



Recommandations pour la pratique clinique

**Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression  
de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte**

Argumentaire

Septembre 2004

**Service des recommandations professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Service communication

2, avenue du Stade-de-France – 93218 Saint-Denis-la-Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2004. Anaes

Les recommandations professionnelles ci-dessous ont été élaborées sous l'égide de l'Anaes, à la demande du Collège universitaire des enseignants en néphrologie. Elles font suite aux recommandations sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, publiées par l'Anaes en septembre 2002.

Elles ont été établies selon la méthode décrite dans le guide méthodologique « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'Anaes en 1999.

Les sociétés savantes suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- société française de néphrologie ;
- société francophone de dialyse ;
- collège national des généralistes enseignants ;
- société française de médecine générale ;
- société de formation thérapeutique du généraliste ;
- centre de documentation et de recherche en médecine générale.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Taraneh SHOJAEI-BROSSEAU et le D<sup>r</sup> Michel LAURENCE, chefs de projet, sous la direction du D<sup>r</sup> Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>lle</sup> Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Renée CARDOSO, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, responsable du service de documentation.

Le secrétariat a été réalisé par M<sup>lle</sup> Laetitia GOURBAIL.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITÉ D'ORGANISATION

---

D<sup>r</sup> Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin généraliste, Le Cannet-des-Maures  
D<sup>r</sup> Pierre-Louis CARAMAN, néphrologue, Thionville  
D<sup>r</sup> Évelyne CARRE, médecin généraliste, Reims

P<sup>r</sup> Jacques CHANARD, néphrologue, Reims  
D<sup>r</sup> Raymond FRAYSSINET, néphrologue, Aix-en-Provence  
P<sup>r</sup> Maurice LAVILLE, néphrologue, Lyon  
P<sup>r</sup> Bruno MOULIN, néphrologue, Strasbourg  
P<sup>r</sup> Pierre RONCO, néphrologue, Paris

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>r</sup> Claude JACOBS, néphrologue, Paris – président du groupe de travail  
D<sup>r</sup> Cécile COUCHOUD, épidémiologiste, Paris – chargée de projet  
D<sup>r</sup> Taraneh SHOJAEI-BROSSEAU, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine  
D<sup>r</sup> Michel LAURENCE, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine

D<sup>r</sup> Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin généraliste, Le Cannet-des-Maures  
D<sup>r</sup> Jean-Louis BOUCHET, néphrologue, Bordeaux  
D<sup>r</sup> Bernard CHARRA, néphrologue, Tassin  
D<sup>r</sup> Geneviève DEMOURES, gériatre, Annesse-et-Beaulieu  
M<sup>me</sup> Marie-Paule DOUSSEAU, diététicienne, Paris  
D<sup>r</sup> Nathalie DUMARCET, Afssaps, Saint-Denis

P<sup>r</sup> Gérard FRIEDLANDER, physiologiste, Paris  
P<sup>r</sup> Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue, Strasbourg  
D<sup>r</sup> Patrick HERMANN, médecin généraliste, Erbersheim  
D<sup>r</sup> Bertrand PROUFF, médecin généraliste, Anglet  
P<sup>r</sup> Philippe ZAOUI, endocrinologue, Grenoble

## GROUPE DE LECTURE

---

- P<sup>f</sup> Michel APARICIO, néphrologue, Bordeaux  
D<sup>r</sup> Chérif BADID, néphrologue, Le Port-Marly  
D<sup>r</sup> Georges BADOUC, endocrinologue, Paris  
P<sup>f</sup> Joël BELMIN, gériatre, Ivry-sur-Seine  
M<sup>me</sup> Jocelyne BERTOGLIO, diététicienne, Nice  
D<sup>r</sup> Michel BERUARD, néphrologue, Villeurbanne  
D<sup>r</sup> Pascal BINDI, néphrologue, Verdun  
D<sup>r</sup> Guillaume BOBRIE, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Georges BRILLET, néphrologue, Châteauroux  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CHARMES, gériatre, néphrologue, Limoges  
D<sup>r</sup> Bruno COEVOET, néphrologue, Saint-Quentin  
P<sup>f</sup> Christian COMBE, néphrologue, Bordeaux  
D<sup>r</sup> Christophe D'IVERNOIS, cardiologue, Limoges  
D<sup>r</sup> Philippe DE CHAZOURNES, médecin généraliste, Saint-Denis-la-Réunion  
D<sup>r</sup> Gérard DERRIEN, interniste, cardiologue, Arras  
Dr Jean-François DÉZIER, biologiste médical, Bain-de-Bretagne  
Dr Éric DRAHI, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye  
D<sup>r</sup> François DUMEL, médecin généraliste, Audincourt  
P<sup>f</sup> Michel GODIN, néphrologue, Rouen  
D<sup>r</sup> Samy HADJADJ, diabétologue, Poitiers  
D<sup>r</sup> Alain KANFER, néphrologue, Paris  
P<sup>f</sup> Michèle KESSLER, néphrologue, Vandœuvre-lès-Nancy  
D<sup>r</sup> Jean-Louis LACOMBE, néphrologue, Toulouse  
D<sup>r</sup> Etienne LARGER, endocrinologue, diabétologue, Paris  
D<sup>r</sup> Catherine LASSEUR, néphrologue, Bordeaux  
D<sup>r</sup> Sylvie LAVAUD, néphrologue, Reims  
D<sup>r</sup> Jacques MAIRE, interniste, Dijon  
M<sup>me</sup> Evelyne MATHERON, diététicienne, Rennes  
P<sup>f</sup> Françoise MIGNON, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Joseph POLLINI, néphrologue, Avignon  
P<sup>f</sup> Muriel RAINFRAY, gériatre, Pessac  
P<sup>f</sup> Jérôme ROSSERT, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Emmanuel ROUBERTIE, médecin généraliste, Vendôme  
D<sup>r</sup> Roland SERVEL, médecin généraliste, Vitry-le-François  
D<sup>r</sup> Pierre SIMON, néphrologue, Saint-Brieuc  
D<sup>r</sup> Paul STROUMZA, néphrologue, Marseille  
D<sup>r</sup> Philippe VANHILLE, néphrologue, Valenciennes

---

## SOMMAIRE

---

<b>MÉTHODE DE TRAVAIL</b> .....	<b>8</b>
<b>I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE</b> .....	<b>8</b>
<b>II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>10</b>
II.1. Sources d'information.....	10
II.2. Stratégie de recherche et résultats .....	10
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>15</b>
<b>I. PRÉAMBULE</b> .....	<b>15</b>
<b>II. INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
II.1. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.....	17
II.2. Mécanismes connus de la progression .....	18
<b>III. CRITIQUES MÉTHODOLOGIQUES DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>18</b>
III.1. Définition de la dégradation de la fonction rénale ou du ralentissement de sa progression .....	19
III.2. Biais .....	20
III.3. Extrapolation, généralisation .....	22
<b>IV. EFFET DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'IRC</b> .....	<b>23</b>
IV.1. Littérature disponible .....	23
IV.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	28
IV.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2).....	37
IV.4. Bénéfices attendus des antagonistes du système rénine-angiotensine .....	39
IV.5. Modalités de prescription et de suivi des antagonistes du système rénine-angiotensine .....	40
IV.6. Calcium-bloquants (CaB) .....	42
IV.7. Bêtabloquants (BB) .....	46
IV.8. Autres antihypertenseurs.....	47
IV.9. Efficacité de l'association de deux antihypertenseurs .....	47
<b>V. EFFET DU RÉGIME RESTREINT EN PROTÉINES DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'IRC</b> .....	<b>48</b>
V.1. Littérature disponible .....	48
V.2. Efficacité du régime restreint en protéines .....	52
V.3. Bénéfice attendu du régime restreint en protéines .....	55

<b>V.4. Modalités de surveillance.....</b>	<b>56</b>
<b>VI. TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES .....</b>	<b>57</b>
<b>VII. TRAITEMENT DE L'ANÉMIE.....</b>	<b>57</b>
<b>VIII. TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ.....</b>	<b>58</b>
<b>IX. SEVRAGE TABAGIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>X. AUTRES INTERVENTIONS .....</b>	<b>59</b>
<b>XI. EFFETS SYNERGIQUES ENTRE TRAITEMENTS.....</b>	<b>59</b>
<b>XII. PERSPECTIVES.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXE I.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE II. GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>64</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>65</b>

---

## MÉTHODE DE TRAVAIL

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'Anaes a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'Anaes, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'Anaes a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet.

L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues étaient le français et l'anglais.

Le chapitre « recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir *tableau 1*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

**Tableau 1.** Gradation des recommandations

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)</b>	<b>Grade des recommandations</b>
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Études cas-témoins	C
<b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

---

## **II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

### **II.1. Sources d'information**

#### **Bases de données bibliographiques**

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

#### **Autres sources**

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment : INAHTA)* ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Internet.

### **II.2. Stratégie de recherche et résultats**

La recherche bibliographique a porté sur les types d'études et sujets définis avec le chef de projet et le chargé de projet. Les publications déjà retenues pour la précédente recommandation de l'Anaes portant sur l'insuffisance rénale chronique (« *Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte* », 2002) ont été prises en compte. Les autres publications ont été recherchées sur les 10 dernières années pour la plupart des thèmes de recherche.

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet et type d'étude, et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (par exemple descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU », « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau (cf. *tableau 2*) reprend les étapes successives et les résultats ; dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé près du terme utilisé, il s'agit du champ descripteur.

**Tableau 2.** Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/Sujet	Dates	Nb. de réf.
<b>Insuffisance rénale chronique</b>		
<b>2001-2003</b>		
Étape 1	<i>kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure</i>	
<b>Recommandations</b>		114
Et Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Guideline*[titre]</i> OU <i>Recommendation*[titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference[titre]</i> OU <i>Consensus statement[titre]</i>	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		94
Et Étape 3	<i>Meta-analysis</i> OU <i>Meta analysis</i> OU <i>Metaanalys*[titre]</i> OU <i>Meta...analys*[titre]</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>systematic*...review*[titre]</i> OU <i>review...effectiveness[titre]</i>	
<b>Décision médicale en cas d'insuffisance rénale chronique</b>		
<b>2001-2003</b>		
<b>Tous types de documents</b>		114
Étape 4	<i>(kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure)</i> ET <i>(decision trees</i> OU <i>decision supports techniques</i> OU <i>medical decision making</i> OU <i>(decision</i> OU <i>strateg*)[titre]</i> )	
<b>Progression d'une insuffisance rénale chronique</b>		
<b>1992-2003</b>		
Étape 5	<i>(kidney failure, chronic</i> ET <i>disease progression)</i> OU <i>(chronic kidney failure</i> ET <i>deterioration)</i> OU <i>(renal failure</i> ET <i>chronic</i> ET <i>(progressive</i> OU <i>evolution))</i> OU <i>((kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure</i> OU <i>(renal failure</i> ET <i>chronic))</i> ET <i>(progress*</i> OU <i>worsening</i> OU <i>deteriorat*</i> OU <i>aggravat*)[titre]</i> )	
<b>Études de cohortes</b>		74
Et Étape 6	<i>cohort studies</i> OU <i>cohort analysis</i> OU <i>longitudinal stud*</i> OU <i>follow-up studies</i> OU <i>follow up</i>	
<b>Études cas-témoins</b>		13
Et Étape 7	<i>case control [titre,résumé]</i> OU <i>case-control stud*</i> OU <i>case control study</i>	
<b>Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'insuffisance rénale chronique</b>		
<b>1992-2003</b>		
Étape 8	<i>(kidney failure, chronic</i> ET <i>(hypertension/drug therapy</i> OU <i>antihypertensive agents/therapeutic use))</i> OU <i>(chronic kidney failure</i> ET <i>(hypertension/drug therapy</i> OU <i>antihypertensive agent/pharmacology))</i> OU <i>((kidney failure, chronic/drug therapy</i> OU <i>chronic kidney failure/drug therapy)</i> ET <i>(hypertension</i> OU <i>antihypertensive agent*))</i> OU <i>((kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure)</i> ET <i>drug therapy</i> ET <i>hypertension)</i> OU <i>(renal failure</i> ET <i>chronic</i> ET <i>antihypertensive agent)</i>	
<b>Recommandations</b>		17
Et Étape 2		
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		90
Et Étape 3		
<b>Essais cliniques</b>		64
Et Étape 9	<i>controlled clinical trial*</i> OU <i>randomized controlled trial*</i> OU <i>single-blind method*</i> OU <i>single blind procedure*</i> OU <i>double-blind method*</i> OU <i>double blind procedure*</i> OU <i>random allocation *</i> OU <i>randomization*</i> OU <i>random*[titre]</i> OU <i>controlled study*</i> OU <i>comparative study*</i> OU <i>versus[titre]</i> OU <i>compar*[titre]</i>	
<b>Études de cohortes</b>		51
Et Étape 6		
<b>Études cas-témoins</b>		7
Et Étape 7		
<b>Insuffisance rénale chronique et métabolisme protéique</b>		
<b>1992-2003</b>		
Étape 10	<i>(kidney failure, chronic</i> ET <i>(diet, protein-restricted</i> OU <i>dietary proteins</i> OU <i>diet, vegetarian))</i> OU <i>(chronic kidney failure</i> ET <i>(protein restriction</i> OU <i>vegetarian diet))</i> OU <i>((kidney failure, chronic/drug therapy</i> OU <i>chronic kidney failure/drug therapy)</i> ET <i>proteinuria)</i> OU <i>((kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure)</i> ET <i>(proteinuria /drug therapy</i> OU <i>proteinuria /diet therapy))</i> OU <i>((kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure)</i> ET <i>drug therapy</i> ET <i>proteinuria)</i> OU <i>(renal failure</i> ET <i>chronic</i> ET <i>(vegetarian diet</i> OU <i>vegetalian diet</i> OU <i>(Proteinuria</i> ET <i>(drug</i> OU <i>therapeutic process</i> OU <i>therapeutic schedule</i> OU <i>therapeutic framework))</i> )	
<b>Recommandations</b>		9
Et Étape 2		

<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>	26
Et Étape 3	
<b>Essais cliniques</b>	46
Et Étape 9	
<b>Études de cohortes</b>	29
Et Étape 6	
<b>Études cas-témoins</b>	6
Et Étape 7	
<hr/>	
<b>Mesures diététiques en cas d'insuffisance rénale chronique</b>	<b>1992-2003</b>
Étape 11 ( <i>kidney failure, chronic/diet therapy</i> ) OU ( <i>kidney failure, chronic</i> ET ( <i>diet therapy</i> OU <i>diet, reducing</i> OU <i>dietetics</i> OU <i>nutrition policy</i> )) OU ( <i>chronic kidney failure</i> ET ( <i>diet therapy</i> OU <i>diet restriction</i> OU <i>dietetics</i> )) OU ( <i>renal failure</i> ET <i>chronic</i> ET ( <i>diet therapy</i> OU <i>restricted diet</i> OU <i>dietetician</i> ))	
<b>Recommandations</b>	14
Et Étape 2	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>	31
Et Étape 3	
<b>Essais cliniques</b>	14
Et Étape 9	
<b>Études de cohortes</b>	5
Et Étape 6	
<hr/>	
<b>Traitements pharmacologiques de l'insuffisance rénale chronique</b>	<b>1992-2003</b>
Étape 12 (( <i>kidney failure, chronic</i> OU <i>chronic kidney failure</i> OU ( <i>renal failure</i> ET <i>chronic</i> )) ET ( <i>angiotensin converting enzyme inhibitor*</i> OU <i>ACE...inhibitor*</i> OU <i>angiotensin receptor antagonist*</i> OU <i>ARA</i> OU <i>calcium channel block*</i> )[titre]) OU ( <i>kidney failure, chronic</i> ET ( <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> OU <i>receptors,angiotensin/antagonists and inhibitors</i> ) OU <i>calcium channel blockers</i> )) OU ( <i>chronic kidney failure</i> ET ( <i>dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor</i> OU <i>angiotensin receptor antagonist</i> OU <i>calcium channel blocking agent</i> )) OU ( <i>renal failure</i> ET <i>chronic</i> ET ( <i>ACE inhibitor</i> OU ( <i>angiotensin receptor</i> ET ( <i>antagonist</i> OU <i>angiotensin antagonist</i> ))))	
<b>Recommandations</b>	3
Et Étape 2	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>	27
Et Étape 3	
<b>Essais cliniques</b>	41
Et Étape 9	
<b>Études de cohortes</b>	23
Et Étape 6	
<hr/>	
<b>Progression d'une néphropathie</b>	<b>1966-2003</b>
Étape 13 ( <i>kidney diseases</i> ET <i>disease progression</i> ) OU ( <i>kidney disease</i> ET <i>deterioration</i> ) OU (( <i>kidney disease</i> OU <i>Renal failure</i> ) ET ( <i>progressive</i> OU <i>evolution</i> )) OU (( <i>kidney disease*</i> OU <i>Renal failure</i> ) ET ( <i>progress*</i> OU <i>worsening</i> OU <i>deteriorat*</i> OU <i>aggravat*</i> )[titre])	
<b>Recommandations</b>	51
Et Étape 2	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>	163
Et Étape 3	
<b>Essais cliniques</b>	266
Et Étape 9	
<hr/>	
<b>Traitement de l'anémie en cas de néphropathie</b>	<b>1992-2003</b>
Étape 14 <i>kidney disease*</i> ET [ <i>anemia/drug therapy</i> OU <i>anemia/therapy</i> OU <i>anemia/diet therapy</i> OU ( <i>anemia</i> ET ( <i>erythropoietin/ therapeutic use</i> OU <i>erythropoietin/pharmaceutics</i> OU <i>erythropoietin/drug therapy</i> )) OU ( <i>anemia</i> ET ( <i>therapeutic framework</i> OU <i>therapeutic process</i> OU <i>therapeutic schedule</i> OU <i>therapeutic protocol</i> )) ]	
<b>Études de cohortes</b>	174
Et Étape 6	
<b>Études cas-témoins</b>	51
Et Étape 7	

