du système rénine angiotensine ont montré leur efficacité et ce résultat semble stable dans plusieurs essais cliniques. Dans la méta-analyse de Vejakama, il n'y a pas de distinction entre l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et celle des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. De plus, la réduction des nouveaux cas de microalbuminurie n'est pas significative contrairement à nos résultats.

Nos résultats sur les néphropathies ne vont pas dans le sens de **Flavio Danni Fuchs** où ses analyses retrouvent une augmentation des événements rénaux, notamment une augmentation de la fréquence des microalbuminuries et la baisse du débit de filtration glomérulaire chez les patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. Dans le **RASS study**[20], le taux cumulatif de microalbuminurie à cinq ans de suivi est bien plus élevé de 17% dans le groupe traité par losartan alors qu'elle n'est de 4% dans le groupe placebo et 6% avec le groupe enalapril.

D'autres méta-analyses existantes comparant l'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la prévention des néphropathies, retrouvent des résultats concordants quant à la réduction de la micro-albuminurie [38] de ces deux classes thérapeutiques, sans qu'il n'y ait de différence significative d'efficacité entre ces deux classes. Malgré la réduction de la protéinurie, le critère dur d'insuffisance rénale terminale n'est que peu modifié [39, 40, 41, 42].

Efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la prévention des rétinopathies diabétiques

Dans la prévention des rétinopathies diabétiques, nos résultats montrent une réduction de la survenue de nouveaux cas de rétinopathies mais il n'y a aucun effet significatif sur la progression ni la régression d'une rétinopathie existante. Ce résultat n'est basé que sur l'étude DIRECT. Néanmoins, il est intéressant car l'effet des antidiabétiques sur ce critère n'a pas le même niveau de preuve [43].

Le RASS study évalue si l'introduction des inhibiteurs du système rénine angiotensine au stade précoce de néphropathie diabétique ralentit la progression des lésions histologiques de néphropathie diabétique et la progression des rétinopathies, chez des patients normotendus, normoalbuminuriques et diabétiques de type 1. Les résultats montrent une absence de modification significative des lésions histologiques à cinq ans de suivi dans les trois groupes comparatifs. La microalbuminurie est plus élevée dans le groupe traité par losartan ($+8,0\mu\text{g}/\text{min}$) que dans le groupe placebo, $p=0,007$. La progression du stade de rétinopathie de plus de 2 points ETDRS est de 21% avec le groupe Losartan, 38% dans le groupe placebo ($p<0,008$). Le débit de filtration glomérulaire baisse de manière équivalente dans les trois groupes de 6,6 à 8,9 mL/min. Cet essai clinique n'a pas été inclus dans notre méta-analyse car le nombre de patients par bras comparatif est inférieur à 100. Ces résultats montrent une tendance à une altération de la fonction rénale chez les patients diabétiques de type 1 traités par losartan mais il y a un effet bénéfique sur la réduction de la progression de la rétinopathie. Le critère dur « insuffisance rénale terminale » n'est pas évalué dans cet essai. Ceci peut s'expliquer par une population incluse jeune de 2 à 20 ans. Ceci peut expliquer la différence de ces résultats avec ceux de notre méta-analyse, ainsi que la faible puissance de l'étude liée à un nombre insuffisant de patients par groupe comparatif.

Sécurité des ARAII

Il n'y a pas de différence significative de la survenue d'effets indésirables majeurs, ni d'effets indésirables entraînant l'arrêt de l'essai entre les groupes traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et les groupes placebo.

Limites de la méta-analyse

Il y a peu d'études incluses dans cette méta-analyse, ce qui réduit sa puissance. Et cela peut être une explication à l'absence d'effet sur les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde.

Les objectifs des essais cliniques diffèrent, avec des critères de jugement qui varient d'une étude à l'autre, et les principes actifs utilisés sont hétérogènes.

Toutes les études n'ont pas permis d'obtenir tous les événements recherchés.

