

■ Billet du mois

À propos de l'albuminurie dans l'hypertension artérielle...

“Je n'ai pas réussi à réparer vos freins alors j'ai réglé votre klaxon plus fort.”
~ Steven Wright



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

La publication récente d'une méta-analyse évaluant la relation potentielle entre diminution de la microalbuminurie/albuminurie sous traitement anti-hypertenseur et diminution des événements cardiovasculaires (CV) majeurs est une occasion de réfléchir à la notion de critère intermédiaire, de critère de substitution et sur l'apport des méta-analyses.

Dans cet article, et par simplification, d'une part, le terme de microalbuminurie/albuminurie sera remplacé par le terme unique de protéinurie – mais en sous-entendant que les protéinuries abondantes (macroalbuminurie) ne sont pas couvertes, ici, par ce terme – et, d'autre part, le sujet concernera les patients ayant une hypertension artérielle (HTA) sans insuffisance rénale (c'est-à-dire sans débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min), qu'ils aient ou non un diabète.

■ Le problème de la protéinurie comme critère intermédiaire

Les études d'observation ont montré de façon concordante que l'existence d'une protéinurie, par rapport à son absence, est un marqueur de survenue de complications rénales et CV chez les patients ayant une HTA.

Dès lors, il a été envisagé que la réduction de la protéinurie devait être associée à une diminution parallèle des événements rénaux et CV chez les hypertendus (voire chez les non-hypertendus). Par conséquent, il a été proposé d'utiliser certaines classes thérapeutiques plutôt que d'autres dans la prise en charge de l'HTA et/ou du diabétique dès lorsqu'il y a une protéinurie, et ce afin d'améliorer le pronostic rénal et CV. Ce raisonnement tend à faire de la protéinurie un critère intermédiaire, voire un critère de substitution de l'effet des traitements dans l'HTA.

En d'autres termes, ce mode de raisonnement propose que, si un traitement pharmacologique permet tout à la fois de diminuer la pression artérielle et la protéinurie, son bénéfice clinique est supposé plus important que celui d'un traitement qui aurait pour

I Billet du mois

seul effet de réduire la pression artérielle sans action spécifique sur la protéinurie. Ce raisonnement tend donc à privilégier dans la prise en charge de l'HTA – et ce d'autant qu'il y a une protéinurie – les bloqueurs du système rénine-angiotensine : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2).

Bien qu'ayant les apparences d'une certaine validité, ce raisonnement a cependant été remis en cause par plusieurs études qui ont eu, individuellement, des résultats contradictoires. Ces études ont une caractéristique commune : leur forte puissance due au grand nombre de patients inclus et au grand nombre d'événements survenus.

>>> Une première grande étude, parue en 2002, a semblé valider ce raisonnement : l'étude LIFE. Elle a comparé un ARA 2 à un bêtabloquant chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche. Elle a montré qu'il y avait un meilleur pronostic CV chez les patients ayant reçu l'ARA 2 par rapport à ceux qui avaient reçu le bêtabloquant, essentiellement du fait d'une réduction significative des AVC. En parallèle, la masse ventriculaire gauche et la protéinurie (lorsqu'elle était présente) a plus diminué sous ARA 2 que sous bêtabloquant. Et, en 2005 et 2006, les auteurs d'analyses complémentaires de cette étude ont montré qu'il semblait y avoir une corrélation, indépendante de la diminution de pression artérielle, entre la réduction de la protéinurie et celle des événements CV. Une implication *a priori* logique de cette étude était que la réduction de protéinurie est garante d'une diminution des événements CV et qu'il est donc préférable d'utiliser un traitement abaissant la protéinurie plutôt qu'un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

>>> Puis, en 2008, vint l'étude ACCOMPLISH, qui a comparé l'association d'un IEC et d'un antagoniste calcique à l'association du même IEC

et d'un diurétique chez des hypertendus ayant une atteinte au moins d'un organe cible (maladie CV et/ou rénale). Cette étude a montré que l'association IEC-antagoniste calcique était supérieure à l'association IEC-diurétique pour réduire le risque d'événements CV majeurs. Une analyse complémentaire, publiée en 2010, a aussi montré que la première association était supérieure à la seconde pour réduire le risque de dégradation de la fonction rénale. Le paradoxe de cette étude est d'avoir montré en parallèle que la réduction de protéinurie a été plus importante (- 63 %) sous l'association IEC-diurétique que sous l'association IEC-antagoniste calcique (- 29 % ; $p < 0,0001$ pour la différence). Ainsi, dans cette étude, il n'y avait pas de relation entre l'importance de la diminution de protéinurie et la réduction des événements CV et/ou l'évolution de la fonction rénale lorsque deux groupes de patients, traités différemment, étaient comparés. Une implication *a priori* logique de cette étude était donc que la réduction de protéinurie n'est pas garante d'une réduction des événements CV et qu'il n'est pas utile d'avoir recours préférentiellement à un traitement réduisant la protéinurie plutôt qu'à un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

