

Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique

Renal failure, proteinuria and diabetic nephropathy

F. Collart

Département de Médecine Interne, H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles, U.L.B.

RESUME

Les IECA et les ARA sont pour le néphrologue deux classes uniques d'antihypertenseurs qui permettent de contrôler la microalbuminurie, de diminuer la protéinurie et de ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale. Ces propriétés ont été bien étudiées dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2 mais se retrouvent dans une large gamme de néphropathies. Il existe au niveau cellulaire rénal des différences dans la manière dont ces médicaments bloquent les effets de l'angiotensine II : les effets sur la bradykinine circulante pour les IECA, les effets sur le tonus sympathique intrarénal ou l'action non inhibée sur le récepteur AT2 pour les ARA. La signification clinique réelle de ces différences reste à démontrer. La protection rénale impose un contrôle strict de la pression artérielle et une lutte agressive contre l'ensemble des facteurs de risque vasculaire.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 257-62

ABSTRACT

ACE inhibitors and ARA are for the nephrologist two completely unique classes of anti-hypertensive agents as they offer the opportunity to control microalbuminuria, proteinuria and slow the progression of renal diseases. These properties have mainly been studied in type 1 and type 2 diabetics but can be extended to a wide range of renal diseases. The renal effects of the two classes of compounds differ but the clinical significance of these differences remains to be ascertained.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 257-62

Key words : proteinuria, renal failure, diabetic nephropathy

INTRODUCTION

L'utilisation en clinique néphrologique des IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) a ouvert depuis plus de 10 ans aux néphrologues et aux patients une nouvelle voie : celle de l'utilisation de molécules capables de ralentir l'évolution des maladies rénales vers l'insuffisance rénale terminale. Une littérature médicale abondante montre que cette classe thérapeutique peut dans une large gamme de maladies rénales diminuer la protéinurie et retarder le déclin de la fonction rénale. L'avènement des ARA (antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) (AT1 : récepteur 1 à l'angiotensine II) relance une nouvelle fois l'intérêt à l'égard des molécules bloquant le système rénine-angiotensine avec un profil de tolérance exceptionnel. Nous nous proposons de faire ici le point sur les effets rénaux comparés de ces deux classes thérapeutiques.

Le sujet qui nous est proposé se limite à une comparaison des IECA et des ARA, quant à leurs effets rénaux, en tant que classe. Le lecteur se souviendra que la classe des IECA est une classe hétérogène de molécules, lipophiles ou hydrophiles, pro-drogue ou non, porteuse ou non d'un groupe SH. Clairement, les constantes de liaison des IECA aux enzymes de conversion circulants ou tissulaires sont variables et peuvent justifier d'effets différenciés au plan rénal en fonction de la molécule. Pour autant qu'une dose suffisante soit utilisée, toutes les molécules de la classe des ARA semblent douées des mêmes effets rénaux.

Le risque, pour le patient présentant un diabète de type 2 avec protéinurie, de décéder d'une affection cardiaque est bien plus grand que celui de développer une insuffisance rénale terminale¹. Nous discuterons donc ici des différences rénales entre IECA et ARA, en sachant que les bénéfices éventuels, spécifiquement

cardiaques de ces molécules, doivent être intégrés dans notre raisonnement lors du choix du traitement antihypertenseur. Le contenu du présent article doit donc être intégré avec celui des articles signés par J.L. Vachiéry et P.G. Silance publiés dans le même volume.

Les références bibliographiques les plus importantes dans cette revue de la littérature portent les numéros 4 et 11, chapitre de livre consacré à la thérapeutique antihypertensive et article de revue sur le thème du ralentissement de la progression des néphropathies et qui renvoient à de nombreuses études cliniques de grande qualité.

