

# FAUT-IL TRAITER SYSTEMATIQUEMENT LES DIABETIQUES... PAR IEC ?

par

M. MARRE\*, C. COLLET\* ET C. STEVENINI

Le premier essai thérapeutique randomisé en double aveugle testant un bénéfice en termes de pronostic à mettre des diabétiques sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion date de 14 ans. Le groupe animé par le Professeur Philippe Passa à l'hôpital Saint-Louis à Paris avait montré que donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion, Enalapril 20 mg par jour, à des diabétiques de type 1 majoritairement, normotendus, microalbuminuriques, permettait non seulement de réduire la microalbuminurie mais de prévenir l'apparition de la protéinurie clinique et donc de la néphropathie diabétique [1, 2]. Depuis, les résultats de cet essai ont été confirmés par de nombreux autres essais mono- ou multicentriques. La méta-analyse de ceux-ci montre que donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diabétique de type 1, insulino-dépendant, ayant une microalbuminurie permanente permet de repousser l'apparition de la néphropathie diabétique vraie de 7 à 9 ans [3].

Plus tard, un essai monocentrique en Suède, en ouvert, contre bêtabloquants, a montré que donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diabétique insulino-dépendant protéinurique réduit la vitesse de dégradation de la filtration glomérulaire de 50 %, le risque de doublement de la créatinine plasmatique et d'apparition d'insuffisance rénale terminale [4]. Ces résultats ont été confirmés par un essai contre placebo en double aveugle dans une étude multicentrique menée par Ed Lewis aux États-Unis [5].

On peut donc considérer qu'il est bon pour la fonction rénale du diabétique de type 1, et probablement aussi pour son pronostic cardio-vasculaire, de lui donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion lorsque les premiers signes de néphropathie apparaissent. Par contre, donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diabétique de type 1 normotendu, normo-albuminurique, n'a pas fait la preuve de son utilité, au vu des résultats observés dans l'essai EUCLID [6].

Dans le diabète de type 2, la situation est différente, car la majorité des diabétiques de type 2 ont une microalbuminurie avec hypertension. À peine 7 % des diabétiques de type 2 ont une protéinurie clinique, ce qui veut bien dire que l'excès d'hypertension dans le diabète de type 2 n'est pas explicable par la néphropathie diabétique ; bien au contraire, une atteinte rénale signalée par la microalbuminurie est souvent la conséquence d'une hypertension artérielle associée, voire préexistante. Ainsi, la situation physiopathologique qui est à l'origine de l'albuminurie dans le diabète de type 1 n'est rencontrée que dans une proportion minoritaire des cas de diabète de type 2. Dans le cas du diabète de type 1, la vasodilatation préglomérulaire produite par l'hyperglycémie induit une hypertension capillaire glomérulaire qui peut être levée par un IEC. Au contraire, dans le diabète de type 2, le rein est plus souvent victime que cause de l'hypertension [7].

Ainsi, seule l'étude de Ravid a montré que, comme dans le diabète de type 1, chez les diabétiques de type 2 jeunes ayant une microalbuminurie et une pression artérielle normales, la mise sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (Enalapril) permet d'éviter le doublement de la créatinine plasmatique [8].

Mais la question fondamentale est de savoir si, lorsqu'on donne un IEC à un diabétique de type 2 parce qu'il a une microalbuminurie, on le protège de ce qui le menace dans l'immense majorité des cas : la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire [9]. Aujourd'hui, une réponse indirecte est donnée par l'essai HOPE et sa branche diabète qui a été intitulé " Essai micro-HOPE ". Il y apparaît que donner un inhibiteur de l'enzyme de conversion, Ramipril 10 mg par jour, en plus du traitement usuel, à des sujets ayant dans la grande majorité des cas déjà fait un accident cardio-vasculaire de type infarctus du myocarde, permet de réduire leur risque relatif de 20 % environ [10].

On attend donc avec impatience les résultats de l'essai DIABHYCAR où des diabétiques de type 2 ont été choisis parce qu'ils avaient une micro- ou une macroalbuminurie, et ont été mis sous une faible dose, ayant peu d'action sur la pression artérielle, de Ramipril (1,25 mg/24 heures). Cet essai devrait donner la solution d'une stratégie de traitement basée sur l'identification d'un critère pronostique intermédiaire [11].

Reste que deux questions pratiques se posent :

Premièrement, face à un sujet diabétique de type 2 hypertendu (c'est-à-dire ayant plus de 140/80 mmHg de pression artérielle), a-t-on envie de donner un autre médicament anti-hypertenseur qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ?

---

1Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18.

La réponse est, dans l'immense majorité des cas : non, tout simplement parce que ces médicaments sont mieux supportés par les patients que les diurétiques ou les  $\beta$ -bloquants.

Deuxièmement, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion bloquent en principe l'activité du système rénine-angiotensine et confèreraient donc des bénéfices spécifiques pour le rein et le cœur en premier. Il existe un autre moyen pharmacologique de bloquer ce système : utiliser des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Aujourd'hui, on n'a pas encore les résultats de quelques essais qui sont en cours chez les diabétiques de type 2 protéinuriques en termes de morbi- mortalité rénale et cardio-vasculaire. Mais on a déjà des résultats de la comparaison et de l'addition d'un IEC et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II sur la microalbuminurie des diabétiques de type 2 hypertendus : Mogensen et al. ont montré récemment que l'effet de l'un et l'autre médicaments sur la pression artérielle et l'excrétion urinaire d'albumine était excellent et équivalent, et que lorsqu'on ajoutait les deux médicaments, l'effet était additif [12]. En conséquence, vive le blocage total du système rénine-angiotensine par la combinaison des deux médicaments !

## BIBLIOGRAPHIE

1. MARRE M, LEBLANC H, SUAREZ L et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J*, 1987, *294* : 1448-1452.
2. MARRE M, CHATELLIER G, LEBLANC H et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J*, 1988, *297* : 1092-1095.
3. THE ACE INHIBITORS IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIALIST GROUP. Should all type 1 diabetic patients with microalbuminuria receive ACE inhibitors ? A meta-regression analysis. *Ann Intern Med*, 2000 (accepté pour publication).
4. BJORK S, MULEC H, JOHNSEN SA et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J*, 1992, *304* : 339-343.
5. LEWIS EJ, HUNSIKER LG, BAIN RP, ROHDE RD, FOR THE COLLABORATIVE STUDY GROUP. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, *329* : 1456-1462.
6. THE EUCLID STUDY GROUP. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997, *349* : 1787-1792.
7. MARRE M. Microalbuminuria and prevention of renal insufficiency and cardiovascular diseases. *Am J Hypertens*, 1998, *11* : 884-886.
8. RAVID M, LANG R, RACHMANI R, LISHNER M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*, 1996, *156* : 286-289.
9. MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*, 1984, *310* : 356-360.
10. 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* : 253-259.
11. LIEVRE M, MARRE M, CHATELLIER G et al, ON BEHALF OF THE DIABHYCAR STUDY GROUP. The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria cardiovascular events and ramipril (DIABHYCAR) study : design, organization, and patient recruitment. *Contr Clin Trials*, 2000, *21* : 383-396.
12. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin- angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J*, 2000, *321* : 1440-1444.