

Le blocage intensif du SRAA et les reins après l'étude ONTARGET

PAR PHILIP MCFARLANE, M.D., PHD, FRCP(C)

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont les antihypertenseurs les plus fréquemment utilisés au Canada, le taux combiné de prescription étant d'environ 1000/10 000 personnes¹. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) sont prescrits pour contrôler la tension artérielle (TA). Ils sont également prescrits pour contrôler les lésions des organes cibles indépendamment de la TA. Par exemple, ces médicaments améliorent la survie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique et chez ceux présentant un risque cardiovasculaire (CV) élevé. Ils réduisent également la progression des maladies rénales. Ce contrôle de la TA combiné à cette protection des organes cibles indépendamment de la TA que confèrent les bloqueurs du SRAA dans tout le spectre cardio-rénal en font des médicaments de première ligne pour cette indication. L'association canadienne du diabète (ACD)² recommande l'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA pour la protection vasculaire chez tous les patients atteints de diabète sucré qui présentent un risque CV élevé, quelle que soit leur TA. Ce groupe de patients inclut la plupart des adultes atteints de diabète sucré.

Chez certains patients, le blocage du SRAA avec une dose complète d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA ne supprime pas totalement l'activité du SRAA dans tous les tissus. Sur la base de cette constatation, de nombreux investigateurs se sont demandé si un blocage du SRAA par des stratégies plus agressives pouvait améliorer davantage le pronostic des patients. Il existe de nombreuses stratégies de blocage du SRAA. Par exemple, on a fait l'essai de doses très élevées d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA de même que de l'association de ces médicaments aux antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone ou l'éplérénone. De plus, on a fait l'essai de nouveaux médicaments tels que les inhibiteurs directs de la rénine (IDR) en association avec des bloqueurs traditionnels du SRAA. Cependant, la méthode la plus courante a été de combiner un inhibiteur de l'ECA à un ARA. L'étude récente ONTARGET (*the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a révélé que le telmisartan, un ARA, et le ramipril, un inhibiteur de l'ECA, réduisaient tous deux les événements CV de façon similaire. Cependant, l'étude ONTARGET n'a pas révélé que l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA offrait un avantage par rapport à l'un ou l'autre de ces médicaments administrés seuls et elle a démontré également un taux d'événements indésirables plus élevé dans le groupe recevant l'association des deux médicaments. Sur la base de ces constatations, le Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH)⁴ a suggéré que cette association ne devait pas être utilisée pour un contrôle routinier d'une TA élevée. De plus, la Fondation des maladies du cœur du Canada⁵ a émis un avertissement sur les effets secondaires potentiels de cette association.

Dans le présent numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la justification du blocage du SRAA, tant au moyen de stratégies conventionnelles qu'agressives. Nous examinons également les résultats de l'étude ONTARGET et comment ils ont un impact sur la pratique clinique. Étant donné que le blocage du SRAA par une stratégie agressive est utilisé principalement chez les patients atteints de maladies rénales, cette discussion est axée sur ce groupe de patients.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

ANDREW ADVANI, MD, PHD
GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication.

Tableau 1 : Étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) : Incidence du paramètre primaire et de la mortalité toutes causes confondues¹¹

Paramètre	Groupe Ramipril (n= 4645); n (%)	Groupe Placebo (n= 4652); n (%)	Risque relatif (IC à 95 %)	Statistique	P ^a
IM, AVC ou mortalité d'origine CV ^b	651 (14,0)	826 (17,8)	0,78 (0,70–0,86)	–4,87	<0,001
Mortalité d'origine CV ^c	282 (6,1)	377 (8,1)	0,74 (0,64–0,87)	–3,78	<0,001
IM ^c	459 (9,9)	570 (12,3)	0,80 (0,70–0,90)	–3,63	<0,001
AVC ^c	156 (3,4)	226 (4,9)	0,68 (0,56–0,84)	–3,69	<0,001
Mortalité d'origine non CV	200 (4,3)	192 (4,1)	1,03 (0,85–1,26)	0,33	0,74
Mortalité toutes causes confondues	482 (10,4)	569 (12,2)	0,84 (0,75–0,95)	–2,79	0,005