DIFFERENCES DANS LE MODE D'ACTION ET LES EFFETS DES IECA ET DES ARA

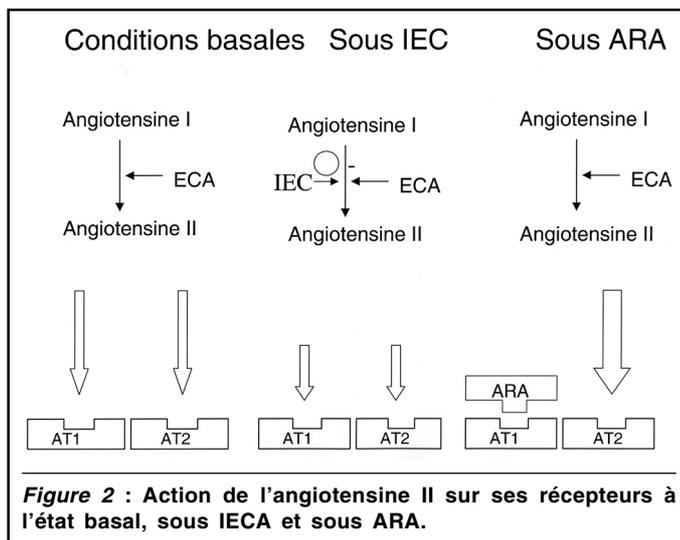
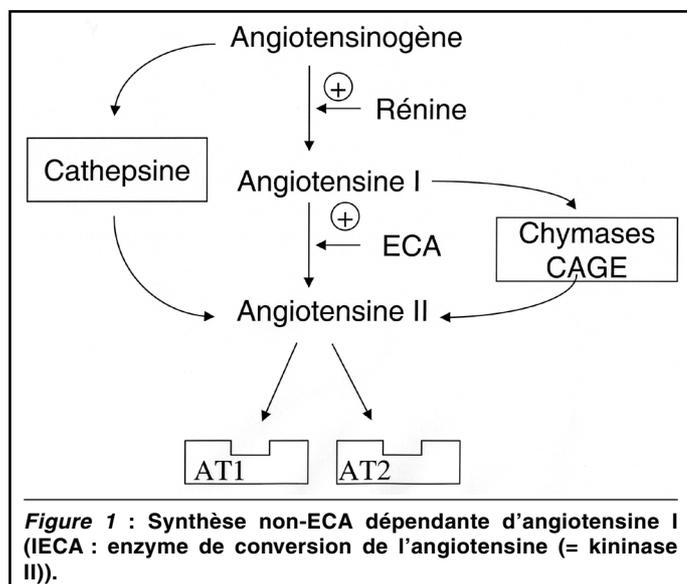
Nous traiterons d'abord des différentes générales dans le blocage du système rénine-angiotensine par ces deux classes thérapeutiques.

Blocage du système rénine-angiotensine par les IECA (Figure 1)

Typiquement, lors d'un traitement par IECA, on assiste à une diminution des concentrations en angiotensine II et à une élévation des taux de rénine dont la boucle de feedback négatif est levée. Toutefois, les concentrations en angiotensine restent non nulles et tendent même à remonter au cours du temps du fait d'activités enzymatiques accessoires qui convertissent soit l'angiotensinogène, soit l'angiotensine I en angiotensine II. Ces activités enzymatiques (cage, cathepsine et chymase) ont été identifiées dans les parois vasculaires et le myocarde. L'inhibition du système rénine-angiotensine est donc considérée sous IECA comme incomplète.

Action de l'angiotensine sur ses récepteurs en situation d'inhibition par les IECA ou les ARA (Figure 2)

Sous IECA, le peu d'angiotensine II encore pro-



duite continue à agir sur les récepteurs AT1 ou AT2 (récepteur 2 à l'angiotensine II). Sous ARA, la quantité d'angiotensine II formée n'est pas modifiée par rapport aux conditions basales, mais celle-ci ne peut agir que sur le récepteur AT2. La spécificité d'action des ARA sur le récepteur AT1 est presque totale et avoisine pour toutes les molécules de la classe un rapport d'activité AT1/AT2 de 10.000/1.