<b>Traitement de l'obésité en cas de néphropathie</b>		<b>1992-2003</b>
Étape 15	<i>kidney disease*</i> <b>ET</b> [ <i>Obesity/therapy</i> <b>OU</b> <i>Obesity/diet therapy</i> <b>OU</b> <i>Obesity/surgery</i> <b>OU</b> ( <i>obesity</i> <b>ET</b> ( <i>diet therapy</i> <b>OU</b> <i>low calorie diet</i> <b>OU</b> <i>restricted diet</i> <b>OU</b> <i>very low calorie diet</i> )) <b>OU</b> ( <i>obesity</i> <b>ET</b> ( <i>antiobesity agents</i> <b>OU</b> <i>antiobesity agent</i> )) <b>OU</b> ( <i>obesity</i> <b>ET</b> ( <i>weight loss</i> <b>OU</b> <i>weight reduction</i> )) <b>OU</b> ( <i>obesity</i> <b>ET</b> ( <i>physical activity</i> <b>OU</b> <i>physical exercise</i> <b>OU</b> <i>motor activity</i> <b>OU</b> <i>exercise</i> )) <b>OU</b> ( <i>obesity</i> <b>ET</b> ( <i>anastomosis</i> , <i>roux-en-y</i> <b>OU</b> <i>gastric bypass</i> <b>OU</b> <i>jejunoileal bypass</i> <b>OU</b> <i>gastrectomy</i> <b>OU</b> <i>biliopancreatic diversion</i> <b>OU</b> <i>gastroplasty</i> <b>OU</b> <i>roux y anastomosis</i> <b>OU</b> <i>stomach bypass</i> <b>OU</b> <i>stomach pouch</i> <b>OU</b> <i>ileum bypass</i> <b>OU</b> <i>jejunoileal bypass</i> <b>OU</b> <i>gastrectomy</i> <b>OU</b> <i>biliopancreatic bypass</i> <b>OU</b> <i>diversion channel</i> <b>OU</b> <i>roux en y loop</i> <b>OU</b> <i>bypass</i> )) ]	
<b>Études de cohortes</b>		41
Et Étape 6		
<b>Études cas-témoins</b>		15
Et Étape 7		
<b>Études autres (de plus bas niveau de preuve)</b>		74
SAUF (Étape 2 <b>OU</b> Étape 3 <b>OU</b> Étape 6 <b>OU</b> Étape 8 <b>OU</b> Étape 9)		
<b>Sevrage tabagique en cas de néphropathie</b>		<b>1992-2003</b>
Étape 16	<i>kidney disease*</i> <b>ET</b> [ <i>tobacco use cessation</i> <b>OU</b> <i>smoking cessation</i> <b>OU</b> <i>tobacco use disorder/drug therapy</i> <b>OU</b> <i>tobacco use disorder/ therapy</i> <b>OU</b> <i>smoking habit/therapy</i> <b>OU</b> <i>smoking habit/drug therapy</i> <b>OU</b> <i>smoking/therapy</i> <b>OU</b> <i>smoking/drug therapy</i> <b>OU</b> <i>cigarette smoking/therapy</i> <b>OU</b> <i>smoking/ drug therapy</i> <b>OU</b> <i>tobacco dependence/drug therapy</i> <b>OU</b> <i>tobacco dependence/therapy</i> <b>OU</b> (( <i>smoking</i> <b>OU</b> <i>tobacco use disorder</i> ) <b>ET</b> ( <i>nicotine/therapeutic use</i> <b>OU</b> <i>behavior therapy</i> )) <b>OU</b> (( <i>smoking habit</i> <b>OU</b> <i>smoking</i> <b>OU</b> <i>cigarette smoking</i> <b>OU</b> <i>tobacco dependence</i> ) <b>ET</b> ( <i>behavior therapy</i> <b>OU</b> <i>nicotine/pharmaceutics</i> <b>OU</b> <i>nicotine/drug therapy</i> <b>OU</b> <i>nicotine gum</i> )) <b>OU</b> ( <i>tobacco smoking</i> <b>ET</b> ( <i>behavior therapy</i> <b>OU</b> <i>therapeutic framework</i> <b>OU</b> <i>therapeutic process</i> <b>OU</b> <i>therapeutic schedule</i> <b>OU</b> <i>therapeutic protocol</i> )) ]	
<b>Études de cohortes</b>		9
Et Étape 6		
<b>Études cas-témoins</b>		4
Et Étape 7		
<b>Études autres (de plus bas niveau de preuve)</b>		48
Sauf (Étape 2 <b>OU</b> Étape 3 <b>OU</b> Étape 6 <b>OU</b> Étape 7 <b>OU</b> Étape 9)		
<b>Utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de néphropathie</b>		<b>1992-2003</b>
Étape 17	<i>kidney disease*</i> <b>ET</b> ( <i>Anti-inflammatory agents, non steroidal</i> <b>OU</b> <i>nonsteroid anti-inflammatory agent</i> <b>OU</b> <i>non steroidal anti-inflammatory agent</i> )	
<b>Recommandations</b>		9
Et Étape 2		
<b>Méta-analyses</b>		4
Et Étape 3		
<b>Essais cliniques</b>		54
Et Étape 9		
<b>Études de cohortes</b>		8
Et Étape 6		
<b>Régime hyposodé en cas de néphropathie</b>		<b>1992-2003</b>
Étape 18	<i>kidney disease*</i> <b>ET</b> ( <i>diet, sodium-restricted</i> <b>OU</b> <i>sodium restriction</i> <b>OU</b> ( <i>sodium</i> <b>ET</b> ( <i>restricted diet</i> <b>OU</b> <i>diet therapy</i> )))	
<b>Recommandations</b>		4
Et Étape 2		
<b>Méta-analyses, revues de la littérature</b>		4
Et Étape 3		
<b>Essais cliniques</b>		7
Et Étape 9		
<b>Études de cohortes</b>		3
Et Étape 6		
<b>Prévention, ajournement de l'insuffisance rénale terminale</b>		<b>1992-2003</b>
<b>Tous types de documents</b>		24
Étape 19	( <i>End stage renal disease</i> [titre] <b>OU</b> <i>ESRD</i> [titre] <b>OU</b> <i>end stage renal failure</i> [titre]) <b>ET</b> ( <i>Kidney disease, chronic/prevention and control</i> <b>OU</b> <i>Chronic kidney disease/prevention</i> <b>OU</b> <i>Prevent*</i> [titre] <b>OU</b> <i>avoid*</i> [titre] <b>OU</b> <i>delay</i> [titre])	

---

<b>Nombre total de références obtenues</b>	1 363
<b>Nombre total d'articles analysés</b>	594
<b>Nombre d'articles cités</b>	132

---

## ARGUMENTAIRE

---

### I. PRÉAMBULE

#### Champ de l'étude

L'évolution de l'insuffisance rénale chronique vers l'insuffisance rénale nécessitant un traitement de suppléance peut être considérablement ralentie. Dans ce cadre, la prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique est définie par l'ensemble des moyens à mettre en œuvre pour prévenir ou ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique afin d'éviter l'aboutissement au stade de l'insuffisance rénale nécessitant un traitement de suppléance (dialyse ou greffe).

Le thème de ce travail s'intitule « **Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance chronique chez l'adulte** ».

Les domaines suivants n'ont pas été abordés :

- Le dépistage de l'insuffisance rénale à un stade précoce. Il convient pour cela de définir avec précision les patients à risque élevé de néphropathie et de développer les outils de dépistage et de diagnostic de l'insuffisance rénale et de sa progression.
- Le dépistage des situations à risque de dégradation de la fonction rénale : les reins atteints par une néphropathie sont particulièrement sensibles aux agressions extérieures. Il paraît souhaitable d'éviter ou d'anticiper au maximum ces situations à risque de dégradation de la fonction rénale : médicaments néphrotoxiques, produits de contraste iodés, déshydratation, hypovolémie, insuffisance cardiaque, infection urinaire, facteurs obstructifs sur les voies urinaires (lithiase, adénome prostatique), sténose des artères rénales, etc.
- Le traitement « spécifique » c'est-à-dire le traitement de la cause de l'insuffisance rénale chronique. Lorsque le diagnostic de néphropathie est posé précocement, il est possible dans la majorité des cas de proposer des mesures spécifiques permettant au mieux d'arrêter la progression des lésions. Parmi ces traitements, peuvent être cités : le bon contrôle glycémique des diabétiques, l'éviction des substances néphrotoxiques, le bon contrôle de la pression artérielle, les traitements spécifiques des glomérulonéphrites, le traitement précoce des infections, les différents traitements urologiques sur les voies excrétrices, etc.
- La prévention des complications de l'insuffisance rénale chronique touchant d'autres organes (complications cardio-vasculaires, ostéoarticulaires, neurologiques, hématologiques ou métaboliques) et la préparation du traitement de suppléance. Il faut noter cependant que les complications cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients en insuffisance rénale. Or, les facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale sont souvent également des facteurs de risque cardio-vasculaire ce qui rend très artificielle la séparation entre ces interventions.
- Par définition, les patients pédiatriques ou atteints d'insuffisance rénale aiguë sont exclus de ce travail. Du fait de la spécificité de la prise en charge, les patients transplantés rénaux ont également été exclus de cette analyse.
- À un stade avancé de l'insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min), les prescriptions sont souvent complexes, voire dangereuses. À ce stade, une collaboration étroite entre le

néphrologue et les autres professionnels prenant en charge le patient est recommandée. Les recommandations présentes portent sur la prise en charge des patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min).

## II. INTRODUCTION

Dans une récente recommandation de l'Anaes (1), l'insuffisance rénale chronique a été définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) secondaire à une maladie rénale, se distinguant ainsi de l'insuffisance rénale aiguë, majoritairement temporaire et réversible. En l'absence de système d'information et de signes d'appel précoces et spécifiques de la maladie, le nombre exact de patients atteints d'une insuffisance rénale chronique est sous-estimé.

La partie émergée de l'iceberg est représentée par les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale.

En France, le nombre des patients traités pour une insuffisance rénale terminale n'est pas connu précisément. Il a longtemps été estimé selon diverses sources à 45 000 patients environ, dont deux tiers seraient dialysés et un tiers porteur d'un greffon fonctionnel (2). La mise en œuvre des schémas régionaux d'organisation sanitaire sur l'insuffisance rénale chronique ont conduit la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés à réaliser une enquête qui a permis d'estimer à 30 882 le nombre total de malades traités par dialyse en France en 2003, soit une prévalence nationale de 505 pmh (3). La base de données CRISTAL de l'Établissement français des Greffes permet par ailleurs d'évaluer à 21 233 le nombre total de malades porteurs d'un greffon fonctionnel au 31-12-2002, soit une prévalence nationale de 357 pmh (4). La prévalence totale de l'insuffisance rénale terminale traitée peut donc être estimée à 862 pmh avec 59 % de patients dialysés et 41 % de patients porteurs d'un greffon fonctionnel.

Le nombre de nouveaux patients atteints d'insuffisance rénale terminale est en croissance, avec un taux de l'ordre de + 5 % par an (5). La demande de traitement de suppléance concernerait environ 7 500 nouveaux patients par an (soit une incidence de 126 pmh issus d'une population de plus en plus âgée avec un nombre accru de comorbidités alourdissant la prise en charge (données du registre REIN). Le coût moyen annuel de la dialyse est évalué à 50 000 euros par patient (6) et son coût total à plus de 1,2 milliard d'euros, soit 1,5 à 2 % du budget de la sécurité sociale au bénéfice d'environ 0,5 % de la population française. Mais à ce stade, il est par définition trop tard pour mettre en place les moyens de prévention de la progression de l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave, invalidante, en constante augmentation, dont le traitement est particulièrement contraignant et coûteux. En plus du coût économique et humain du traitement de cette pathologie, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque de morbidité et de surmortalité cardio-vasculaire. Elle représente donc un enjeu de santé publique tant du point de vue de la gestion des ressources qui lui sont consacrées que de sa prévention et de celle de ses complications. À ce titre, l'insuffisance rénale chronique fait partie des pathologies identifiées dans le projet de loi relatif à la politique de santé publique (7).

Ce travail fait suite à une première recommandation de l'Anaes concernant le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (1). Une fois le diagnostic posé, ralentir

l'évolution de l'insuffisance rénale chronique afin de retarder, voire prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale terminale doit être un objectif à suivre pour tout patient insuffisant rénal. Cette prise en charge des patients ne peut et ne doit pas être le seul fait des néphrologues. Dès lors, la diffusion des connaissances de ces moyens de prévention à l'ensemble des médecins quels que soient leur spécialité ou leur mode d'exercice devrait permettre une plus grande efficacité. Le nombre important d'essais cliniques, parfois contradictoires dans ce champ, impose un travail de synthèse permettant la transmission de messages simples, validés et efficaces. Mais l'évolution des connaissances sur les processus physiopathologiques sous-jacents à la dégradation de la fonction rénale imposera une mise à jour régulière de ces recommandations.

## II.1. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

Les conclusions de la recommandation de l'Anaes sur le « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » sont ici rappelées (1).

La valeur normale du débit de filtration glomérulaire (DFG) peut être estimée pour un sujet de 40 ans aux environs de 120 +/- 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La diminution du DFG avec l'âge semble variable d'un individu à l'autre et d'une population à l'autre.

Un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques)

La classification suivante (cf. *tableau 1*) de sévérité des maladies rénales a été proposée dans les précédentes recommandations de l'Anaes en 2002 (1) :

**Tableau 1.** Classification de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique, d'après l'Anaes, 2002 (1)

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	IRC modérée	30-59
3	IRC sévère	15-29
4	IRC terminale <sup>†</sup>	< 15

\* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques persistant pendant plus de trois mois.

<sup>†</sup> le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

La fonction rénale, appréciée par l'évaluation du débit de filtration glomérulaire, peut être mesurée ou estimée. Les méthodes de mesure par les clairances de substances exogènes (clairance de l'inuline, méthodes isotopiques, iohexol) sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG et plus particulièrement la mesure de la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault. Les précédentes recommandations de l'Anaes préconisent, en pratique clinique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez tous les patients (1).

La formule est la suivante avec la créatininémie exprimée en µmol/l, K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes, le poids en kilogrammes et l'âge en années :

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids/créatininémie}] \times K.$$

## II.2. Mécanismes connus de la progression

La progression inexorable des néphropathies vers le stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) à la suite d'une agression initiale est un phénomène encore mal expliqué. Certaines hypothèses ont été avancées : hyperfiltration glomérulaire, hypertension glomérulaire, hypermétabolisme tubulaire ou hypertrophie rénale. Des observations récentes suggèrent une place centrale de la surexpression des facteurs de croissance intrarénaux dans la progression des lésions rénales. Cette surexpression pourrait être le fait d'une hypoxie rénale chronique, de stress mécaniques ou de surcharge tubulaire en protéines (8-10). Il est également très probable que des facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans la modulation de la progression des lésions rénales. À ce jour, chez l'homme, aucun travail n'a permis d'identifier le ou les gènes qui pourraient moduler directement ou indirectement la progression des lésions. Des modèles expérimentaux sont en faveur d'un rôle clé de l'activation du récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) dans les cellules tubulaires rénales (11).

En attendant la mise au point de moyens thérapeutiques plus spécifiques, l'hypertension artérielle, la protéinurie, l'hyperlipémie, le tabagisme, l'anémie, les excès en apport protidique ou sodé, l'obésité et les autres facteurs métaboliques sont considérés dans la littérature et par le groupe de travail comme cibles du traitement préventif (12-15). Par ailleurs, l'hypothèse d'un effet délétère de l'« hyperfiltration » dans les glomérules sains restants conduit à proposer des traitements agissant sur l'hémodynamique rénale (classes des traitements antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine) (12). Il existe d'autres facteurs – discutés par certains auteurs (16) – de mauvais pronostic tels que le sexe masculin (17,18), le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (19) pour lesquels la compréhension des mécanismes sous-jacents pourrait dans l'avenir ouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Le groupe de travail a analysé l'action des moyens thérapeutiques suivants sur le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique :

- traitements antihypertenseurs ;
- régime restreint en protéines ;
- traitement des dyslipidémies ;
- traitement de l'anémie ;
- traitement de l'obésité ;
- sevrage tabagique.

## III. CRITIQUES MÉTHODOLOGIQUES DE LA LITTÉRATURE

L'analyse de la littérature a été limitée aux études de niveau de preuve élevé (méta-analyses d'essais randomisés, essais contrôlés randomisés) et aux recommandations existantes, françaises ou étrangères.

La réflexion conduite dans ce chapitre a été alimentée par l'analyse de l'ensemble des articles réunis pour l'élaboration de ce document (articles cités et détaillés dans les chapitres suivants).

### **III.1. Définition de la dégradation de la fonction rénale ou du ralentissement de sa progression**

La progression de l'insuffisance rénale chronique est un phénomène dynamique dont l'estimation va dépendre du critère utilisé et du temps d'observation. Il n'y a pas à ce jour de consensus pour définir le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. Aussi, chaque auteur d'essai thérapeutique utilise sa propre définition sans qu'il soit possible de standardiser les résultats et donc de comparer les études. La revue de la littérature montre une grande hétérogénéité dans les durées de suivi et les critères utilisés.

#### III.1.1. Critères utilisés

Plusieurs critères de jugement de la progression de l'insuffisance rénale chronique ont été identifiés dans la littérature.

##### — *La mort rénale*

Elle est définie par la nécessité de débiter un traitement de suppléance (dialyse ou greffe) ou par le décès du patient. C'est un critère « fort » avec une pertinence clinique palpable. Les limites de ce critère sont nombreuses. La probabilité d'observer un événement est faible sur une courte période et nécessite des études reposant sur un suivi prolongé incluant un nombre élevé de sujets. Ce critère donne plus de poids aux patients avec une atteinte sévère de la fonction rénale.

##### — *L'estimation de la dégradation de la fonction rénale fondée sur des dosages de créatininémie*

Elle a été appréhendée par différentes voies : doublement de la créatininémie, évolution dans le temps de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie ou de l'inverse de la créatininémie. Ces variables ont pour avantage de permettre des études sur de plus courtes périodes. Mais ces critères de jugement intermédiaires, de substitution, n'ont pas forcément de pertinence clinique appréciable sur le plan individuel. Ces approches supposent souvent une progression linéaire de la fonction rénale et se heurtent aux limites même de l'utilisation de la créatininémie. La créatinine est essentiellement éliminée par voie rénale, par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire. L'excrétion extrarénale, minime chez le sujet indemne d'insuffisance rénale, est difficile à quantifier en cas d'insuffisance rénale. Sa production est fonction de la masse musculaire et des apports alimentaires. Par ailleurs, certains facteurs sont susceptibles d'interférer dans son dosage.

##### — *La mesure de la dégradation de la fonction rénale fondée sur des clairances de substances exogènes*

Elle a pour avantage de permettre des études sur de courtes périodes et de ne pas se heurter aux limites du dosage de la créatininémie. Les limites de ces critères de jugement intermédiaires sont leurs coûts et leurs difficultés de réalisation.

##### — *L'utilisation de critères combinés comme :*

- la mort rénale et/ou le doublement de la créatininémie ;
- l'évolution de la filtration glomérulaire et/ou de la protéinurie.

Ces critères permettent d'augmenter la puissance des études en augmentant le nombre d'événements mais rendent difficile l'interprétation des résultats.

### III.1.2. Temps d'observation

Plusieurs études montrent un effet précoce ( $< 4$  mois) plutôt délétère dans les groupes traités par antihypertenseurs ou avec un régime restreint en protéines par rapport aux groupes témoins. Par la suite, l'effet s'inverse pour devenir bénéfique à long terme. Cette dégradation initiale de la fonction rénale est peut-être un reflet de la réponse hémodynamique à la diminution de l'apport protidique ou à la baisse de la pression artérielle plutôt qu'une réelle progression de la néphropathie. Cette différence liée à des effets hémodynamiques précoces est également observée dans les études comparant différentes classes thérapeutiques aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (calcium-bloquants, bêtabloquants). Il convient donc d'apprécier les effets bénéfiques des traitements au-delà du quatrième mois.

## III.2. Biais

### — *Biais de classement*

Dans le cadre de la comparaison de l'efficacité de deux thérapeutiques, est considérée comme biais de classement différentiel toute source d'erreur de mesure sur le critère de jugement principal ou sur l'intervention qui affecte (en fréquence, importance ou direction) différemment les patients d'un groupe à l'autre.

Par exemple, la génération et l'excrétion de la créatinine peuvent être modifiées par la diététique (synthèse de créatinine par la flore intestinale à partir de l'apport alimentaire en viande). Ainsi, la comparaison d'un groupe de patients soumis à un régime restreint en protéines à un groupe de patients avec diététique libre peut être entachée d'une erreur de classement différentiel en faveur du régime, si le critère de jugement utilise le dosage de la créatininémie.

À l'inverse, la mauvaise compliance au traitement ou au régime prescrit peut également être source de biais, mais dans ce cas, la différence entre les groupes s'atténue. Dans le cadre des études mesurant l'effet de la restriction protidique, de grandes variations dans les résultats d'une étude à l'autre ou l'absence d'effet dans certaines études peuvent être, en partie, expliquées par l'écart parfois important entre l'apport protidique prescrit et l'apport protidique effectivement pris.

L'atténuation des symptômes du syndrome « urémique » par un régime restreint en protéines permet un report de la mise en route de la dialyse sans correspondre forcément à un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale.

L'absence d'exactitude de certaines méthodes d'estimation de la fonction rénale ne constitue pas un biais de classement différentiel si l'erreur est identique dans les deux groupes comparés. En revanche, si l'écart entre le résultat estimé et le résultat « réel » varie selon le niveau de la fonction rénale par exemple, cela constitue un biais qui peut rendre difficile l'interprétation des résultats d'un essai clinique. Par exemple, la formule de Cockcroft et Gault, en sous-estimant la filtration glomérulaire dans les valeurs hautes et en surestimant la filtration glomérulaire dans les valeurs basses, constitue un biais de classement pouvant atténuer la mise en évidence de l'effet bénéfique d'un traitement préventif.

— *Biais de sélection*

Il existe des biais de sélection lorsque les groupes ne sont pas comparables. Cela peut être le fait de l'absence de randomisation ou plus fréquemment d'analyses ne portant pas sur l'ensemble des patients inclus initialement lors de la randomisation. En effet, beaucoup d'études présentent leurs résultats, non pas avec l'ensemble des patients inclus lors de la randomisation mais après exclusion de certains patients. Il ne s'agit plus d'analyse en intention de traiter. Or les motifs de sortie de l'étude sont souvent corrélés à l'effet analysé : décès, mise en dialyse, écarts tensionnels, etc.

— *Biais de confusion*

Il existe un facteur de confusion si la relation entre un traitement et un critère de jugement est variable selon la présence ou non d'un troisième facteur. Si les effets sont différents en fonction des niveaux du facteur de confusion, on parle d'interaction. Ces facteurs de confusion potentiels peuvent être pris en compte dans l'analyse par stratification ou ajustement.