^a Les valeurs *p* sont calculées en utilisant le test du logrank; ^b Dans la sous-étude, 34 des 244 patients (13,9 %) assignés à une faible dose de ramipril (2,5 mg/jour) ont atteint le paramètre composite, comparativement à 31 des 244 patients assignés à 10 mg de ramipril/jour (12,7 %) et 41 des 244 assignés à un placebo (16,8 %). L'inclusion des données provenant du groupe recevant la faible dose n'a pas modifié les résultats globaux (risque relatif d'apparition du paramètre primaire, 0,78; IC à 95 %, 0,70–0,86); ^c Tous les patients présentant cette manifestation ont été inclus.

IM = infarctus du myocarde; CV = cardiovasculaire; IC = intervalle de confiance. Copyright © 2000, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

Pourquoi bloquer le SRAA ?

La stimulation du SRAA augmente la TA en raison des effets vasoconstricteurs directs de l'angiotensine II et de la capacité de l'aldostérone à causer une rétention hydro-sodée. Cependant, l'activation du SRAA a des effets autres que l'augmentation de la TA. L'angiotensine II est un facteur de croissance qui augmente la production de matrice extracellulaire, ce qui favorise le remodelage délétère et l'hypertrophie du cœur et contribue aux changements classiques observés dans la néphropathie diabétique. Elle a également été impliquée dans la dysfonction endothéliale et l'inflammation vasculaire. Tous ces effets ont mené à des études sur le blocage du SRAA chez des sujets présentant divers facteurs de risque cardio-rénaux, ainsi que chez ceux atteints d'une maladie cardiaque ou rénale établie.

Les inhibiteurs de l'ECA ont amélioré la survie chez les patients après un infarctus du myocarde (IM)⁶⁻⁹ et chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque¹⁰. Ils sont également associés à une réduction de la prévalence de l'IM et de l'accident vasculaire cérébral (ACV) et à une prolongation de la survie chez les patients exposés à un risque CV élevé¹¹. Les ARA se sont montrés tout aussi efficaces pour traiter l'insuffisance cardiaque^{12,13} et les lésions cardiaques post-IM¹⁴.

Dans les cas de diabète de type 1, les inhibiteurs de l'ECA ont montré qu'ils prévenaient la progression vers l'insuffisance rénale et amélioraient la survie chez les sujets atteints de néphropathie¹⁵. Dans les cas de diabète de type 2, les inhibiteurs de l'ECA ont réduit la probabilité de développer une néphropathie¹⁶, alors que les ARA ont réduit l'aggravation de la néphropathie^{17,18} et la progression vers l'insuffisance rénale¹⁹. Dans les cas de maladie rénale d'origine non diabétique, les inhibiteurs de l'ECA ont réduit le taux de perte de la fonction rénale²⁰. Les ARA et les inhibiteurs de l'ECA offrent probablement la même protection dans les maladies rénales^{21,22}.

Dans l'ensemble, ces études démontrent un degré impressionnant de protection des organes cibles dans tout le spectre cardio-rénal. Cependant, malgré ces interventions, les maladies cardiaques et rénales peuvent continuer de s'aggraver. Il existe deux raisons possibles pour lesquelles des lésions progressives des organes cibles

peuvent se produire malgré le blocage du SRAA : le blocage du SRAA est incomplet ou d'autres lésions sont causées par des facteurs non liés au SRAA.