Pour les rétinopathies, seule l'étude DIRECT a répondu aux critères d'inclusion.

Par ailleurs il y a peu d'essais cliniques retrouvés sur les patients diabétiques de type 1 et les intolérants au glucose.

Ces résultats sont analysés indépendamment de la pression artérielle. Il serait nécessaire d'évaluer la réduction de la pression artérielle entre l'inclusion et la fin de l'étude. Ceci pour distinguer un effet sur la protection des néphropathies et des nouveaux cas de rétinopathie lié

à une baisse de la pression artérielle ou à un effet propre des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Des méta-analyses comparant l'efficacité des cinq classes d'antihypertenseurs sur la prévention des risques cardiovasculaires ont montré qu'une baisse de la pression artérielle, quelque soit la classe thérapeutique, entraîne une réduction du risque cardiovasculaire.

Dans la méta-analyse de **M.R. Law**, « **Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease[...]** » [44], plusieurs questions sont posées, dont les suivantes: Est ce que l'efficacité des traitements antihypertenseurs sur la prévention des complications cardiovasculaires diffère chez les patients sans et avec des antécédents cardiovasculaires? Est-ce que la chute de la pression artérielle seule explique les effets sur la prévention des complications cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux ? Cette vaste méta-analyse inclus 147 essais cliniques randomisés.

Les résultats montrent que la baisse de la pression artérielle, à la dose thérapeutique standard, est comparable entre les cinq classes de traitements antihypertenseurs.

L'efficacité des traitements antihypertenseurs étaient comparables quelque soient les antécédents cardiovasculaires des patients sauf pour les bêtabloquants dans l'infarctus du myocarde précoce et les inhibiteurs calciques dans les accidents vasculaires cérébraux.

Une réduction de la pression artérielle systolique de 10mmHg et de la pression artérielle diastolique de 5mmHg, était associée dans la méta-analyse à une réduction de 25% des pathologies cardiovasculaires et de 36% les accidents vasculaires cérébraux. Ce qui signifie que l'effet protecteur des événements cardiovasculaires était directement lié à la baisse de la pression artérielle indépendamment de la classe thérapeutique.

Une autre méta-analyse de **Emdin et al.**, « **Blood Pressure Lowering in type 2 Diabetes[...]** » [11] retrouve des résultats comparables chez les patients diabétiques. Une baisse de la pression artérielle systolique de 10mmHg était associée à une réduction de la mortalité (RR 0,87 ; IC95 [0,78 ; 0,96]), réduction des événements cardiovasculaires (RR 0,89 ; IC95 [0,83 ; 0,95]), des accidents vasculaires cérébraux (RR 0,73 ; IC95 [0,64 ; 0,83]).

La méta-analyse de **Finlay A. McAlister** [45], évalue l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine chez les patients athérosclerotiques et normotendus comparés à un groupe placebo. Ses résultats sont en faveur d'une réduction de 11% (IC95 [7 à 15%]) des événements cardiovasculaires composites, comprenant les décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et les accidents vasculaires cérébraux non fatals. Cette discordance de résultats avec ceux de la littérature peut être expliquée par l'absence de distinction des effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et ceux des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Ce qui laisse supposer que l'effet protecteur cardiovasculaire de cette méta-analyse peut être essentiellement dû à l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Cheng J. [15] a évalué séparément l'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et celle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, sur la prévention de la mortalité toutes causes, la mortalité de cause cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques. Sa méta-analyse inclus des IEC comparés à des traitements actifs et à des placebos, de même pour les ARAII. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine étaient associés à une réduction de la mortalité toutes causes de 13% (RR 0,87 ; IC95 [0,78 ; 0,98]) alors qu'elle n'est pas significative avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (RR 0,94 ; IC95 [0,82 ; 1,08]).