INHIBITION PAR LES IECA ET LES ARA DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE AU NIVEAU RENAL²

Distribution au niveau rénal des récepteurs AT1 et AT2 à l'angiotensine

La répartition de l'expression de ces récepteurs permet de comprendre les effets différentiels des IECA et des ARA sur le rein :

- Au niveau des artères arquées et interlobulaires, ce sont essentiellement des récepteurs AT2 que l'on retrouve. Leur stimulation induit une libération de bradykinine en intracellulaire puis de NO et provoque une vasodilatation.
- Au niveau des artéioles préglomérulaires, le même mécanisme est décrit.
- Au niveau glomérulaire, il s'agit essentiellement de récepteurs AT1. Sous ARA, on note une diminution de production locale d'endothéline.
- Au niveau des artéioles efférentes au glomérule, ce sont essentiellement des récepteurs AT1 qui sont exprimés. L'administration d'IECA est typiquement associée avec une diminution de résistance sans doute liée à l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Les ARA semblent sans effet.
- Au niveau du tubule rénal, l'expression des récepteurs à l'angiotensine est mixte, AT1 et AT2. Les IECA n'ont pas d'effet significatif sur la natriurèse alors que des études ont montré une augmentation de la natriurèse sous ARA.
- Au niveau tubulo-interstitiel, il existe également une expression des récepteurs AT1 et AT2 à l'angiotensine. Sous IECA ou ARA, on assiste à une diminution de la production locale de TGFβ et sous ARA uniquement, comme déjà évoqué ci-dessus, à une

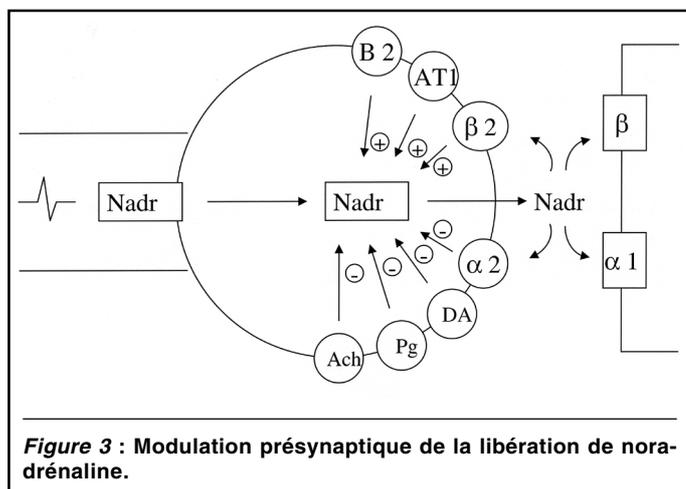
augmentation de la production intracellulaire de bradykinine. Dans le cadre de modèle expérimentaux de fibrose rénale induits par obstruction urétérale, l'administration au rat de bloqueurs spécifiques des récepteurs AT2 aggrave le phénomène de fibrose.

Le rôle des kinines

L'augmentation de la concentration en bradykinine induite par l'inhibition de sa destruction par l'IECA est responsable d'une part non négligeable de leur effet antihypertenseur. Cette augmentation est certainement aussi responsable de l'effet secondaire le plus gênant des IECA, à savoir la toux sèche. Sous ARA, aucune augmentation de la concentration en bradykinine circulante n'est notée. Toutefois, il existe de bon arguments expérimentaux pour penser que la stimulation non inhibée des récepteurs AT2 à l'angiotensine est associée avec une augmentation intracellulaire en bradykinine. Au niveau rénal, ceci est démontré dans les régions tubulo-interstitielles et au niveau des artères arquées et interlobulaires et des artéριοles préglomérulaires, comme déjà précisé ci-dessus. Si l'on devait confirmer cette propriété de la stimulation des récepteurs AT2 sur d'autres groupes cellulaires, on serait amené à ne plus pouvoir constater de différences significatives dans le mode d'action systémique des ARA par rapport aux IECA. Retenons donc à ce stade que, sous IECA, les concentrations en bradykinine circulante augmentent tandis que, sous ARA, les concentrations cellulaires en bradykinine, tout au moins au niveau rénal, sont accrues². L'importance clinique de ces différences reste à démontrer.