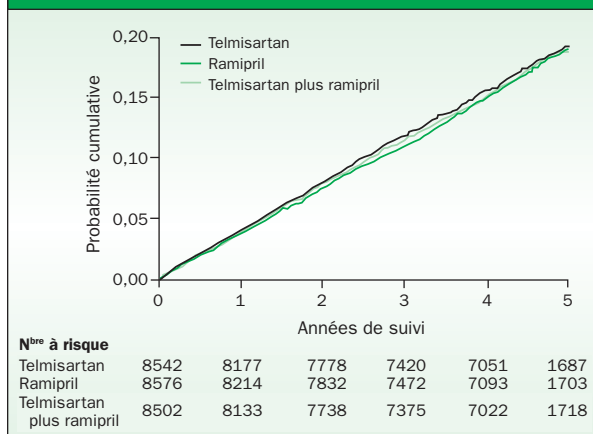
Blocage du SRAA par une stratégie agressive – justification

L'une des principales raisons pour lesquelles on prévoit que le blocage du SRAA par une stratégie agressive peut jouer un rôle chez certains patients est que nous comprenons mieux la nature du SRAA. Traditionnellement, le SRAA était considéré comme un système endocrinien classique comprenant divers composants circulants (p.ex. la rénine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II) et divers tissus dont ils sont dérivés (p. ex. la rénine est sécrétée par le rein, l'ECA par le poumon). Cependant, récemment, nous avons pris davantage conscience de l'importance du SRAA en tant que système autocrine/paracrine²³. Certains tissus sont dotés de tous les composants nécessaires pour activer l'angiotensine II²⁴. Par exemple, le tubule contourné proximal (TCP) dans le rein ne dépend pas des composants d'autres tissus pour activer localement le SRAA^{25,26}. Cette activité du « SRAA tissulaire » peut être stimulée dans le cœur et dans le rein à la suite d'une lésion. Dans le rein, la protéinurie entraîne une activité du SRAA dans les tissus locaux qui peut être des centaines et mêmes des milliers de fois supérieure à l'activité du SRAA systémique. Il est important de noter que bien que l'administration d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA permette d'inhiber presque complètement l'activité systémique de l'angiotensine II, elle ne permet pas d'éliminer totalement l'activité intra-rénale du SRAA. Par conséquent, il est possible que chez les patients présentant des lésions rénales, le SRAA soit activé dans les tissus locaux malgré le blocage conventionnel du SRAA, ce qui soulève la possibilité qu'un blocage plus agressif puisse être bénéfique chez ces patients.

Blocage du SRAA par une stratégie agressive – résultats rénaux

Le degré de protéinurie est corrélé à un risque plus élevé d'insuffisance rénale terminale (IRT)²⁷, alors qu'une baisse de l'albuminurie après l'instauration du blocage du

Figure 1 : Étude ONTARGET : Courbes Kaplan-Meier pour le paramètre primaire dans les 3 groupes de l'étude³



ONTARGET = *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*
 Le paramètre primaire composite était la mortalité d'origine CV, l'IM, l'AVC ou l'hospitalisation pour insuffisance rénale.
 Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

SRAA laisse présager une meilleure issue rénale²⁸. Toutes les stratégies agressives de blocage du SRAA décrites ci-dessus ont été associées à une réduction de la protéinurie chez des patients atteints d'une maladie rénale²⁹⁻³³. Cependant, peu d'études ont examiné comment ces stratégies ont un impact sur des paramètres rénaux importants tels que la mortalité ou la dialyse.

L'étude COOPERATE (*Combination Treatment of Angiotensin II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease*)³⁴ suggère que l'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA chez des sujets atteints d'une maladie rénale d'origine non diabétique est associée à un plus faible taux de doublement de la créatinine sérique ou d'IRT que lorsque chaque agent est utilisé en monothérapie. Malheureusement, on soupçonne que cette étude soit erronée et frauduleuse³⁵.

La seule étude bien conçue sur le blocage du SRAA par une stratégie agressive dans les cas de maladie rénale est l'étude ROAD (*Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses*)²². Dans cette étude, les sujets atteints d'une maladie rénale d'origine non diabétique ont été répartis au hasard à des doses standards d'un inhibiteur de l'ECA, d'un ARA ou à une stratégie de dose croissante selon laquelle la dose de l'inhibiteur de l'ECA ou de l'ARA était progressivement augmentée jusqu'à une dose trois fois supérieure à la dose maximale habituelle ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réponse anti-protéinurique. Cette stratégie de dose croissante a été associée à la diminution de 50 % du risque de doublement de la créatinine sérique, d'IRT ou de mortalité.