Les IEC réduisent de 17% les décès de cause cardiovasculaire (RR 0,83 ; IC95 [0,70 ; 0,99]), baisse des infarctus du myocarde de 21% (RR 0,79 ; IC95 [0,65 ; 0,95]), et une baisse du risque d'insuffisance cardiaque de 19% (RR 0,81 ; IC95 [0,71 ; 0,93]). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne réduisent pas significativement les décès de cause cardiovasculaire voire une tendance à les augmenter (RR 1,21 ; IC95 [0,81 ; 1,80]), ils n'ont pas d'effets significatifs sur les événements cardiovasculaires majeurs sauf l'insuffisance cardiaque. Les IEC et les ARAII réduisent tous deux le risque d'accident vasculaire cérébral chez le patient diabétique.

Les différences de résultats entre notre méta-analyse et celle de Cheng J., peuvent être influencées par des critères d'inclusion différents (études avec plus de 100 patients pour notre méta-analyse). D'autre part, Cheng et al. analyse des essais cliniques comparant un IEC ou un ARAII à un autre traitement actif qui n'appartient pas au groupe des inhibiteurs du système rénine angiotensine, ce qui ne répondent pas à l'objectif initial de notre méta-analyse qui est de mesurer l'efficacité spécifique des ARA2.

En ce qui concerne les néphropathies, lorsque les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont comparés aux autres traitements antihypertenseurs [39,40], la réduction du risque d'insuffisance rénale terminale reste faible. Dans la méta-analyse de *Juan P. Casas* [39], à pression artérielle équivalente, la réduction du risque d'insuffisance rénale terminale est faiblement significative ($p=0,04$) dans le groupe traité par un inhibiteur du système rénine angiotensine comparativement aux autres classes d'antihypertenseurs. De plus, lorsque la différence de pression artérielle était importante par rapport à la pression artérielle de base, la baisse de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale était plus importante.

Il n'y a également pas de différence significative de la réduction de l'insuffisance rénale terminale ni de la réduction du risque de dialyse, chez les patients diabétiques, entre les groupes traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine et les autres classes d'antihypertenseurs. [40] Ce qui pose l'hypothèse d'un rôle potentiellement plus prépondérant de l'effet de la baisse de la pression artérielle sur la prévention du critère dur « insuffisance rénale terminale » plus qu'un effet classe thérapeutique dépendant. Bien que la baisse de la protéinurie est plus importante avec les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine.

D'autre part, les essais comparant l'effet d'un blocage double du système rénine angiotensine, associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à un antagoniste du récepteur de l'angiotensine, à une monothérapie, malgré une efficacité plus importante sur la réduction de la protéinurie, la réduction de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale est non significative [41,42]. Par déduction, la réduction de la protéinurie à elle seule ne suffit pas à réduire l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

Conclusion

Notre méta-analyse ne montre pas de bénéfice significatif d'un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine chez les patients diabétiques, sur la mortalité toutes causes. Le résultat est paradoxal et non rassurant sur la mortalité de cause cardiovasculaire. On ne retrouve également pas de différence statistiquement significative des événements cardiovasculaires majeurs. Ces résultats semblent confirmer la position inférieure des ARAII aux IEC et soutien la position thérapeutique du NICE guidance contrairement à la SFHTA. Leur prescription pour la prévention de la néphropathie semble justifiée et concorde avec les recommandations actuelles de traitement des patients diabétiques au stade de microalbuminurie.

Il n'existe pas suffisamment d'essais cliniques évaluant les rétinopathies. Les résultats de DIRECT et RASS sont discordants sur la réduction de la progression de la rétinopathie.