Par exemple, lors de l'étude des effets d'un régime restreint en protéines, il convient de contrôler les autres facteurs modifiés par le régime, comme les apports phosphorés ou les apports sodés, qui pourraient avoir un effet propre sur le critère de jugement envisagé.

L'effet hémodynamique des traitements antihypertenseurs s'exerce à la fois sur la pression artérielle systémique mais également sur la pression intraglomérulaire et par conséquent sur la protéinurie. Il convient donc, lorsque l'on s'intéresse à l'effet antiprotéinurique propre à un traitement, de s'assurer que la pression artérielle des patients est comparable entre les deux groupes. Pour cela, les études récentes fixent une cible de pression artérielle à atteindre dans chacun des groupes plutôt qu'une posologie fixe.

L'effet des traitements, en particulier des traitements hypotenseurs, semble être variable dans certaines études selon l'importance de la protéinurie initiale. Sur le plan statistique, cela correspond à une interaction dont il faudra tenir compte en ne rendant que les résultats par sous-groupe de protéinurie puisque, en cas d'interaction, l'effet moyen n'a pas de sens.

— *Biais d'information*

Les méta-analyses peuvent se définir comme l'évaluation qualitative et quantitative, la synthèse et l'intégration structurée de l'information médicale. La récupération exhaustive des essais réalisés est difficile à atteindre, en particulier du fait de l'existence de travaux non publiés. Les essais thérapeutiques ont d'autant plus de chance d'être publiés que leurs résultats s'avèrent statistiquement significatifs (autocensure des auteurs, sélection par les comités de lecture, censure de l'industrie pharmaceutique). De ce fait, la littérature biomédicale peut ne pas refléter la réalité, mais en donner un aperçu plutôt optimiste en ne publiant pas les essais en faveur de l'absence d'un effet traitement ; certaines techniques permettent, au vu des études publiées, de soulever l'hypothèse de biais de publication (*funnel plot*).

Il faut noter que l'absence de publication des données négatives est également source de biais dans les revues de la littérature n'utilisant pas les techniques habituelles des méta-analyses.

Le coût d'un essai thérapeutique et la pression des laboratoires pharmaceutiques sur les équipes médicales influencent le choix des traitements faisant l'objet d'essais

thérapeutiques. Ce choix est plus souvent dicté par la nécessité des autorisations de mise sur le marché ou d'extension des indications. Ainsi, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont été évalués dans deux grandes études multicentriques chez les diabétiques de type 2 alors qu'il n'existe pas de littérature de niveau de preuve élevé pour l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans ce groupe de patients.

### **III.3. Extrapolation, généralisation**

Il est parfois nécessaire d'extrapoler les résultats des études publiées aux patients non inclus dans les travaux de recherche clinique, avec toutes les incertitudes que cela comporte.

— *Population incluse*

La plupart des études portent sur des patients relativement jeunes ; peu d'études ont inclus des patients au-delà de 65 ans. Or, la majorité des patients ayant une insuffisance rénale se trouvent dans les tranches d'âge élevées.

— *Stade de la néphropathie*

Dans le cadre de l'analyse des moyens de prévention de la dégradation de la fonction rénale sur le long terme, du fait de la nécessité d'un très long temps de suivi pour atteindre un événement fort de type début de la dialyse, les études incluent le plus souvent des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Peu d'études portent sur des patients à un stade précoce de leur néphropathie, avant l'apparition de l'insuffisance rénale avérée. Or, la perte progressive de glomérules fonctionnels est déjà en cours avant même que les indicateurs classiques de mesure de la fonction rénale indiquent une insuffisance rénale.

— *Traitement utilisé*

Différentes molécules au sein des classes de traitements antihypertenseurs ont été utilisées dans les essais cliniques. Une extrapolation à l'ensemble de la classe est souvent faite. Or, par exemple, cette extrapolation s'est révélée fautive avec les calcium-bloquants où il y existe une différence d'effet sur la protéinurie entre les dihydropyridiniques et les non-dihydropyridiniques.

— *Compliance*

Les bénéfices escomptés et les risques d'un traitement, évalués lors d'un essai thérapeutique sur un échantillon sélectionné, ne peuvent pas toujours être généralisés à l'ensemble de la population. Dans le cadre d'un traitement préventif pour une pathologie longtemps asymptomatique, il convient d'avoir des arguments très convaincants pour obtenir une bonne compliance au traitement de la part des patients.

— *Ancienneté des résultats*

Les études portant sur les effets d'un régime restreint en protéines sont souvent anciennes, à une époque où l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) n'était guère généralisée. De même, il conviendrait de s'assurer que les profils des patients actuels sont les mêmes et leur compliance et leur réponse au traitement également.

— *Hétérogénéité des études incluses dans les méta-analyses*

Dans les méta-analyses, on cherche à estimer une valeur, qui par hypothèse, est considérée comme commune à tous les essais. La mise en évidence d'une hétérogénéité des effets rend litigieuse la combinaison des essais. En effet, cela signifie que l'effet d'un essai au moins ne peut pas être considéré comme identique à celui des autres essais. L'absence de résultats de test d'hétérogénéité dans une méta-analyse rend difficile son interprétation.

Dans la suite, la stratégie de sélection et d'analyse d'articles a été la suivante.

Ont été sélectionnées :

- les méta-analyses ;
- les études contrôlées randomisées ;
- les recommandations.

Ont été analysées en détail et synthétisées dans des tableaux :

- les méta-analyses ayant inclus des données de patients issus d'études contrôlées randomisées ;
- les études contrôlées randomisées ayant inclus plus de 50 patients, suivis au moins pendant un an ;
- les recommandations basées sur l'*Evidence-Based Medicine*.

#### **IV. EFFET DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'IRC**

Le thème de ce travail englobe les moyens utilisés pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, quelle que soit l'origine de la néphropathie. Du fait de leurs propriétés hémodynamiques, les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine jouent un rôle clé dans cette stratégie néphroprotectrice, même en l'absence d'hypertension artérielle. Ce travail concerne donc l'ensemble des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique et pas uniquement les patients hypertendus.

##### **IV.1. Littérature disponible**

###### IV.1.1. Méta-analyses

**Neuf méta-analyses** ont abordé les effets des antihypertenseurs du système rénine-angiotensine dans le ralentissement de la progression des néphropathies. Elles présentaient les caractéristiques suivantes :

— *Population incluse*

Deux méta-analyses ont inclus des patients non diabétiques (20,21) ; quatre méta-analyses ont inclus des patients diabétiques (22-25) ; trois méta-analyses n'ont pas fait de distinction (26-28).

— *Critères d'inclusion des études dans les méta-analyses*

Quatre méta-analyses (20-22,28) n'ont inclus que des études contrôlées randomisées. Cinq méta-analyses (23-27) ont inclus également des études non randomisées, voire non contrôlées. Dans deux de ces méta-analyses (24,25), une analyse complémentaire a été faite à partir des données des études contrôlées randomisées.

Deux méta-analyses sont limitées à la littérature médicale de langue anglaise (20,21).

Seuls ont été pris en compte les résultats des six méta-analyses pour lesquelles sont disponibles des données de patients issus des études contrôlées randomisées (20-22,24,25,28).

Le descriptif des trois méta-analyses non sélectionnées est reporté dans le *tableau 2* ci-dessous. Le descriptif des six méta-analyses sélectionnées est détaillé dans le chapitre IV.2 (*tableau 4 et tableau 9*).

**Tableau 2.** Descriptif des trois méta-analyses non sélectionnées

Référence	Population	Critères de jugement	Nombre articles	Nombre patients	Intervention	Témoin
Maki <i>et al.</i> , 1995 (27)	diab + non diab + HTA essentielle suivi > 6 mois	PA FG prot U	84 (dont 16 R)	? (dont ? R)	R : 14 IEC + 2 autre TT	placebo ou autre TT
Weidmann* <i>et al.</i> , 1995 (23)	diab prot U > 30 mg/j suivi > 4 sem	FG prot U PA	93 (dont 5 R)	2 151 (dont ? R)	IEC ou CaB monothérapie	autre TT
Gansevoort <i>et al.</i> , 1995 (26)	diab + non diab	Prot U PA	41 (dont 16 R)	1 124 (dont ? R)	IEC	autre TT

\* cette méta-analyse de Weidmann *et al.* est une mise à jour de celle de Böhlen *et al.* de 1994 (29).

Diab : diabétiques ; prot U : protéinurie ; PA : pression artérielle ; FG : filtration glomérulaire ; R : études randomisées ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; CaB : calcium-bloquants ; TT : traitement.

#### — Critère de jugement principal

Ces critères étaient les suivants :

- la mort rénale ou le doublement de la créatininémie dans trois méta-analyses (20,21,28). Dans la méta-analyse la plus récente (20) les résultats sont présentés après ajustement sur différentes variables, connues comme étant des facteurs pronostiques ;
- les pentes de décroissance de la fonction rénale dans deux méta-analyses (22,24) ;
- le passage d'une microalbuminurie vers une protéinurie avérée dans deux méta-analyses (25,28).

#### — Intervention thérapeutique

Dans toutes les méta-analyses, l'intervention étudiée était une prescription d'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les patients inclus étant en majorité hypertendus, les groupes témoins, et parfois le groupe intervention, étaient traités par différentes associations d'antihypertenseurs, variables d'une étude à l'autre. L'efficacité testée est en fait celle d'une association comportant un inhibiteur de l'enzyme de conversion *versus* une association sans inhibiteur de l'enzyme de conversion (comportant elle-même parfois un placebo).

— *Fonction rénale à l'inclusion*

Concernant les patients non diabétiques, toutes les études ont inclus des sujets atteints d'insuffisance rénale. Concernant les diabétiques, les sujets inclus étaient indemnes d'insuffisance rénale mais avaient une néphropathie diabétique dans trois méta-analyses (22,25,28). La fonction rénale des patients inclus dans l'étude de Kasiske *et al.* n'est pas précisée (24). L'objectif de ces études était d'étudier l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur la prévention du passage du stade de microalbuminurie vers le stade de la protéinurie avérée.

— *Analyse statistique*

Le test d'hétérogénéité était non significatif, permettant la combinaison des essais, dans trois méta-analyses (21,22,28).

Dans les trois autres méta-analyses (20,24,25), le test d'hétérogénéité n'était pas mentionné dans l'article. Dans les études de Jafar *et al.* (20) et du *AIDNT Group*<sup>a</sup> (25), les données individuelles des patients avaient été reprises, rendant inutile un test d'hétérogénéité.

— *Durée du suivi*

Pour quatre méta-analyses (20,21,25,28), la durée moyenne de suivi des études incluses était de 1 et 2 ans. La durée du suivi n'était pas précisée dans deux méta-analyses (22,24).

#### IV.1.2. Essais thérapeutiques randomisés

Du fait de la présence très fréquente d'une hypertension artérielle associée à l'insuffisance rénale, peu d'essais cliniques ont comparé l'utilisation d'un traitement antihypertenseur isolé *versus* un groupe contrôle avec placebo seul ou sans traitement. Un traitement antihypertenseur adjuvant est souvent autorisé. Cela revient donc à comparer deux associations d'antihypertenseurs. Le descriptif des études ainsi menées, ayant inclus plus de 50 patients insuffisants rénaux avec un suivi supérieur à 1 an, est résumé dans le tableau 24 (voir *Annexe I*).

Certaines études ont comparé deux traitements antihypertenseurs entre eux. Dans les travaux récents, une cible de pression artérielle identique entre les deux groupes est fixée, ce qui impose souvent l'utilisation de traitements antihypertenseurs complémentaires. Cela revient à comparer deux associations d'antihypertenseurs. Le descriptif de ces études ayant inclus plus de 50 patients insuffisants rénaux avec un suivi supérieur à 1 an est résumé dans le tableau 25 (voir *Annexe I*).

Enfin, récemment, certaines études comparent l'association de deux classes thérapeutiques à chacune des classes prises isolément. Le descriptif des études ainsi menées ayant inclus plus de 50 patients insuffisants rénaux avec un suivi supérieur à 1 an est résumé dans le tableau 26 (voir *Annexe I*).

#### IV.1.3. Recommandations publiées

Sept recommandations (30-36) sur la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients ayant une néphropathie ont été identifiées (*tableau 3*).

---

<sup>a</sup> AIDNT Group : *ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group*.

L'objectif de ces 7 recommandations était le traitement de l'hypertension artérielle et non le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale qui n'est abordé que partiellement. Toutes recommandent l'utilisation préférentielle d'un IEC associé éventuellement à un diurétique chez les sujets hypertendus ayant une néphropathie. L'objectif tensionnel doit être inférieur à 135/80 mmHg.

**Tableau 3.** Synthèse des recommandations publiées en matière de traitement de l'hypertension artérielle chez les patients avec néphropathies

Groupe de travail	Titre du document	Méthodologie	Conclusions
Alfediam, 1996 France (30)	Hypertension artérielle et diabète	Non décrite	Diabétique hypertendu avec néphropathie : - diurétiques de l'anse + IEC*.
<i>New Zealand Nephrologists Consensus Group</i> , 1997 Nouvelle-Zélande (34)	<i>Management guidelines for progressive chronic renal failure</i>	Avis d'experts	Chez l'insuffisant rénal : - utilisation préférentielle des IEC, - objectif tensionnel à atteindre: < 130/80 mmHg.
Alfediam et Société de Néphrologie, 1999 France (31)	La prise en charge des diabétiques urémiques	Analyse de la littérature Avis d'experts	Chez le diabétique insuffisant rénal : En 1 <sup>re</sup> intention : - diurétique de l'anse en cas de surcharge hydrosodée, - IEC en cas de protéinurie abondante, - bêtabloquant en cas de coronaropathie associée. Ensuite : recours à des associations en cas de contrôle tensionnel insuffisant (PA > 135/85 mmHg).
Anaes, 2000 France (32)	Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle	<i>Evidence-based Medicine</i>	Chez l'insuffisant rénal : - IEC et plus souvent un diurétique. Objectif tensionnel à atteindre : - < 130/85 mmHg, - < 125/75 mmHg si protéinurie > 1g/24h.
DOH, NIH et NHLBI, 2003 États-Unis (33)	<i>Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure</i>	<i>Evidence-based Medicine</i>	Chez l'insuffisant rénal : - IEC ou ARA2** +/- des diurétiques si nécessaire. - un régime hyposodé de moins de 100 mmol/j de sodium (5,8 g de NaCl) est recommandé Objectif tensionnel à atteindre : - < 130/85 mmHg, - < 125/75 mmHg si protéinurie > 1g/24h.
<i>European Society of Hypertension et European Society of Cardiology</i> , 2003 Europe (36)	<i>Guidelines for the management of arterial hypertension</i>	<i>Evidence-based Medicine</i>	Chez l'insuffisant rénal : IEC ou ARA2** +/- des diurétiques ou calcium-bloquants si nécessaire. Objectif tensionnel chez le diabétique insuffisant rénal : - < 130/85 mmHg, - < 125/75 mmHg si protéinurie > 1g/24h
NKF, 2004 États-Unis (35)	<i>K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease</i>	<i>Evidence-based Medicine</i>	Quel que soit le stade de l'insuffisance rénale, l'objectif tensionnel est : 130/80 mmHg. Les IEC et les ARA2 sont les molécules privilégiées. Les diurétiques sont souvent associés.

\* IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; \*\* ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; Alfediam : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques ; DOH : *US Department of Health* ; NIH : *National Institute of Health* ; NHLBI : *National Heart Lung and Blood Institute* ; NKF : *National Kidney Foundation*.

## **IV.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

### IV.2.1. Efficacité des IEC chez les patients non diabétiques

#### — *Efficacité des IEC chez les patients insuffisants rénaux*

La recherche de la littérature a permis d'identifier trois méta-analyses ayant inclus des patients insuffisants rénaux, majoritairement non diabétiques (20,21,28).

Ces trois méta-analyses ont utilisé comme critère de jugement la progression vers l'IRT seule ou combinée avec le doublement de la créatininémie. Aucune méta-analyse ne donne des résultats en termes de vitesse de progression de la fonction rénale. Elles montrent que les patients traités par un IEC ont un risque de progression vers une IRT diminué de 30 à 40 % par rapport aux patients non traités (différence significative).

Les résultats de ces études sont résumés dans le *tableau 4* ci-dessous.

**Tableau 4.** IEC dans le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale chez des patients non diabétiques : méta-analyses

Auteurs	Population	Nombre articles	Nombre patients	Intervention	Témoin	Fonction rénale initiale : créatininémie moyenne	Nombre d'IRT	RR d'IRT dans le groupe avec IEC versus le groupe sans IEC	RR d'IRT ou de doublement de la créatininémie
Giatras <i>et al.</i> , 1997 (21)	98 % non diab suivi > 1 an	10	1 594	tt anti HTA avec IEC	tt anti HTA sans IEC	201 µmol/l	124	0,70 [0,51-0,97]	-
Kshirsagar <i>et al.</i> , 2000 (28)	70 % non diab > 15 ans creat > 1,2/1,4 mg/l suivi > 1 an	7	1 389	IEC	placebo	142 µmol/l	133	0,65 [0,45-0,93]	0,60 [0,49-0,73]
Jafar <i>et al.</i> , 2001 (20)	non diabétiq données indiv.	11	1 860	tt anti HTA avec IEC	tt anti HTA sans IEC	203 +/- 106 µmol/l	176	0,69 [0,51-0,94]*	0,70 [0,55-0,88]

IRT : insuffisance rénale terminale ; RR : risque relatif ; tt : traitement ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

\* ajusté sur sexe, âge, fonction rénale, protéinurie et pression artérielle initiales, effet thérapeutique sur la pression artérielle et sur la protéinurie.

Les méta-analyses de Giatras *et al.* (21) et Jafar *et al.* (20) sont superposables en termes d'études incluses. Cependant, celle de Jafar *et al.*, plus récente, a ajouté l'étude multicentrique italienne REIN<sup>b</sup> du groupe GISEN<sup>c</sup> (37,38). Cette méta-analyse est faite à partir des données individuelles et a inclus 1 860 patients non diabétiques. Ses résultats sont ajustés sur le sexe, l'âge, la fonction rénale initiale, la pression artérielle initiale, la protéinurie initiale, l'effet thérapeutique sur la pression artérielle et sur la protéinurie. Il faut noter cependant que le groupe traité avec un IEC est en moyenne moins hypertendu et plus faiblement protéinurique que le groupe témoin (différence significative). L'âge moyen des patients inclus dans ces études est de 44 à 57 ans.

La méta-analyse de Kshirsagar *et al.* (28) n'a inclus que trois études de patients non diabétiques en commun avec les deux méta-analyses précédentes car elle n'a inclus que des études contre placebo. Il lui manque l'étude de Toto *et al.* (39) citée par les deux autres auteurs. Par ailleurs, dans les travaux de Kshirsagar *et al.*, le groupe traité est plus jeune, a une fonction rénale initiale meilleure et une pression artérielle inférieure à celle du groupe témoin. Les résultats ne sont pas ajustés sur ces variables.

**Au total, les données de la littérature sont en faveur d'un effet bénéfique des IEC sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale des patients non diabétiques avec insuffisance rénale. Les IEC permettent de réduire de 30 % à 40 % l'incidence de l'IRT chez un patient insuffisant rénal, non diabétique.**

— *Efficacité des IEC chez les patients avec néphropathie sans insuffisance rénale*

La protéinurie étant un facteur de risque indépendant de progression, certains préconisent l'utilisation des IEC ou des ARA2 avant même le stade de l'insuffisance rénale afin d'agir sur la progression de la néphropathie par le biais de l'effet antiprotéinurique de ces traitements.

Deux études ont examiné les effets des IEC à long terme (> 5 ans) pour des sous-groupes de patients porteurs de néphropathie à IgA (40) ou porteurs d'une polykystose rénale (41). Les résultats de ces études sont résumés dans le *tableau 5* ci-dessous.

**Tableau 5.** Traitement par les IEC avant le stade de l'insuffisance rénale chez les patients non diabétiques : essais cliniques

Études	Patients	Fonction rénale initiale	Traitements	Résultats (IEC versus autre TT)
Praga <i>et al.</i> , 2003 (40)	44 néphropathie à IgA	Cl créat moy.: 100 ml/min ProtU moy.: 1,9 g/j	IEC versus TT conventionnel	Augmentation de la créatininémie > 50 % à 7 ans : 55 % versus 92 %, OR: 0,18 [0,03-0,87]
Ecker <i>et al.</i> , 2000 (41)	24 PKR	Cl créat : > 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	IEC versus CaB	Clairance de la créatinine à 5 ans : - 19 versus - 14 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (NS)

Cl creat : clairance de la créatinine ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; PKR : polykystose rénale.