Blocage du SRAA par une stratégie agressive – l'étude ONTARGET

L'étude de référence HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) a été publiée en 2000¹¹. Elle a démontré

Tableau 2 : ONTARGET : Arrêt des médicaments à l'étude et raisons choisies pour les arrêter de façon permanente³

Variable	Traitement		Traitement d'association vs Ram	
	Ramipril (n=8576); n (%)	d'association (n=8502); n (%)	RR	P
Arrêt toutes causes confondues	2099 (24,5)	2495 (29,3)	1,20	<0,001
Hypotension	149 (1,7)	406 (4,8)	2,75	<0,001
Syncope	15 (0,2)	29 (0,3)	1,95	0,03
Toux	360 (4,2)	392 (4,6)	1,10	0,19
Diarrhée	12 (0,1)	39 (0,5)	3,28	<0,001
Angio-œdème	25 (0,3)	18 (0,2)	0,73	0,30
Atteinte rénale	60 (0,7)	94 (1,1)	1,58	<0,001

RR = risque relatif
 Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

qu'un inhibiteur de l'ECA pouvait réduire la morbidité et la mortalité CV dans un large groupe de patients à haut risque, quel que soit leur statut rénal ou cardiaque initial (tableau 1). Sur cette base, on a recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'ECA comme médicaments de première ligne dans de nombreux groupes à risque, avec ou sans hypertension. Cependant, deux questions se posaient encore après la fin de l'étude HOPE :

- Les ARA seraient-ils aussi efficaces que les inhibiteurs de l'ECA pour conférer une protection vasculaire ?
- Est-ce que l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA serait plus efficace qu'un inhibiteur de l'ECA seul ?

L'étude ONTARGET visait à répondre à ces questions³. Dans cette étude, > 25 000 personnes atteintes d'une maladie CV connue ou de diabète sucré présentant des lésions ont été réparties au hasard à une dose complète d'un inhibiteur de l'ECA, à une dose complète d'un ARA ou à des doses complètes des deux médicaments administrés en association. Le suivi médian était de 56 mois. Le paramètre primaire composite dans les trois groupes était la mortalité d'origine CV, l'IM, l'AVC ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'étude a démontré que l'ARA n'était pas inférieur à l'inhibiteur de l'ECA et les taux d'événements CV et de mortalité étaient très similaires dans les deux groupes (figure 1). Ces résultats ont amené l'ACD à modifier ses lignes directrices de façon à recommander les ARA et les inhibiteurs de l'ECA pour assurer une protection vasculaire. Cependant, l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA n'était pas supérieure à un inhibiteur de l'ECA seul et le taux des effets secondaires, incluant les symptômes d'hypotension, la toux, la syncope et la dysfonction rénale (tableau 2), était plus élevé dans le groupe recevant l'association de médicaments. Sur la base de ces conclusions bien fondées, le PECH a recommandé que l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA ne soit pas utilisée pour le traitement de l'hypertension sans indications impérieuses.

Tableau 3 : ONTARGET : Paramètres secondaires et autres paramètres³

Paramètre	Ramipril (n=8576); n (%)	Telmisartan (n=8542); n (%)	Traitement d'asso- ciation (n=8502); n (%)	Telmisartan vs ramipril RR (IC à 95 %)	Traitement d'asso- ciation vs ramipril RR (IC à 95 %)
Revascularisation	1269 (14,8)	1290 (15,1)	1303 (15,3)	1,03 (0,95–1,11)	1,04 (0,97–1,13)
Hospitalisation pour angine	925 (10,8)	954 (11,2)	952 (11,2)	1,04 (0,95–1,14)	1,04 (0,95–1,14)
Aggravation ou nouveau cas d'angine	567 (6,6)	536 (6,3)	538 (6,3)	0,95 (0,84–1,07)	0,96 (0,85–1,08)
Nouveau cas de diabète ^a	366 (6,7)	399 (7,5)	323 (6,1)	1,12 (0,97–1,29)	0,91 (0,78–1,06)
Toute insuffisance cardiaque	514 (6,0)	537 (6,3)	478 (5,6)	1,05 (0,93–1,19)	0,94 (0,83–1,07)
Nouveau cas de fibrillation auriculaire ^b	570 (6,9)	550 (6,7)	537 (6,5)	0,97 (0,86–1,09)	0,96 (0,85–1,07)
Atteinte rénale ^c	871 (10,2)	906 (10,6)	1,148 (13,5)	1,04 (0,96–1,14)	1,33 (1,22–1,44) ^d
Atteinte rénale nécessitant une dialyse	48 (0,6)	52 (0,6)	65 (0,8)	1,09 (0,74–1,61)	1,37 (0,94–1,98)

