

Effet des vitamines B sur la progression de la néphropathie diabétique

Analyse : R. Helleman et G. Verpooten, Dienst Nefrologie-Hypertensie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Référence : House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. JAMA 2010;303:1603-9.

Question clinique

Quel est l'effet de l'administration durant 3 ans de suppléments de vitamines B (acide folique, vitamines B₆ et B₁₂) versus placebo sur la progression d'une néphropathie et sur la prévention de complications vasculaires chez des patients présentant un diabète sucré de type 1 ou 2 avec néphropathie ?

Contexte

Différentes études d'observation ont montré un lien significatif entre une homocystéinémie élevée et un risque de développer une néphropathie diabétique, une rétinopathie et des événements cardiovasculaires tels qu'un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral (AVC)¹. D'autres études d'observation ont montré que la prise d'une composition de vitamines B (acide folique, vitamines B₆ et B₁₂) diminue l'homocystéinémie². La présente étude repose sur l'hypothèse que l'administration d'une telle association ralentit la progression de la néphropathie diabétique et prévient les complications vasculaires.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 238 patients présentant un diabète de type 1 ou 2 (82%) avec néphropathie (albuminurie ≥ 300 mg/j ou protéinurie ≥ 500 mg/j) ; âge moyen de 60 ans (ET 11), 75% d'hommes, 83% de race blanche, 64% avec néphropathie chronique de grade 3, recrutés dans 5 centres médicaux universitaires au Canada durant 6 ans (2001-2007)
- critères d'exclusion : <18 ans, espérance de vie <3 ans, insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5 ; clairance de créatinine <30 ml/min), grossesse ou absence de contraception.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique
- intervention : 1 comprimé associant acide folique 2,5 mg, vitamine B₆ 25 mg et vitamine B₁₂ 1 mg par jour (n=119)
- contrôle : 1 comprimé placebo par jour (n=119)
- suivi du débit de filtration glomérulaire (DFG) par des mesures répétées de la clairance d'un radionucléide (à 0, 18 et 36 mois) mais aussi de la créatinine (tous les 6 mois) et estimation du DFG par la **formule MDRD** (tous les 6 mois)
- durée de suivi : 36 mois.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : modification du DFG comme témoin de la progression de la néphropathie
- critères secondaires et tertiaires : nécessité d'une dialyse, survenue de complications vasculaires (infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire ou périphérique), mortalité globale, régression cognitive (MMSE) et amputation
- effets indésirables ou péjoratifs pour la santé
- **analyse en intention de traiter modifiée.**

Résultats

- sorties d'étude : 49% dans le groupe vitamines B et 52% sous placebo, majoritairement en raison d'effets indésirables
- critère primaire : diminution moyenne du DFG au MDRD de -13,5 (ET 1,2) ml/min/1,73m² sous vitamine B versus -9,1 (ET 1,2) ml/min/1,73m² sous placebo : différence moyenne significative de -4,4 (IC à 95 % de -7,8 à -1,0 ; p=0,01)
- évolution de la protéinurie et nécessité d'une dialyse : pas de différence significative entre les 2 groupes
- critère composite de complications vasculaires et de mortalité : augmentation significative sous vitamines B versus placebo : HR 2,0 avec IC à 95% de 1,0 à 4,0 et p=0,04)
- critères secondaires séparés : pas de différence significative.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'administration de hautes doses de vitamines B versus placebo à des patients présentant une néphropathie diabétique entraîne une diminution plus importante du débit de filtration glomérulaire et une augmentation des événements vasculaires.

Financement de l'étude : Canadian Institutes of Health Research et Kidney Foundation of Canada, qui ne sont intervenus à aucun des stades de l'étude (protocole, réalisation, analyse des résultats, rédaction du manuscrit).

Conflits d'intérêt des auteurs : le premier auteur et un autre détiennent un brevet pour l'utilisation de mesna contre l'hyperhomocystéinémie chez les dialysés ; 1 auteur est consultant pour les Pan American Laboratories et Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.

Considérations sur la méthodologie

L'échantillon de patients inclus est bien défini et représentatif de la population des patients atteints de néphropathie diabétique. La randomisation et l'insu sont adéquats. Les auteurs ont recours à une analyse en intention de traiter modifiée : patients avec au moins 1 prise du médicament évalué et au moins 1 mesure du DFG. Une diminution du DFG est un critère validé en néphrologie³. Les auteurs utilisent une technique d'imputations multiples pour les données de DFG manquantes ; pour les patients atteignant un stade justifiant une dialyse, une valeur de DFG de 10 ml/min/1,73m² leur est attribuée.