Effet sur le tonus sympathique intrarénal (Figure 3)

Le rein, comme le cœur, sont largement innervés par le système orthosympathique. La stimulation orthosympathique contrôle le flux sanguin rénal, la sécrétion de rénine et la réabsorption du sodium. Au niveau des terminaisons orthosympathiques périphériques, la libération de noradrénaline est notamment sous le contrôle présynaptique de l'angiotensine II au travers de son récepteur AT1 et de la bradykinine au travers de son récepteur B2. Dans des modèles expérimentaux animaux, l'augmentation de la bradykinine induite par le



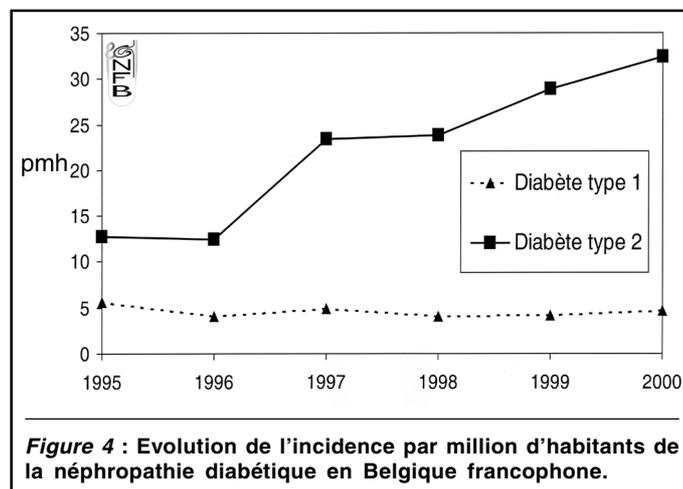
traitement par IECA est associée avec une libération intrarénale accrue de noradrénaline. Au contraire, sous ARA, cette libération de noradrénaline diminue³. Il pourrait bien s'agir là de la seule différence significative dans le mode d'action rénal des ARA par rapport aux IECA. Il reste toutefois à démontrer que ces différences observées en expérimentation animale ont une importance en clinique humaine.

PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DE LA NEPHROPATHIE DIABÉTIQUE⁴

Face à l'augmentation constante du diabète de type 2 et au risque de complications rénales de l'affection, il n'est certainement pas inutile d'y consacrer ici un paragraphe particulier. L'impact des IECA et des ARA sur la néphropathie diabétique est un des sujets les plus étudiés en clinique néphrologique. En termes d'incidence de l'insuffisance rénale terminale, le diabète de type 2 représente aujourd'hui la seconde cause de prise en dialyse en Belgique francophone, juste après les maladies rénales vasculaires ; son incidence a triplé en 5 ans (Figure 4). L'incidence du diabète de type 1 comme cause d'insuffisance rénale est par contre stable. Ceci est le témoin de la qualité du traitement actuel du diabète de type 1 et de l'intérêt de son traitement agressif, tant sur le plan du contrôle de l'hyperglycémie que de l'hypertension artérielle. Même si l'atteinte macrovasculaire est sans doute plus importante dans le diabète de type 2 et la microangiopathie rénale plus typique du diabète de type 1, l'évolution temporelle de l'atteinte rénale est identique dans les deux affections. Le diabète de type 2 est donc bien, tout autant que le diabète de type 1, un destructeur de reins !

Les différents stades de l'atteinte rénale dans le diabète sont les suivants :

- **L'hyperfiltration**, classiquement rencontrée chez le diabétique de type 1, est associée, cliniquement, avec la polyurie-polydypsie, et biologiquement avec une clearance de créatinine parfois anormalement élevée. Elle est due à l'effet osmotique de l'hyperglycémie ; elle est très rarement associée avec une hypertension et régresse sous l'effet d'un contrôle glycémique adéquat. Elle peut ne pas être observée, ne durant parfois que quelques mois.