>>> Enfin, toujours en 2008, les résultats principaux de l'étude ON TARGET ont été publiés ainsi que ceux d'une analyse complémentaire concernant les effets des traitements évalués sur la fonction rénale et la protéinurie. Cette étude a comparé le pronostic CV de trois groupes de patients randomisés pour recevoir soit un IEC, soit un ARA 2, soit une association du même IEC et du même ARA 2. Par rapport au groupe ayant reçu l'IEC, il n'y a eu aucune différence significative en termes de survenue d'événements CV majeurs chez les patients ayant reçu l'ARA 2 et chez ceux ayant reçu l'association IEC-ARA 2. Dans ce dernier groupe, la protéinurie a diminué de façon plus importante que dans le groupe ayant reçu l'IEC, mais il y a eu plus d'événements rénaux indési-

rables définis par un doublement de la créatininémie ou une nécessité de passage en dialyse. Une implication *a priori* logique de cette étude était donc que la réduction de la protéinurie n'est garante ni de la réduction des événements CV ni de celle des événements rénaux, et qu'il est inutile – voire éventuellement dangereux du point de vue rénal – d'avoir recours préférentiellement à un traitement réduisant la protéinurie plutôt qu'à un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

Ainsi, en une décennie, la protéinurie est passée de critère intermédiaire, voire de critère de substitution de l'effet des traitements antihypertenseurs, à celui de marqueur du doute des médecins sur sa valeur spécifique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

■ La méta-analyse de 2016

C'est donc afin de juger s'il y a une corrélation entre diminution de la protéinurie, et son ampleur, et diminution du risque CV que des auteurs italiens ont conduit une méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés (*J Hypertens*, 2016;34:1689-1697).

Ils ont sélectionné des essais thérapeutiques randomisés et contrôlés comparant différents traitements antihypertenseurs et rapportant l'incidence des événements CV (mortalité CV, IDM [infarctus du myocarde] et AVC) et de la variation de la protéinurie entre l'état de base et la fin de l'étude. Ces études devaient avoir inclus des patients ayant une HTA (dont la majorité n'avait pas d'insuffisance rénale à l'inclusion) et avoir duré au moins 1 an en moyenne. À partir de ces études, les auteurs ont conduit deux analyses complémentaires.

>>> Une première analyse a pris en compte les données de 16 essais thérapeutiques ayant inclus 48 580 patients suivis en moyenne 48 mois. Cette

analyse a divisé les études en deux groupes :

- un premier groupe, qualifié de groupe d'études avec réduction de la protéinurie, comprenait les études dans lesquelles, au terme de l'étude, il y avait une différence de plus de 20 % de la protéinurie entre les groupes, que celle-ci ait diminué ou augmenté pendant l'étude ;
- un second groupe, qualifié de groupe d'études sans différence de protéinurie, comprenait les études dans lesquelles, au terme de l'étude, la différence de protéinurie entre les groupes était égale ou inférieure à 20 %, que celle-ci ait augmenté ou diminué durant l'étude.

Ce travail a montré que, lorsqu'il n'y a pas eu de différence de protéinurie entre les groupes durant l'étude, le risque CV n'a pas été significativement différent entre les groupes (RR : 1,04 ; IC 95 % : 0,116-1,26). En revanche, lorsqu'il y a une différence de protéinurie entre les groupes à l'issue de l'étude (et ici, même en prenant en compte les données de l'étude ACCOMPLISH), on observe une différence significative d'événements CV (RR : 0,45 ; IC 95 % : 0,23-0,85 ; $p < 0,001$ pour la différence entre les groupes sans et avec différence de plus de 20 % de la protéinurie). Plus encore, chez les patients dont la réduction de protéinurie a été la plus importante, la réduction des événements CV a aussi été plus importante. Une méta-régression conduite à partir de ces données a indiqué qu'après ajustement à la variation de pression artérielle sous traitement, chaque diminution de 30 % de la protéinurie est associée à une diminution de 16,2 % de l'incidence des événements CV majeurs ($p = 0,033$). Cet effet paraît indépendant de l'âge, de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne à l'inclusion et de l'année de publication de l'étude.