<sup>b</sup> REIN : *Ramipril Efficacy In Nephropathy*.

<sup>c</sup> GISEN : *Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia*.

Dans l'étude ayant inclus 44 patients avec une néphropathie à IgA (40), l'utilisation d'un IEC est le seul facteur indépendant prédictif de la survie rénale. La réduction de la protéinurie, le sexe, l'âge, la fonction rénale initiale, la protéinurie initiale, la pression artérielle initiale ou pendant le suivi ne sont pas significativement associés à la survie rénale.

Dans l'étude randomisée ayant inclus 24 patients avec une polykystose rénale (41), le déclin de la fonction rénale à 5 ans est identique dans le groupe avec IEC et dans le groupe avec calcium-bloquant (CaB) malgré une différence significative sur la protéinurie (ratio albuminurie/créatininurie à 5 ans : 14 sous IEC *versus* 148 sous CaB,  $p < 0,005$ ).

**Au total, avant le stade de l'insuffisance rénale, l'utilisation des IEC chez les patients non diabétiques pourrait être intéressante, mais mérite des études avec de plus grands effectifs.**

— *Efficacité des IEC dans différents sous-groupes de patients*

La méta-analyse de Jafar *et al.* (20), fondée sur les données individuelles de 11 essais thérapeutiques ayant comparé l'effet des IEC *versus* un traitement conventionnel sur la progression de l'IRC, a permis de faire une analyse en sous-groupes. Cette analyse porte sur 1 860 patients insuffisants rénaux, non diabétiques, dont 92 % sont hypertendus. L'âge moyen est de 53 +/- 13 ans et la proportion d'hommes de 65 %. Ils présentent (à l'entrée dans l'étude) une protéinurie moyenne de 1,5 +/- 2,3 g/j, une créatininémie de 203 +/- 106 µmol/l et une pression artérielle moyenne de 148 +/- 22/91 +/- 11 mmHg. Le suivi moyen est de 2,2 +/- 1,1 ans.

Selon la fonction rénale initiale :

Le risque de progression vers une insuffisance rénale terminale est proportionnel à la créatininémie initiale mais la fonction rénale initiale n'a pas d'impact sur l'effet du traitement par IEC (20).

**Au total, l'effet bénéfique des IEC n'est pas lié à la fonction rénale initiale. Les données disponibles ne permettent pas de définir un seuil d'intervention fondé sur la fonction rénale pour débiter un traitement préventif chez les patients non diabétiques.**

**Le groupe de travail préconise de débiter le traitement par IEC chez un patient protéinurique (> 0,5 g/j) avec une insuffisance rénale, quel que soit son degré de sévérité, associée ou non à une hypertension artérielle, après prise en compte des facteurs pronostiques et des risques iatrogènes.**

Selon la pression artérielle initiale :

Le risque de progression vers une insuffisance rénale terminale est proportionnel à la pression artérielle initiale, mais la pression artérielle initiale n'a pas d'impact sur l'effet du traitement par IEC. En particulier, l'effet des IEC est également retrouvé dans le groupe de patients normotendus (20).

**Au total, l'effet bénéfique des IEC n'est pas lié à la pression artérielle initiale. Les patients normotendus à l'initiation du traitement tirent également un bénéfice des IEC.**

Selon le niveau de protéinurie initiale :

Le risque de progression vers une insuffisance rénale terminale est proportionnel à la protéinurie initiale. De plus, les patients avec une protéinurie élevée semblent mieux répondre au traitement par IEC (voir *tableau 6*) (20).

**Tableau 6.** Risque relatif d'évolution selon la protéinurie initiale d'après Jafar *et al.* 2001 (20)

Protéinurie initiale	RR d'insuffisance rénale terminale IEC versus autre TT	RR d'insuffisance rénale terminale ou doublement de la créatinémie
< 0,5 g/l	1,01 [0,44-2,32]	1,35 [0,78-2,35]
0,5-1 g/l	0,66 [0,28-1,56]	0,44 [0,21-0,90]
1-3 g/l	0,59 [0,37-0,94]	0,58 [0,40-0,84]
> 3 g/l	0,54 [0,32-0,92]	0,51 [0,34-0,75]

[IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

Les chiffres présentés dans ce tableau sont des risques relatifs non ajustés et doivent de ce fait être interprétés avec précaution. Dans un modèle multivarié, chaque gramme de protéinurie supplémentaire s'accompagne d'une augmentation du RR d'insuffisance rénale terminale ou de doublement de la créatinémie de 6,73 [IC 95 % : 3,76-12,0].

**Au total, les IEC ont un effet significatif dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale chez les patients non diabétiques avec une IRC et une protéinurie initiale supérieure à 0,5 g/j, quel que soit le niveau de la fonction rénale initiale.**

Selon le sexe :

La méta-analyse de Jafar *et al.* (20) n'a pas mis en évidence un effet différent du traitement selon le sexe.

En revanche, l'étude randomisée REIN a soulevé l'hypothèse d'une interaction entre le sexe et le traitement (42). Dans cette étude, les femmes ont un risque d'insuffisance rénale terminale inférieur sous IEC (RR : 0,19, 0,05-0,79), alors que, pour les hommes, il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo après ajustement sur la fonction rénale initiale, la pression artérielle et les traitements associés (RR : 0,69, 0,41-1,18). En fait, une analyse plus approfondie a montré que cette différence d'effet est liée au polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir *tableau 7*).

**Tableau 7.** Effet des IEC et interaction entre le sexe et le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'après le GISEN, 2000 (42)

	Patients avec génotype DD	Patients avec génotype II ou ID
	<b>Hommes (n=269)</b>	
Prévalence des gènes	38,1 %	61,9 %
Proportion d'IRT (placebo <i>versus</i> IEC)	37,5 % vs 18,7 % RR* : 0,40 [0,13-1,20]	14,3 % vs 21,8 % RR* : 2,86 [0,99-8,33]
Effet des IEC sur la protéinurie	-14,8 +/- 7,0 %	+1,0 +/- 0,78 %
Évolution du DFG sous IEC	+ 0,21 +/- 0,08 ml/min/mois	+ 0,50 +/- 0,10 ml/min/mois
	<b>Femmes (n=83)</b>	
Prévalence des gènes	44,8 %	55,2 %
Proportion d'IRT (placebo <i>versus</i> IEC)	33,3 % vs 0 % (p=0,02)	42,1 % vs 7,7 % (p = 0,04)
Effet des IEC sur la protéinurie	-23,3 +/- 8,0 %	-16,0 +/- 9,5 %
Évolution du DFG sous IEC	+ 0,45 +/- 0,13 ml/min/mois	+ 0,18 +/- 0,07 ml/min/mois

\* ajusté sur la fonction rénale initiale, l'apport sodé, la pression artérielle diastolique et la prescription concomitante d'antihypertenseurs ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

Chez l'homme, le risque plus élevé de progression est lié à l'absence de réponse au traitement par IEC dans les sous-groupes avec un génotype II ou ID, en termes de réduction de la protéinurie ou de ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Aucune comparaison statistique n'a été faite entre les deux sexes.

**Au total, les données de la littérature sont discordantes en ce qui concerne l'effet des IEC selon le sexe chez les patients non diabétiques. L'impact du polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine mérite de plus amples investigations.**

Selon la néphropathie initiale :

Chez les patients insuffisants rénaux, deux études randomisées ont montré un impact différent du traitement selon la néphropathie initiale (43,44).

Dans l'étude AIPRI<sup>d</sup> (43) ayant inclus 583 patients, les patients atteints de glomérulonéphrite ont une meilleure réponse au traitement (RR : 0,35 ; IC 95 % : 0,13-0,92) que les patients atteints de polykystose rénale (RR : 1,01 ; IC 95 % : 0,38-2,65). Mais ces résultats ne sont pas ajustés sur la protéinurie initiale.

L'étude REIN (44), ayant inclus 352 patients suivis 2,2 ans, a montré des résultats identiques lorsque la pente de décroissance de la filtration glomérulaire est utilisée comme critère de jugement. Les patients ayant un diabète de type 2 ou une polykystose rénale ont une moins bonne réponse au traitement par IEC que les patients porteurs d'une glomérulonéphrite ou d'une néphroangiosclérose. Cette différence n'est pas retrouvée

<sup>d</sup> AIPRI : *Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*.

lorsque l'insuffisance rénale terminale est le critère de jugement. Il faut noter cependant des effectifs faibles dans chacun des sous-groupes (cf. *tableau 8*).

**Tableau 8.** Effet des IEC selon la néphropathie initiale – Étude REIN, d'après le GISEN, 2000 (44)

Néphropathie initiale	Évolution du DFG sous IEC (ml/min/1,73m <sup>2</sup> /mois)	Évolution du DFG dans groupe témoin (ml/min/1,73m <sup>2</sup> /mois)	Risque d'IRT sous IEC (%)	Risque d'IRT dans groupe témoin (%)	RR
Glomérulonéphrite (n=160)	0,31 +/-0,07	0,53+/-0,09	19,5	28,8	0,6 [0,3-1,1]
Diabète type 2 (n=27)	0,97+/-0,35	0,70+/-0,19	13,3	33,3	0,4 [0,07-2,1]
Néphroangiosclérose (n=59)	0,31+/-0,09	0,49+/-0,11	14,3	37,5	0,3 [0,03-3,2]
PKR ou NTIC (n=23)	0,50+/-0,20	0,35+/-0,10	18,2	41,7	0,4 [0,07-1,9]

PKR : polykystose rénale ; NTIC : néphropathie interstitielle chronique ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

**Au total, les deux études analysées suggèrent un effet des IEC variable selon la néphropathie initiale. Les patients atteints de glomérulonéphrite et de néphroangiosclérose auraient une meilleure réponse au traitement que ceux atteints de polykystose rénale**

#### IV.2.2. Efficacité des IEC chez les patients diabétiques

##### — Efficacité des IEC chez les patients insuffisants rénaux

La recherche documentaire n'a pas permis de trouver de méta-analyse traitant de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez les diabétiques avec une insuffisance rénale (DFG inférieur à 60 ml/min).

Une seule étude randomisée, portant sur 409 patients diabétiques de type 1 suivis pendant plus de 2 ans (45) a été retenue. Celle-ci a montré un effet protecteur d'un IEC sur le risque d'insuffisance rénale terminale (RR 0,54 ; IC 95 % : 0,32-0,90). Cette étude a montré que l'effet du traitement augmente avec la créatininémie initiale. La diminution de risque d'atteindre le stade de l'insuffisance rénale terminale est de 4 % (IC 95 % : de -129 à +16) chez les patients avec une créatininémie à 1 mg/dl (89 µmol/l) *versus* 51 % (IC 95 % : 16-71) pour les patients à 1,5 mg/dl (133 µmol/l) et 74 % (IC 95 % : 52-86) pour les patients à 2 mg/dl (178 µmol/l).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car le groupe placebo a une protéinurie initiale plus élevée que le groupe traité par IEC (3 g *versus* 2,5 g, p=0,02). Cette variable n'a pas été prise en compte dans l'ajustement au moment de l'analyse.

Aucune étude avec effectif élevé et de durée supérieure à 1 an n'a été retrouvée pour les patients diabétiques de type 2.

De même, aucune étude explorant l'impact des traitements selon différents seuils de protéinurie chez les patients diabétiques n'a été identifiée.

— *Efficacité des IEC chez les patients sans insuffisance rénale mais protéinuriques*

Quatre méta-analyses (22,25,28,46) ont porté sur le stade précoce de la dégradation de la fonction rénale, évaluant l'effet des IEC sur la prévention du passage du stade microalbuminurie (30-300 mg/j) au stade de la protéinurie avérée (> 300 mg/j), avant même l'existence d'une insuffisance rénale chronique (*tableau 9*). Aucune d'elles n'a étudié séparément les diabétiques de types 1 et 2.

La méta-analyse du *AIDNT Group* (25), qui a été faite à partir de données individuelles, n'a pas mis en évidence d'impact de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, de l'HbA1c et de la pression artérielle sur l'effet bénéfique du traitement. En revanche, il existe une interaction avec le taux d'albuminurie initiale : les patients avec les taux de microalbuminurie les plus élevés bénéficient d'une plus grande réduction du risque de passage vers une protéinurie avérée lors du suivi. On pourrait cependant se poser la question d'un effet de régression à la moyenne.

Deux méta-analyses ont étudié l'effet des IEC sur la pente d'évolution de la fonction rénale (22,46). Ces deux méta-analyses n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur des IEC sur la fonction rénale malgré une baisse significative de la protéinurie. La durée moyenne de suivi de ces patients n'est pas indiquée, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Dans l'analyse de Kasiske *et al.*, aucune donnée sur les patients inclus dans les études randomisées n'est indiquée (24). Du fait de l'inclusion de patients à un stade précoce, il est possible que ces études manquent de recul pour évaluer les effets du traitement sur la progression de la fonction rénale. Elles montrent une baisse significative (65 %) du risque de passage vers la protéinurie avérée en cas d'utilisation des IEC.

**Tableau 9.** Efficacité des IEC chez des patients majoritairement diabétiques avec fonction rénale altérée, non insuffisants rénaux – Méta-analyses

Auteurs	Population	Durée du suivi	Nombre articles	Nombre patients	Intervention	Témoin	Fct rénale initiale	Résultats
Kasiske <i>et al.</i> 1993 (24)	Diab 1 et 2	?	100 (dont 11 R)	?	anti HTA R : 11 IEC	Placebo ou autre TT	?	PEFR : - 2,85 ml/min (- 6,55 ; + 0,78) NS
Lovell <i>et al.</i> , 2004 (22)	Diab 1 et 2, normoPA suivi > 1 an pas d'IRC	> 1 an	12	524	IEC	Placebo ou autre TT	Normale	PEFR : 0,71 ml/min [- 6,1 ; + 7,5) NS
Kshirsagar <i>et al.</i> , 2000 (28)	Diab > 15 ans microalbuminurie suivi > 1 an pas d'IRC	Moy. : 2,1 ans	9	642	IEC	Placebo	142 µmol/l	Progression vers la protéinurie : 0,35 [0,24 - 0,53]
AIDNT Group, 2001 (25)	Diab 1 normoPA microalbuminurie Pas d'IRC	> 1 an	12	698	IEC	Placebo ou aucune intervention	Normale	Progression vers la protéinurie : 0,38 [0,25 - 0,57] Régression vers la normoalbuminurie : 3,07 [2,15 - 4,44]

Diab : diabétique ; R : randomisé ; Fct : fonction ; TT : traitement ; PEFR : gain sur la pente d'évolution de la fonction rénale ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; normoPA : pression artérielle normale.

Une grande étude récente DIABHYCAR<sup>e</sup> (47), ayant inclus 4 912 patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 50 ans, avec une microalbuminurie supérieure à 20 mg/l et une créatininémie inférieure à 150 µmol/l, a comparé l'utilisation d'un IEC à très faible dose (1,25 mg Ramipril) *versus* placebo sur le risque d'apparition d'un événement cardiaque ou rénal. Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet significatif de l'IEC sur la prévention à 3 ans d'un événement cardiaque ou rénal (37,8 événements/patient-année sous IEC *versus* 38,8 sous placebo). Cependant, sous IEC la pression artérielle diastolique et systolique était plus basse (- 2,43 et - 1,06 mmHg respectivement, à 2 ans), la régression de la protéinurie avait tendance à être plus fréquente (27 % *versus* 23 %, avec  $p < 0,07$ ), de même que le risque d'évolution vers l'IRT (4/2 443 patients sous IEC *versus* 10/2 469 sous placebo, OR 0,40, IC 95 % : 0,13-1,30). Les auteurs suggèrent en conclusion que l'absence d'effet des IEC dans cette étude est en partie due aux faibles doses utilisées.

Les données de la littérature disponibles ne permettent donc pas de conclure sur la prévention du risque d'évolution vers l'IRT avec un traitement précoce, au stade de la microalbuminurie, en partie du fait de la durée nécessaire pour mettre en évidence cet effet.

#### Au total :

**Chez les diabétiques insuffisants rénaux de type 1, la seule étude méthodologiquement correcte réalisée à la date de rédaction de cet argumentaire montre qu'un traitement par IEC est bénéfique pour prévenir l'apparition d'une IRT.**

<sup>e</sup> DIABHYCAR : *Non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril.*

**Dans le diabète de type 2, l'effet des IEC sur le ralentissement de la progression de l'IRC n'a pas encore été évalué par des études de bonne qualité méthodologique.**

**Chez les diabétiques de type 1 ou 2, sans IRC, les IEC sont efficaces pour prévenir l'évolution vers une protéinurie avérée (> 0,3 g/j).**

**Le groupe de travail rappelle par ailleurs que la microalbuminurie est un facteur de risque cardio-vasculaire justifiant une prise en charge adéquate.**

**Le groupe de travail recommande donc un traitement par IEC dès le stade de la microalbuminurie, même en l'absence d'insuffisance rénale, chez les patients diabétiques de type 1 ou 2.**

### **IV.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)**

#### IV.3.1. Efficacité des ARA2 chez les patients non diabétiques

Aucune méta-analyse ou aucun essai clinique de bonne qualité méthodologique comparant l'effet, sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale, d'un ARA2 à celui d'un placebo ou d'un autre traitement antihypertenseur n'a été identifié. Les ARA2 ont été comparés à des IEC, en général dans le cadre de l'étude d'associations de ces deux classes thérapeutiques. Ces études seront analysées dans le chapitre IV.9.

**Au total, chez les patients non diabétiques, l'effet des ARA2 sur le ralentissement de la progression de l'IRC n'a pas encore été évalué par des études de bonne qualité méthodologique.**

#### IV.3.2. Efficacité des ARA2 chez les patients diabétiques

La recherche documentaire n'a pas permis de trouver de méta-analyse traitant de l'utilisation des ARA2 chez les diabétiques ayant une insuffisance rénale (DFG inférieur à 60 ml/min), ni d'essais randomisés chez les diabétiques de type 1.

En revanche, deux études randomisées avec effectif élevé et de durée supérieure à 1 an ont été sélectionnées (48,49) chez les patients diabétiques de type 2 (*tableau 10*).

L'étude RENAAL<sup>f</sup> (49), portant sur 1 513 patients diabétiques de type 2, a montré un effet protecteur d'un ARA2 *versus* placebo. Dans les deux groupes, des traitements adjuvants antihypertenseurs étaient autorisés.

L'étude IDNT<sup>g</sup> (48), portant sur 1 715 patients diabétiques de type 2, a examiné l'effet protecteur d'un ARA2 ou d'un calcium-bloquant (CaB) *versus* un placebo. Dans les trois groupes, des traitements adjuvants antihypertenseurs étaient autorisés. Les risques relatifs d'atteindre l'insuffisance rénale terminale ne sont pas significativement différents entre les trois groupes. Dans le groupe ARA2, seule l'utilisation d'un critère de jugement composite (IRT ou doublement de la créatininémie) permet d'atteindre le seuil de significativité (0,81, 95 % IC 0,67-0,99). Le groupe placebo a une proportion d'hommes plus élevée que les groupes traités par ARA2 ou CaB (71 % *versus* 63 et 65 %,  $p = 0,02$ ). Cette variable n'a pas été prise en compte dans l'ajustement au moment de l'analyse. Par ailleurs, il convient de noter que dans la branche CaB, les patients semblent avoir une évolution moins

---

<sup>f</sup> RENAAL : *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.*

<sup>g</sup> IDNT : *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.*

favorable que le groupe placebo en termes de progression et de protéinurie et ceci en dépit d'un niveau tensionnel plus bas.