- La **microalbuminurie** est le témoin de la dysfonction endothéliale et des premières altérations de la membrane basale glomérulaire induite par la glycosylation des protéines de celle-ci qui en modifient les charges électrostatiques. La microalbuminurie régresse par le contrôle glycémique strict et la diminution de la pression artérielle. Sa recherche systématique est importante, dans le bilan du diabétique de type 2 comme du diabétique de type 1¹.

Ces deux premiers stades sont classiquement regroupés sous la vocable de néphropathie diabétique latente :

- En cas d'évolution défavorable, apparaît une **macroalbuminurie**. A ce stade, le diabète est le plus souvent associé à une hypertension artérielle. Le contrôle glycémique reste important mais seul le contrôle tensionnel strict par des molécules adéquates permet de faire régresser la protéinurie.
- La destruction progressive de glomérules par sclérose, et hyalinose sous les effets combinés de la macroangiopathie, de la microangiopathie, de l'ischémie et de l'hypertension aboutit au développement d'une **insuffisance rénale chronique** avec réduction progressive de la clearance de créatinine jusqu'au stade ultime de l'insuffisance rénale terminale.

Le taux de transition au cours du temps entre les différents stades de la néphropathie diabétique est établi de longue date pour le diabète de type 1. Plus récemment, les observations faites pour la diabète de type 2 ont été publiées dans le cadre de l'étude UKPDS⁵ (Figure 5). Dans l'histoire naturelle du diabète de type 2, l'hypertension artérielle précède le plus souvent de nombreuses années l'apparition d'une insuffisance rénale.

La microalbuminurie n'est pas l'apanage unique du diabète. Sa survenue est bien démontrée dans l'hypertension artérielle isolée. Elle est alors un signe de l'atteinte des organes cibles, souvent associé avec une hypertrophie ventriculaire gauche, une anomalie du rythme nyctéméral de la pression artérielle avec absence de baisse nocturne ou un syndrome métabolique avec hyperinsulinisme⁴. La microalbuminurie a encore

été décrite dans des néphropathies débutantes comme celle du lupus.

Point d'impact des thérapeutiques rénales

Sur base des éléments évoqués ci-dessus, on peut attendre des thérapeutiques rénales et en particulier des antihypertenseurs, qu'ils réduisent l'hyperfiltration et la microalbuminurie, diminuent la protéinurie installée et ralentissent l'évolution des maladies rénales vers l'insuffisance rénale chronique. Cette dernière propriété a, de longue date, été démontrée dans la néphropathie diabétique par des thérapeutiques combinées lourdes associant diurétique, bêta-bloquant et vasodilatateur. Les IECA et les ARA parviennent à eux seuls à ce but. Si le traitement antihypertenseur est fondamental, d'autres points d'impact de la thérapeutique ont leur place tel que le traitement hypolipidémiant⁶.

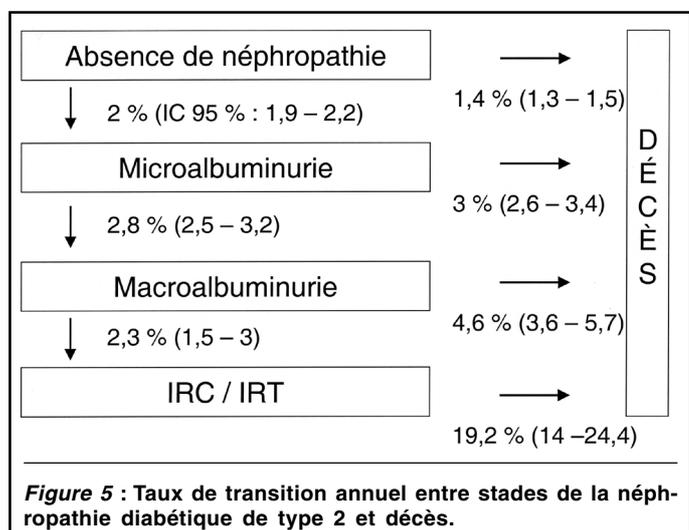
Résultats cliniques de l'utilisation des IECA et des ARA dans les maladies rénales

