



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Que nous apprennent les grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire et rénale chez le malade diabétique de type 2 hypertendu ?

What do large clinical trials learn us about cardiovascular and renal prevention in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension?

Bertrand Dussol *, Yvon Berland

Service de néphrologie-hémodialyse-transplantation rénale, hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05, France

Reçu le 4 août 2005 ; accepté le 16 janvier 2006

MOTS CLÉS

Diabète de type 2 ;
Essai clinique ;
Hypertension artérielle ;
Insuffisance rénale ;
Macroprotéinurie ;
Microalbuminurie ;
Randomisation ;
Risque cardiovasculaire

Résumé Le diabète de type 2 et l'HTA sont fréquemment associés et exposent le malade à un risque majeur de complications cardiovasculaires. Environ 40 % des malades développent une atteinte rénale qui peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale. Quel que soit le stade de la néphropathie, l'atteinte rénale aggrave encore le risque cardiovasculaire. En fait, la majorité des malades diabétiques de type 2 hypertendus décèdent de complications cardiovasculaires avant d'avoir atteint le stade de la dialyse. Plusieurs grands essais cliniques ayant inclus des malades diabétiques de type 2 hypertendus ont été conduits ces 20 dernières années avec comme critères de jugement la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Ces essais ont évalué principalement l'influence du contrôle de la glycémie et de l'HTA ainsi que la diminution du LDL-cholestérol. Sur la base de ces essais, l'ordonnance type du diabétique de type 2 hypertendu doit comporter, outre les conseils hygiénodététiques, un traitement antidiabétique, un diurétique thiazidique et/ou un bêtabloquant et un antiagrégant plaquettaire. Une statine doit être prescrite en prévention secondaire si la LDL-cholestérolémie est supérieure à 1,3 g/l et en prévention primaire en fonction de la LDL-cholestérolémie et du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire. Les objectifs sont une HbA1c inférieure à 6,5 %, un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l et une pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg. L'apparition de la néphropathie modifie le traitement et les objectifs thérapeutiques. Plusieurs grands essais ont été conduits avec comme critères de jugement la prévention de la microalbuminurie (prévention primaire), la prévention de la macroprotéinurie (prévention secondaire) et la préven-

Abréviations : AVC, accident vasculaire cérébral ; PA, pression artérielle ; HTA, hypertension artérielle ; CV, cardiovasculaire ; RR, risque relatif ; EUA, excrétion urinaire d'albumine ; IDM, infarctus du myocarde ; MA, microalbuminurie ; SRAA, système rénine-angiotensine aldostérone ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche ; IMC, index de masse corporelle ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; IVG, insuffisance ventriculaire gauche ; IRCT, insuffisance rénale chronique terminale ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; ECG, électrocardiogramme ; NS, non significatif.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bdussol@ap-hm.fr (B. Dussol).

tion de l'insuffisance rénale chronique (prévention tertiaire). En prévention primaire, l'ordonnance du malade hypertendu doit s'enrichir d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui retarde l'apparition de la microalbuminurie. En prévention secondaire, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans diminuent le débit de la microalbuminurie et retardent l'apparition de la macroprotéinurie quelle que soit la pression artérielle. Enfin la prévention tertiaire repose sur les sartans qui ralentissent la dégradation de la fonction rénale. Les objectifs sont une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg et la régression ou la diminution à un débit le plus bas possible de la microalbuminurie ou de la macroprotéinurie. La prise en charge intensive et multidisciplinaire de tous les facteurs impliqués dans l'apparition des lésions vasculaires et rénales, comme elle a pu être réalisée avec succès dans l'étude STENO-2, réduit de façon considérable la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et rénale. Dans cet article, les grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire et rénal chez le diabétique de type 2 hypertendu ont été analysés.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
Clinical trial;
Hypertension;
Macroproteinuria;
Microalbuminuria;
Randomisation;
Renal failure;
Type 2 diabetes mellitus

Abstract Type 2 diabetes mellitus and hypertension are frequently associated. Cardiovascular morbidity is a major burden in these patients. Furthermore a renal disease appears in 40% of them that may lead to chronic terminal renal failure. Whatever the stage of the renal disease, it increases the cardiovascular risk. A majority of type 2 diabetic patients will eventually died of cardiovascular complications before having reached chronic terminal renal failure. Many large clinical trials including type 2 diabetic patients with hypertension have been performed in the last 20 years with cardiovascular morbidity and mortality as primary outcomes. These trials mainly evaluated the role of glycemic control, of hypertension as well as the decrease of LDL-cholesterol. Based on these trials, the prescription type of hypertensive type 2 diabetic patient should include, besides hygienic and dietary advices, antidiabetic treatment, thiazide and/or betablocker and platelet inhibitor. Statin should be prescribed for secondary prevention if serum LDL-cholesterol is above 1,3 g/l and for primary prevention depending on serum LDL-cholesterol and on the number of cardiovascular risk factors. The objectives are an HbA1c below 6,5%, a LDL-cholesterol below 1g/l and a blood pressure below 150/80 mmHg. The appearance of diabetic nephropathy alters the treatment and the therapeutic objectives. Many large trials aimed at preventing microalbuminuria (primary prevention), macroproteinuria (secondary prevention), and chronic renal failure (tertiary prevention) have been conducted. For primary prevention, angiotensin-converting-enzyme inhibitors should be prescribed in case of hypertension because they delay the appearance of microalbuminuria. For secondary prevention, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers decrease albuminuria excretion rate and delay the appearance of macroproteinuria whatever the blood pressure. Tertiary prevention is based on angiotensin-receptor blockers since they slow down the decrease of renal function. The objectives are a blood pressure below 130/80 mmHg and the regression or the reduction of albuminuria excretion rate. Intensified and target-driven interventions aimed at multiple risk factors implicated in cardiovascular and renal lesions, as successfully performed in the STENO-2 study, reduce the risk of cardiovascular and renal morbidity and mortality. In this article, large clinical trials having the prevention of cardiovascular and renal risks as primary outcomes were analyzed.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Le diabète de type 2 prend l'allure d'une pandémie mondiale. En 2003, on estime que 183 millions de personnes dans le monde étaient diabétiques. Ce chiffre devrait augmenter à plus de 300 millions en 2025 [1]. L'augmentation de la prévalence du diabète s'observe dans les pays occidentaux [2,3] mais surtout dans les pays émergents d'Asie (Chine, Inde), d'Afrique et d'Amérique du sud (Brésil) [1]. En France, on estime qu'en 2005, la prévalence du diabète est de 5 % soit 3 millions de personnes. Il existe un lien direct entre l'augmentation de prévalence de l'obésité et de la sédentarité et l'augmentation de prévalence du diabète de type 2 [4-6].

Le diabète de type 2 expose le malade à un risque cardiovasculaire élevé [7-10]. Ainsi, les complications cardiovasculaires expliquent 75 % des hospitalisations et 80 % des décès dans cette population. Le diabète de type 2 multiplie le risque de décès coronaire par 2,4 chez la femme et par 1,85 chez l'homme [11]. De même, le risque d'artériopathie des membres inférieurs est multiplié par 5 et celui d'AVC par 4 [7,12,13].

L'HTA est présente chez 80 % des malades diabétiques de type 2 le plus souvent dès le diagnostic [14-16]. Elle multiplie la prévalence des pathologies cardiovasculaires par 4 chez la femme et par 2 chez l'homme [17-19]. Chez le diabétique de type 2, l'atteinte vasculaire s'explique aussi par la présence d'autres facteurs de risque soit non spécifiques (tabac, hérédité...), soit spécifiques comme l'atteinte rénale

[20-22]. Il faut rappeler que la dyslipidémie du malade diabétique de type 2 est particulière car elle associe une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas et une augmentation des particules LDL petites et denses [13].

Environ 40 % des diabétiques vont développer une néphropathie [23-25]. Il s'agit soit d'une glomérulosclérose comme habituellement observée au cours du diabète de type 1, soit de lésions rénales non spécifiques secondaires aux lésions vasculaires des gros troncs de l'artère rénale ou des artérioles intraparenchymateuses [26,27]. La néphropathie passe par trois stades : néphropathie incipiens marquée par l'apparition de la microalbuminurie, néphropathie avérée marquée par l'apparition de la macroprotéinurie et enfin insuffisance rénale chronique [25,28]. À chacun de ces stades correspond un niveau de prévention. L'incidence annuelle de passage d'un stade à l'autre est d'environ 2 à 5 % [29,30]. La néphropathie peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale et on estime qu'aux États-Unis en 2006, le diabète sera en cause chez 50 % des malades arrivant au stade de dialyse [31].

L'émergence de la néphropathie va encore aggraver le risque cardiovasculaire. Un malade diabétique de type 2 porteur d'une microalbuminurie a trois fois plus de risque de décéder de complications cardiovasculaires qu'en l'absence de manifestation rénale [32,33]. Ces dernières années, de nombreuses études ont bien démontré que la microalbuminurie, la protéinurie [34] et l'insuffisance rénale [20-22] étaient des facteurs de risque cardiovasculaire. Même si le malade diabétique de type 2 a plus de risque de décéder de complications cardiovasculaires que d'arriver au stade d'urémie, on comprend l'intérêt de prévenir la néphropathie.

Méthodes

Une recherche bibliographique sur les études cliniques conduites entre 1979 et septembre 2005 chez le malade diabétique de type 2 normotendu ou hypertendu et ayant comme critères principaux de jugement la prévention des complications cardiovasculaires et des complications rénales a été effectuée à partir de Medline et des articles de synthèse parus dans la littérature. Seules les études contrôlées et randomisées ayant inclus au moins 100 malades ont été répertoriées.

Les études cliniques de prévention cardiovasculaire ont été classées en fonction des traitements évalués :

- contrôle glycémique ;
- contrôle de la dyslipidémie ;
- contrôle de l'HTA.

Les études cliniques de prévention de la néphropathie ont été classées par niveau de prévention :

- prévention primaire ;
- prévention secondaire ;
- prévention tertiaire.