**Tableau 10.** Synthèse des études publiées concernant l'utilisation d'ARA2 chez les patients diabétiques

Référence	Population (nb)	Durée du suivi (ans)	Fonction rénale initiale Créat (µmol/l)	Traitement* Intervention/contrôle	Ajustement	Risque relatif d'IRT	Risque relatif de doublement de la créatininémie
Étude RENAAL Brenner <i>et al.</i> , 2001 (49)	diab 2 (n=1 513)	3,4	168	Losartan/Placebo**	ProtU initiale	0,72 [0,58-0,89]	0,75 [0,61-0,92]
Étude IDNT Lewis <i>et al.</i> , 2001 (48)	diab 2 (n=1 715)	2,6	148	Irbésartan /Placebo Amlodipine/Placebo	PAM	0,83 [0,62-1,11] 1,09 [0,82-1,43]	0,71 [0,54-0,92] 1,15 [0,91-1,46]

IRT : insuffisance rénale terminale ; ProtU : protéinurie ; PAM : pression artérielle moyenne ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; \* dans les deux groupes, des traitements adjuvants antihypertenseurs étaient autorisés ; Placebo\*\* patients randomisés dans un groupe avec placebo mais n'excluant pas la possibilité d'un traitement conventionnel antihypertenseur (bêtabloquant, calcium-bloquant et/ou diurétiques).

Les variables d'ajustement diffèrent selon les études, une étude ayant ajusté sur la pression artérielle moyenne (48), l'autre ayant ajusté sur la protéinurie initiale (49).

Dans ces deux études, le nombre de patients ayant arrêté leur traitement (IEC ou placebo), pour diverses raisons, est relativement élevé : 17 % (48) et 50 % (49). De même, le nombre de patients perdus de vue est également élevé : 14 % (48) et 7,5 % (49), mais l'information sur le critère de jugement principal a pu être retrouvée pour la majorité d'entre eux.

**Au total, chez les diabétiques de type 1, l'effet des ARA2 sur le ralentissement de la progression de l'IRC n'a pas encore été évalué par des études de bonne qualité méthodologique.**

**Chez les diabétiques de type 2 insuffisants rénaux, les ARA2 retardent l'apparition de l'IRT.**

— *Efficacité des ARA2 dans différents sous-groupes de patients*

Une analyse complémentaire de l'étude RENAAL (50) portant sur 1 513 diabétiques de type 2 a montré que la protéinurie initiale est corrélée au degré de néphroprotection à long terme. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la race, le poids, le tabac, la pression artérielle, le cholestérol, la créatininémie initiale, l'hémoglobine et l'hémoglobine A1c, les patients avec un ratio albuminurie/créatininurie  $\geq 3,0$  g/g ont un risque multiplié par 5,2 [4,3-6,3] de progresser vers l'IRT par rapport au groupe avec un ratio  $< 1,5$  g/g.

— *Efficacité des ARA2 avant le stade de l'insuffisance rénale*

Une étude d'observation en population (51) fondée sur le suivi de 38 016 patients diabétiques de type 2, a montré que le changement de traitement antihypertenseur pour un ARA2 permet de réduire à 6 mois la proportion de patients avec une microalbuminurie (de 49,2 % à 23,2 %) et la proportion de patients avec une protéinurie avérée (de 6,0 % à

4,4 %). Cette étude, ouverte, non contrôlée ne permet pas d'exclure un effet de régression à la moyenne.

#### IV.4. Bénéfices attendus des antagonistes du système rénine-angiotensine

IV.4.1. Quel est le nombre de traitements de suppléance évités par les traitements antihypertenseurs ?

Le calcul du nombre de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un événement repose sur la différence de risque absolu entre les deux groupes comparés :

$$NST = 1/(RA_t - RA_i)$$

avec NST : nombre de sujets à traiter ; RA<sub>t</sub> : risque absolu dans le groupe témoin ; RA<sub>i</sub> : risque absolu dans le groupe intervention.

##### Chez les non-diabétiques

Les différences de risque absolu à 2 ans pour chacun des critères de jugement analysés, entre le groupe traité par IEC et le groupe contrôle, ont été calculées en se référant à la méta-analyse de Jafar *et al.* (20) (tableau 11).

**Tableau 11.** Calcul du nombre de sujets non diabétiques qu'il est nécessaire de traiter par IEC selon le critère de jugement envisagé, d'après Jafar *et al.*, 2001 (20)

Critère de jugement	Risque absolu dans groupe IEC	Risque absolu dans groupe témoin	Différence de risque	Nombre de sujets à traiter
Insuffisance rénale terminale	7,4 %	11,6 %	4,2 %	24
Insuffisance rénale terminale ou décès	9,6 %	12,8 %	3,2 %	31
Doublement de la créatininémie	9,5 %	14,7 %	5,2 %	19

Chez les patients diabétiques de type 2, on peut se référer aux deux récentes études ayant utilisé un ARA2 (tableau 13) : l'étude RENAAL (49) a un suivi moyen de 3,4 années, l'étude IDNT (48) un suivi moyen de 2,6 ans (tableau 12).

**Tableau 12.** Calcul du nombre de sujets diabétiques de type 2 qu'il est nécessaire de traiter par ARA2 selon le critère de jugement envisagé, d'après Brenner *et al.*, 2001 (49) et Lewis *et al.*, 2001 (48)

Critère de jugement	Étude	Risque absolu dans groupe ARA	Risque absolu dans groupe témoin	Différence de risque	Nombre de sujets à traiter
Insuffisance rénale terminale	RENAAL	19,6 %	25,5 %	5,9 %	17
	IDNT	14,2 %	17,8 %	3,6 %	27
Doublement de la créatininémie	RENAAL	21,6 %	26 %	4,4 %	22
	IDNT	16,9 %	23,7 %	6,8 %	14

Chez les patients diabétiques de type 1, on peut se référer à l'étude de Lewis *et al.* ayant utilisé un IEC (45) chez 409 patients suivis pendant 3 ans (tableau 13).

**Tableau 13.** Calcul du nombre de sujets diabétiques de type 1 qu'il est nécessaire de traiter par IEC selon le critère de jugement envisagé, d'après Lewis *et al.*, 1993 (45)

Critère de jugement	Risque absolu dans groupe IEC	Risque absolu dans groupe témoin	Différence de risque	Nombre de sujets à traiter
Insuffisance rénale terminale	9,6 %	15,3 %	5,7 %	17
Insuffisance rénale terminale ou décès	11,1 %	20,8 %	9,7 %	10
Doublement de la créatininémie	12,1 %	21,3 %	9,2 %	11

**D'après les données ci-dessus, il faut donc traiter environ 20 patients durant 2 ans avec un antagoniste du système rénine-angiotensine pour éviter en moyenne une évolution vers l'insuffisance rénale terminale.**

Cet indice est valable en moyenne et l'interprétation la plus probable est que tous les patients bénéficient un peu du traitement. Cet indice est plus une mesure de « l'énergie » moyenne qu'il faut dépenser pour obtenir en moyenne un succès thérapeutique.

#### IV.4.2. Quel est le nombre d'années de dialyse gagnées ?

Le gain en termes de report de la mise en dialyse est variable d'une étude à l'autre selon la population source, les indications de mise en dialyse et la durée de l'intervention proposée (52-55). Il est ainsi impossible de se faire une idée claire sur le sujet à partir des données de la littérature.

### IV.5. Modalités de prescription et de suivi des antagonistes du système rénine-angiotensine

#### IV.5.1. Quelles molécules et à quelle posologie prescrire ?

Aucune étude de niveau de preuve élevé n'a comparé différentes posologies d'une même molécule afin de déterminer la dose adéquate à prescrire.

##### — Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Chez les non-diabétiques, les IEC ont été la classe thérapeutique la plus analysée. Parmi les 22 études citées dans les tableaux 24, 25 et 26 (voir *Annexe I*), le bénazépril, le fosinopril, le trandolapril ont été utilisés chacun une fois, l'énalapril a été utilisé 7 fois, le ramipril 6 fois, le lisinopril 3 fois et le captopril 2 fois.

Aucune étude n'a comparé deux molécules de la même classe en dehors d'une étude comparant les effets du Captopril et de l'Énalapril sur l'hypertrophie ventriculaire gauche. Cette étude n'a pas montré de variation de la filtration glomérulaire à 1 an, dans aucun des deux groupes (56).

Chez les diabétiques de type 1, seuls les IEC ont été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'étude princeps de Lewis en 1993 a utilisé le Captopril chez 409 patients (45).

Chez les diabétiques de type 2, les IEC n'ont été utilisés que dans des études de faibles effectifs.

Dans la méta-analyse de Kshirsagar *et al.* (28), ayant inclus des patients diabétiques et non diabétiques, l'absence d'hétérogénéité statistique est compatible avec un effet protecteur des IEC présent pour toutes les molécules de cette classe thérapeutique.

— *Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine*

Chez les diabétiques de type 2, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont fait l'objet de deux études récentes sur de grands effectifs. Une étude a utilisé le losartan (49), l'autre l'irbésartan (48).

Chez les non-diabétiques, le losartan a été utilisé dans une étude comparant un ARA2 seul ou en association avec un IEC (57).

**Au total, en l'absence d'étude comparative, il n'est pas possible de privilégier une molécule au sein de chaque classe. Le groupe de travail préconise d'utiliser les molécules et les doses utilisées dans les essais. À ce jour, les données disponibles de la littérature ne permettent pas de conclure à une différence d'effet intraclasse pour les antagonistes du système rénine-angiotensine : le sens et l'ampleur des effets des traitements sont superposables dans les différentes études.**

#### IV.5.2. Modalités de surveillance

Une revue de la littérature (58) à partir de 12 essais randomisés a montré qu'une aggravation aiguë (dans les 2 premiers mois) de la fonction rénale (< 30 % d'augmentation de la créatininémie) après introduction d'un IEC est prévisible chez les patients ayant une créatininémie initiale supérieure à 125 µmol/l et ayant atteint la pression artérielle cible. Cependant, une forte corrélation existe entre l'augmentation aiguë de la créatininémie et la préservation de la fonction rénale à long terme chez les patients. Une telle poussée d'insuffisance rénale aiguë peut donc être tolérée, dans la mesure où elle ne dépasse pas les 30 % d'augmentation.

Dans cette même étude, le risque d'hyperkaliémie est de moins de 2 %, probablement sous-estimé par rapport à la réalité du fait de l'encadrement strict des patients rentrant dans le cadre d'un essai thérapeutique.

**Au total, une baisse fonctionnelle et transitoire du DFG après introduction d'un IEC est prévisible et doit être surveillée. Le groupe de travail préconise qu'une diminution du DFG de plus de 30 % doit conduire à arrêter temporairement les IEC, qui pourront être réintroduits progressivement après avoir écarté la possibilité d'une sténose d'artère rénale.**

#### IV.5.3. Cible de pression artérielle ou de protéinurie à atteindre

Une analyse complémentaire de l'étude RENAAL (50) sur 1 513 diabétiques de type 2 a montré que la réduction initiale de la protéinurie dans les 6 premiers mois de traitement est corrélée au degré de néphroprotection à long terme. Chaque réduction de 50 % de l'albuminurie est liée à une réduction du risque d'IRT de 45 %.

La méta-analyse de Jafar *et al.* (59) sur 1 860 patients a montré que le risque de progression est supérieur pour les patients ayant une plus faible réponse au traitement en termes de baisse de la protéinurie. Une protéinurie résiduelle basse sous traitement prédit un risque évolutif faible. Cependant, quelle que soit la valeur de protéinurie résiduelle, le risque de progression est plus faible chez les patients traités par IEC.

Cette même méta-analyse a montré que le risque de progression est également supérieur pour les patients ayant une plus faible réponse au traitement en termes de baisse de la pression artérielle systolique.

Il faut également tenir compte de l'association de ces deux facteurs prédictifs. Chez les patients avec une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, une pression artérielle systolique de 110 à 129 mmHg est associée au risque le plus faible de progression. Chez les patients avec une protéinurie inférieure à 1 g/24 heures, le risque de progression s'élève significativement pour une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg. Il faut noter cependant que, après prise en compte des évolutions de la protéinurie et de la pression artérielle, l'effet des IEC reste significatif, suggérant un effet bénéfique des IEC additionnel à leurs seuls effets antiprotéinurique ou antihypertenseur.

**Au total, la baisse tensionnelle, la baisse de la protéinurie et le ralentissement de la progression de l'IRC représentent des objectifs thérapeutiques indépendants et additifs. Ces résultats suggèrent l'intérêt de surveiller la protéinurie et la pression artérielle des patients sous traitement afin de suivre les effets du traitement préventif. Les objectifs à atteindre doivent être les plus bas possibles.**

#### IV.5.4. La non-réponse au traitement

L'absence de réponse suffisante sur la protéinurie ou la pression artérielle à 3 mois impose un changement de stratégie thérapeutique.

La question de la compliance au traitement doit être évoquée en priorité.

La réduction de l'apport sodé (60) ou la prescription de diurétiques (61) améliore l'efficacité antiprotéinurique ou antihypertensive des traitements. L'excès d'apport sodé semble avoir un effet délétère sur l'hémodynamique rénale et annule les effets bénéfiques des traitements antihypertenseurs (60,62).

Plusieurs autres facteurs ont été incriminés dans la mauvaise réponse à un traitement antiprotéinurique par IEC ou ARA2 (63). Parmi ceux-ci, le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine semble être un marqueur d'évolutivité et de réponse au traitement par les IEC. Le génotype DD est retrouvé chez les patients avec une évolution plus rapide (19), mais semble associé à un meilleur effet néoprotecteur des IEC (42,64).

L'association de deux antihypertenseurs a été proposée en cas de non-réponse à une monothérapie.

#### IV.6. Calcium-bloquants (CaB)

##### — *Efficacité des CaB chez les patients insuffisants rénaux*

Neuf essais cliniques ayant comparé les calcium-bloquants aux IEC ont été identifiés. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 15 ci-dessous. Cinq études ont été réalisées chez les patients non diabétiques et quatre études chez les patients diabétiques (tableau 14).

**Tableau 14.** Comparaison IEC *versus* CaB dans la prévention de la progression de l'IRC : essais cliniques chez les patients en IRC

Référence	Nombre de patients	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [μmol/l])	Traitements IEC/CaB	Variation de la protéinurie	Pente de dégradation de la FG	RR d'IRT (IEC <i>versus</i> CaB)
Non diabétiques							
Agodoa <i>et al.</i> , 2001 Étude AASK <sup>†</sup> (65)	1094	3 ans	150	Ramipril	- 20 %	- 2,07 +/- 0,21 ml/min/an	0,56 [0,35-0,87]
				Amlodipine	+ 58 %	- 3,22 +/- 0,33 ml/min/an	
Marin <i>et al.</i> , 2001 Étude ESPIRAL <sup>‡</sup> (66)	241	3 ans	248	Fosinopril	- 57 %	-	0,47* [0,26-0,84]
				Nifédipine	+ 7 %	-	
Zucchelli <i>et al.</i> , 1992 (67)	121	3 ans	265	Captopril	?	- 0,20 +/- 0,38 ml/min/an	0,50 [0,20-1,24]
				Nifédipine	?	- 0,22 +/- 0,4 ml/min/an	
Herlitz <i>et al.</i> , 2001 Étude NEPHROS (68)	158	1,8 ans	152	Ramipril	?	- 5,8 ml/min/an [-8,7, 0,3]	-
				Féلودipine	?	- 6,0 ml/min/an [- 11,0; 2,3]	
Petersen <i>et al.</i> , 2001 (69)	60	1,8 ans	268	Spirapril	+ 27 %	- 0,38 +/- 0,76 ml/min/mois	-
				Isradipine	+ 22 %	- 0,82 +/- 0,98 ml/min/mois	

\* RR d'insuffisance rénale terminale ou de doublement de la créatininémie ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; AASK<sup>†</sup> : African American Study of Kidney disease and hypertension ; ESPIRAL<sup>‡</sup> : Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresion de la Insuficiencia RenAL ; IDNT<sup>#</sup> : Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

**Tableau 14 (suite).** Comparaison IEC *versus* CaB dans la prévention de la progression de l'IRC : essais cliniques chez les patients diabétiques en IRC

Réf.	Nombre patients	Durée du suivi	Fonction rénale initiale créat( $\mu$ mol/l)	Traitements IEC/CaB	Variation de la protéinurie	Pente de dégradation de la FG	RR d'IRT ( <i>versus</i> placebo)
Diabétiques							
Fogari <i>et al.</i> , 1999 (70)	51	2 ans	177	Ramipril Nitrendipine	- 32 % - 21 %	- 0,16 ml/min/mois 0,10 ml/min/mois	-
Bakris <i>et al.</i> , 1996 (71)	36	5 ans	150	Lisinopril Vérapamil	-	NS : - 0,98 +/- 0,44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> - 1,44 +/- 0,63 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-
Chan <i>et al.</i> , 1992 (72)	90	?	?	Énalapril Nifedipine	- 54 % - 11 %	- 15 % - 15 %	-
Lewis <i>et al.</i> , 2001 IDNT <sup>#</sup> (48)	1715	2,6 ans	148	Irbésartan Amlodipine /Placebo	-	-	0,71 [0,54-0,92] 1,15 [0,91-1,46]

\* RR d'insuffisance rénale terminale ou de doublement de la créatininémie ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; AASK<sup>†</sup> : *African American Study of Kidney disease and hypertension* ; ESPIRAL<sup>‡</sup> : *Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresion de la Insuficiencia RenAL* ; IDNT<sup>#</sup> : *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*.

L'effet des CaB sur « le ralentissement de la progression vers une IRT » a été comparé à celui des IEC dans quatre études cliniques (48,65-67). Dans trois d'entre elles, cette comparaison est en faveur des IEC (48,65,66).

Quant à l'efficacité de ces traitements sur « la pente de dégradation de la fonction rénale », les études sont soit en faveur des IEC, soit ne mettent pas en évidence de différence entre les IEC et les CaB (voir *tableau 15*). Il est à noter qu'afin d'éliminer les effets hémodynamiques précoces, les trois premiers mois dans le calcul de la pente de dégradation de la fonction rénale ont été exclus dans deux études seulement (65,68).

La supériorité des IEC vis-à-vis des CaB est plus controversée sur la protéinurie. Dans une étude italienne publiée en 1992 portant sur des non-diabétiques (67), l'effet bénéfique de l'IEC sur la protéinurie par rapport au CaB s'estompe avec le temps pour ne plus être significatif après 18 mois. La baisse de la protéinurie dans le groupe CaB n'est observée qu'après 1 an alors qu'elle est immédiate dans le groupe IEC. Ce même phénomène est retrouvé dans une autre étude italienne (70) chez des hommes diabétiques de type 2. Cette atténuation de la différence en termes de protéinurie n'a pas été retrouvée dans d'autres études (65,66,73) où la différence entre IEC et CaB persiste à trois ans. La baisse retardée de la protéinurie dans le groupe avec CaB est peut être due à la progression de la dégradation du DFG.

L'effet controversé sur la protéinurie des CaB de la classe des dihydropyridines (amlodipine, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine, lercanidipine) n'a pas été retrouvé parmi les autres classes de calcium-bloquants (vérapamil, diltiazem) qui auraient au contraire un effet antiprotéinurique (74).

L'analyse des effets des CaB sur la protéinurie doit donc tenir compte du temps et de la molécule utilisée.

— *Efficacité des CaB chez les patients sans insuffisance rénale*

Deux essais cliniques ont comparé les effets des IEC et des CaB sur l'évolution de la fonction rénale chez les patients diabétiques pris à un stade très précoce, avant l'insuffisance rénale.

L'étude de Tarnow *et al.* (75), randomisée, comportait 52 patients diabétiques de type 1 hypertendus, avec albuminurie et une filtration glomérulaire de 85 ml/min. Après une progression initiale plus rapide dans le groupe IEC (1,3 ml/min/mois dans le 1<sup>er</sup> semestre *versus* 0,2 dans l'autre groupe), cette étude n'a pas montré de différence en termes de FG à 4 ans entre les groupes traités par IEC et les groupes traités par CaB (- 0,5 ml/min dans les deux groupes).

L'étude ABCD<sup>h</sup> (73) portant sur 470 patients diabétiques de type 2 hypertendus, avec ou sans microalbuminurie et sans insuffisance rénale, n'a montré de différence en termes de clairance de la créatinine à 5 ans ni entre les groupes traités par IEC *vs* CaB, ni entre les groupes avec contrôle sévère de la pression artérielle *vs* contrôle modéré (PAD 75 mmHg ou PAD entre 80-89 mmHg).

---

<sup>h</sup> ABCD : *Appropriate Blood pressure Control in Diabetes.*

**Au total, dans trois des quatre essais ayant comparé l'effet des IEC et des CaB sur le ralentissement de la progression vers une IRT, les résultats sont en faveur des IEC. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur un effet des CaB, indépendant de leur effet sur l'HTA dans la prévention de la dégradation de la fonction rénale. En conséquence, le groupe de travail recommande la prescription d'un IEC en première intention.**

#### IV.7. Bêtabloquants (BB)

Quatre études ont comparé les effets des IEC *versus* BB dans la prévention de la progression de l'insuffisance rénale (65,71,76,77). Les résultats de ces études sont résumés dans le *tableau 15* ci-dessous.