^a Le nombre de patients inclus dans cette analyse était de 5427 dans le groupe ramipril, de 5294 dans le groupe telmisartan et de 5280 dans le groupe de traitement d'association. ^b Cette catégorie inclut uniquement les patients qui ne souffraient pas de fibrillation auriculaire initialement : 8296 dans le groupe ramipril, 8259 dans le groupe telmisartan et 8218 dans le groupe de traitement d'association. ^c Aucune définition spécifique n'a été utilisée. La détermination de l'atteinte rénale était fondée sur le rapport clinique d'une manifestation ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude. ^d $p < 0,001$. Copyright © 2008, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

L'étude ONTARGET – résultats rénaux

Bien que dans l'étude ONTARGET le traitement d'association comparativement à un inhibiteur de l'ECA n'ait pas amélioré davantage les événements CV, on espère qu'il puisse avoir des résultats rénaux positifs, étant donné les résultats positifs obtenus dans les études telles que ROAD. En fait, dans l'étude ONTARGET, le taux d'albuminurie a augmenté de façon moindre avec le traitement d'association et chez un moins grand nombre de patients dans le groupe recevant l'association, la micro-albuminurie a progressé vers une néphropathie manifeste³⁶. Cependant, le taux de perte de la fonction rénale était le plus élevé dans le groupe recevant l'association : -6,11 mL/min dans le groupe recevant l'association ; -4,12 mL/min avec le telmisartan et -2,82 mL/min avec le ramipril, $p < 0,001$, bien que cette différence ait été principalement liée à des modifications hémodynamiques rénales et ait été observée au cours des 6 premières semaines. On a également noté un taux plus élevé de dialyse aiguë dans le groupe ayant reçu l'association (HR 2,19, intervalle de confiance [IC], 1,13-4,22, $p = 0,02$). On n'a noté aucune différence significative dans le taux de doublement de la créatinine sérique ou dans le taux de progression de la maladie rénale chronique vers la dialyse. L'étude ONTARGET n'a pas démontré une amélioration des résultats rénaux avec le traitement d'association et malgré la réduction de l'albuminurie, elle a démontré que le traitement d'association est associé à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë (tableau 3)³.

Devrions-nous croire les résultats rénaux de l'étude ONTARGET ?

L'étude ONTARGET était bien conçue et exécutée et avait suffisamment de puissance pour démontrer ses principales hypothèses. Les conclu-

sions de l'étude ONTARGET liées aux événements et à la mortalité CV sont extrêmement bien fondées. Cependant, l'étude ONTARGET n'a pas étudié des sujets atteints d'une maladie rénale et par conséquent, ses résultats rénaux ne devraient pas être extrapolés aux sujets atteints d'une maladie rénale chronique. Le rapport moyen albumine/créatinine urinaires (RAC) se situait dans la gamme normale et les différences dans le RAC à la fin de l'étude étaient très faibles (1,06 avec le ramipril, 0,98 avec le traitement d'association, $p = 0,0009$). Dans l'étude ONTARGET, très peu de patients ont progressé d'une micro-albuminurie vers une néphropathie manifeste (2,1 % avec le ramipril, 1,6 % avec le traitement d'association ; HR 0,76 ; IC à 95 %, 0,60-0,96 %, $p = 0,019$).