>>> Une deuxième analyse a pris en compte les données de 6 études comprenant 36 325 patients suivis en moyenne 60 mois. Elle a montré que, chez les

patients dont la protéinurie a diminué ou est restée stable, l'incidence des événements CV est significativement moindre que chez les patients dont la protéinurie s'est majorée durant l'étude (RR : 0,49 ; IC 95 % : 0,36-0,68).

Quelles conclusions ? Quelles questions ? Quelles hypothèses nouvelles ?

L'apport d'une méta-analyse consiste à augmenter la puissance d'une analyse pour mieux évaluer l'ampleur d'effet d'un traitement et/ou, plus justement, pour juger de l'effet de ce traitement lorsque plusieurs études ont des résultats divergents. De ce fait, comme les résultats d'études individuelles concernant la protéinurie étaient divergents, on pourrait conclure au terme de ce travail que la réduction de la protéinurie chez les hypertendus est bien un marqueur de réduction des événements CV. Cela pourrait avoir comme implication que la protéinurie serait un critère substitutif de l'effet des traitements. Ce qui impliquerait alors, comme envisagé initialement dans la prise en charge de l'HTA, de favoriser des traitements réduisant la protéinurie, voire plus encore, de faire en sorte que la protéinurie régresse de la façon la plus ample possible.

Ce raisonnement et ses implications sont-ils valides au terme de ce travail (notamment à l'aune de l'ensemble des travaux jusqu'ici disponibles sur le sujet) ? Il demeure fortement probable que la réponse à cette question est non. Et les auteurs de ce travail ne vont ainsi pas jusqu'à envisager une telle conclusion puisqu'ils terminent leur publication en écrivant : *“La réduction de la protéinurie sous traitement antihypertenseur est associée à une réduction du risque d'événements CV cliniques. Nos données suggèrent que les modifications de protéinurie pourraient représenter un critère intermédiaire valable concernant les événements CV*

dans l'HTA.” C'est très bien écrit car cela ne va pas au-delà de ce que permet de conclure leur étude. En parlant de cette façon de critère substitutif, il n'est pas indiqué – même si pour certains cela peut paraître implicite – qu'il s'agit en fait d'un critère substitutif de l'effet d'un traitement, mais il pourrait peut-être s'agir d'un autre type de critère substitutif...

Pour comprendre les enjeux ici discutés, il est utile de déterminer à quelle(s) question(s) ce type de recherches essaie de répondre.

>>> Une première question est : sachant que, chez l'hypertendu, la protéinurie est prédictive du risque d'événements CV, est-ce que sa réduction est aussi prédictive de la réduction des événements CV ? La réponse est oui : plus la protéinurie diminue, plus le risque CV diminue. En fait, une expression plus adaptée devrait être “plus la protéinurie diminue, plus le risque CV est faible”, la causalité ne pouvant être démontrée.

>>> Une seconde question en découle : sachant qu'il y a une corrélation entre diminution de la protéinurie et risque CV moindre, faut-il tout faire pour réduire la protéinurie, notamment utiliser certaines classes thérapeutiques plutôt que d'autres, afin de diminuer le risque CV des patients traités ? Une réponse positive ne peut pas être donnée à une telle question. Pourquoi ? Parce que, comme on l'a vu dans les propos initiaux de cet article, dans l'étude ACCOMPLISH, il y a, dans un groupe traité, une plus grande réduction de protéinurie mais plus d'événements CV que dans un autre groupe lui aussi traité. De même, dans l'étude ON TARGET, il y a, dans un groupe traité, une plus grande réduction de protéinurie et pas de différence d'événements CV – et même plus d'événements rénaux – que dans un autre groupe traité.

Ces données sont-elles compatibles avec celles de la méta-analyse ? Ou, en d'autres termes, la méta-analyse, en asso-

I Billet du mois

ciant les résultats de toutes ces études divergentes, rend-t-elle bien compte de l'effet moyen potentiel ? C'est-à-dire de la relation réelle entre variation de la protéinurie sous traitement et variation des effets CV ? De fait, comme indiqué, la méta-analyse publiée procède d'un choix particulier : elle distingue les études selon que la différence de protéinurie entre les groupes est supérieure ou inférieure à 20 %, et ce afin de comparer deux groupes d'études : ceux où la protéinurie est différente et ceux où elle ne serait pas différente entre les groupes. Malgré cette limite, liée au choix fait, ses auteurs indiquent que leurs conclusions restent valides car renforcées par la seconde analyse qu'ils font en comparant un groupe d'études où la protéinurie est très différente entre les groupes par rapport à un groupe d'études où elle est peu différente, voire absente.