**Tableau 15.** Comparaison IEC et BB dans la prévention de la progression de l'IRC : essais cliniques

Auteurs	Population (nb)	Durée du suivi	Fonction rénale initiale creat ( $\mu\text{mol/l}$ )	Traitements intervention/ témoin	Variation de la protéinurie	Pente de dégradation de la FG	RR d'insuffisance rénale terminale
Agodoa <i>et al.</i> , 2001 Étude AASK (65)	NAS noirs (n=1 094)	3 ans	179	Ramipril /Métoprolol	- 20 % - 14 %	-	0,88 [0,55-0,90]
Hannedouche <i>et al.</i> 1994 (76)	non diab (n= 99)	3 ans	265	Énalapril/ Acébutolol ou aténolol	- 25 % + 0,2 %	- 0,33 ml/min <i>versus</i> - 0,57	0,48 [0,22-1,06]
Bakris <i>et al.</i> , 1996 (71)	diab 2 HTA (n=34)	5 ans	150	Lisinopril/ Aténolol	P = 0,016	- 0,98 +/- 0,44 ml/min/1,73m <sup>2</sup> -3,48 +/- 1,1	-
van Essen <i>et al.</i> , 1997 (77)	non diab ? (n=89)	3 ans	160	Énalapril/ Aténolol	NS	- 1,39 +/- 2,82 ml/min/an <i>versus</i> - 1,97 +/- 3,38 (NS)	2,9 [1,3-7,0]

[IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 % ; NAS : néphroangiosclérose.

Sur les trois essais ayant étudié l'apparition de l'IRT (65,76,77), les résultats sont contradictoires. Dans l'étude de van Essen *et al.* (77) en faveur des BB, plus de patients de sexe masculin et plus de patients atteints de polykystose rénale ont été inclus dans le groupe traité par IEC. En revanche, ce groupe avait une protéinurie moyenne inférieure (2,5 *versus* 4,1 g/j). L'étude montrant un effet bénéfique des IEC a porté sur un sous-groupe bien particulier de patients : Afro-Américains porteurs d'une néphroangiosclérose (65).

La pente de dégradation de la FG a été étudiée dans trois études (71,76,77). Les trois études semblent montrer une efficacité supérieure des IEC par rapport aux BB, cependant dans deux études (71,76) aucun test statistique de comparaison n'est mentionné et dans une étude (77) cette comparaison de pente est non significative.

**Au total, les données de la littérature sont discordantes en ce qui concerne l'efficacité des BB comparativement à celle des IEC sur le ralentissement de la dégradation de la**

**fonction rénale et ne permettent pas de conclure sur un effet des BB, indépendant de leur effet sur l'HTA, sur ce paramètre. Le groupe de travail ne recommande pas les BB en première intention chez les patients insuffisants rénaux, sans autre indication particulière.**

#### IV.8. Autres antihypertenseurs

Les autres classes d'antihypertenseurs n'ont pas fait l'objet d'essais thérapeutiques spécifiques. Ces traitements sont souvent utilisés dans le groupe témoin ou comme traitement adjuvant afin de contrôler la pression artérielle.

#### IV.9. Efficacité de l'association de deux antihypertenseurs

##### IV.9.1. Association IEC et CaB non dihydropyridinique

Quatre études (78-81) ayant analysé l'impact de l'association d'un IEC et d'un CaB non dihydropyridinique sur la protéinurie et le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale en comparaison à ces mêmes traitements utilisés séparément ont été identifiées (tableau 16).

**Tableau 16.** Association IEC et CaB dans la prévention de la progression de l'IRC : essais cliniques

Référence	Population (nombre patients)	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [ $\mu\text{mol/l}$ ])	Traitements association IEC CaB	Variation de la protéinurie	Pente de dégradation de la FG
Bakris <i>et al.</i> , 1992 (78)	30	1 an	153	Lisinopril + vérapamil Lisinopril Vérapamil	- 68 % - 55 % - 47 %	0,21 +/- 0,09 0,38 +/- 0,13 ? ml/min/mois/1,73m <sup>2</sup>
PROCOPA Study Group, 2002 (79)	119	6 mois	105	Trandolapril + vérapamil Trandolapril Vérapamil	- 48,0 % - 40,2 % - 1,4 %	-
Epstein 2002 (80)	60	?	?	-	-	0,14 0,35 0,58 ml/min/mois/1,73m <sup>2</sup>
Bakris <i>et al.</i> , 1998 (81)	37	1 an	?	Trandolapril + vérapamil Trandolapril Vérapamil	- 62 % - 33 % - 27 %	-

Aucune étude n'a pu mettre en évidence de différence significative entre l'association et l'IEC seul sur l'évolution de la fonction rénale. En revanche l'association est synergique sur la protéinurie. L'association est toujours supérieure au CaB isolé.

Cette association a également l'avantage d'être synergique sur le contrôle de la pression artérielle et sur la prévention de la mortalité cardio-vasculaire chez le diabétique (80). Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 17 ci-dessus.

**Au total, l'association IEC + CaB non dihydropyridinique est synergique sur la réduction de la protéinurie.**

## IV.9.2. Association IEC et ARA2

Deux études ayant analysé l'effet de l'association d'un IEC et d'un ARA2 avec un suivi de plus de 6 mois ont été sélectionnées. L'étude COOPERATE (57), méthodologiquement correcte et regroupant un nombre important de patients, montre un effet bénéfique de cette association sans effets secondaires supplémentaires. Les résultats de ces études sont résumés dans le *tableau 17* ci-dessous.

**Tableau 17.** Association IEC et ARA2 dans la prévention de la progression de l'IRC : essais cliniques

Référence	Population (effectif)	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [µmol/l])	Traitements Association IEC ARA2	Variation de la protéinurie	RR d'IRT ou doublement de la créatininémie (association <i>versus</i> isolé)
Segura <i>et al.</i> , 2003 (82)	36	6 mois	Cl créat : 70 ml/min	Bénazépril+ valsartan/ Bénazépril Valsartan	- 2,5 +/- 1,8 - 0,5 +/- 1,7 - 1,2 +/- 2,0 g/j	
Nakao <i>et al.</i> , 2003 Étude COOPERATE (57)	non diab (n=263)	2,9 ans	Créat : 267 µmol/l	Trandolapril+ losartan/ Trandolapril Losartan	- 75,6 % - 44,3 % - 42,1 %	- 0,38 [0,18-0,63] 0,40 [0,17-0,69]

Cl créat : clairance de la créatinine, IRT : insuffisance rénale terminale ; [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

L'étude COOPERATE portant sur l'association d'un IEC et d'un ARA2 a permis de montrer que cette association réduit de 60 % le risque d'évolution vers l'IRT comparativement à chacune des molécules prises isolément.

**Au total, les résultats de la seule étude méthodologiquement correcte, réalisée à la date de rédaction de cet argumentaire, qui évalue les effets de l'association IEC + ARA2 sur le ralentissement de la progression de l'IRC, ont montré l'effet bénéfique de cette association sur ce paramètre comparativement à chacune des molécules prises isolément.**

## V. EFFET DU RÉGIME RESTREINT EN PROTÉINES DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'IRC

### V.1. Littérature disponible

#### V.1.1. Méta-analyses

Six méta-analyses (46,83-87) ont étudié les effets d'un régime restreint en protéines dans le ralentissement de la progression de l'IRC. Parmi ces six publications, trois méta-analyses réalisées par la même équipe correspondent à des mises à jour successives (85-87).

#### — Population incluse

Deux méta-analyses ont inclus majoritairement des patients non diabétiques (46,87), une méta-analyse n'a inclus que des patients diabétiques de type 1 (84) et une méta-analyse

(83) a inclus des études contrôlées randomisées chez les non-diabétiques et des études contrôlées randomisées ou non randomisées chez les diabétiques de type 1.

— *Critères d'inclusion des études dans les méta-analyses*

Les études suivantes ont été incluses dans les méta-analyses :

- uniquement études contrôlées randomisées dans une méta-analyse (87) ;
- études contrôlées randomisées ou non randomisées (46,83) ;
- études randomisées, non randomisées et non contrôlées dans une méta-analyse (84) ;
- la méta-analyse de Pedrini *et al.* (83) n'a inclus que des articles en langue anglaise.

Par la suite, seules les données issues de patients inclus dans des études contrôlées randomisées (46,83,87) seront détaillées. Le descriptif des trois méta-analyses sélectionnées est détaillé dans le tableau 22.

La méta-analyse de Waugh et Robertson (84) et le sous-groupe des patients diabétiques de type 1 de l'étude de Pedrini *et al.* (83) présentés dans le *tableau 18* suivant ne sont pas pris en compte dans la suite de ce document.

**Tableau 18.** Descriptif des deux méta-analyses non sélectionnées

Référence	Population	Critères de jugement	Nombre d'articles	Qualités d'études	Nombre de patients	Intervention	Témoin
Waugh et Robertson, 2004 (84)	Diab type 1 Suivi > 4 mois	IRT FG	5	R+C	60	0,72 g/kg/j	1,3 g/kg/j
Pedrini <i>et al.</i> , 1996 (83)	Diab type 1	IRT FG Prot U	5	R+C+N	108	0,5-0,85 g/kg/j	?

FG : filtration glomérulaire ; IRT : insuffisance rénale terminale ; Prot U : protéinurie ; R : randomisée ; C : contrôlée non randomisée ; N : non contrôlée et non randomisée.

— *Critères de jugement*

Ces critères étaient les suivants :

- la mort rénale ou le doublement de la créatininémie dans deux méta-analyses (83,87) ;
- les pentes de décroissance de la fonction rénale dans une méta-analyse (46).

— *Intervention thérapeutique*

Les interventions diététiques dans les différentes études sont très variables puisque l'apport protidique peut varier de 0,3 g/kg/j à 0,85 g/kg/j. De même, certains groupes témoins sont à des niveaux d'apport équivalents, voire inférieurs, à certains groupes d'intervention (0,6 à 1,3 g/kg/j). Dans les groupes avec forte restriction protidique, un apport nutritionnel en acides aminés ou cétoanalogues est associé.

— *Analyse statistique*

Le test d'hétérogénéité était non significatif, permettant la combinaison des essais, dans deux méta-analyses (83,87).

Dans une méta-analyse (46) le test d'hétérogénéité n'était pas mentionné dans l'article.

— *Durée du suivi*

La durée moyenne de suivi des études incluses dans les méta-analyses se situe entre 6 et 36 mois.

V.1.2. Essais thérapeutiques randomisés

Du fait de la difficulté à mettre en place un régime restreint en protéines et à le suivre, les essais cliniques, à l'exception de l'étude MDRD<sup>i</sup> (88-92), comportent souvent de faibles effectifs et une durée de suivi courte. Ainsi, peu d'études ont suffisamment de puissance pour analyser l'événement « mise en dialyse ».

La majorité des études a comparé un régime restreint en protéines aux alentours de 0,6 g/kg/j *versus* un régime libre. Mais certaines études ont un groupe intervention plus restrictif avec nécessité d'apport nutritionnel complémentaire. La surveillance nutritionnelle des patients (compliance, impact de la diététique) est variable d'une étude à l'autre : mesures biologiques, enquête, mesures anthropométriques.

Le descriptif des études ayant inclus plus de 50 patients, avec un suivi supérieur à 1 an, est présenté dans le *tableau 19*.

---

<sup>i</sup> MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*.

**Tableau 19.** Essais cliniques : régime restreint en protéines

Référence	Population	Nombre de patients	Traitement	Contrôle	Durée du suivi	Fonction rénale initiale	Âge moyen	Commentaires*
Patients non diabétiques								
Jungers <i>et al.</i> , 1987 (93)	Non diab	?	0,4 g/kg/j + suppl	0,6 g/kg/j		créat 500-900 µmol/l		K F
Bergström <i>et al.</i> , 1989 (94)	Non diab	?						K
Ihle <i>et al.</i> , 1989 (95)	Non diab	72	0,4 g/kg/j	apport usuel	18 mois	créat 350-1000 µmol/l	37	K P F
Rosman <i>et al.</i> , 1989 (96)	Non diab	248	0,4-0,6 g/kg/j	apport usuel	2 ans	Cl créat 10-60 ml/min	48 <sup>S</sup>	K P F
Williams <i>et al.</i> , 1991 (97)	Non diab	65	0,6 g/kg/j	apport usuel	19 mois	créat 200-600 µmol/l (moy 398 µmol/l)	45	K P F
Locatelli <i>et al.</i> , 1991 (98)	Non diab	456	0,6 g/kg/j	1 g/kg/j	2 ans	créat 130-620 µmol/l Cl créat < 60 ml/min	48	K P F
D'Amico <i>et al.</i> , 1994 (99)	Non diab	128	0,6 g/kg/j	1 g/kg/j	2,3 ans	Cl créat 33 ml/min	54	K
MDRD study group 1994 (88)	Non diab	585	0,58-1,3 g/kg/j	apport usuel	2 ans	DFG 25-55 ml/min	52	K P F
		255	0,28 g/kg/j +suppl	0,58 g/kg/j	2 ans	DFG 13-24 ml/min	52	K P F
Malvy <i>et al.</i> , 1999 (100)	Non diab	50	0,3 g/kg/j + suppl	0,65 g/kg/j	> 3 mois	créat 300-900 µmol/l FG < 20 ml/min	55	F
Patients diabétiques								
Meloni <i>et al.</i> , 2002 (101)	DID + DNID	69	0,6 g/kg/j	apport usuel	1 an	DFG : 44 ml/min	54	
Hansen <i>et al.</i> , 2002 (102)	DID	82	0,6 g/kg/j	apport usuel	4 ans	DFG : 68 ml/min	41	

\* inclus dans les méta-analyses de K : Kasiske *et al.* (46) ; F : Fouque *et al.* (87) ; P : Pedrini *et al.* (83) ; <sup>S</sup> : âge médian ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; créat : créatininémie ; Cl créat : clairance de la créatinine.

### V.1.3. Recommandations publiées

Plusieurs groupes d'experts ont publié des recommandations sur les apports protidiques optimaux en cas d'insuffisance rénale (*tableau 20*).

Les différents groupes d'experts préconisent une restriction protidique chez les patients non diabétiques aux environs de 0,6 g/kg/j. Chez les patients diabétiques, les avis divergent.

**Tableau 20.** Synthèse des recommandations publiées concernant les régimes restreints en protéines au cours de l'IRC

Groupe de travail	Titre du travail	Méthodologie	Conclusions
Alfediam et Société française de Néphrologie, 1999 France (31)	La prise en charge des diabétiques urémiques	Analyse de la littérature Avis d'experts	Chez le diabétique urémique : un apport protidique normalisé puis restreint à 0,7-0,6 g/kg/j en cas de clairance à 30 ml/min.
Zarazaga <i>et al.</i> , 2001 Espagne (103)	<i>Nutritional support in chronic renal failure</i>	Analyse de la littérature Avis d'experts	<u>Niveau de preuve élevé</u> Insuffisants rénaux, non diabétiques : restriction protidique à 0,4-0,6 g/kg/j et apport de phosphore inférieur à 800 mg/j. Diabétique : restriction protidique n'est indiquée que dans les néphropathies diabétiques de type 1. <u>Niveau de preuve intermédiaire</u> Insuffisants rénaux, non diabétiques : restriction protidique avec supplémentation pour atteindre 0,6 g/kg/j. <u>Niveau de preuve bas</u> Insuffisants rénaux, non diabétiques : une restriction sévère à 0,28 g/kg/j avec supplémentation par cétoanalogues n'est pas recommandée. Si IRC sévère (FG<25 ml/min/1,75 m <sup>2</sup> ), il n'y a pas d'effet évident de la diététique.
NKF, 2000 États-Unis (104)	<i>K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure</i>	<i>Evidence-based Medicine</i>	Insuffisants rénaux (GFR < 25 ml/min) non dialysés : restriction protidique à 0,6 g/kg/j. Apport énergétique de 35 kcal/kg/j pour les patients < 60 ans et de 30-35 kcal/kg/j quand ≥ 60 ans. Si non compliance ou si l'apport énergétique impossible à maintenir : restriction protidique à 0,75 g/kg/j. Le statut nutritionnel protéino-énergétique doit être évalué par des mesures répétées de différents marqueurs : albuminémie, poids sec, évaluation globale subjective, production nitrogène, enquêtes diététiques, journaux.
Toigo <i>et al.</i> pour l'ESPEN, 2000 Europe (105,106)	<i>Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency</i>	Avis d'experts	Insuffisants rénaux avec GFR < 70 ml/min : régime restreint en protéines : 0,5-0,6 g/kg/j (poids idéal) dont 2/3 de protéines à haute valeur biologique, 600-700 mg de phosphore/j.

Alfediam : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques ; NKF : *National Kidney Foundation* ; ESPEN : *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*.

## V.2. Efficacité du régime restreint en protéines

### V.2.1. Chez les patients non diabétiques

Les résultats des trois méta-analyses ayant inclus des patients insuffisants rénaux, non diabétiques (46,83,87), sont résumés dans le *tableau 21* ci-dessous.

**Tableau 21.** Régime restreint en protéines dans la prévention de la progression de l'IRC chez les non-diabétiques : méta-analyses

Auteurs	Population	Nombre d'articles	Nombre de patients	Intervention	Témoin	Fonction rénale initiale : clairance moyenne	Critères de jugement	Nombre d'IRT ou décès	Résultats
Fouque <i>et al.</i> , 2000 (87)	Non diab > 15 ans	7	1 494	0,3-0,6 g/kg/j	0,6-libre	35 ml/min	IRT	242	RR IRT ou décès : 0,61 [0,46-0,83}
Pedrini <i>et al.</i> , 1996 (83)	Non diab	5	1 413	0,4-0,6 g/kg/j	?	36 ml/min	IRT DFG	202	RR IRT ou décès : 0,67 [0,50-0,89]
Kasiske <i>et al.</i> , 1998 (46)	Suivi > 6 mois <14 % diab	23 dont 13 R	1 919	0,68 +/- 0,11 g/kg/j	1,01 +/-0,32 g/kg/j	?	DFG	-	Gain sur la pente DFG 0,53 [0,8-0,98] ml/min/an

RR IRT: risque relatif d'insuffisance rénale terminale dans le groupe avec restriction protidique *versus* le groupe sans restriction protidique, R : randomisé ; DFG : débit de filtration glomérulaire, [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

Ces trois méta-analyses concluent à un effet bénéfique du régime hypoprotidique sur la progression de l'IRC.

Aucune des études incluses dans ces méta-analyses n'avait comme critère de jugement principal la mort rénale ; ce critère n'a pu être analysé qu'avec le regroupement d'études de faibles effectifs et de courte durée et la grande étude MDRD (88). Par ailleurs, dans ces études, la décision de mise en dialyse n'est pas prise en aveugle par rapport à l'intervention ce qui peut constituer un biais du fait de la diminution des symptômes « d'intoxication urémique » (le retard à la mise en route de la dialyse pouvant ne pas être lié à un ralentissement de la progression, mais à une meilleure tolérance vis-à-vis de la maladie).

La méta-analyse de Kasiske *et al.* (46) n'a pas différencié les patients selon leur statut diabétique, mais les études retenues incluaient au maximum 14 % de diabétiques. Le critère de jugement de cette étude est la différence dans la pente de dégradation de la fonction rénale. Le gain sur la pente du DFG est de 0,53 ml/min/an [0,08-0,98] avec une restriction protidique à 0,7 g/kg/j. Mais la majorité des études incluses dans cette méta-analyse a utilisé la créatininémie comme estimateur du DFG. Ceci représente un biais potentiel chez les patients sous régime restreint en protéines du fait de ses conséquences sur la masse musculaire.