Ces observations contrastent avec celles faites dans des études rénales telles que IRMA2 (*Irbesartan MicroAlbuminuria type 2 diabetes in hypertensive patients*), dans laquelle le taux de progression était aussi élevé que 15 %¹⁷. Initialement, le taux de filtration glomérulaire (TFG) moyen dans l'étude ONTARGET était raisonnable et approprié pour l'âge des patients, soit d'environ 75 mL/min. Le taux de déclin du TFG dans l'étude ONTARGET variait de 0,26 à 0,55 mL/min par année. Cela représente une perte de la fonction rénale très lente pour tous les groupes, en particulier si l'on considère que le déclin moyen du TFG dans la population générale est d'environ 1 mL/min par année²⁷. Le taux d'IRT était également très faible, le taux de dialyse dans l'étude ONTARGET se situant entre 0,56 % à 0,74 % au cours d'un suivi de plus de 5 ans. Ces résultats contrastent avec ceux d'études cliniques telles que IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial*), dans laquelle le taux d'IRT était de presque 20 %¹⁸.

En résumé, le fardeau initial des maladies rénales dans la population étudiée dans l'étude ONTARGET n'était pas lourd. On ne s'attend donc pas à ce que les événements rénaux soient nombreux. En fait, la perte de la fonction rénale dans la population de l'étude ONTARGET était moins importante que prévue et seul un petit nombre de sujets ont développé des complications rénales. Il est impossible de démontrer qu'un blocage du SRAA par une stratégie agressive dans une population qui n'était pas atteinte de maladies rénales chroniques et dont le taux d'événements rénaux était très faible offre un bénéfice sur le plan rénal. Par conséquent, l'étude ONTARGET ne démontre pas qu'un blocage intensif du SRAA est efficace chez des sujets atteints d'une maladie rénale.

La liste des médicaments à éviter

Bien que dans l'étude ONTARGET, les événements rénaux n'aient pas été suffisamment nombreux pour que l'on puisse conclure de façon sûre que le traitement d'association est efficace pour prévenir les événements rénaux, la population importante et le long suivi nous fournissent des informations sur la toxicité potentielle du traitement d'association. L'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse était rare dans l'étude ONTARGET, mais elle était deux fois plus élevée dans le groupe recevant le traitement d'association. Cette information nous donne l'occasion de nous rappeler que l'activation du SRAA préserve la TA et la fonction rénale lorsque qu'une personne est déshydratée. Le blocage du SRAA peut entraîner une insuffisance rénale aiguë si le patient présente une contraction du volume intravasculaire (p. ex. durant des épisodes de vomissements, de diarrhée ou lors d'un apport oral réduit). Les patients doivent être informés verbalement ou ils devraient recevoir une « liste des médicaments à éviter » indiquant les médicaments qui ne devraient pas être pris temporairement si le patient présente un risque de contraction volémique. Tous les bloqueurs du SRAA doivent figurer sur cette liste, de même que les diurétiques, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Certains endocrinologues envisageraient probablement d'inclure également la metformine sur cette liste.

Conclusion

Le blocage du SRAA est devenu l'une des principales interventions visant à ralentir la perte de la fonction rénale dans les maladies rénales d'origine diabétique et non diabétique. La communauté des néphrologues étudie actuellement des façons de bloquer le SRAA de façon plus agressive qu'avec des doses conventionnelles d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA. Les études rénales initiales sont prometteuses et des études plus importantes sur des paramètres cliniques sont en cours. Bien que l'étude

ONTARGET ait démontré qu'il ne semble pas que l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA soit efficace dans la protection vasculaire générale, elle n'a pas évalué l'efficacité de cette stratégie chez des sujets atteints d'une maladie rénale chronique. L'étude ONTARGET nous rappelle que le blocage du SRAA est associé à des effets toxiques potentiels et les patients devraient être informés d'arrêter de prendre ces médicaments au cours d'une maladie aiguë. Des stratégies agressives de blocage du SRAA en vue d'une protection rénale ne devraient être envisagées que dans un contexte clinique où une surveillance et un suivi appropriés du patient peuvent être assurés.

