

L'étude IMPROVE ne permet pas de démontrer la supériorité de la combinaison ARA et IECA sur la diminution du taux d'excrétion d'albumine par rapport à un IECA seul chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire avec évidence d'albuminurie.

Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et coll. **Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk : Results of the IMPROVE trial.** *Kidney International* 2007; 72:879-85.

Question

Est-ce que la combinaison ARA et IECA est plus efficace qu'un IECA seul pour diminuer le taux d'excrétion d'albumine chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire avec évidence de microalbuminurie malgré un traitement avec un IECA ?

Plan de l'étude

Essai clinique multicentrique randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo.

Lieu

L'étude s'est déroulée dans 14 pays de l'Amérique du Nord, de l'Amérique Latine, d'Europe, en Russie et en Australie.

Participants

Un total de 405 participants ont été randomisés dans l'étude. Afin d'être inclus, les patients devaient être âgés de 55 ans ou plus, présenter un risque cardiovasculaire élevé (diabète, maladie coronarienne avancée, maladie vasculaire périphérique, accident vasculaire cérébral), une histoire d'hypertension (>140/90 mmHg) et d'albuminurie et être traités avec un IECA depuis au moins deux mois. Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'étude : tension artérielle (TA) systolique <115 ou ≥ 200 mmHg et/ou TA diastolique ≥ 115 mmHg, maladie infectieuse active, infection des voies urinaires, HbA1c ≥ 10 %, glomérulonéphrite aiguë ou toute autre condition affectant la

protéinurie, maladie rénovasculaire ou insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, maladie chronique auto-immune, grossesse et allaitement.

Intervention

Les patients étaient randomisés selon deux groupes de traitement administré en double aveugle pendant 20 semaines : ramipril + irbésartan ou ramipril + placebo. Cette randomisation faisait suite à une période placebo en simple aveugle d'une durée de 14 jours. L'administration d'autres agents antihypertenseurs, sauf ceux de la classe des inhibiteurs de l'ECA et de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, était permise pendant l'étude afin de contrôler le mieux possible la TA.

Issues mesurées

L'objectif primaire de cette étude était de comparer les changements produits après 20 semaines de traitement par «ramipril + ibésartan» et «ramipril + placebo» sur le taux d'excrétion urinaire de l'albumine (TEA). Parmi les autres paramètres étudiés, on retrouve les valeurs de TA systolique et diastolique et l'incidence des effets indésirables.

Principaux résultats

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes en regard de variables démographiques et de l'historique médical. Après 20 semaines de traitement, le TEA était diminué de 46% dans le groupe irbésartan + ramipril contre 42% dans le groupe ramipril + placebo. L'analyse statistique montre que ces changements ne sont pas différents entre les 2 groupes (P=0.540). La comparaison de sous-groupes (patients ayant une microalbuminurie avec ceux ayant

une macroalbuminurie, patients diabétiques avec ceux non-diabétiques) montre une diminution supérieure mais toujours non significative du TEA en faveur de la thérapie combinée par rapport au ramipril + placebo. Les deux groupes ont présenté une diminution de la TA. Même si elle était relativement minime, la différence de la réduction de la TA systolique (p=0,047) et TA diastolique (p=0,019) était significativement plus importante pour le groupe ramipril + irbésartan. L'incidence d'effets indésirables n'était pas plus élevée dans le groupe ramipril + irbésartan que dans le groupe ramipril + placebo. La combinaison de bloqueurs du SRAA avec le ramipril et l'irbésartan était sécuritaire et bien tolérée des patients. Contre toute attente, l'hyperkaliémie et l'augmentation de la créatinine sérique étaient similaires dans les deux groupes.

Conclusion des auteurs

L'étude IMPROVE n'a pas réussi à démontrer qu'une double thérapie inhibitrice du système rénine-angiotensine-aldostérone, soit l'administration pendant 20 semaines d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, amenait une réduction supérieure du TEA par rapport à l'administration d'un IECA seul. Ces résultats suggèrent que les patients ayant un risque cardiovasculaire accru par la présence de TEA mais dont le TEA de type microalbuminurie ne bénéficieraient pas de l'addition d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine à la monothérapie avec un IECA même si cette combinaison permet d'obtenir un meilleur contrôle de la TA.