Ces méta-analyses (46,83,87) concluent à un effet protecteur de la restriction protidique sur le risque de mort rénale avec un risque diminué de 30 à 40 % alors que la majorité des études incluses n'avait pas conclu à un effet protecteur. Il faut noter que ces méta-analyses sont fondées sur des études dans lesquelles le pourcentage de sortie d'étude est relativement élevé (2 à 38 %). De même, les apports protidiques réels sont supérieurs aux apports protidiques prescrits et les apports protidiques entre les groupes intervention et les groupes témoins sont très proches avec parfois chevauchement des frontières. Les groupes de patients étudiés et les prises en charge diététiques sont très hétérogènes d'une étude à l'autre sans que l'on puisse cependant mettre en évidence une hétérogénéité statistique significative des effets du traitement. De plus, étant donné que ces méta-analyses ne portent pas sur des données individuelles, les autres facteurs modifiés par le régime, comme les apports phosphorés ou les apports sodés qui pourraient avoir un effet propre sur le critère de jugement, n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse. Ces méta-analyses soulèvent par ailleurs l'hypothèse de biais de publication possible.

L'extrapolation des résultats de ces études relativement anciennes doit se faire avec précaution. Il convient de tenir compte de l'état nutritionnel des patients actuels qui sont en moyenne plus âgés et plus fréquemment diabétiques que les patients pris en charge il y a 10 ans, lorsqu'ils arrivent au stade de l'insuffisance rénale terminale.

L'étude randomisée MDRD (88,90) a inclus 840 patients avec différentes néphropathies. Dans le sous-groupe avec un DFG entre 25 et 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 585 patients ont suivi une restriction protidique de 0,58 à 1,3 g/kg/j. Dans ce sous-groupe, le gain en ralentissement avec une restriction protidique est non significatif (1,2 ml/min à trois ans [- 1,1 ; 3,6]). Dans le sous-groupe avec un DFG entre 13 et 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 255 patients ont suivi une restriction protidique de 0,28 à 0,58 g/kg/j. Dans ce sous-groupe également, le gain en ralentissement dans le groupe avec restriction sévère est non significatif (de 0,8 ml/min à trois ans [- 0,1 ; 1,8]). Il faut noter qu'un suivi de trois ans était insuffisant pour démontrer un effet bénéfique de la restriction protidique car la dégradation de la fonction rénale dans le groupe témoin était trop lente (90). Une analyse

secondaire des résultats a cependant montré que la pente de dégradation de la fonction rénale est inversement corrélée avec l'apport protidique : une pente ajustée de 1,15 ml/min/an [0,27-2,03] pour chaque apport à 0,2 g/kg/j en moins. De même, le risque de mort rénale est inversement corrélé avec l'apport protidique : RR ajusté 0,51 [0,34-0,76] pour chaque apport à 0,2 g/kg/j en moins. À noter que, dans cette étude, 27 à 54 % des patients, selon les groupes, ont reçu à un moment quelconque des IEC. Il n'est pas possible, au vu des données publiées, de faire la part entre l'effet propre du régime restreint en protéines et l'effet associé des IEC.

**Au total, les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon tranchée sur l'effet bénéfique du régime restreint en protéines chez les patients non diabétiques.**

### V.2.2. Chez les patients diabétiques

Aucune méta-analyse de bonne qualité méthodologique n'a analysé l'effet du régime restreint en protéines sur la progression des néphropathies diabétiques.

Un essai randomisée (101) a étudié l'effet de la restriction protidique chez 69 patients diabétiques de types 1 et 2. Cette étude n'a pas montré d'effet bénéfique de la restriction protidique à 0,6 g/kg/j sur la fonction rénale à 1 an (DFG = - 6,15 +/- 1,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe restreint *versus* - 6,26 +/- 1,84 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe témoin). En revanche, dans cette étude, la restriction protidique s'est accompagnée d'une baisse de la préalbumine et de l'albumine malgré un suivi diététique, faisant craindre un risque de malnutrition. L'absence d'effet de la restriction protidique dans cette étude peut éventuellement s'expliquer par un recul insuffisant et le fait que les deux groupes étaient déjà traités par IEC afin de contrôler la pression artérielle.

Un autre essai randomisée (102) a étudié l'effet de la restriction protidique chez 82 patients diabétiques de type 1. Cette étude a montré un effet bénéfique de la restriction protidique prescrite à 0,6 g/kg/j sur le risque de mort rénale à 4 ans (10 % dans le groupe restreint *versus* 27 % dans le groupe témoin, RR ajusté sur la présence d'une maladie cardiovasculaire : 0,23 [0,07-0,72]). En revanche, le déclin de la fonction rénale (estimé par la clairance de l'EDTA) était identique entre les deux groupes (3,9 ml/min/an [2,7-5,2] dans le groupe témoin *versus* 3,8 ml/min/an [2,8-4,8]). La consommation protidique de chacun des deux groupes (estimée sur l'excrétion urinaire d'urée) était en fait de 1,02 g/kg/j (0,95-1,10) et 0,89 (0,83-0,95). Dans les deux groupes, 85 à 89 % des patients prenaient des IEC.

**Au total, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du régime restreint en protéines sur la progression de l'insuffisance rénale des patients diabétiques.**

## V.3. Bénéfice attendu du régime restreint en protéines

### V.3.1. Qualité de vie, compliance

La plupart des études cliniques montrent un écart entre l'apport protidique prescrit et l'apport protidique estimé par l'excrétion d'urée (88,95,96,98) faisant douter de l'acceptabilité d'un régime restreint en protéines. La compliance à des régimes très restrictifs semble très faible et laisse douter de la possibilité de suivre un tel régime en dehors du cadre d'une étude thérapeutique.

De plus, certains auteurs s'interrogent sur l'avantage en termes de qualité de vie des patients chez qui un régime restreint en protéines est prescrit pendant 4 à 5 ans pour un gain de 6 à 11 mois sans dialyse (107). Cependant, une analyse complémentaire à partir des patients ayant été inclus dans l'étude du MDRD n'a pas montré de relation significative entre les résultats des enquêtes de qualité de vie et l'apport protidique (89).

### V.3.2. Risque de malnutrition

L'apport protidique et énergétique spontané baisse progressivement avec la dégradation de la fonction rénale (92,108). L'étude MDRD a montré que les patients en restriction protidique avaient des apports énergétiques réels inférieurs aux apports énergétiques prescrits (91). Par ailleurs, un apport inférieur à 0,6 g/kg/j de protéines ne permet plus un bilan azoté équilibré (109).

Dans l'ensemble des essais cliniques, la restriction protidique ne s'est pas accompagnée de signe de dénutrition, dans la mesure où l'apport calorique est préservé (91,95,110). Ces résultats visibles chez les patients encadrés dans un essai thérapeutique ne sont pas forcément généralisables à l'ensemble des patients insuffisants rénaux. L'OMS préconise un apport protidique quotidien d'au moins 0,8 g/kg/j dans la population générale (111).

Mais, l'excès en apport protidique étant un facteur de progression (12), le groupe de travail ne recommande pas d'augmenter les apports protidiques au-delà de 1 g/kg/j.

### V.3.3. Bénéfices secondaires

Le but initial d'un régime restreint en protéines était de diminuer les symptômes « d'intoxication urémique » (112). Par ailleurs, les régimes hypoprotidiques sont moins riches en phosphore ce qui participe à la prévention de l'hyperparathyroïdie et limite le risque d'acidose (113).

Le contrôle de l'apport protidique pourrait également avoir un effet bénéfique dans la lutte contre l'insulinorésistance chez les diabétiques de type 2.

**Au total, le groupe de travail ne recommande pas la prescription d'un régime sévère (< 0,8 g/kg/j) du fait de sa mauvaise acceptabilité en pratique courante et du risque de malnutrition en l'absence d'un encadrement diététique approprié. Le groupe de travail préconise en revanche des apports protidiques de 0,8 g/kg/j chez les patients avec une IRC modérée (30 ml/min < DFG < 60 ml/min), dans le cadre d'un suivi diététique, leur permettant ainsi de profiter des bénéfices secondaires d'un tel régime.**

## V.4. Modalités de surveillance

La *National Kidney Foundation* (104) recommande une surveillance répétée de l'état nutritionnel incluant au moins un résultat dans chacun des paramètres : 1) albuminémie tous les 1 à 3 mois, 2) poids sec ou pourcentage du poids standard ou une appréciation subjective globale tous les 1 à 3 mois, 3) excrétion urinaire de l'urée (nPNA) ou journal diététique ou enquêtes diététiques tous les 3 à 4 mois. Cette surveillance sera plus rapprochée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 15 ml/min), de pathologie associée, de mauvaise nutrition, de détérioration des marqueurs nutritionnels ou en cas de dénutrition.

En pratique l'apport protidique peut être estimé par le dosage de l'urée urinaire :  
apport protidique journalier = urée urinaire (mmol/l)/5,5.

La généralisation d'un encadrement diététique à l'ensemble des patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite d'être mise en regard avec la disponibilité de professionnels formés dans ce champ et en particulier des diététiciens.

Par ailleurs, le régime restreint en protéines ne doit pas faire oublier les autres composants de la diététique qui doivent également faire l'objet d'un conseil diététique (114). Cela nécessite de prendre en compte la place importante des diététiciens dans la prise en charge globale des insuffisants rénaux.

**Au total, une bonne prise en charge des patients insuffisants rénaux, notamment en cas de prescription d'un régime restreint en protéines, requiert un encadrement diététique personnalisé.**

## VI. TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES

Une méta-analyse ayant inclus 12 études pour un total de 384 patients âgés de 36 à 65 ans a montré un effet bénéfique du traitement hypolipémiant sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale (115). L'effet moyen du traitement est un gain de 0,156 ml/min/mois [0,03-0,27], soit 1,9 ml/min/an. Cette analyse n'a pas mis en évidence de lien entre l'effet du traitement et l'âge, le sexe, la néphropathie initiale, la classe thérapeutique utilisée, l'effet du traitement sur le cholestérol ou la protéinurie ou la méthode de mesure de la filtration glomérulaire. Seule la durée du traitement est significativement liée avec l'effet. Cette méta-analyse n'a pas analysé l'effet d'un hypolipémiant sur le risque d'insuffisance rénale terminale.

Cette méta-analyse a regroupé six études n'ayant inclus que des patients diabétiques, cinq études avec une majorité de patients porteurs d'une glomérulonéphrite et une étude sans indication sur la néphropathie initiale. Seules onze études ont utilisé une randomisation pour répartir les patients entre les interventions. Quatre études n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement, deux études ont montré un effet défavorable et six études ont montré une tendance d'un effet bénéfique du traitement dont une seule était significative. Il faut noter que les études incluses dans cette méta-analyse sont de faibles effectifs.

**En conclusion, au vu des données de la littérature disponibles, il n'est pas possible de conclure formellement à un effet néphroprotecteur du traitement des dyslipidémies. Les statines sont toutefois justifiées chez les patients avec IRC dans le cadre de la prévention du risque cardio-vasculaire (116).**

## VII. TRAITEMENT DE L'ANÉMIE

L'impact de la correction de l'anémie sur la progression de l'insuffisance rénale est toujours en discussion (117,118).

Une méta-analyse (119) ayant inclus 12 études pour un total de 232 patients a comparé l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) *versus* placebo ou aucun traitement chez les patients au stade pré-dialytique. Il faut noter qu'aucune des études incluses dans cette méta-analyse n'a rempli l'ensemble des critères de qualité méthodologique suivants : randomisation, double aveugle, analyse des sorties et des perdus de vue, analyse en intention de traiter.

Ces études portent sur de petits effectifs avec de faibles durées de suivi (8 à 10 semaines pour 9 études sur 12). Les sorties d'études ne sont pas analysées. De même, ne sont pas pris en compte les facteurs de confusion tels que l'utilisation parallèle d'IEC, la diététique, le contrôle de la pression artérielle et de l'hyperlipidémie.

Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes de progression de l'IR malgré un effet bénéfique sur le taux d'hémoglobine (différence de 2,3 g/dl ; IC 95 % : 1,37-3,23). Trente-cinq patients sur 114 dans le groupe EPO *versus* 40 sur 93 dans le groupe placebo ont été pris en charge en dialyse (OR = 0,59 ; IC 95 % : 0,33-1,05). À noter également, une tendance à l'utilisation plus fréquente d'antihypertenseurs avec l'EPO (OR = 1,84 ; IC 95 % : 1,02-3,32).

**En conclusion, en l'absence d'études prospectives convaincantes, l'effet du traitement correcteur de l'anémie par l'érythropoïétine sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale n'est pas connu. Ce traitement est toutefois justifié pour améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients (120).**

## VIII. TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

La perte de poids permet une diminution de la protéinurie dans les néphropathies secondaires à l'obésité. Mais il est important de noter que la perte de poids permet également de diminuer la protéinurie dans des néphropathies non liées à l'obésité. Dans une étude randomisée (121), 30 patients avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen à 33, une protéinurie moyenne à 3 g/24 heures et une clairance moyenne de la créatinine à 66 ml/min, ont été randomisés soit dans un groupe avec un régime hypocalorique normoprotidique soit dans un groupe témoin. Les patients dans le groupe avec régime ont vu, au bout de 5 mois, réduire leur IMC (31,6 *versus* 35 dans le groupe témoin), leur protéinurie (1,9 g/24 heures *versus* 3,5 g/24 heures) et une amélioration du profil lipidique. Ces résultats sont également observés dans le sous-groupe des patients diabétiques de type 2. La fonction rénale est restée stable dans le groupe avec régime, s'est aggravée dans le groupe témoin, mais la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (67 ml/min *versus* 56 dans le groupe témoin). Ainsi, une perte moyenne de poids de 4 % permet une réduction moyenne de 30 % de la protéinurie. La perte de poids est le seul facteur significativement corrélé à la baisse de la protéinurie : OR à 1,73 [1,16-2,55], indépendamment de la clairance de la créatinine et du contrôle de la pression artérielle. Il faut noter que l'effet du régime hypocalorique était perceptible dès la fin du premier mois.

**En conclusion, malgré l'absence d'études sur de grands effectifs, le groupe de travail considère que le traitement de l'obésité est justifié chez les insuffisants rénaux, d'autant que l'obésité participe à l'aggravation du risque cardio-vasculaire.**

## IX. SEVRAGE TABAGIQUE

Une étude (122), sur 45 patients fumeurs appariés avec 45 non-fumeurs, porteurs d'une IRC modérée et chez qui le sevrage tabagique a été vivement conseillé, a pu montrer que, dans le groupe de patients ayant arrêté de fumer (16 patients), la progression de l'insuffisance rénale a pu être ralentie jusqu'au niveau des patients non fumeurs,  $p < 0,05$  (tableau 22).

**Tableau 22.** Évolution de la clairance de la créatinine chez les fumeurs, ex-fumeurs et non-fumeurs, d'après Schiffel *et al.*, 2002 (122)

	Fumeurs	Ex-fumeurs dans l'année précédant l'arrêt	Ex-fumeurs dans l'année suivant l'arrêt	Non-fumeurs
Évolution de la clairance de la créatinine	- 1,2 +/- 0,2 ml/min/mois	- 1,2 +/- 0,2 ml/min/mois	- 0,7 +/- 0,1 ml/min/mois	- 0,6 +/- 0,2 ml/min/mois

L'arrêt du tabagisme a été conseillé à l'ensemble des fumeurs, mais il n'est pas exclu que les patients ayant arrêté n'avaient pas les mêmes facteurs de risque que les patients qui ont continué à fumer.

**En conclusion, malgré l'absence d'études sur de grands effectifs, le groupe de travail considère que le sevrage tabagique pourrait être un moyen complémentaire pour ralentir l'évolution d'une insuffisance rénale. Le sevrage tabagique semble d'autant plus justifié chez les insuffisants rénaux que le tabac participe à l'aggravation du risque cardio-vasculaire.**

## X. AUTRES INTERVENTIONS

Une étude randomisée multicentrique (123) a testé les effets bénéfiques de l'ibopamine (médicament proche de la dopamine par voie orale) chez 189 insuffisants rénaux, avec régime restreint en protéines à 0,8 g/kg/j, pendant 2 ans. Le groupe témoin a 3,3 fois plus de risque de dégradation de la fonction rénale à 2 ans (variation de la clairance de la créatinine : - 0,10 ml/min/mois [- 0,27 ; 0,06] *versus* - 0,23 [- 0,4 ; -0,05]).

Les récents progrès dans la compréhension des mécanismes cellulaires et biochimiques impliqués dans la fibrose sont des voies thérapeutiques potentielles pour le futur (124) : inhibition de l'activation des fibroblastes, inhibition de la synthèse de la matrice extracellulaire, inhibition de la synthèse de collagène ou stimulation de la dégradation de la matrice. Chez les patients diabétiques, de nombreuses cibles thérapeutiques ont été envisagées pour l'avenir (125) : inhibition de la production des AGE, de la PKC, de la cyclooxygénase 2, antagonistes des récepteurs de la GH, traitements antioxydants, glycosaminoglycanes, thiazolidinediones ou blocage des récepteurs de la vasopressine.

**En conclusion, de nombreuses voies thérapeutiques sont en cours d'exploration et pourraient à terme modifier de façon importante le pronostic de l'insuffisance rénale.**

## XI. EFFETS SYNERGIQUES ENTRE TRAITEMENTS

Une étude ayant inclus 28 patients (126) a montré un effet bénéfique des IEC sur la progression de la fonction rénale chez des patients déjà soumis à un régime restreint en protéines, indépendamment de son effet sur la pression artérielle : baisse du DFG - 19,9 ml/min sous IEC *versus* - 31,2 ml/min dans le groupe témoin.

Une étude randomisée, portant sur 56 patients (127) bénéficiant déjà d'un traitement par un antihypertenseur du système rénine-angiotensine, d'un régime restreint en protéines à 0,8 g/kg/j, hyposodé à 2 g/j et pauvre en cholestérol et en acides gras saturés, a montré que

l'adjonction d'une statine permet encore de diminuer la protéinurie ( $p < 0,01$ ) et de ralentir l'évolution de la fonction rénale ( $p < 0,05$ ).

Une étude randomisée (128) a comparé trois groupes de patients : un groupe suivait un régime restreint en protéines à 0,6 g/kg/j, un autre recevait en plus de l'érythropoïétine et le troisième groupe se voyait ajouter une supplémentation par Ketosteril®. Dans les trois groupes, à 3 ans, la fonction rénale s'est dégradée ; cette régression était moins marquée dans le groupe avec érythropoïétine et supplémentation : - 3,2 ml/min de clairance de l'inuline *versus* - 7,2 ml/min et - 9,4 ml/min dans les groupes avec et sans érythropoïétine respectivement.

**En conclusion, les données de la littérature explorant l'effet synergique des approches thérapeutiques sont rares et devraient être développées.**

## **XII. PERSPECTIVES**

Le présent document aborde les moyens thérapeutiques de prévention de la dégradation de l'insuffisance rénale chronique modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min). Un traitement préventif plus précoce peut se justifier en parallèle au traitement étiologique de la néphropathie. Chez les diabétiques, l'utilisation d'un IEC permet de diminuer le risque de passage du stade microalbuminurie (30 à 300 mg/j) vers la protéinurie avérée ( $> 300$  mg/j). Chez les non-diabétiques, l'utilisation d'un antagoniste du système rénine-angiotensine comme traitement préventif plus en amont, avant le stade de l'insuffisance rénale, mériterait de faire l'objet d'études avec de grands effectifs.

Une démarche préventive ne peut se concevoir qu'avec la participation active des patients, notamment dans le cadre des prescriptions diététiques. Cette participation nécessite un temps d'éducation des patients. L'élaboration de fiches d'information pour les patients insuffisants rénaux pourrait s'inscrire dans ce cadre.

Certaines mesures thérapeutiques étudiées dans le présent document ont également une action sur la prévention du risque cardio-vasculaire, qui est largement aggravé par l'insuffisance rénale. Ces complications cardio-vasculaires et les autres complications de l'insuffisance rénale chronique pourraient faire l'objet de prochaines recommandations.

Malgré les bénéfices que l'on peut attendre des traitements préventifs décrits dans le présent travail, un nombre important de patients va progresser vers le stade de l'insuffisance rénale terminale. La préparation du futur traitement de suppléance, temps important dans la prise en charge de l'insuffisant rénal, n'a pas été abordée dans ce travail. Cette préparation comporte, entre autres, l'information du patient sur les différentes modalités de suppléance, la préparation de la voie d'abord pour l'épuration extrarénale et la vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Le groupe de travail recommande la mise en place d'études cliniques explorant l'effet synergique des approches thérapeutiques.

De nombreuses voies thérapeutiques sont en cours d'exploration et pourraient à terme modifier de façon importante le pronostic de l'insuffisance rénale et la prise en charge de ces patients. De ce fait, ces recommandations mériteraient d'être mises à jour régulièrement afin de refléter les dernières avancées de la science.