Un taux de sorties d'étude étonnamment élevé est observé mais il n'aurait selon les auteurs aucune influence sur les résultats ; il rend cependant l'interprétation des résultats beaucoup plus difficile.

Mise en perspective des résultats

Une étude d'observation a montré qu'une hyperhomocystéinémie est associée à une aggravation de la néphropathie diabétique⁴. Un traitement faisant diminuer cette homocystéinémie devrait donc freiner la progression d'une néphropathie diabétique. La présente RCT montre, après 36 mois, une diminution significative de l'homocystéinémie ($p < 0,001$) sous complexe de vitamines B versus placebo. Cette diminution n'apporte aucun bénéfice en termes de progression de la néphropathie après 3 ans de traitement. Au contraire, la fonction rénale se détériore davantage sous vitamines B que sous placebo. Cette observation demande cependant confirmation ; la littérature ne montre aucune trace d'une expérimentation animale ou d'une étude clinique indiquant la néphrotoxicité d'une des 3 vitamines utilisées dans cette étude-ci. Nous pouvons cependant conclure que les résultats de cette étude suggèrent que l'hyperhomocystéinémie n'est vraisemblablement rien de plus qu'un marqueur de la fonction rénale et qu'un traitement par vitamines B, s'il fait bien diminuer l'homocystéinémie, n'a cependant pas d'effet sur la survenue d'événements cliniques⁵.

Une synthèse de la Cochrane Collaboration⁶ avec un faible risque de biais, incluant 8 RCTs ($n = 24\,410$), montre que le risque d'infarctus du myocarde non fatal et fatal, d'AVC et de décès

de toute cause ne diminue pas sous traitement faisant baisser l'homocystéinémie. Cette observation est corroborée par une récente méta-analyse réalisée à partir de données individuelles⁷, par une RCT récente⁸ incluant 12 064 patients avec hyperhomocystéinémie et antécédents d'infarctus du myocarde et, enfin, par une autre RCT⁹ concernant 8 164 patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT. La présente recherche de House montre une survenue plus importante d'événements cardiovasculaires sous vitamines B que sous placebo, mais cette différence n'est significative que pour le critère composite. La puissance d'étude est insuffisante pour montrer une éventuelle différence pour les critères secondaires et tertiaires séparés. Les auteurs signalent l'absence de différence pour les chiffres tensionnels entre les 2 groupes ; la différence de survenue d'événements cardiovasculaires ne peut donc pas être liée à une différence de pression artérielle.

Conclusion de Minerva

Cette RCT montre que, versus placebo, l'administration d'une association de vitamines B à fortes doses chez des patients présentant une néphropathie diabétique augmente l'aggravation du débit de filtration glomérulaire et augmente la survenue d'événements vasculaires.

Pour la pratique

La RBP belge concernant le diabète¹⁰ recommande d'assurer le contrôle des chiffres tensionnels des patients avec microalbuminurie à l'aide d'un IEC. Un contrôle plus strict de la glycémie préviendrait aussi une progression ultérieure de la néphropathie. Cette étude de House n'ajoute pas d'élément neuf aux recommandations actuelles concernant la néphropathie diabétique. Au contraire, sur base des résultats de cette étude qui restent à confirmer, l'emploi de hautes doses de vitamines B dans cette population de patients avec néphropathie diabétique est même à déconseiller.

Références

1. Becker A, Smulders YM, van Guldener C, Stehouwer CD. Epidemiology of homocysteine as a risk factor in diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1:105-20.
2. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000;102:2479-83.
3. Clase CM, Gao P, Tobe SW, et al; ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:310-8.
4. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Disturbed homocysteine and methionine cycle intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are related to degree of renal insufficiency in type 2 diabetes. *Clin Chem* 2005;51:891-7.
5. Bhalla V. In diabetic nephropathy, high dosis of vitamin B decrease glomerular filtration rate and increase risk of the composite outcome of a vascular event or all-cause mortality compared with placebo. *Evid Based Med* 2011;16:14-5.
6. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti C. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4.
7. Chevalier P. Pas de supplément d'acide folique en prévention cardiovasculaire. *Minerva Online* 28/04/2011.
8. Armitage JP, Bowman L, Clarke RJ, et al; Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
9. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.
10. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Recommandations de bonne pratique. *Diabète sucré de type 2. SSMC* 2007.