Dès le milieu des années 80, des études animales démontraient la supériorité des IECA par rapport à toute autre thérapeutique quant à la prévention des dommages rénaux induits par l'hypertension. Très vite, différentes études vont confirmer le bénéfice des IECA dans la réduction de la microalbuminurie, dans la diminution de la protéinurie ou dans le ralentissement de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique évaluée soit par la survenue d'une insuffisance rénale terminale soit par le doublement de la créatinine sérique. Ceci aboutira à la célèbre publication de Lewis⁷ en 1993 qui démontre pour la première fois de manière formelle la possibilité de réduire, par le captopril, la protéinurie du diabétique de type 1. Ensuite ces propriétés seront démontrées aussi pour la néphroangiosclérose de l'hypertension, les glomérulopathies non diabétiques et les néphropathies interstitielles^{2,8}. Les bénéfices les plus substantiels sont le plus souvent observés dans les néphropathies avérées avec protéinurie massive. La polykystose rénale autosomale dominante paraît échapper à l'effet des IECA et des ARA. Son évolution naturelle ne semble guère influencée par ces deux classes thérapeutiques.

Le temps passant, le diabète de type 2 est devenu un problème de santé publique planétaire et les ARA ont été étudiés spécialement chez les diabétiques de type 2. On confirmera leur supériorité par rapport au placebo et à d'autres antihypertenseurs pour réduire la protéinurie et ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale du diabète de type 2^{9,10}.

Dans les néphropathies non diabétiques, on s'attend aussi à observer une efficacité comparable des ARA par rapport aux IECA dans la réduction de la protéinurie ou le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale mais ceci n'a pas encore été démontré formellement aujourd'hui¹¹.

Il est encore utile de rappeler qu'un régime trop riche en sel diminue l'efficacité des IECA et inverse-



ment que l'appauvrissement du régime en sel ou l'introduction de diurétiques restaurent ou renforcent l'effet antiprotéinurique des IECA¹². Les relations entre les effets rénaux des ARA et les apports en sel n'ont encore que peu été étudiés. Une étude préliminaire de Weir tend à montrer que l'effet antihypertenseur du valsartan chez le patient noir américain résiste mieux à un régime enrichi en sel qu'un IECA. Un effet natriurétique spécifique de la molécule est ici évoqué¹³.

Traitement combiné par IECA et ARA¹⁴

Tenant compte des différences de mode d'action cellulaire évoquées ci-dessus, d'aucuns ont proposé la combinaison de ces deux groupes thérapeutiques dans l'espoir d'un blocage plus intégral encore du système rénine-angiotensine. Cette combinaison aboutit à un effet antihypertenseur additif et un effet synergique sur la réduction de l'albuminurie ou de la protéinurie. Ceci est démontré tant au niveau de modèles expérimentaux animaux¹⁵ qu'en clinique humaine^{16,17}. Le profil de tolérance de cette combinaison est identique à celui des IECA. Ces études préliminaires doivent être confirmées par des études à plus large échelle tant au niveau de l'efficacité que de celui des risques encourus comme par exemple celui d'hyperkaliémie.