Études de prévention cardiovasculaire chez les malades diabétiques de type 2

Études évaluant l'impact du contrôle glycémique (Tableau 1)

Une seule étude (United Kingdom Prospective Diabetes Study ou UKPDS) a évalué l'impact du contrôle glycémique sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 [35]. Dans ce grand travail prospectif, il a été comparé toutes les complications du diabète chez deux groupes de malades. Un groupe bénéficiait d'un traitement « intensif » c'est-à-dire le maintien d'une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l, l'autre groupe d'un traitement conventionnel, c'est-à-dire un traitement hypoglycémiant uniquement si la glycémie à jeun était supérieure à 15 mmol/l ou en cas de manifestations cliniques d'hyperglycémie. Les traitements hypoglycémians étaient soit des antidiabétiques oraux (metformine, chlorpropamide, glibenclamide), soit l'insuline. Après 11 ans de suivi, la différence de valeurs d'HbA1c était inférieure à 1 % entre les deux groupes (7 vs 7,9 %). Les principaux résultats figurent dans le Tableau 1. Le traitement intensif ne réduit pas la mortalité totale, la mortalité en rapport avec le diabète, les AVC et les amputations. Il existe une tendance en faveur du traitement intensif pour l'IDM (RR : 0,88, $p = 0,052$). Chez les patients obèses et par comparaison au régime seul, la metformine a diminué significativement la mortalité (RR : 0,64) et le risque d'IDM (RR : 0,61) mais pas les AVC [36].

Dans UKPDS, les effets secondaires ont été plus fréquents dans le groupe intensif, en particulier la prise de poids et les épisodes d'hypoglycémie. Les différents antidiabétiques étaient d'efficacité comparable sauf chez l'obèse chez qui la metformine présente une meilleure balance bénéfice-risque que les sulfamides hypoglycémians et l'insuline [36].

Il faut enfin noter que le traitement intensif apporte un bénéfice plus net sur les complications microvasculaires en particulier rétinienues et rénales (voir infra).

L'étude STOP-NIDDM est différente puisqu'elle concerne des malades intolérants au glucose chez qui a été évalué l'impact d'une réduction de l'hyperglycémie postprandiale par inhibiteur de l' α -glucosidase (acarbose) [37]. Elle met en évidence une réduction du risque cardiovasculaire (en particulier d'IDM) et d'apparition d'une HTA. Les résultats de cette étude ont été contestés pour plusieurs raisons : grand nombre de sorties d'études, faible nombre global d'événements cardiovasculaires et manque de puissance car l'objectif initial était en fait l'incidence du diabète [37].

À côté de ces deux études qui montrent l'intérêt d'une prise en charge rigoureuse de l'anomalie du métabolisme glucidique, il faut aussi citer les études comme la Diabetes Prevention Program, qui mettent en évidence l'efficacité des modifications du style de vie (perte de poids et augmentation de l'exercice physique) sur les complications cardiovasculaires. Dans ce travail, les modifications du style de vie apparaissent plus efficaces que la metformine qui est pourtant l'antidiabétique de référence chez le sujet en surpoids [38,39].

Tableau 1 Études évaluant l'impact du contrôle glycémique sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2

Nom de l'étude, année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998 [35]	Comparer les complications macrovasculaires et microvasculaires chez des diabétiques bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif ou conventionnel	Randomisée, ouverte $n = 3867$ 11 ans	Tous critères de jugement liés au diabète Décès lié au diabète Décès toutes causes IDM AVC Amputation Complications microvasculaires	Tous critères de jugement liés au diabète RR : 0,88 IDM RR : 0,88 Complications microvasculaires RR : 0,75 Photocoagulation rétinienne RR : 0,71	La différence de moins de 1 % d'HbA1c entre les deux groupes (7 vs 7,9 %) a probablement atténué l'impact du meilleur contrôle glycémique dans le groupe intensif
STOP-NIDDM trial 2003 [37]	Comparer l'incidence des complications CV et de l'HTA chez des malades intolérants au glucose traités par inhibiteur de l' α -glucosidase (acarbose)	Randomisée, double insu $n = 1368$ 3,3 ans	Tous les événements CV Tous les événements coronaires IDM HTA AVC IVG	Tous les événements CV RR : 0,51 Tous les événements coronaires RR : 0,69 IDM RR : 0,09 HTA RR : 0,66	51 % des malades était hypertendu à l'inclusion. L'étude avait initialement comme objectif l'incidence du diabète et pas les événements CV.

RR : risque relatif ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Études évaluant l'impact du contrôle de la dyslipidémie par statine ou par fibraté (Tableau 2)

Six études (4S, CARE, LIPID, HPS, ASCOT-LLA et CARDS) ont évalué l'impact d'un traitement par statine sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 [40-50]. Une seule étude (CARDS, [50]) n'a inclus que des diabétiques, les cinq autres sont des analyses en sous-groupes. Il faut rappeler que les analyses en sous-groupes a posteriori présentent deux dangers : d'une part, la multiplication des analyses statistiques augmente le risque de trouver des différences par hasard, d'autre part, l'absence de randomisation dans le ou les sous-ensembles crée un risque de biais.

Toutefois, la taille des effectifs en particulier dans HPS [47] et ASCOT-LLA [49] donne une puissance suffisante aux analyses dans les sous-groupes.

Les populations étudiées n'étaient pas homogènes en termes d'anomalies lipidiques et de niveau de prévention coronarienne. Certains patients étaient en prévention primaire en l'absence d'antécédent coronarien comme dans ASCOT-LLA [49] et CARDS [50], d'autres étaient en prévention secondaire après IDM ou revascularisation coronarienne comme dans 4S [41], CARE [43] et LIPID [45]. Parfois les deux types de malades étaient mélangés comme dans HPS [47]. Des études ont concerné des malades avec une LDL-cholestérolémie élevée (supérieure à 1,9 g/l dans 4S), d'autres avec une LDL-cholestérolémie moyenne (autour de 1,4 g/l dans CARE, LIPID et ASCOT-LLA), d'autres enfin avec une LDL-cholestérolémie normale ou basse (inférieure

à 1,3 g/l dans HPS et CARDS). Les principaux résultats apparaissent dans le [Tableau 2](#).

Une méta-analyse des trois études de prévention secondaire (4S, CARE et LIPID) met en évidence une diminution du risque d'accident coronaire (décès coronaire et IDM non fatal, [51]). Ce résultat est confirmé par HPS. Sur la base de ces essais, une statine (simvastatine, pravastatine) est indiquée chez les malades diabétiques de type 2 en prévention secondaire si la LDL-cholestérolémie est supérieure à 1,3 g/l. En prévention primaire, les statines (simvastatine et l'atorvastatine) réduisent la fréquence des événements cardiovasculaires sans diminuer la mortalité totale chez les diabétiques ayant une LDL-cholestérolémie autour de 1,3 g/l et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une statine peut donc être prescrite en prévention primaire en cas de LDL-cholestérolémie supérieure à 1,6 g/l chez le diabétique hypertendu (soit deux facteurs de risque cardiovasculaire) ou en cas de LDL-cholestérolémie supérieure à 1,3 g/l si le malade présente plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans l'étude ALLHAT (non détaillée dans le [Tableau 2](#) car peu satisfaisante sur le plan méthodologique), chez 3638 diabétiques en prévention primaire ou secondaire, il a été comparé un traitement par 40 mg de pravastatine par jour vs des « soins usuels » (traitement hypocholestérolémiant selon l'appréciation du médecin et incitation à ne pas traiter en l'absence d'évolution clinique). La pravastatine n'a pas diminué la mortalité totale et l'incidence combinée des IDM et des décès coronariens [52]. L'absence d'effet du traitement dans cet essai peut s'expliquer par les défauts méthodologiques (absence d'aveugle, utilisation de statine

Tableau 2 Études évaluant l'impact d'un traitement par statine ou par gemfibrozil sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994 [40, 41]	Prévention secondaire des complications CV chez des diabétiques hypercholestérolémiques par la simvastatine (10 à 40 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 483 5,4 ans	Événements coronaires majeurs Revascularisation coronaire Mortalité toutes causes Mortalité coronaire	Événements coronaires ma- jeurs RR : 0,58 Revascularisation coronaire RR : 0,52 Mortalité totale et conoraire : Pas de différence significative	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques
Cholesterol And Recurrent Events (CARE) 1996 [42,43]	Prévention secondaire des complications CV chez des diabétiques modérément hypercholestérolémiques par la pravastatine (40 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 586 5 ans	Mortalité coronaire (IDM fatal + mort subite + autres décès de cause coro- narienne) IDM non fatal Revascularisation coronarienne AVC	Mortalité coronaire RR : 0,75 Revascularisation corona- rienne RR : 0,68 Pas de différence significative pour les autres critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques
Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) 1998 [44,45]	Prévention secondaire des complications CV chez des diabétiques avec cholestérolémies subnormales par la pravastatine (40 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 1077 6,1 ans	Mortalité coronaire Mortalité toutes causes Mortalité vasculaire IDM Revascularisation coronarienne Tout événement CV AVC	Tout événement CV RR : 0,79 AVC RR : 0,61 Pas de différence significative pour les autres critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques
Heart Protection Study (HPS) 2003 [46, 47]	Prévention primaire (35 % des malades) et secondaire (65 % des malades) des complications CV chez des diabétiques avec cholestérolémies normales par la simvastatine (40 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 5963 4,8 ans	Événements coronaires majeurs AVC Revascularisation coronarienne Autres événements CV majeurs	Événements coronaires majeurs RR : 0,73 AVC RR : 0,75 Revascularisation coronaire RR : 0,76 Autres événements CV ma- jeurs RR : 0,76	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. Le bénéfice de la simvastatine est retrouvé aussi bien en prévention primaire que secondaire.
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) 2003 [48,49]	Prévention primaire des complications CV chez des diabétiques à risque CV avec cholestérolémies subnormales par l'atorvastatine (10 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 2532 3,3 ans	Critère composite : <i>IDM non fatal + mortalité coronaire</i> Mortalité toutes causes Mortalité CV Tout événement CV majeur AVC IDM non fatal IVG	Tout événement CV majeur RR : 0,77 Pas de différence significative pour le critère composite et pour les autres critères de jugement	Analyse en sous-groupes des malades diabétiques