## ANNEXE I.

**Tableau 23.** Essais cliniques avec traitement antihypertenseur de l'axe rénine-angiotensine : comparaison à placebo ou traitement conventionnel

Étude	Population	Nombre patients	Traitement	Contrôle	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [µmol/l])	Âge moyen	Commentaires <sup>°</sup>
<b>Patients non diabétiques</b>								
Maschio <i>et al.</i> , 1996 Étude AIPRI (43)	non diab	583	Bénazépril	Placebo*	3 ans	186	51	K J G
<i>GISEN Goup</i> , 1997 Étude REIN (38)	non diab prot ≥ 3g/j	166	Ramipril	Placebo*	2,2 ans	194	49	K J
Ruggenti <i>et al.</i> , 1999 Étude REIN (37)	non diab prot 1-3 g/j	186	Ramipril	Placebo*	2,6 ans	194	49,5	K J
Toto <i>et al.</i> , 1995 (39)	NAS	122	Énalapril	Placebo*	3,3 ans	230	52	J G
Ihle <i>et al.</i> , 1996 (129)	non diab	67	Énalapril	Placebo*	2 ans	371	44	K J G
Brenner <sup>§</sup> , 1993	non diab	106	Énalapril	Placebo*	3 ans	239	47	J G
Kamper <i>et al.</i> , 1992 (130)	non diab	55	Énalapril	Conventionnel	2 ans	442	48,5	J G
Cinotti et Zucchelli, 2001 (131)	non diab prot ≤ 1g/j	131	Lisinopril	Conventionnel	1,8 an	205	50	
<b>Patients diabétiques</b>								
Lewis <i>et al.</i> , 1993 (45)	diab 1	409	Captopril	Placebo*	2,7 ans	<220	35	K
Brenner <i>et al.</i> , 2001 Étude RENAAL (49)	diab 2 HTA	1 513	Losartan	Placebo*	3,4 ans	168	60	
Lewis <i>et al.</i> , 2001 Étude IDNT (48)	diab 2 HTA	1 715	Irbésartan ou amlodipine	Placebo*	2,6 ans	148	59	

<sup>§</sup> données d'une communication personnelle de B.M. Brenner citée par par Giatras *et al.* (21) et par Jafar *et al.* (20) ; <sup>°</sup> Inclus dans la méta-analyse de : K : Kshirsagar *et al.* (28) ; J : Jafar *et al.* (20) ; G : Giatras *et al.* (21) ; NAS : néphroangiosclérose ; Placebo\* : patients randomisés dans un groupe avec placebo mais n'excluant pas la possibilité d'un traitement conventionnel antihypertenseurs (bêtabloquant, calcium-bloquants et/ou diurétiques).

**Tableau 24.** Essais cliniques avec traitement antihypertenseur de l'axe rénine-angiotensine : comparaison à une autre classe

Étude	Population	Nombre patients	Traitement	Contrôle	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [ $\mu\text{mol/l}$ ])	Âge moyen	Commentaires <sup>o</sup>
<b>Patients non diabétiques</b>								
Agodoa <i>et al.</i> , 2001 Étude AASK (65)	NAS noirs	1 094	Ramipril	Amlodipine ou métoprolol	3 ans	179	54	
Marin <i>et al.</i> , 2001 Étude ESPIRAL (66)	non diab	241	Fosinopril	Nifédipine	3 ans	248	54	
Zucchelli <i>et al.</i> , 1992 (67)	non diab	121	Captopril	Nifédipine	3 ans	265	55	J G
van Essen <i>et al.</i> , 1997 (77)	non diab	103	Énalapril	Aténolol	4 ans	159	51	J G
Hannedouche <i>et al.</i> , 1994 (76)	non diab	99	Énalapril	Bêtabloquant	3 ans	265	51	J G
Dyadyk <i>et al.</i> , 1997 (56)	HVG	72	Énalapril	Captopril	1 an	480	43,5	
<b>Patients diabétiques</b>								
Fogari <i>et al.</i> , 1999 (70)	diab 2 HTA hommes	51	Ramipril	Nitrendipine	2 ans	177	56	
Bakris <i>et al.</i> , 1996 (71)	diab 2 HTA	52	Lisinopril	Vérapamil ou diltiazem ou bêtabloquant	5 ans	150	64	

<sup>o</sup> Inclus dans la méta-analyse de : K : Kshirsagar *et al.* (28) ; J : Jafar *et al.* (20) ; G : Giatras *et al.* (21) ; NAS : néphroangiosclérose ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

**Tableau 25.** Essais cliniques avec traitement antihypertenseur de l'axe rénine-angiotensine : association de plusieurs antihypertenseurs de l'axe rénine-angiotensine

Auteurs	Population	Nombre patients	Traitement	Contrôle	Durée du suivi	Fonction rénale initiale (créat [ $\mu\text{mol/l}$ ])	Âge Moyen
Nakao <i>et al.</i> , 2003 Étude Cooperate (57)	non diab	263	Trandolapril + losartan	Losartan ou trandolapril	2,9 ans	267	?
Herlitz <i>et al.</i> , 2001 Étude NEPHROS (68)	non diab	158	Ramipril + felodipine	Ramipril ou féلودipine	1,8 an	152	52
Petersen <i>et al.</i> , 2001 (69)	non diab	60	Spirapril + isradipine	Isradipine ou spirapril	1,8 an	268	57
Silan <i>et al.</i> , 2003 (132)	Non diab	154	Ramipril + felodipine	Ramipril ou féلودipine	2 ans	?	?

---

## ANNEXE II. GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS

---

### Glossaire

- ✓ Interaction : il y a interaction entre deux facteurs si la relation entre le facteur A et la maladie n'est pas la même selon le niveau du facteur B.
- ✓ Nombre de sujets à traiter (NST) : correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement. Il est égal à l'inverse de la différence des risques absolus.
- ✓ Prévention primaire : consiste à lutter contre des risques avant l'apparition de tout problème, risques en termes de conduite individuelle à risque, d'environnement ou encore de risque sociétal.
- ✓ Prévention secondaire : cherche à révéler une atteinte pour prévenir une maladie ou un désordre psychologique ou social.
- ✓ Prévention tertiaire : vise à prévenir les rechutes ou les complications. Il s'agit d'une réadaptation médicale, psychologique ou sociale.
- ✓ Risque relatif (RR) : le risque relatif est le rapport entre le risque de maladie chez les sujets exposés au facteur de risque et le risque de maladie chez les sujets non exposés.
- ✓ Traitement spécifique : traitement correspondant à une pathologie particulière.
- ✓ Traitement non spécifique : traitement commun à de nombreuses pathologies.

### Abréviations

- ✓ ARA2 antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
- ✓ BB bêtabloquant
- ✓ CaB calcium-bloquant ou inhibiteurs des canaux calciques
- ✓ DFG débit de filtration glomérulaire
- ✓ FG filtration glomérulaire
- ✓ IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- ✓ IRC insuffisance rénale chronique
- ✓ IRT insuffisance rénale terminale
- ✓ OD *odds ratio*
- ✓ RR risque relatif

## RÉFÉRENCES

---

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Paris : Anaes ; 2002.
2. Maladies de l'appareil génito-urinaire. Insuffisance rénale chronique. In : Direction Générale de la Santé, Abenhaim L, Le Gales C, éd. Élaboration de la loi relative à la politique de santé publique. Rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs (analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants et les stratégies de santé publique). Paris : ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées ; 2003. p. 427-31
3. Caisse nationale de l'assurance maladie. La première étude sur les insuffisants rénaux chroniques terminaux en France : combien sont-ils et qui sont-ils ? 2004 [http://www.ameli.fr/pdf/1182\\_pdf](http://www.ameli.fr/pdf/1182_pdf) [consulté le 24 août 2004].
4. Analyse des résultats de la greffe rénale. In : Établissement français des greffes, éd. Rapport d'activité de l'année 2002. Paris : EFG ; 2003. p. 239-47.
5. Ministère du Travail et des Affaires Sociales, Haut Comité de la Santé Publique. Avis sur la prévention de l'insuffisance rénale chronique et son diagnostic précoce. Paris : Haut Comité de la Santé Publique ; 1997.
6. Ébauche d'analyse de l'impact économique des résultats du contrat. In : Établissement français des greffes, éd. Rapport d'activité de l'année 2002. Paris : EFG ; 2003. p. 22.
7. Direction Générale de la Santé, Abenhaim L, Le Gales C. Élaboration de la loi relative à la politique de santé publique. Rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs (analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants et les stratégies de santé publique). Paris : ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées ; 2003.
8. Terzi F, Burtin M, Friedlander G. Early molecular mechanisms in the progression of renal failure : role of growth factors and protooncogenes. *Kidney Int* 1998 ; 53 (Suppl 65) : S68-73.
9. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998 ; 339 (20) : 1448-56.
10. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease : the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998 ; 53 (Suppl 65) : S74-8.
11. Terzi F, Burtin M, Martino C, Friedlander G. Progression de l'insuffisance rénale : vers l'identification de gènes candidats. In : Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker 2003. Paris : Flammarion Médecine Science ; 2003. p. 63-78.
12. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 64 (1) : 370-8.
13. Levey AS. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (19) : 1505-11.
14. Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function : evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 ; 55 (Suppl 70) : S17-25.
15. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS, Rovin BH. Renoprotection : One or many therapies ? *Kidney Int* 2001 ; 59 (4) : 1211-26.
16. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenenti P *et al.* The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men : a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 (10) : 2047-53.
17. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease :

a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 (2) : 319-29.

18. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003 ; 10 (1) : 3-14.

19. Ortiz MA, De Prado A, Doñate T, Gallart L, Claramunt H, Hernández M *et al.* Angiotensin-converting enzyme polymorphism gene and evolution of nephropathy to end-stage renal disease. *Nephrology* 2003 ; 8 (4) : 171-6.

20. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 (2) : 73-87.

21. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease : a meta-analysis of randomized trials. For the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 (5) : 337-45.

22. Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester : John Wiley & Sons ; 2004.

23. Weidmann P, Schneider M, Böhlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy : an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 (Suppl 9) : 39-45.

24. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes : a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 (2) : 129-38.

25. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors ? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 (5) : 370-9.

26. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents : a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 (11) : 1963-74.

27. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 (10) : 1073-80.

28. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease : a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 (4) : 695-707.

29. Böhlen L, de Courten, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 (9 Pt 2) : 84S-92S.

30. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Bauduceau B, Chatellier G, Cordonnier D, Marre M, Mimran A *et al.* Hypertension artérielle et diabète. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diab Metab* 1996 ; 22 (1) : 64-76.

31. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Société de néphrologie. La prise en charge des diabétiques urémiques. Règles de bonnes pratiques cliniques. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de néphrologie. *Diab Metab* 1999 ; 25 (Suppl 5) : 31-5.

32. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. Paris : Anaes ; 2000.

33. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on prevention detection evaluation, and treatment of high blood pressure. Bethesda : NIH ; 2003.

34. New Zealand Nephrologists Consensus Group, Simpson IJ, Bailey RR, Robson RA, Price M, Collins JF *et al.* Management guidelines for progressive chronic renal failure. *N Z Med J* 1997 ; 110 : 421-3.
35. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 (5 Suppl 1) : S1-290.
36. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 ; 21 (6) : 1011-53.
37. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M *et al.* Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 (9176) : 359-64.
38. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; 349 (9069) : 1857-63.
39. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995 ; 48 (3) : 851-9.
40. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors : a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 (6) : 1578-83.
41. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 (3) : 427-32.
42. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia, Ruggenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R *et al.* Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients : differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 (1) : 88-96.
43. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 ; 334 (15) : 939-45.
44. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia, Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies : outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 (6) : 1155-65.
45. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 (20) : 1456-62.
46. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 (6) : 954-61.
47. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JFE, Passa P, Ménard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin : randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004 ; 328 (7438) : 495-9.
48. 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 (12) : 851-60.
49. 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 (12) : 861-9.
50. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S *et al.* Proteinuria, a target for

renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 ; 65 (6) : 2309-20.

51. Lehnert H, Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Regression of microalbuminuria in type 2 diabetics after switch to irbesartan treatment. An observational study in 38 016 patients in primary care. *Clin Drug Invest* 2004 ; 24 (4) : 217-25.

52. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors ? *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 (6) : 1360-4.

53. van Hout BA, Simeon GP, McDonnell J, Mann JF. Economic evaluation of benazepril in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1997 ; 52 (Suppl 63) : S159-62.

54. Clark WF, Churchill DN, Forwell L, Macdonald G, Foster S. To pay or not to pay ? A decision and cost-utility analysis of angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy for diabetic nephropathy. *Can Med Assoc J* 2000 ; 162 (2) : 195-8.

55. Rodby RA, Firth LM, Lewis EJ. An economic analysis of captopril in the treatment of diabetic nephropathy. *Diab Care* 1996 ; 19 (10) : 1051-61.

56. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NF, Schukina EV, Taradin GG. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 (5) : 945-51.

57. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (Cooperate) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 (9352) : 117-24.

58. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern ? *Arch Intern Med* 2000 ; 160 (5) : 685-93.

59. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE *et al.* Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 (4) : 244-52.

60. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection : how low should you go and with which therapy ? *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 (1) : 1-22.

61. Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 (Suppl 82) : S42-6.

62. Boero R, Pignataro A, Quarello F. Salt intake and kidney disease. *J Nephrol* 2002 ; 15 (3) : 225-9.

63. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002 ; 61 (Suppl 80) : S18-22.

64. Zoccali C, Testa A, Spoto B. Polymorphisms in the genes of the renin system and progression of renal disease : a critical review. *Adv Nephrol Necker Hospital* 2001 ; 31 : 105-17.

65. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP *et al.* Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 (21) : 2719-28.

66. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 1871-6.

67. Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C *et al.* Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 ; 42 (2) : 452-8.

68. Herlitz H, Harris K, Risler T, Boner G, Bernheim J, Chanard J *et al.* The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease : the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 (11) : 2158-65.

69. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Moller ML, Ladefoged SD, Mehlsen J *et al.* A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 (5) : 375-83.
70. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Lazzari P, Preti P *et al.* Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999 ; 13 (1) : 47-53.
71. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers *versus* other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996 ; 50 (5) : 1641-50.
72. Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension : one year analysis. *BMJ* 1992 ; 305 (6860) : 981-5.
73. 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. *Diab Care* 2000 ; 23 (Suppl 2) : B54-64.
74. Demarie BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 (12) : 987-8.
75. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diab Care* 2000 ; 23 (12) : 1725-30.
76. Hannedouche T, Landais P, Goldfard B, El Esper N, Fournier A, Godin M *et al.* Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994;309(6958):833-7.
77. van Essen GG, Apperloo AJ, Rensma PL, Stegeman CA, Sluiter WJ, de Zeeuw D *et al.* Are angiotensin converting enzyme inhibitors superior to beta blockers in retarding progressive renal function decline ? *Kidney Int* 1997 ; 52 (Suppl 63) : S58-62.
78. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans : importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992 ; 41 (4) : 912-9.
79. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease : a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002 ; 20 (4) : 729-37.
80. Epstein M. Evolving therapeutic strategies for retarding progression of diabetic nephropathy : an update for 2002. *Acta Diabetol* 2002 ; 39 (Suppl 2) : S41-5.
81. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998 ; 54 (4) : 1283-9.
82. Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003 ; 4 (1) : 43-7.
83. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 (7) : 627-32.
84. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester : John Wiley & Sons ; 2004.
85. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults (Cochrane review). In : *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester : John Wiley & Sons ; 2004.
86. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in

- chronic renal insufficiency : meta-analysis. *BMJ* 1992 ; 304 (6821) : 216-20.
87. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel J-P. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 (12) : 1986-92.
88. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 ; 330 (13) : 877-84.
89. Rocco M, V, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 (6) : 888-96.
90. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW *et al.* Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease : what have all of the results of the MDRD study shown ? *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 (11) : 2426-39.
91. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1989 ; 36 (Suppl 27) : S184-94.
92. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ *et al.* Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate : results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000 ; 57 (4) : 1688-703.
93. Jungers P, Chauveau P, Ployard F, Lebkiri B, Ciancioni C, Man NK. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int* 1987 ; 32 (Suppl 22) : S67-71.
94. Bergström J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Stockholm clinical study on progression of chronic renal failure. An interim report. *Kidney Int* 1989 ; 36 (Suppl 27) : S110-4.
95. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989 ; 321 (26) : 1773-7.
96. Rosman JB, Langer K, Brandl M, Piers-Becht TPM, van der Hem GK, ter Wee PM *et al.* Protein-restricted diets in chronic renal failure : a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989 ; 36 (Suppl 27) : S96-102.
97. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure : a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med* 1991 ; 81 (294) : 837-55.
98. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991 ; 337 (8753) : 1299-304.
99. D'Amico G, Gentile MG, Fellin G, Manna G, Cofano F. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure : a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 (11) : 1590-4.
100. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18 (5) : 481-6.
101. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M *et al.* Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy : benefits or risks ? *J Renal Nutr* 2002 ; 12 (2) : 96-101.
102. 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 (1) : 220-8.
103. Zarazaga A, Garcia-de-Lorenzo L, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P, López-Martínez J, Lorenzo V *et al.* Nutritional support in chronic renal failure : systematic review. *Clin Nutr* 2001 ; 20 (4) : 291-9.

104. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 (6 Suppl 2) : S1-140.
105. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B *et al.* Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clin Nutr* 2000 ; 19 (3) : 197-207.
106. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B *et al.* Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 2 of 2). *Clin Nutr* 2000 ; 19 (4) : 281-91.
107. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure : low-protein diets or timely initiation of dialysis ? *Kidney Int* 2000 ; 58 (4) : 1381-8.
108. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 (5) : 1386-91.
109. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure : role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000 ; 58 (1) : 1-10.
110. Maroni BJ. Impact of chronic renal failure on nitrogen metabolism. *Miner Electrol Metabol* 1998 ; 24 (1) : 34-40.
111. Récapitulation des besoins énergétiques et des besoins en protéines. In : Organisation mondiale de la santé, éd. Besoins énergétiques et besoins en protéines : rapport d'une consultation conjointe FAO/OMS/ONU. Rome du 5 au 17 octobre 1981. Genève : OMS ; 1986. p. 145-55.
112. Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001 ; 14 (6) : 433-9.
113. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 (1) : 234-7.
114. Monnet C, Thevenet M, Fouque D. Diététique de l'insuffisant rénal chronique avant dialyse (I). *Cah Nutr Diét* 1999 ; 34 (4) : 242-7.
115. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : a meta-analysis. *Kidney Int* 2001 ; 59 (1) : 260-9.
116. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (Suppl 3) : S1-92.
117. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH. Contribution of anaemia to progression of renal disease : A debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 (Suppl 1) : 60-6.
118. Deicher R, Hörl WH. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 ; 12 (2) : 139-43.
119. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I *et al.* Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Cochrane review). In : The Cochrane Library, Issue 3. Chichester : John Wiley & Sons ; 2004.
120. European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association. Revised european best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 (5 Suppl 2) : ii1-47.
121. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (2) : 319-27.
122. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002 ; 15 (3) : 270-4.
123. Stefoni S, Mosconi G, La Manna G, Bonomini V, Mioli V, Fanciulli E *et al.* Low-dosage ibopamine treatment in progressive renal failure : a long-term multicentre trial. *Am J Nephrol* 1996 ; 16 (6) : 489-99.

124. Müller GA, Schettler V, Müller CA, Strutz F. Prevention of progression of renal fibrosis : how far are we ? *Kidney Int* 1996 ; 49 (Suppl 54) : S75-82.

125. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection : diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 ; 10 (4) : 515-22.

126. Shiigai T, Hattori K, Iwamoto H, Owada A. Long-term enalapril therapy in patients with chronic renal failure on a low-protein diet. A prospective randomized comparison with metoprolol. *Nephron* 1998 ; 79 (2) : 148-53.

127. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (3) : 565-70.

128. Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horácková M, Kvapil M. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet : Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (3 Suppl 1) : S26-30.

129. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency : a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 (4) : 489-95.

130. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1992 ; 5 (7) : 423-30.

131. Cinotti GA, Zucchelli PC. Effect of lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 (5) : 961-6.

132. Silan L, Gajdos M, Urbanova E, Kovac G, Krcmery S, Kovac G *et al.* World congress of nephrology june 8-12, 2003 Berlin. The effects of an ACE inhibitor and calcium antagonist on the progression of chronic renal disease [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 (Suppl 4):104-5.