Ils auraient pu faire un autre choix : comparer les études selon que la différence de protéinurie entre les groupes a été jugée significative par leurs auteurs même si cette différence est inférieure à 20 %. C'est ainsi le cas de l'étude ON TARGET : la différence de protéinurie entre les groupes est inférieure à 20 %, mais cette différence est statistiquement significative du fait du grand nombre de patients inclus. Or, dans le choix que font les auteurs de la méta-analyse, cette étude – qui ne montre pas de différence dans l'incidence des événements CV entre les groupes comparés – est classée dans le groupe d'études sans différence de protéinurie entre les groupes, et ce parce qu'inférieure au seuil (arbitrairement ?) choisi de 20 %. Cet élément semble donc bien limiter la portée de ce travail et les implications à en tirer.

Alors, comment réconcilier toutes ces données à la fois paradoxales et complexes ? Parmi les possibilités, on peut envisager de refaire le travail en

disposant des données individuelles des patients inclus dans chacune des études prises en compte et/ou de faire une autre analyse complémentaire dans la méta-analyse, groupant les études selon que la différence de protéinurie a été jugée significative par leurs auteurs spécifiques, et ce afin d'analyser si les résultats observés restent concordants.

Il y a, pour l'instant en tout état de cause, une autre solution possible qui consiste à envisager une autre hypothèse, c'est-à-dire une autre façon d'appréhender la valeur à accorder à la protéinurie, en reprenant les données d'une analyse complémentaire de l'étude ON TARGET, parue en 2011 (*J Am Soc Nephrol*, 2011;22:1353-1364). Cette analyse a pris en compte les patients au sein de chaque groupe traité dans l'étude et indépendamment du traitement reçu. Elle a montré que les patients dont la protéinurie avait le plus diminué au fil du temps, et donc indépendamment du traitement reçu, avaient une incidence moindre d'événements CV. Et les auteurs en concluent, *a priori* fort justement : *“Cela suggère que la surveillance de la protéinurie est une stratégie utile pour aider à prédire le risque cardiovasculaire.”* On remarque la sémantique particulière de cette conclusion : il ne s'agit plus maintenant de prédire l'effet d'un traitement, mais bien le risque CV. En d'autres termes, la protéinurie sous traitement resterait un marqueur de risque CV mais ne serait pas le marqueur de l'effet du traitement.

Dès lors, une nouvelle hypothèse peut être avancée qui, en l'état actuel des connaissances, fournit une explication plausible aux paradoxes observés : la protéinurie serait le marqueur d'un état physiologique particulier rendant compte d'un risque d'événements CV plus élevé et sa réduction serait aussi le marqueur d'un état physiologique particulier rendant compte d'un meilleur pro-

nostic, non pas lié au traitement utilisé, mais intrinsèque au patient traité.

Ainsi, il deviendrait explicable que, lorsque l'on compare deux traitements dans une étude de forte puissance, il n'y a pas de corrélation entre la variation de la protéinurie et celle de l'incidence des événements CV. En revanche, lorsqu'à l'intérieur d'un même groupe de patients traités par un même traitement, on compare l'incidence des événements CV, il devient logique de constater qu'il y a une moindre incidence chez ceux ayant la plus faible protéinurie et/ou la plus grande diminution de protéinurie. Le traitement n'aurait pas d'effet spécifique et le terrain expliquerait ce qui est observé.

La protéinurie pourrait donc être, en l'état actuel des données disponibles, un marqueur d'un terrain particulier : plus elle est élevée, plus le risque CV est élevé ; plus elle diminue sous traitement, plus le risque CV diminue car le patient dont la protéinurie diminue n'est pas le même que celui dont la protéinurie ne diminue pas.

La protéinurie ne semble donc pas devoir être considérée comme un facteur de risque ni devoir guider le choix vers un traitement spécifique plutôt qu'un autre chez l'hypertendu sans insuffisance rénale.

Et, ainsi, dans la pratique, lorsqu'un médecin constate qu'une protéinurie diminue sous traitement, il est conforté à envisager que le patient est à moindre risque CV qu'un patient dont la protéinurie ne diminue pas.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.