(suite)

Tableau 2 (suite)

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) 2004 [50]	Prévention primaire des complications CV chez des diabétiques avec cholestérolémies normales ou basses par l'atorvastatine (10 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu $n = 2838$ 4 ans	Critère composite : événements coronaires aigus + re-vascularisation coronaire + AVC Événements coronaires aigus Revascularisation coronaire AVC Mortalité toutes causes Tout événement CV aigu	Critère composite RR : 0,63 Événements coronaires aigus RR : 0,64 Revascularisation coronaire RR : 0,69 AVC RR : 0,52 Tout événement CV aigu RR : 0,68 Mortalité toutes causes : pas de différence significative	Les malades avaient un facteur de risque cardiovasculaire en plus du diabète et de l'HTA (rétinopathie, albuminurie, tabagisme)
Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study 2000 [54,55]	Prévention secondaire des complications CV chez des diabétiques avec un HDL-cholestérol inférieur à 0,45 g/l et des triglycérides inférieurs à 3 g/l par le bézafibrate (400 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu $n = 330$ 6,2 ans	Mortalité coronaire (mort subite et IDM fatals) IDM non fatals Hospitalisation pour maladie coronarienne (objectif secondaire)	Pas de différence pour l'ensemble des critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques
Veterans Affairs High density lipoprotein cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) 1999 [56, 57]	Prévention secondaire des complications CV chez des diabétiques avec un HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/l par le gemfibrozil (1200 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu $n = 619$ 5,1 ans	Critère composite : mortalité coronaire ou IDM non fatal ou AVC Mortalité coronaire Mortalité toutes causes et mortalité CV AVC ou AIT Revascularisation coronaire Endartériectomie carotidienne IVG	Critère composite RR : 0,68 Mortalité coronaire RR : 0,59 Pas de différence pour les autres critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques Le bénéfice du gemfibrozil apparaît au-delà de la troisième année de traitement

RR : risque relatif ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; HDL : High Density Lipoprotein. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

dans le groupe témoin) et par la faible différence de LDL-cholestérolémie entre les deux groupes.

Les fibrates de seconde génération ont été évalués en termes de prévention cardiovasculaire dans l'étude SENDCAP [53], non citée dans le [Tableau 2](#) car le principal critère de jugement n'était pas cardiovasculaire) et BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study, [54,55]). Dans l'étude SENDCAP, 164 diabétiques en prévention primaire ont reçu en double insu pendant trois ans du bezafibrate vs un placebo. Une diminution d'un critère combiné associant IDM et modifications ischémiques (qualifiées de « probables » selon le protocole !) sur l'ECG de repos a été documentée suggérant une possible réduction d'incidence de pathologie coronarienne sous traitement. Dans l'étude BIP, 330 diabétiques en prévention secondaire ont reçu en double insu pendant plus de six ans du bezafibrate vs un placebo. En dépit d'une diminution des triglycérides et d'une élévation du HDL-cholestérol dans le groupe bezafibrate, il n'a pas été observé une diminution significative des événements coronaires [54].

Le gemfibrozil, un fibrate de première génération a été évalué dans l'essai VA-HIT chez des diabétiques en prévention secondaire avec un HDL-cholestérol bas ($< 0,4$ g/l, [56, 57]). Dans une analyse en sous-groupe, la mortalité coronarienne et les événements cardiovasculaires majeurs ont été réduits mais pas la mortalité totale. À partir de cette seule étude, il est difficile de proposer de façon systématique un traitement par gemfibrozil aux malades diabétiques ayant un HDL-cholestérol bas.

Études évaluant l'impact du contrôle de l'hypertension artérielle ([Tableaux 3-5](#))

Les essais cliniques sur l'impact de l'HTA ont cherché à répondre à trois questions :

- faut-il traiter l'HTA du malade diabétique de type 2 ?
- À quelles valeurs faut-il abaisser la PA ?
- Existe-t-il une différence entre les traitements anti-HTA sur la prévention des complications cardiovasculaires ?

Études évaluant l'impact du traitement antihypertenseur sur les complications cardiovasculaires ([Tableau 3](#))

Si la question de l'utilité de traiter l'HTA chez le diabétique de type 2 est aujourd'hui triviale, il n'en était pas de même dans les années 1970. Ainsi, quatre grandes études ont évalué l'impact du traitement anti-HTA sur les complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 : HDPP [58], SHEP [59], STOP-H [60] et SYST-EUR [61]. Aucune de ces études n'a inclus uniquement des malades diabétiques, il s'agit donc d'analyses en sous-groupes.

Pour ces quatre études, il faut noter que la différence de PA entre le groupe intervention et le groupe témoin était souvent minime, en général inférieure à 10 mmHg aussi bien pour la PA systolique que pour la PA diastolique. En effet, des raisons éthiques évidentes n'autorisaient pas les investigateurs à laisser des patients ayant une HTA sévère ou symptomatique sans traitement. Cela a bien évidemment diminué l'impact du traitement anti-HTA sur les complica-

tions cardiovasculaires. Les principaux résultats sont donnés dans le [Tableau 3](#).

Les trois études les plus anciennes [58-60] ont fait l'objet d'une méta-analyse [62]. Celle-ci porte sur 2162 malades diabétiques et hypertendus suivis entre 2,2 et 4,8 ans en moyenne. Le RR d'AVC est de 0,64 ($p = 0,011$) et le RR d'événements cardiovasculaires majeurs est à 0,80 ($p = 0,032$). En revanche, il n'y a pas de diminution significative de la mortalité toute cause et des événements coronaires fatals ou non. D'après cette méta-analyse, il faut traiter 1000 diabétiques pendant cinq ans pour éviter 29 AVC fatals ou non et 38 événements cardiovasculaires majeurs [62].

Études évaluant les valeurs de pression artérielle cibles sur les complications cardiovasculaires ([Tableau 4](#))

Seulement deux études ont évalué les valeurs de PA cibles sur les complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 hypertendu [63,64]. Dans UKPDS, l'abaissement de la PA à 150/85 mmHg par rapport à 180/115 mmHg était associé à une moindre mortalité et à une moindre incidence de complications macro- et microvasculaires du diabète [63]. Dans l'étude HOT où les diabétiques sont analysés en sous-groupe, l'abaissement de la PA diastolique en dessous de 80 mmHg a diminué la mortalité cardiovasculaire (mais pas la mortalité totale) et certaines complications cardiovasculaires [64].

Au total, chez le malade diabétique hypertendu, pour la prévention cardiovasculaire, il faut viser une PA diastolique inférieure à 80 mmHg. Pour la PA systolique, 150 mmHg est le seul objectif tensionnel évalué. Tous les auteurs s'accordent sur le fait que ces objectifs de PA ne peuvent être atteints que par une plurithérapie chez une majorité de malades [28,65-68].

Études de comparaison entre médicaments antihypertenseurs sur les complications cardiovasculaires ([Tableau 5](#))

Huit études ont comparé les traitements antihypertenseurs entre eux [69-79]. La majorité ont comparé le traitement anti-HTA dit conventionnel (diurétiques thiazidiques et/ou bêtabloquant) vs des nouvelles classes d'anti-HTA : UKPDS [69], CAPPP [70], INSIGHT [72,73], NORDIL [75], LIFE [76, 77] et ALLHAT [78]. D'autres ont comparé de nouvelles classes d'anti-HTA entre elles : FACET [71], ABCD [74], ALLHAT [78].

Certaines études n'ont inclus que des diabétiques (UKPDS, FACET, ABCD), les autres sont des analyses en sous-groupes (CAPPP, INSIGHT, NORDIL, LIFE, ALLHAT). Les principaux résultats sont donnés dans le [Tableau 5](#).

Dans l'ensemble, pour les comparaisons entre le traitement conventionnel et les nouvelles classes d'anti-HTA, ces dernières n'apportent pas de bénéfice supplémentaire en termes de prévention cardiovasculaire par rapport au traitement conventionnel à l'exception de LIFE [76,77]. Ainsi, dans UKPDS, l'aténolol fait aussi bien que le captopril, toutefois ce dernier était prescrit à une posologie suboptimale [69]. Dans CAPPP, le captopril diminue la morbi-mortalité cardiovasculaire par rapport au traitement conventionnel mais un plus grand nombre de diabétiques a été randomisé

Tableau 3 Études évaluant l'impact du traitement antihypertenseur sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus

Nom de l'étude, année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) 1979 [58]	Comparer les complications CV chez des diabétiques âgés de 30 à 69 ans hypertendus (PAd > 90 mmHg), pris en charge dans des centres de référence vs traitement communautaire	Randomisée, ouverte <i>n</i> = 1248 4,8 ans	Tout événement CV majeur AVC fatal ou non IDM fatal ou non Mortalité toutes causes	Dans le groupe pris en charge dans centres de référence : AVC fatal ou non RR : 0,6 Pas de différence entre les deux groupes pour les autres critères de jugement	Analyse en sous groupe des malades diabétiques. La différence de PA diastolique entre les deux groupes était de 5,5 mmHg
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) 1996 [59]	Comparer les complications CV chez des diabétiques âgés de plus de 60 ans avec HTA systolique isolée (PAs > 160 mmHg et PAd < 90 mmHg) traités par chlortalidone (25 mg/j) et/ou aténolol (50 mg/j) vs placebo	Randomisée, ouverte <i>n</i> = 661 4,3 ans	Tout événement CV majeur AVC fatal ou non Décès toutes causes IDM non fatal et décès coronarien Tout événement coronarien majeur Mortalité toutes causes	Dans le groupe intervention : Tout événement CV majeur RR : 0,66 IDM non fatal et décès coronarien RR : 0,46 Tout événement coronarien majeur RR : 0,44 Pas de différence pour les autres critères de jugement	Analyse en sous groupe des malades diabétiques. La différence de PA entre les deux groupes était de 9,8 mmHg pour la systolique et de 2,2 mmHg pour la diastolique
Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-H) 1991 [60]	Comparer les complications CV chez des diabétiques âgés de 70 à 84 ans, hypertendus traités par hydrochlorothiazide (25 mg/j) et/ou bêtabloquant vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 253 2,2 ans	IDM fatal ou non AVC fatal ou non Décès CV Décès toutes causes	Pas de différence significative dans le sous-groupe des malades diabétiques pour les différents critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. La différence de PA entre les deux groupes était de 19,5 mmHg pour la systolique et de 8,1 mmHg pour la diastolique
SYSTolic hypertension in EUROpe (SYST EUR) 1999 [61]	Comparer les complications CV chez des diabétiques âgés de plus de 60 ans avec HTA systolique isolée (PAs > 160 mmHg et PAd < 95 mmHg), traités par nitrendipine (40 mg/j) vs placebo	Randomisée, double insu <i>n</i> = 492 2 ans	Mortalité toutes causes Mortalité CV Tout événement CV AVC Événements cardiaques	Dans le groupe nitrendipine : Mortalité toutes causes RR : 0,45 Mortalité CV RR : 0,24 Tout événement CV RR : 0,31 AVC RR : 0,27 Événements cardiaques RR : 0,37	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. La différence de PA entre les deux groupes était de 8,6 mmHg pour la systolique et de 3,9 mmHg pour la diastolique

RR : risque relatif ; CV : cardiovasculaire ; PA : pression artérielle ; PAs : pression artérielle systolique ; PAd : pression artérielle diastolique ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 4 Études évaluant les valeurs de pression artérielle cibles sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus

Nom de l'étude, année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998 [63]	Évaluer les complications macrovasculaires et microvasculaires chez des diabétiques en fonction de deux objectifs de PA (150/85 vs 180/105 mmHg)	Randomisée, ouverte $n = 1148$ (758 dans le groupe contrôle strict de la PA vs 390 groupe contrôle de la PA moins strict) 8 ans	Tous critères de jugement liés au diabète Mortalité liée au diabète Mortalité toutes causes IDM AVC IVG Amputation Complications microvasculai- res	Dans le groupe contrôle PA strict : Tous critères de jugement liés au diabète RR : 0,76 Décès liés au diabète RR : 0,68 AVC RR : 0,56 IVG RR : 0,44 Complications microvasculai- res RR : 0,63	Seulement 56 % des malades dans le groupe contrôle PA strict et 37 % dans le groupe contrôle PA moins strict a atteint l'objectif de PA
Hypertension Optimal Treatment study (HOT) 1998 [64]	Évaluer les complications CV chez des diabétiques en fonction de trois objectifs de PA diastolique : ≤ 90 mmHg ≤ 85 mmHg ≤ 80 mmHg	Randomisée, ouverte (trois groupes) $n = 1501$ 3,8 ans	Événements CV majeurs Événements CV majeurs + IDM silencieux IDM AVC Mortalité CV Mortalité toutes causes	Pour le groupe PA ≤ 80 mmHg par rapport au groupe PA ≤ 90 mmHg : Événements CV majeurs RR : 0,48 Événements CV majeurs + IDM silencieux RR : 0,62 Mortalité CV RR : 0,33	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. Pas de différence signifi- cative pour les IDM, les AVC et la mortalité toutes causes.

RR : risque relatif ; CV : cardiovasculaire ; PA : pression artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 5 Études de comparaison entre médicaments antihypertenseurs sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998 [69]	Comparaison morbidité CV entre aténolol (100 mg/j) vs captopril (100 mg/j)	Randomisée, double insu $n = 758$ 8 ans	Décès lié au diabète Mortalité toutes causes IDM AVC Amputation Toutes complications micro- vasculaires	Pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des critères de jugement	L'aténolol fait même « un peu mieux » (mais différence non significative) que le captopril sur l'IDM et les décès liés au diabète
CAPTpril Prevention Project (CAPPP) 1999 [70]	Comparaison morbidité CV entre traitement conventionnel (bêtabloquant et/ou diurétiques thiazidiques) vs captopril (50 à 100 mg/j)	Randomisée, double insu $n = 572$ 6,1 ans	Critère composite : IDM + AVC + mortalité CV Mortalité CV AVC IDM Mortalité toutes causes Tout événement cardiaque	Dans le groupe captopril Critère composite RR : 0,59 IDM RR : 0,34 Mortalité toutes causes RR : 0,54 Tout événement cardiaque RR : 0,67 :	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. Doute sur la randomisation (enveloppes numérotées) car un plus grand nombre de diabétiques a été randomisé dans le groupe captopril
Fosinopril vs Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) 1998 [71]	Comparaison lisinopril (20 mg/j) vs amlodipine (10 mg/j) sur les lipides et le contrôle du diabète. Objectif secondaire : comparaison morbidité CV	Randomisée, ouverte $n = 380$ 2,9 ans	Pression artérielle Lipides sanguins Débit de la microalbuminurie Tout événement CV AVC, IDM, revascularisation	Pas de différence significa- tive entre les deux traite- ments pour l'ensemble des critères de jugement sauf pour la PA systolique plus basse sous amlodipine Pour le fosinopril : Tout événement CV RR : 0,49	Diminution de la mortalité et des complications CV avec le fosinopril mais il s'agissait d'un objectif secondaire de l'étude
Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) 2000 [72,73]	Comparaison morbidité CV hydrochlorothiazide (25 mg/j) + amiloride (2,5 mg/j) vs nifédipine (30 mg/j)	Randomisée, double insu $n = 1302$ 3 ans	Critère composite : mortalité CV + IDM + IVG + AVC Mortalité CV IDM IVG AVC	Aucune différence entre les deux traitements pour l'ensemble des critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques

(suite)

Tableau 5 (suite)

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD trial) 1998 [74]	Comparaison morbimortalité CV énalapril (40 mg/j) vs nisoldipine (60 mg/j)	Randomisée, double insu <i>n</i> = 470 5 ans	IDM fatal ou non AVC IVG Mortalité CV Mortalité toutes causes	par rapport à l'énalapril : IDM fatal ou non RR : 7,0 IDM non fatal RR : 5,9 Pas de différence pour les autres critères de jugement	Cette étude a été arrêtée prématurément devant l'augmentation de la morbidité CV avec la nisoldipine
NORDic DILTiazem study (NORDIL) 2000 [75]	Comparaison morbimortalité CV traitement conventionnel (diurétique et/ou bêtabloquant) vs diltiazem (360 mg/j)	Randomisée, ouverte <i>n</i> = 727 4,5 ans	Critère composite : AVC + IDM + mortalité CV AVC fatal ou non IDM fatal ou non	Pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des critères de jugement	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques
Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) 2003 [76,77]	Comparaison morbimortalité CV aténolol (50 à 100 mg/j) vs losartan (50 à 100 mg/j) chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire	Randomisée, double insu <i>n</i> = 1195 4,7 ans	Critère composite : mortalité CV + AVC + IDM Mortalité CV AVC IDM Mortalité toutes causes IVG	Pour le losartan : Critère composite RR : 0,76 Mortalité CV RR : 0,63 Mortalité toutes causes RR : 0,61 IVG RR : 0,59 Réduction de l'HVG plus importante avec losartan	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. Les malades étaient diabétiques, hypertendus et présentaient une HVG. Évolution de la fonction rénale identique dans les deux groupes
The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) 2002 [78]	Comparaison morbimortalité CV chlortalidone (25 mg/j) vs amlodipine (10 mg/j) vs lisinopril (40 mg/j)	Randomisée, double insu (trois groupes) <i>n</i> = 12 063 4,9 ans	Critère combiné : mortalité coronaire + IDM non fatal Mortalité coronaire IDM non fatal AVC IVG	Pas de différence entre les trois traitements pour l'ensemble des critères de jugement sauf pour l'IVG en faveur de la chlortalidone : RR : 0,78 vs lisinopril RR : 0,58 vs amlodipine	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques. Évolution de la fonction rénale identique dans les trois groupes

RR : risque relatif ; CV : cardiovasculaire ; PA : pression artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

dans le groupe captopril, ce qui laisse penser que la liste de randomisation n'a pas été respectée [70].

La grande étude LIFE dans laquelle un peu moins de 1200 diabétiques hypertendus et présentant une HVG ont été inclus est la seule à démontrer qu'à réduction tensionnelle strictement équivalente, une classe thérapeutique (en l'occurrence un sartan) est supérieure à une autre (bêtabloquant). Le bénéfice est spectaculaire avec une réduction importante de la mortalité cardiovasculaire et globale [76, 77]. Ce résultat tranche de façon étonnante avec les autres études de comparaison qui sont toutes négatives. Concernant l'évolution de la fonction rénale dans LIFE, les deux traitements sont équivalents. Au terme des cinq années de suivi, la créatinémie passe de 92 à 102 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe losartan et de 90 à 103 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe aténolol. De même le pourcentage de patients porteurs d'une protéinurie n'est pas statistiquement différent dans les deux groupes à la fin de l'étude.