CONCLUSION

Le blocage du système rénine-angiotensine par un IECA ou un ARA retarde l'évolution d'à peu près toutes les néphropathies en ce compris les patients diabétiques de type 2. Leur effet ne saurait être expliqué par la seule réduction de la pression artérielle ; le blocage des effets médiés par le récepteur AT1 de l'angiotensine II exerce en toute certitude sur le rein des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques. Les différences objectives dans le mode d'action rénal des IECA et des ARA sont ténues. Il reste à montrer si l'action non contrecarrée de l'angiotensine sur son récepteur AT2 au cours d'un traitement par ARA apporte un bénéfice complémentaire. Il est cependant peu vraisemblable que nous puissions disposer à brève échéance d'études de puissante statistique suffisante comparant directement les effets rénaux de ces deux classes d'antihypertenseurs. Le bénéfice potentiel chez le patient diabétique, de type 1 comme de type 2, est non seulement rénal mais aussi cardiovasculaire et doit nous encourager à prescrire précocement l'une ou l'autre de ces classes thérapeutiques. Si nous voulons respecter à la lettre le résultat des grandes études actuellement disponibles, nous devons alors préférer un IECA chez le diabétique de type 1 et un ARA chez le diabétique de type 2. Quant à leur utilisation en clinique quotidienne, toutes les études confirment la meilleure tolérance aux ARA qui ne sont pas responsables de l'effet secondaire le plus gênant des IECA, la toux sèche.

Le but du présent travail n'était pas de discuter du niveau de contrôle de pression artérielle à atteindre pour la prévention optimale de l'évolution des maladies rénales. Rappelons les directives actuellement admi-

ses : la pression artérielle doit être contrôlée à 140/90 mm Hg dans l'hypertension artérielle essentielle non compliquée, à 130/85 mmHg chez le diabétique, à 130/80 en cas de protéinurie inférieure à 1g/24 h et à 125/75 mmHg en cas de protéinurie à plus de 1g/24 h¹⁸. De tels niveaux tensionnels ne peuvent être atteints qu'avec des traitements médicamenteux combinant plusieurs molécules de classes différentes¹⁹. La thérapeutique rénale par IECA ou ARA doit être associée à un régime modérément désodé (apports en sel réduits à 6 g/j au plus) et, le plus souvent, à la prescription de diurétiques. En cas de trithérapie anti-hypertensive, l'une des 3 molécules doit être un diurétique.

La thérapeutique antihypertensive des patients diabétiques doit être associée à une prise en charge rigoureuse de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire. L'arrêt du tabagisme, le contrôle du poids et la réduction de la cholestérolémie ne sauraient être oubliés¹¹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harvey JN : Diabetic nephropathy. New drugs can help to face a growing challenge. *BMJ* 2002 ; 325 : 59-60
2. Hilgers KF, Mann JFE : ACE inhibitors *versus* AT1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1100-8
3. Rump LC : Advantages of Ang II receptor blockade over ACE inhibition with respect to suppression of sympathetic activity : heartening news for the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 556-9
4. Cooper ME, Chattington P : Hypertension and diabetes mellitus. In : Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrai A, Wilkinson I, eds. *Manual of Hypertension*. London, Churchill-Livingstone, 2002 : 565-77
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003 ; 63 : 225-32
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62
8. Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN) : 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. *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-63
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al : Renoprotective effects of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60
11. Brenner BM : Retarding the progression of renal disease (Nephrology Forum). *Kidney Int* 2003 ; 64 : 369-78

12. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D : The blunting of antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1682-5
13. Weir MR, Smith DH, Neutel JM, Bedigian MP : Valsartan alone or with a diuretic or Ace inhibitor as treatment for african american hypertensives : relation to sodium intake. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 665-71
14. McLaughlin K, Jardine AG : Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor (AT1) antagonists : either or both for primary renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 25-8
15. Wilkinson-Berka JN, Gibbs NJ, Cooper ME, Skinner SL, Kelly DJ : Renoprotective and antihypertensive effects of combined valsartan and perindopril in progressive diabetic nephropathy in the transgenic (mRen-2)²⁷ rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1343-9
16. 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 randomized control trial. *Lancet* 361 : 2003 : 117-24
17. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E et al : Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1094-103
18. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension : Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151-83
19. Rodicio JL, Alcazar JM : Hypertension in chronic renal failure. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter : Update on Hypertension Management* 2001 ; 2 : 1-2

Correspondance et tirés à part :

F. COLLART
H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles
Département de Médecine Interne
Rue Jean Paquot 63
1050 Bruxelles

Travail reçu le 3 juin 2003 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2003.