Le D^r McFarlane est directeur du Home Hemodialysis and Live Kidney Donor Program, Hôpital St. Michael, et chargé de cours, Université de Toronto.

Références :

1. Hemmelgarn BR, Chen G, Walker R, et coll. Trends in antihypertensive drug prescriptions and physician visits in Canada between 1996 and 2006. *Can J Cardiol.* 2008;24(6):507-512.
2. *Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines.* Disponible à : <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg>. Date de consultation : 6 octobre 2009.
3. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et coll. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559.
4. Canadian Hypertension Education Program. *2009 CHEP Recommendations for the Management of Hypertension.* Disponible à : <http://hypertension.ca/chep/recommendations-2009>. Date de consultation : 6 octobre 2009.
5. Heart & Stroke Foundation. Press release: Guideline alert for blood pressure patients as treatment combo fails. January 16, 2009. Disponible à : <http://www.heartandstroke.com/site/apps/nlnet/content2.aspx?c=iklQLcMWJtE&b=3485819&ct=6501933>. Date de consultation : 6 octobre 2009.
6. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345(8951):669-685.
7. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343(8906):1115-1122.
8. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et coll. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-1676.
9. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et coll. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation.* 1994;90(4):1731-1738.
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273(18):1450-1456.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et coll. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.
12. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et coll. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414-1421.
13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et coll. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-766.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-1906.

15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et coll. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-1462.
16. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et coll. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1941-1951.
17. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et coll. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-878.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et coll. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12): 851-860.
19. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et coll. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.
20. Anonymous. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-1863.
21. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et coll. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1952-1961.
22. Hou FF, Xie D, Zhang X, et coll. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1889-1898.
23. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, et coll. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996;76(2):425-536.
24. Navar LG, Imig JD, Zou L, et coll. Intrarenal production of angiotensin II. *Semin Nephrol.* 1997;17(5):412-422.
25. Imig JD, Navar GL, Zou LX, et coll. Renal endosomes contain angiotensin peptides, converting enzyme, and AT(1A) receptors. *Am J Physiol.* 1999;277(2 Pt 2): F303-311.
26. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005;67(3):799-812.
27. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et coll. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003;63(4):1499-1507.
28. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et coll. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-2320.
29. Jacobsen P, Parving HH. Beneficial impact on cardiovascular risk factors by dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66(Suppl 92s):S108-S110.
30. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, et coll. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(4):893-900.
31. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nature Clin Pract Nephrol.* 2006;2(6):310-311.
32. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et coll. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):940-951.
33. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et coll. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358(23):2433-2446.
34. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:117-124.
35. Kunz R, Wolbers M, Glass T, et coll. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet.* 2008;371(9624):1575-1576.
36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et coll. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638):547-553.
37. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et coll. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-2483.

Réunions scientifiques à venir

14 au 18 novembre 2009

American Heart Association Scientific Sessions 2009

Orlando, Floride

Renseignements : Site web : <http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss>

Tél : (800) 748-3583 ou (508) 743-8517

14 novembre 2009

Frontiers in Diabetes Research: Biology of the Beta Cell

Columbia University College of Physicians & Surgeons

New York, New York

Renseignements : Rochelle Thomas,
Center for Continuing Education
Tél : (212) 305-3334
Courriel : cme@columbia.edu

20 au 21 novembre 2009

Asia Pacific Conference on Metabolic Syndrome

Melbourne, Australie

Renseignements : Jason Leng, tél : 65-63-490-201
Courriel : apcms09@elsevier.com
Site web : <http://www.apcms.net/home.asp>

Le Dr McFarlane a indiqué qu'il a reçu des subventions à des fins de recherche clinique de Boehringer Ingelheim; des subventions pour des activités éducatives de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, et sanofi-aventis. Il a assumé les fonctions de conseiller ou de consultant pour Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, sanofi-aventis et Servier.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à

Boehringer Ingelheim et sanofi-aventis

© 2009 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SMEndocrinologie – Conférences scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

118-078F

SNELL