Parmi les études qui ont comparé les nouvelles classes d'anti-HTA entre elles, il faut individualiser ALLHAT [78]. Il s'agit de la plus grande étude d'intervention réalisée à ce jour avec 33 000 malades inclus. De plus, elle n'était pas sponsorisée par l'industrie pharmaceutique mais par le National Institute of Health. L'étude consistait à comparer la morbidité cardiovasculaire chez des patients traités soit par chlortalidone (une diurétique thiazidique, traitement de référence) soit par lisinopril, soit par amlodipine. Compte tenu que plus de 11 000 malades diabétiques ont été inclus, l'analyse en sous groupe ne pose pas de problème. Après cinq ans de suivi, le lisinopril et l'amlodipine ne font pas mieux que la chlortalidone qui s'avère même supérieure en prévention de l'insuffisance cardiaque. Cependant, il faut noter que la PA systolique était plus élevée de 1 et de 2 mmHg avec l'amlodipine et le lisinopril par rapport à la chlortalidone et que la PA diastolique était plus basse de 1 mmHg avec l'amlodipine par rapport à la chlortalidone. Les trois bras n'étaient donc pas strictement comparables en termes de niveau tensionnel. De plus, si la PA n'était pas contrôlée en monothérapie, le schéma de traitement prévoyait de rajouter en deuxième ligne un bêtabloquant (puisque'il fallait éviter les trois classes utilisées en première intention). Cela pénalisait le groupe IEC car l'association IEC-bêtabloquant n'est pas logique contrairement aux associations diurétique-bêtabloquant et anticalcique-bêtabloquant. À ces minimes réserves près, il apparaît clairement que les diurétiques thiazidiques restent le traitement de référence de prévention des complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 hypertendu. Enfin dans ALLHAT, ni l'amlodipine ni le lisinopril ne sont supérieurs à la chlortalidone pour la prévention de l'insuffisance rénale [79]. En effet, l'incidence de l'IRCT ou de la diminution de plus de 50 % du DFG estimé par la formule MDRD (*modification of diet in renal disease equation*) était équivalente dans les trois groupes de traitement.

Les études ABCD et FACET ont mis en évidence une surmorbidity vasculaire significative avec les anticalciques par rapport aux IEC [71,74]. Les résultats de ces études ont entretenu la controverse sur les effets cardiovasculaires délétères des anticalciques en particulier ceux ayant une courte durée d'action [80,81].

Études évaluant une baisse additionnelle de la pression artérielle sur les complications cardiovasculaires chez les malades dont l'HTA était déjà contrôlée par le traitement (Tableau 6)

Deux études, MICRO-HOPE [82,83] et EUROPA [84,85] ont été conduites avec l'idée que le blocage du SRAA chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire et dont l'HTA était déjà contrôlée pouvait apporter un bénéfice supplémentaire en termes de prévention des complications cardiovasculaires. Les deux études comportaient une analyse en sous-groupe mais les effectifs étaient importants en particulier dans MICRO-HOPE (près de 3500 malades). Les résultats sont donnés dans le Tableau 6.

Seule MICRO-HOPE a mis en évidence un bénéfice en termes de complications cardiovasculaires, ce qui a même entraîné l'arrêt prématuré de l'essai [82,83]. Le bénéfice a été attribué initialement au blocage du SRAA devant l'absence de différence significative de PA entre les deux groupes. En fait, des études ancillaires ont bien mis en évidence la baisse additionnelle de PA obtenue dans le groupe traité par 10 mg/j de ramipril.

Au total, l'information apportée par MICRO-HOPE est la démonstration du bénéfice lié à une réduction tensionnelle additionnelle chez des patients diabétiques à haut risque vasculaire normotendus sous traitement. Il n'y a pas, à l'inverse de l'interprétation initiale de l'étude, d'effet spécifique des IEC indépendant de l'effet antihypertenseur [86, 87].

Antiagrégants plaquettaires

Quelques essais, pour la plupart concordants, ont démontré l'intérêt des antiagrégants plaquettaires pour prévenir les complications cardiovasculaires chez le malade diabétique. Selon une méta-analyse, le traitement antiagrégant plaquettaire diminue de façon significative le risque d'accident vasculaire chez les diabétiques à risque cardiovasculaire mais pas chez le diabétique tout-venant [88,89].

Études de prévention rénale chez les malades diabétiques de type 2

Études de prévention primaire de la néphropathie du diabète (Tableaux 7a et 7b)

La prévention primaire de la néphropathie du diabète consiste chez un malade ayant une EUA normale d'éviter l'apparition d'une microalbuminurie. Trois moyens ont été évalués :

- le contrôle glycémique. Ce moyen a été évalué dans les études UKPDS [35] et Kumamoto [90] ;
- le blocage du SRAA chez le sujet normotendu. Ce moyen a été évalué dans MICRO-HOPE [83] et dans l'étude de Ravid et al. [91] ;
- le traitement antihypertenseur chez le sujet hypertendu. Ce moyen a été évalué dans les études UKPDS [63], MICRO-HOPE [83], ABCD [92] et BENEDICT [93].

Tableau 6 Études évaluant une baisse additionnelle de la pression artérielle sur les complications cardiovasculaires chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus déjà contrôlés par le traitement

Nom de l'étude, année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Heart Outcomes Prevention and Evaluation (MICRO-HOPE) 2000 [82,83]	Comparaison morbidité CV ramipril (10 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques dont l'HTA était déjà contrôlée	Randomisée, double insu $n = 3496$ 4,5 ans	Critère composite : IDM + AVC + mortalité CV Mortalité toutes causes IDM AVC Mortalité CV IVG	Critère composite RR : 0,75 Mortalité toutes causes RR : 0,76 IDM RR : 0,78 AVC RR : 0,67 Mortalité CV RR : 0,63 IVG RR : 0,80	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques PA systolique et diastolique plus basses de 10 mmHg et de 4 mmHg dans le groupe ramipril
EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) 2003 [84,85]	Comparaison morbidité CV périndopril (8 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques coronariens dont l'HTA était déjà contrôlée	Randomisée, double insu $n = 1502$ 4,2 ans	Critère composite : mortalité CV + IDM + arrêt cardiaque récupéré Critère composite : mortalité toutes causes + IDM + angor + arrêt cardiaque récupéré Mortalité CV Mortalité toutes causes IDM, AVC, IVG	Pas de différence significative pour l'ensemble des critères de jugement (sauf pour les IDM sans onde Q moins fréquents dans le groupe périndopril)	Analyse en sous-groupe des malades diabétiques PA systolique et diastolique plus basses de 4,6 mmHg et de 1,8 mmHg dans le groupe périndopril

RR : risque relatif ; CV : cardiovasculaire ; PA : pression artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 7a Études de prévention primaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 par le contrôle glycémique

Nom de l'étude, année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998 [35]	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif vs conventionnel	Randomisée, ouverte $n = 3867$ 11 ans	Apparition d'une microalbuminurie	Dans le groupe intensif : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,76 à 9 ans RR : 0,67 à 12 ans Pas de différence significative avant neuf ans et après 15 ans de suivi	Seulement 342 malades étaient suivis à 15 ans contre 1260 à 12 ans ce qui peut expliquer la perte de significativité à 15 ans
Étude Kumamoto 1995 [90]	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif ou conventionnel	Randomisée, ouverte $n = 110$ 6 ans	Apparition d'une microalbuminurie Apparition d'une macroprotéinurie	Dans le groupe intensif : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,27 Apparition d'une macroprotéinurie RR : 0,36	55 malades étaient en prévention primaire ; 55 malades étaient en prévention secondaire. Les malades étaient des diabétiques de type 2 avec un IMC normal

RR : risque relatif ; IMC : index de masse corporelle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 7b Études de prévention primaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 par blocage du système rénine angiotensine chez le malade normotendu ou par traitement anti-HTA chez le malade hypertendu

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention- groupe témoin	Commentaires
Enalapril chez le diabétique normotendu et avec une EUA normale 1998 [91]	Prévention de la microalbuminurie par énalapril (10 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec EUA et PA normales	Randomisée, double insu $n = 156$ 6 ans	Apparition d'une microalbuminurie Débit de la microalbuminurie Évolution de la clairance de la créatinine	Dans le groupe énalapril : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,34 Augmentation moins importante du débit de la microalbuminurie ($p = 0,001$) Clairance de la créatinine : -1,5 ml/min par an vs -4 ml/min par an groupe placebo ($p = 0,04$)	À l'inclusion les patients avaient une PA moyenne inférieure à 107 mmHg (certains malades étaient probablement hypertendus)
Heart Outcomes Prevention and Evaluation (MICRO-HOPE) 2000 [83]	Prévention de la microalbuminurie par ramipril (10 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec EUA normale (68 % de la population de l'étude) et avec PA normale (44 % de la population de l'étude)	Randomisée, double insu $n = 3496$ 4,5 ans	Apparition d'une microalbuminurie Débit de la microalbuminurie chez tous les malades	Dans le groupe ramipril : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,76 Diminution du débit de la microalbuminurie ($p = 0,02$)	Effet protecteur du ramipril possiblement en rapport avec une diminution des chiffres tensionnels
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998 [63]	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques en fonction de deux objectifs de PA (150/85 vs 180/105 mmHg)	Randomisée, ouverte $n = 1148$ (758 dans le groupe contrôle strict de la PA vs 390 groupe contrôle de la PA moins strict) 8 ans	Apparition d'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 50 mg/l	Dans le groupe contrôle PA strict : apparition d'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 50 mg/l RR : 0,71 à six ans Pas de réduction du RR à trois ans et à neuf ans de suivi	Seulement 56 % des malades dans le groupe contrôle PA strict et 37 % dans le groupe contrôle PA moins strict a atteint l'objectif de PA Faible effectif à neuf ans (465 malades contre 817 à six ans)
Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD trial) 2000 [92]	Chez des diabétiques de type 2 ayant une EUA normale ou élevée, comparaison de l'évolution des paramètres rénaux entre : contrôle strict de la PA vs contrôle moins strict énalapril (40 mg/j) vs nisoldipine (60 mg/j)	Randomisée, double insu $n = 470$ dont 150 malades (32 %) étaient en prévention secondaire et 82 (17 %) en prévention tertiaire 5 ans	Clairance de la créatinine Fréquence de passage d'une EUA normale à la microalbuminurie et de la microalbuminurie à la macroprotéinurie Débit de l'EUA	Pour la comparaison en fonction des deux niveaux de PA : pas de différence pour les trois critères de jugement (baisse de 5 ml/min par an de la clairance dans les deux groupes) Pour la comparaison des deux anti-hypertenseurs : pas de différence pour les critères de jugement sauf pour l'EUA qui diminuait plus sous énalapril que sous nisoldipine Apparition d'une microalbuminurie dans les groupes trandolapril et trandolapril + vérapamil RR : 0,47 Pas de réduction du RR avec le vérapamil seul	Dans l'étude de comparaison des deux objectifs de PA, il existait une minime différence de PA entre les deux groupes : 132/78 mmHg (contrôle strict) vs 138/86 (contrôle moins strict). Dans l'étude de comparaison des deux antihypertenseurs, il n'existait pas de différence de PA.
BErgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) 2004 [93]	Prévention de la microalbuminurie par trandolapril (2 mg) vs vérapamil (240 mg) vs trandolapril (2 mg) + vérapamil (180 mg) vs placebo	Randomisée, double insu (quatre groupes) $n = 1204$ 3 ans	Apparition d'une microalbuminurie	Apparition d'une microalbuminurie dans les groupes trandolapril et trandolapril + vérapamil RR : 0,47 Pas de réduction du RR avec le vérapamil seul	Seul le trandolapril permet de retarder l'apparition de la microalbuminurie Pression artérielle strictement identique dans les quatre groupes

RR : risque relatif ; EUA : excrétion urinaire d'albumine ; PA : pression artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Les principaux résultats sont donnés dans le [Tableau 7a](#) pour l'influence du contrôle glycémique et dans le [Tableau 7b](#) pour l'impact du blocage du SRAA et du traitement antihypertenseur.