De nombreux essais cliniques sont menés chez les patients diabétiques de type 2 et très peu chez les diabétiques de type 1. D'autres essais cliniques de forte puissance doivent être menés chez les patients diabétiques de type 1 pour évaluer l'efficacité de ces traitements sur la mortalité globale et de cause cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires majeurs, les néphropathies et les rétinopathies.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEH-Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°30-31/2014
2. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C « Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire novembre 2010
3. Cécile Fournier, Amélie Chabert, Helen Mosnier-Pudar, Isabelle Aujoulat, Anne Fagot-Campagna, Arnaud Gautier. Etude ENTRED 2007-2010.
« <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010> »
4. « <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Mortalite-liee-au-diabete> »
5. Jacques Blacher, Jean-Michel Halimi, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad, Atul Pathak, Bruno Schnebert et al., « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte ». SFHTA 2013
6. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redo'n, Alberto Zanchetti, Michael Böhm et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ESH/ESC 2013 *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281–1357.
7. NICE guidelines, may 2009, "Type 2 diabetes : the management of type 2 diabetes"
8. E. Imai, S. Ito, T. Yamasaki, F. Kobayashi, M. Haneda, H. Makino. ORIENT Study Investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011; 54(12):2978-2986.
9. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med*. 2004; 21(1):18-25
10. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342:d2234.
11. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6):603-615.
12. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G et al. A Meta-analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. *J Am Coll cardiol* 2013; 61:131-42
13. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin Converting enzyme inhibitors versus Angiotensin Receptor blockers for primary hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 22; 8:CD009096
14. Gianpaolo Reboldi, Fabio Angeli, Claudio Cavallini, Giorgio Gentile, Giuseppe Mancia, Paolo Verdecchia. Comparison between angiotensin_converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2008; 26:1282-1289.
15. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(5):773-785.

16. Hermann Haller, Sadayoshi Ito, Joseph L. Izzo, Andrzej Januszewicz, Shigehiro Katayama, Jan Menne et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364(10):907-917.
17. Julius S. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363:2022-31.
18. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med*. 2001; 135(11):982-989.
19. , Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y et al., The Telmisartan Renoprotective Study from Incipient Nephropathy to Overt Nephropathy –Rationale, Study Design, Treatment Plan and Baseline Characteristics of the Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *The Journal of International Medical Research* 2005; 33: 677 – 686
20. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009 July 2; 361(1): 40–51.
21. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-37.
22. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *The Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Lancet* 2008; 372: 1174–83
23. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394–1402.
24. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al., Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385–93
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor blocker antagonist Irbesartan in patients with Nephropathy due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60
26. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P et al. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-8.
27. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. The NAVIGATOR study group. *N Engl J Med* 2010; 362:1477-90.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH 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.
29. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trial of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients. *European heart Journal* 2012; 33.2088-2097.
30. Flavio Danni Fuchs. The role of angiotensin receptor blockers in the prevention of cardiovascular and renal disease: time for reassessment? *Evidence Based Medicine* 2013; 18:44-7.

31. Flavio Danni Fuchs. Angiotensin receptor blockers for prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand? *Open Heart* 2015; 2:e000236.
32. Lane DA, Lip GYH. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease (review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 12
33. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. for the HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *European Heart Journal* 2004;25 (1):17–24.
34. Overlack A, Adamczak M, Bachmann W, Bonner G, Bretzel RG, Derichs R, et al. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. The Perindopril Therapeutic Safety Collaborative Research Group. *American Journal of Medicine* 1994; 97(2):126–34.
35. Ivandic B, Andrassy M, Volz HC, Krumdorf U, Blessing E, et al. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clinical Research in Cardiology* 2010; 99(12):787–94.
36. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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: 253–59.
37. Vejakama P, Thakkestian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockage in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* (2012) 55: 566-578.
38. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. Review. *Ann Intern Med* 2008; 148:30-48
39. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al. Effect of inhibitors of renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026-33
40. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6008
41. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013
42. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockage of rennin-Angiotensin System: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346:f360
43. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes: what is the level of evidence? *Diabetes Metab.* 2014 Jun; 40(3):169-75.
44. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from protective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
45. McAlister FA; Renin Angiotension System Modulator Meta-Analysis Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* (2012) 33, 505-514.