Changement entre le début de l'étude et à 20 semaines	Placebo + Ramipril N=201	Irbésartan + Ramipril N=204	Différence entre les traitements en faveur de la double thérapie (IC 95%)
Issue primaire Moyenne géométrique du TEA	Ratio (erreur-type) 0.584 (0.05)	Ratio (erreur-type) 0.539 (0.054)	Rapport de ratios 0.922 (0.711-1.195)
Issue secondaire :			Différence de moyennes
- TAS (mmHg)	-	-	- 2,9 (-5.8, -0.04)
- TAD (mmHg)	-	-	- 1,8 (-3.3, -0.29)

Légende : TEA : taux d'excrétion de l'albumine, TAS : tension artérielle systolique, TAD : tension artérielle diastolique

COMMENTAIRES

Le présent article avait pour but de comparer une combinaison de deux médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (un IECA + un ARA) avec une monothérapie (un IECA seul) chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et présentant de l'albuminurie. Globalement, les résultats montrent que la double thérapie n'améliore pas mieux l'albuminurie que la monothérapie. Les analyses de sous-groupes montrent que les patients diabétiques et ceux présentant de la macroalbuminurie ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ à l'état basal) pourraient peut-être bénéficier de la bithérapie. Ces données iraient dans le même sens que celles d'études précédentes^{1,2}. Toutefois, comme ces patients représentent seulement une fraction de l'échantillon étudié, ceci n'a pas permis d'obtenir la puissance nécessaire pour mener des comparaisons statistiquement significatives. Par ailleurs, outre la TEA, il aurait été intéressant dans la présente étude d'avoir des données sur le taux de filtration glomérulaire (TGF). En effet, bien que l'on sache que le TEA a diminué de façon plus marquée dans le groupe macroalbuminurie, on ignore si le TFG s'est amélioré, ce qui aurait été un marqueur essentiel pour juger de l'efficacité de la combinaison.

Une diminution légère mais significative de la TAS et de la TAD a été observée chez les patients recevant l'irbésartan et le ramipril en comparaison avec ceux recevant le ramipril et le placebo. L'utilisation d'une thérapie antihypertensive était permise dans les deux groupes à partir de la fin de la période placebo de 14 jours pour entrer dans l'étude jusqu'à la fin de l'étude. Dans le groupe placebo et ramipril 67,7% des patients recevaient une thérapie antihypertensive après 20 semaines contre 59,3% dans le groupe irbésartan et ramipril. Les β -bloqueurs et les bloqueurs des canaux calciques étaient les antihypertenseurs les plus utilisés, mais on ne connaît malheureusement pas la proportion utilisée dans chaque groupe. Il est donc impossible de savoir si le traitement antihypertenseur des deux groupes était comparable. Par contre, à la fin de la période d'étude, plus de patients dans le groupe irbésartan + ramipril avaient atteint les cibles thérapeutiques $< 130/80$ et $< 140/90$ mmHg comparé à ceux dans le groupe placebo + ramipril (17,3 vs 10,8% et 51,9 vs 35,5%). Ces chiffres nous permettent cependant de prendre conscience que la maîtrise de la tension artérielle était loin d'être atteinte! En effet, nous pouvons supposer que seulement 17,3 et 10,8% des patients diabétiques avaient une maîtrise de leur hypertension artérielle adéquate. Les conséquences d'une tension artérielle élevée sont pourtant bien connues sur la fonction rénale. La durée de l'étude de 20 semaines n'était probablement pas assez longue pour avoir une maîtrise parfaite de la tension artérielle ce qui était pourtant essentiel à l'étude.

Si le contrôle de la TA avait été atteint dans les deux groupes, il aurait pu être assumé que toute différence qui émergerait au niveau du TEA serait due à un effet au niveau du SRAA indépendant de la maîtrise de la tension artérielle. Comme mentionné précédemment l'étude n'a pu démontrer cette issue primaire. L'étude avait plusieurs limites importantes. Tout d'abord, le nombre de patients albuminuriques n'était pas élevé. En plus, l'étude ayant duré seulement 20 semaines, il est possible que la thérapie n'ait pas été assez longue pour montrer une réponse positive. En effet, dans le groupe AASK³, les changements dans la microalbuminurie et l'albuminurie franche n'ont pas été évidents avant 6 à 12 mois de traitement. De plus, la période placebo de 14 jours pour entrer dans l'étude « lead-in washout phase » n'était peut-être pas assez longue pour permettre au TEA de retourner à son maximum. Un minimum de trois semaines pour la période de « washout » aurait plutôt dû être envisagé. Finalement, comme l'étude comportait plus de 90% de Caucasiens, les résultats de cette étude ne pourront pas être extrapolés à une autre population.

En conclusion, la population à l'étude était hétérogène (89% de diabétiques et 11% de non diabétiques), le traitement de l'hypertension artérielle était loin d'être assez agressif et la période de washout et la durée de la période à l'étude n'ont pas été assez longues. Malheureusement, l'étude présentée ne changera pas la pratique clinique actuelle, il faudra d'autres études pour confirmer la théorie que la combinaison de modulateurs du SRAA serait supérieure au traitement avec un IECA seul.

Références :

- 1- Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
- 2- Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression on nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- 3- Wrigh Jr JT, Bakris G, Green T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421-31.

Ariane Laprise-Rochette, résidente en pharmacie, HEJ, octobre 2007

Révisé par Jean Lefebvre et Danielle Laurin, professeurs à la Faculté de pharmacie, Université Laval.