Contrôle glycémique

Les deux études sur l'influence du contrôle glycémique sont concordantes. Le risque d'apparition d'une MA est réduit par un bon contrôle de la glycémie même si dans UKPDS la différence n'est plus significative à 15 ans probablement du fait d'un effectif insuffisant [35]. L'étude Kumamoto (une école de médecine au Japon) a concerné des malades diabétiques ayant un IMC normal ce qui explique le retentissement mineur de cette étude malgré une bonne méthodologie [90].

Blocage du SRAA

Les deux études sur l'impact du blocage du SRAA chez le sujet normotendu sont aussi concordantes car dans les deux essais, il existe une réduction du risque d'apparition de la MA et une diminution du débit de l'EUA [83,91]. Une diminution de la PA pourrait expliquer dans l'étude de Ravid et al., comme dans MICRO-HOPE, l'effet protecteur. En effet, dans ces deux essais, il est probable que les patients n'étaient pas strictement normotendus. Dans la présentation des résultats de MICRO-HOPE, les patients « normotendus » (44 % de la population) ne sont pas distingués des malades hypertendus.

Traitement anti-HTA

Chez le malade hypertendu, l'objectif de PA à atteindre pour prévenir l'apparition de la MA se situe à des chiffres voisins de 130/80 mmHg d'après l'essai ABCD [92]. L'étude UKPDS n'est pas informative à cet égard car les objectifs de PA étaient trop élevés et, en dépit de cet élément, très peu de malades ont pu les atteindre [63].

Chez le malade hypertendu déjà traité, les IEC (ramipril, énalapril, trandolapril) retardent dans toutes les études l'apparition de la MA [83,92,93]. Il faut souligner l'intérêt de l'étude BENEDICT qui montre que le trandolapril retarde de façon significative l'apparition de la MA alors que la PA est strictement identique dans tous les bras de l'étude [93]. Les anticalciques n'ont pas cet effet spécifique de prévention rénale. En effet, dans l'essai ABCD [92], la nisoldipine diminue moins l'EUA que l'énalapril et le vérapamil ne fait pas mieux que le placebo dans BENEDICT [93].

Au total, la prévention primaire de la néphropathie du diabète passe par :

- le bon contrôle de la glycémie ;
- une PA inférieure ou égale à 130/80 mmHg ;
- les IEC chez le malade hypertendu.

Chez le malade diabétique « normotendu » avec une EUA normale, ce qui correspond à une situation clinique assez rare compte tenu de la fréquente élévation infraclinique de la PA, le niveau de preuve de l'utilité d'un blocage du SRAA par un IEC est faible. Il n'est pas donc recommandable de traiter par IEC ce type de patient.

Études de prévention secondaire de la néphropathie du diabète ([Tableaux 8a et 8b](#))

La prévention secondaire de la néphropathie du diabète consiste chez un malade ayant une MA à éviter l'apparition d'une macroprotéinurie. À ce stade, la majorité des malades sont hypertendus mais certains patients sont encore normotendus.

Deux moyens ont été évalués :

- le blocage du SRAA chez le sujet normotendu ;
- le traitement antihypertenseur chez le sujet hypertendu.

Blocage du SRAA

Le blocage du SRAA chez des malades normotendus a fait l'objet de plusieurs études [94-97]. Dans ces essais, ont été utilisés soit un IEC en monothérapie [94] ou associé à un diurétique thiazidique [97], soit un sartan [95,96]. Le critère de jugement était dans tous les essais l'évolution du débit de la MA [94-97] et dans deux études, l'incidence de passage à la macroprotéinurie [94,96].

Les principaux résultats sont donnés dans le [Tableau 8a](#). Les résultats sont concordants dans toutes les études avec une diminution du débit de la MA et un moindre passage au stade de macroprotéinurie. Sartan et IEC semblent d'efficacité comparable [96]. Il a été mis en évidence que l'effet antiprotéinurique était en partie indépendant de la baisse de la PA [95,97]. Enfin l'association IEC-diurétique thiazidique diminue plus le débit de la MA que l'IEC seul [97], ce qui s'explique par la plus grande efficacité du blocage du SRAA en cas de déplétion sodée [98,99].

Comme pour les études ayant évalué le blocage du SRAA chez le diabétique « normotendu » en prévention primaire, il est probable qu'un pourcentage important de patients n'étaient pas strictement normotendus dans ces études de prévention secondaire.

Traitement anti-HTA

Le traitement anti-HTA en prévention secondaire chez le diabétique hypertendu a été évalué dans plusieurs grands essais [100-104]. Les principaux résultats sont donnés dans le [Tableau 8b](#). Le principal critère de jugement est le débit de la MA qui diminue dans toutes les études [100-104]. Cet effet est en partie indépendant de la baisse de PA induite par le blocage du SRAA. Cela est bien démontré dans MARVAL [100] et dans l'étude d'Agardh et al. [102] où le blocage du SRAA diminue le débit de MA alors qu'à baisse tensionnelle égale, les anticalciques sont sans effet ou ont un effet moindre. Enfin, il faut souligner que dans CALM, l'association sartan-IEC ne réduit pas plus le débit de la MA que l'IEC en monothérapie en dépit d'une baisse significativement plus importante de la PA avec le traitement combiné [101].

Une seule étude a évalué l'incidence de passage au stade de macroprotéinurie [103]. Dans IRMA 2, l'irbésartan retarde l'apparition de la macroprotéinurie avec un effet-dose de protection rénale. Ainsi, le RR d'apparition de la macroprotéinurie est moitié moindre à la posologie de 300 mg/j d'irbésartan par rapport à 150 mg/j [103].

Tableau 8a Études de prévention secondaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 normotendus par le blocage du système rénine angiotensine

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Enalapril in normotensive type 2 diabetes patients with MA 1997 [94]	Évaluer l'effet antiprotéinurique de l'énalapril (10 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale	Randomisée, simple insu $n = 103$ 5 ans	Apparition d'une macroprotéinurie Débit de la microalbuminurie	Dans le groupe énalapril : Apparition d'une macroprotéinurie RR : 0,32 Débit de la MA : -16,7 vs +12 %/an groupe placebo	Fonction rénale stable et comparable dans les deux groupes
Losartan on MA in normotensive type 2 diabetes patients 2003 [95]	Évaluer l'effet antiprotéinurique du losartan (100 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale	Randomisée, double insu $n = 147$ 10 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 34 % sous losartan. Pas de modification sous placebo	En analyse multivariée, l'effet antiprotéinurique du losartan était indépendant de la réduction de la PA. Suivi très court
Effets du valsartan et du captopril chez des diabétiques avec MA 1999 [96]	Comparer l'effet antiprotéinurique du valsartan (80 et 160 mg/j) vs captopril (75 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale ou HTA	Randomisée, double insu, (quatre groupes) $n = 122$ 1 an	Débit de la microalbuminurie Apparition d'une macroprotéinurie Évolution de la fonction rénale	Diminution équivalente de la MA dans les trois groupes d'intervention Pas de différence entre les groupes avec traitement et le groupe témoin pour l'apparition d'une macroprotéinurie et l'évolution de la fonction rénale	Effectif des quatre groupes réduit.
PREterax in albuminuria rEgression (PREMIER) 2003 [97]	Comparer l'effet antiprotéinurique de l'association perindopril-indapamide (2-0,625 mg/j) vs enalapril (10 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale	Randomisée, double insu $n = 480$ 1 an	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 27 % sous énalapril et de 42 % sous l'association perindopril-indapamide ($p = 0,002$ entre les deux groupes)	La diminution plus importante du débit de la microalbuminurie dans le groupe perindopril-indapamide persiste après ajustement des chiffres de PA

RR : risque relatif ; MA : microalbuminurie ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 8b Études de prévention secondaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus par le traitement antihypertenseur