Liste des abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral
ARAI : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
CENTRAL: The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CV : CardioVasculaire
DIRECT : DIabetic RETinopathy Candesartan Trial
EBM: Evidence Based Medicine
ENTRED : Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques
ESH: European Society of Hypertension
ETDRS : score à l'échelle du « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study »
HR : Hazard Ratio
IC95 : Intervalle de Confiance à 95%
IDM : Infarctus Du Myocarde
IDNT: The Irbesartan type II Diabetic Nephropathy Trial
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
INNOVATION: Telmisartan Investigation on type II diabetic Nephropathy
IRMA: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and MicroAlbuminuria
NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
NICE: The National Institute for health and Care Excellence
NR : Non renseigné
OR : Odd Ratio
ORIENT: Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial
PA : Pression Artérielle
PAS : Pression Artérielle Systolique
PAD : Pression Artérielle Diastolique
ProFESS: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle
RASS: Renin Angiotensin System Study
RENAAL: Reduction of Endpoints in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan
RevMan: Review Manager
ROADMAP: The Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention
RR: Risk Ratio
TRANSCEND: Telmisartan Randomized AssesmeNt *Study* in aCE iNtolerant Subjects with Cardiovascular Disease
VALUE: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

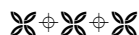


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Contextualisation : La prescription des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine augmente alors que l'essai clinique ROADMAP retrouve une augmentation de la mortalité de cause cardiovasculaire chez les patients diabétiques traités par l'olmesartan.

Objectifs : Evaluer la diminution de la mortalité toutes causes, de la mortalité de cause cardiovasculaire, et des complications du diabète chez les patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Sources des données : revue de la littérature sur les bases de données de PubMed et de Cochrane CENTRAL.

Sélection des études : Essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo, incluant des patients intolérants au glucose, diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 à l'inclusion. Les données brutes de mortalité toutes causes, mortalité de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, revascularisations périphériques, insuffisance rénale terminale, microalbuminuries, rétinopathies sont relevées.

Extraction des données : les articles sont sélectionnés sur le titre puis l'abstract par deux lecteurs indépendants. La lecture de l'article complet est faite lorsqu'ils répondaient aux critères d'inclusion. Un modèle à effet fixe est utilisé pour calculer le risque relatif avec un intervalle de confiance à 95%. Analyse de sensibilité pour supprimer l'impact de l'olmesartan.

Résultats : Neuf essais cliniques contrôlés randomisés versus placebo comprenant 12341 participants sont inclus dans la méta-analyse. La mortalité toutes causes est RR 1,00 ; IC95 (0,91 ; 1,10) $p=0,98$. La mortalité de cause cardiovasculaire est à la limite de la significativité statistique, RR 1,15 IC95 (1,00 ; 1,33) $p=0,05$ sans impact des études utilisant l'olmesartan lors de l'analyse de sensibilité. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les ARAII et placebo sur les événements cardiovasculaires majeurs, infarctus du myocarde (RR 0,92 IC95 [0,79 ; 1,07] $p=0,27$) ; insuffisance cardiaque (RR 0,88 IC 95 [0,76 ; 1,01] $p=0,08$) ; accidents vasculaires cérébraux (RR 0,87 IC 95 [0,73 ; 1,03] $p=0,10$). Les ARAII réduisent significativement l'insuffisance rénale terminale (RR 0,82 [0,71 ; 0,93] $p=0,003$) et les nouveaux cas de microalbuminurie (RR 0,81 [0,75 ; 0,88] $p=0,008$). La régression des rétinopathies de plus de deux points de l'échelle ETDRS est statistiquement significative (RR 1,33 IC95 [1,08 ; 1,63] $p=0,006$), la progression des rétinopathies est non significative (RR 0,94 IC95 [0,81 ; 1,09] $p=0,45$), mais ces résultats ne sont basés que sur l'étude DIRECT.

Conclusion: Les ARAII ne réduisent pas significativement la mortalité totale et de cause cardiovasculaire chez les patients intolérants au glucose, diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2. Ils réduisent les néphropathies et favorisent la régression des rétinopathies.