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) 2002 [100]	Évaluer l'effet antiprotéinurique du valsartan (80 mg/j) et de l'amlodipine (5 mg/j) indépendamment de l'effet anti-HTA chez le diabétique avec microalbuminurie normotendu (35 % des malades) ou hypertendu (65 % des malades)	Randomisée, double insu $n = 332$ 24 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbumi- nurie de 43 % sous valsartan Pas de diminution de la mi- croalbuminurie sous amlodipine	Le bénéfice du valsartan est retrouvé aussi bien chez les malades normotendus que chez les hypertendus. Suivi court
Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria study (CALM) 2000 [101]	Évaluer l'effet antiprotéinurique du candesartan (16 mg/j) et du lisinopril (20 mg/j) et leur association chez le diabétique avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu (trois groupes) $n = 197$ 24 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 24 % sous candesartan, de 39 % sous lisinopril et de 50 % sous l'association candesartan- lisinopril	PA systolique et diastolique plus basses de 10 mmHg et de 5 mmHg avec l'associa- tion candesartan-lisinopril par rapport aux monothéra- pies Suivi court
Lisinopril vs nifédipine 1996 [102]	Comparer l'effet antiprotéinurique du lisinopril (10 à 20 mg/j) vs nifédipine retard (20 à 40 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et HTA	Randomisée, double insu $n = 335$ 1 an	Débit de la microalbuminurie	Diminution du débit de la mi- croalbuminurie supérieure en moyenne de 20 µg/min dans le groupe lisinopril Baisse de PA identique dans les deux groupes	Fonction rénale stable et comparable dans les deux groupes
IRbesartan in MicroAlbuminuric patients with type 2 diabetes (IRMA2) 2001 [103]	Prévention de la macroprotéinurie par irbésartan 150 et 300 mg/j vs placebo chez des malades diabétiques avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu (trois groupes) $n = 590$ ans	Apparition d'une macro- protéinurie Débit de la microalbumi- nurie	Dans le groupe irbésartan : Apparition d'une macroprotéi- nurie RR : 0,65 (150 mg/j) RR : 0,34 (300 mg/j) Réduction du débit de la MA de 24 % sous irbésartan 150 mg/j Réduction du débit de la MA de 38 % sous irbésartan 300 mg/j	La PA moyenne était significativement plus basse de 1 mmHg dans le groupe irbésartan 300 mg/j par rapport au placebo
Diabetics Exposed to TelmisArtan and enalapril (DETAIL) 2004 [104]	Comparaison de l'évolution du DFG sous telmisartan (80 mg/j) et énalapril (20 mg/j) chez des diabétiques avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu $n = 250$ 5 ans	Diminution du DFG (clai- rance iohexol) Débit de la microalbumi- nurie	Diminution du DFG de 14,9 ml/ min sous énalapril et de 17,9 ml/min sous telmisartan à cinq ans (différence non signi- ficative entre les deux traite- ments) Diminution identique de la mi- croalbuminurie dans les deux groupes	La PA était identique dans les deux groupes mais plus de 60 % des malades avaient une PA systolique supérieure à 140 mmHg

RR : risque relatif ; PA : pression artérielle ; MA : microalbuminurie ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA : hypertension artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

L'essai appelé DETAIL est intéressant car le principal critère de jugement était l'évolution sur cinq ans du DFG évalué par une méthode de référence. Dans ce travail, il a été comparé l'énalapril au telmisartan. Les deux molécules font jeu égal en termes de diminution du DFG [104].

Au total, la prévention secondaire de la néphropathie du diabète passe par :

- le blocage du SRAA par les IEC ou les sartans chez le malade normotendu. À l'inverse de la prévention primaire chez le malade normotendu, l'indication est formelle compte tenu de la MA ;
- le traitement anti-HTA chez le malade hypertendu avec utilisation en première intention des IEC ou des sartans. Les anticalciques à longue durée d'action ne seront utilisés qu'en seconde intention si les valeurs cibles de PA ne sont pas atteintes après blocage du SRAA.

À noter qu'aucune étude n'a évalué l'impact du contrôle glycémique en prévention secondaire. En revanche, chez le diabétique de type 1, une stabilisation du débit de la MA a pu être obtenue sous l'effet d'un contrôle métabolique strict [105].

Études de prévention tertiaire de la néphropathie du diabète (Tableau 9)

La prévention tertiaire de la néphropathie du diabète consiste chez un malade ayant une macroprotéinurie d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. À ce stade, tous les malades sont hypertendus.

Le seul traitement évalué a été le blocage du SRAA associé au traitement antihypertenseur habituel. Ce moyen a été évalué dans deux grandes études avec un sartan : RENAAL [106] et IDNT [107]. Les principaux résultats sont donnés dans le Tableau 9. Dans les deux essais, une diminution du RR de doublement de la créatinine et d'insuffisance rénale chronique terminale ainsi qu'une diminution du débit de la protéinurie a été mise en évidence. Dans les deux cas, la PA était légèrement plus basse dans le groupe bénéficiant du sartan par rapport au groupe témoin mais cette différence ne peut probablement pas rendre compte de l'amplitude de la protection rénale [108]. Il n'y a pas eu de diminution significative de la mortalité cardiovasculaire. Une analyse post-hoc de RENAAL confirme que les valeurs cibles de PA chez le diabétique de type 2 doivent être inférieures à 130/80 mmHg pour la néphroprotection [109]. Une analyse post-hoc d'IDNT montre que la PA optimale pour la prévention cardiovasculaire est 120/85 mmHg [110].

Dans IDNT qui comportait trois bras, l'amlodipine n'a pas eu d'effet néphroprotecteur [107]. Les anticalciques s'avèrent donc inefficaces aussi bien en prévention secondaire [100,102] que tertiaire de la néphropathie du diabète. Ces résultats négatifs alimentent le débat sur la supériorité non encore formellement démontrée des bloqueurs du SRAA sur les autres anti-HTA en particulier les anticalciques pour la néphroprotection [111-113].

Il n'existe pas d'étude d'association IEC-sartan en prévention tertiaire en dehors de celle de Rossing dans laquelle

seulement 20 malades ont été inclus [114]. Le double blocage du SRAA entraîne une baisse minime du débit de la protéinurie. À noter qu'il n'existe pas d'étude de prévention tertiaire avec les IEC ou avec le contrôle glycémique.

Autres études de prévention cardiovasculaire et rénale chez les malades diabétiques de type 2

Le régime hypoprotidique n'a fait l'objet que d'un seul essai de grande envergure qui n'a pas mis en évidence d'effet néphroprotecteur [115]. Une des raisons de cet échec est la difficulté de prise en charge diététique des malades diabétiques de type 2 [115,116]. Aucune recommandation ne peut donc être donnée sur l'apport protidique. Dans une étude chez le diabétique de type 1, le régime hypoprotidique a eu un effet protecteur sur l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [117].

En revanche, compte tenu du rôle du sodium dans l'HTA du malade diabétique [118], un régime limité en chlorure de sodium de type DASH [119] pourrait faciliter le contrôle de l'HTA. Enfin, dans un essai ayant inclus 191 diabétiques de type 2, un régime enrichi en polyphénols pendant quatre ans a permis de réduire de façon significative l'aggravation de la fonction rénale par rapport à une restriction protidique standard [120].

Le tabac est un facteur favorisant d'apparition et de progression de la néphropathie chez le diabétique de type 2 [121,122]. De plus le tabac empêche l'effet néphroprotecteur du blocage du SRAA [123]. L'arrêt du tabac doit donc être un objectif prioritaire dans la prise en charge du malade, or cet objectif est largement négligé comme en témoigne une enquête américaine chez des médecins généralistes [124].

Conclusion

L'étude STENO-2 constitue un modèle de prise en charge globale du malade diabétique de type 2 [125,126]. Dans cette étude ouverte débutée en 1992, les patients ont été suivis pendant huit ans en moyenne. Elle a comparé chez 160 malades une prise en charge « standard » à un traitement « intensif » fondée sur les données d'interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques régulièrement mises à jour. Ces données concernaient la glycémie, les lipides, l'HTA, la microalbuminurie ainsi que la prévention cardiovasculaire. Les principaux résultats sont donnés dans le Tableau 10. L'étude met en évidence une diminution importante d'environ 50 % de la morbidité cardiovasculaire et d'environ 60 % des complications microvasculaires du diabète en particulier la néphropathie.

Cette étude met bien en évidence l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire préventive des complications cardiovasculaires et rénales chez le diabétique de type 2. Une telle approche thérapeutique se conçoit dans un réseau de soins intégrant médecins généralistes, diabétologues, cardiologues et néphrologues.

L'ordonnance type du malade diabétique de type 2 pour la prévention cardiovasculaire est donnée dans le Tableau 11.

Tableau 9 Études de prévention tertiaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Reduction of End-points in NIIDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) 2001 [106]	Évaluer l'effet du losartan (50 à 100 mg/j) vs placebo sur la fonction rénale et la mortalité CV chez des malades diabétiques avec HTA et macroprotéinurie	Randomisée, double insu $n = 1513$ 3,5 ans	Critère composite : doublement de la créatinémie + IRCT + mortalité toutes causes <i>Doublement de la créatinémie</i> IRCT Mortalité toutes causes IVG	Dans le groupe losartan : Critère composite RR : 0,84 Doublement de la créatinémie RR : 0,75 IRCT RR : 0,72 IVG RR : 0,68 Réduction de 35 % du débit de la protéinurie sous losartan Pour l'irbésartan par rapport au placebo : Critère composite RR : 0,81 Doublement de la créatinémie RR : 0,71 Diminution de 33 % de la protéinurie Pas de différence significative entre amlodipine et placebo sur les critères de jugement rénaux	Dans le groupe losartan, la PA moyenne était plus basse de 3 mmHg par rapport au groupe placebo à un an Pas de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire. Dans les groupes irbésartan et amlodipine, la PA moyenne était plus basse de 3,3 mmHg par rapport au groupe placebo. Pas de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire entre les trois bras.
Irbésartan Diabetes Nephropathy Trial (IDNT) 2001 [107]	Évaluer l'effet de l'irbésartan (300 mg/j) vs l'amlodipine (10 mg/j) vs placebo sur la fonction rénale et la mortalité cardiovasculaire chez des malades diabétiques avec HTA et macroprotéinurie	Randomisée, double insu (trois groupes) $n = 1715$ 2,6 ans	Critère composite : doublement de la créatinémie + IRCT + mortalité toutes causes Doublement de la créatinémie IRCT Mortalité toutes causes		

RR : risque relatif ; PA : pression artérielle ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

Tableau 10 Résultats de l'étude STENO-2

Nom de l'étude	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention-groupe témoin	Commentaires
Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with type 2 diabetes (STENO-2) 2003 [125,126]	Chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et/ou HTA, comparer une prise en charge intensive vs une prise en charge standard sur : la morbidimortalité CV ; la fonction rénale ; les autres complications microvasculaires.	Randomisée, ouverte $n = 160$ 7,8 ans	Critère composite associant : mortalité CV + IDM non fatal + AVC non fatal + revascularisation + amputation Complications microvasculaires : rétinopathie, cécité monoculaire, néphropathie, neuropathie autonome, neuropathie périphérique	Dans le groupe prise en charge intensive : Critère composite RR : 0,47 Critère composite excluant les revascularisations RR : 0,45 Complications microvasculaires : rétinopathie RR : 0,39 cécité monoculaire RR : 0,14 néphropathie RR : 0,37 neuropathie autonome RR : 0,37 Pas de différence pour la neuropathie périphérique	Dans le groupe prise en charge intensive, le traitement permettait une diminution significative de l'HbA1c, du cholestérol total et LDL, des triglycérides et de la PA systolique et diastolique Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été identique dans les deux groupes

RR : risque relatif ; PA : pression artérielle ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Tableau 11 Ordonnance chez le malade diabétique de type 2

Pour la prévention cardiovasculaire :

Conseil de régime : perte de poids si surcharge pondérale ou obésité. Régime de type DASH sans sucre à index glycémique élevé, limité en sel (6 g/j) et en graisses saturées, riche en fruits et légumes.

Mode de vie : 30 minutes d'exercice physique en aérobie trois fois par semaine (si possible quotidiennement)

Antidiabétiques oraux ou insuline pour obtenir une HbA1c inférieure à 6,5 %. Chez le malade en surpoids ou obèse : metformine en première intention.

Diurétiques et/ou bêtabloquant pour ramener la PA diastolique inférieure à 80 mmHg et la PA systolique inférieure à 150 mmHg. La troisième molécule sera soit un IEC soit un sartan soit un anticalcique.

Antiagrégant plaquettaire si le risque cardiovasculaire est élevé.

Statine en prévention primaire si la LDL-cholestérolémie supérieure à 1,6 g/l en présence de deux facteurs de risque CV ou si la LDL-cholestérolémie supérieure à 1,3 g/l en présence de plus de deux facteurs de risque CV. En prévention secondaire, statine si la LDL-cholestérolémie supérieure à 1,3 g/l.

Si le HDL-cholestérol est inférieur à 0,4 g/l, un traitement par gembibrozil peut se discuter.

Pour la prévention rénale :

Prévention primaire : IEC chez le malade hypertendu

Prévention secondaire : IEC ou sartan quelle que soit la PA

Prévention tertiaire : sartan associé au traitement antihypertenseur

En prévention secondaire et tertiaire de la néphropathie, les objectifs sont :

- une PA diastolique inférieure à 80 mmHg et une PA systolique inférieure à 130 mmHg ;
- la régression de la microalbuminurie ou la diminution la plus importante possible du débit de la microalbuminurie ou de la macroprotéinurie.

IMC : index de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; CV : cardiovasculaire.

Note des auteurs

Depuis la rédaction de cet article, la très attendue étude FIELD a été publiée : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial The FIELD study investigators. (Lancet 2005; 366: 1849-61).

Le résultat principal de cette étude est que le fénofibrate ne réduit pas le risque d'événements coronaires chez le malade diabétique de type 2 en prévention primaire ou secondaire. L'étude met en évidence une réduction modeste de l'ensemble des événements cardiovasculaires du fait d'une diminution des IDM non fatals et des revascularisations coronariennes. Les auteurs attribuent cet effet bénéfique très limité au fait qu'un plus grand nombre de malades dans le groupe témoin a bénéficié d'un traitement par statine.

Références

- [1] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- [2] Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med 2004;140:945-50.
- [3] Charles MA. Une mise au point sur l'épidémiologie de l'obésité et du diabète de type 2 en France. Diabetes Metab 2000; 26(suppl 3):17-20.
- [4] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003;289:76-9.
- [5] Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1266-72.
- [6] Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prévalence de l'obésité chez l'adulte en France : la situation en 2000 établie à partir de l'étude OBEPI. Ann Endocrinol (Paris) 2002;63:154-8.
- [7] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035-8.
- [8] Stamler J, Vaccaro O, Neaton J. Diabetes, other risk factors, and the 12-year cardiovascular mortality for men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16: 434-44.
- [9] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- [10] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS registry. Circulation 2000;102:1014-9.
- [11] Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. Arch Intern Med 2001;161:1717-23.
- [12] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham study. Diabetes Care 1979;2:120-6.
- [13] Grimaldi A, Heurtier A. Épidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète. Diabetes Metab 1999;25(Suppl 3): 12-20.
- [14] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. Hypertension 2001;37:1053-9.
- [15] Williams B. The unique vulnerability of diabetic subjects to hypertensive injury. J Hum Hypertens 1999;13:S3-8.
- [16] Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care 1994;17:1247-51.
- [17] Deedwania PC. Hypertension and diabetes. New therapeutic options. Arch Intern Med 2000;160:1585.
- [18] Cooper ME, Johnston CI. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. JAMA 2000;283:3177-9.
- [19] Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;11:221-8.
- [20] Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004;15: 1307-15.
- [21] Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Med Clin North Am 2005;89:587-611.
- [22] Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Clouse ME, Culleton B, et al. Kidney function is inversely associated with coronary

- artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int* 2004;66: 2017-21.
- [23] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
- [24] Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risk of nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
- [25] Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33.
- [26] Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1458-66.
- [27] Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2627-35.
- [28] Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
- [29] Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:738-48.
- [30] 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.
- [31] USRDS (United States Renal Data System). Excerpts from the USRDS 2003 annual data report. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42:547-60.
- [32] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
- [33] MacLeod JM, Lutale J, Marshall SM. Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:610-6.
- [34] Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in non-diabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-9.
- [35] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837-53.
- [36] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- [37] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
- [38] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- [39] Virally ML, Kevorkian JP, Riveline JP, Varrault-Vial M, Requeda E, Charpentier G. Prévention du diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004;16:193-9.
- [40] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- [41] Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999;159: 2661-7.
- [42] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- [43] Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The CARE investigators. *Circulation* 1998;8:2513-9.
- [44] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- [45] Keech A, Colquhoun D, Best J, Simes RJ, Hunt D, Hague W, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
- [46] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- [47] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- [48] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- [49] Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
- [50] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular events with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685-96.
- [51] Lièvre M. Diabète de type 2 et risque cardiovasculaire : enseignements des essais thérapeutiques. *Rev Prat* 2001;51: 1793-9.
- [52] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- [53] Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the Saint-Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP). *Study Diabetes Care* 1998;21:641-8.
- [54] Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- [55] Arcavi L, Behar S, Caspi A, Reshef N, Boyko V, Knobler H. High fasting glucose levels as a predictor of worse clinical outcome

- in patients with coronary artery disease: results from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Am Heart J* 2004;147:239-45.
- [56] Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- [57] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the department of Veteran Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
- [58] Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1979;242:2562-71.
- [59] Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
- [60] Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- [61] Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
- [62] Lièvre M, Gueyffier F, Ekbom T, Fagard R, Cutler J, Schron E, et al. Efficacy of diuretics and β -blockers in diabetic hypertensive patients. Results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):B65-B71.
- [63] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
- [64] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Ménard J, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- [65] American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):S80-2.
- [66] Working Party of the International Diabetes Federation (European region). Hypertension in people with type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diabetes Med* 2003;20:972-87.
- [67] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- [68] Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy. What do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
- [69] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;317:713-20.
- [70] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared to conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- [71] Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- [72] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. *Lancet* 2000;356:366-72.
- [73] Mancia G, Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
- [74] Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
- [75] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem study. *Lancet* 2000;356:359-65.
- [76] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- [77] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- [78] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
- [79] Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
- [80] Zucchelli P. Calcium channel blockers in diabetic nephropathy-is there a life after the ABCD trial? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1930-2.
- [81] McMurray J, Murdoch D. Calcium-antagonist controversy: the long and short of it? *Lancet* 1997;349:585-6.
- [82] The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- [83] The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- [84] The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- [85] Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons LM, on behalf of the EUROPA investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005 (in press).

- [86] Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001;38:E28-E32.
- [87] Mancini GB, Stewart DJ. Why were the results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial so astounding? *Can J Cardiol* 2001;17(suppl A):15A-17A.
- [88] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- [89] Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26:2181-8.
- [90] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
- [91] Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
- [92] Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):B54-B64.
- [93] Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
- [94] Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576-81.
- [95] Zandbergen AAM, Baggen MGA, Lamberts SWJ, Bootsma AH, de Zeeuw D, Ouwendijk RJT. Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;139:90-6.
- [96] Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 1999;60:650-60.
- [97] Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Effects of low dose perindopril-indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-71.
- [98] Esnault V, Ekhlasi A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:474-81.
- [99] Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
- [100] Viberti G, Wheeldon NM, for the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
- [101] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, 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. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- [102] Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185-92.
- [103] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- [104] Barnett HA, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade vs converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
- [105] Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986;2:1300-4.
- [106] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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.
- [107] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- [108] Hannedouche T, Richter S, Krummel T. Revue critique des essais prospectifs rénaux et cardiovasculaires récents : quelles conséquences pratiques en néphrologie ? In: *Actualités Néphrologiques* 2002. Paris : Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 179-92.
- [109] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
- [110] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9.
- [111] Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S196-201.
- [112] Vogt L, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotection: a matter of blood pressure reduction or agent-characteristics? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S202-7.
- [113] Epstein M. Calcium antagonists and renal disease. *Kidney Int* 1998;54:1774-84.
- [114] Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268-74.
- [115] Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1200-7.
- [116] Dussol B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* 2005;15:398-406.
- [117] Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
- [118] Tuck M, Corry D, Trujillo A. Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus. *Am J Med* 1990;88:210-6.
- [119] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effect on blood pressure of reduced dietary sodium and the

- Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- [120] Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1204-9.
- [121] Orth SR. Smoking -- a renal risk factor. *Nephron* 2000;86:12-26.
- [122] Klein R, Klein BEK, Moss SE. incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective. *Diabetes* 1993;42:381-9.
- [123] Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002;39:376-82.
- [124] Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, et al. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people in the US. *Diabetes Care* 1995;18:694-7.
- [125] Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the STENO type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
- [126] 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.