

Université de Montréal

Évaluation de nouvelles méthodes de prédiction et de dépistage précoce de l'albuminurie chez  
les patients avec diabète de type 2

*Par*

Lara Santucci

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M. Sc.)  
en Sciences biomédicales, option recherche clinique

Décembre 2019

© Lara Santucci, 2019



Université de Montréal

Département des Sciences Biomédicales, Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Évaluation de nouvelles méthodes de prédiction et de dépistage précoce de l'albuminurie  
chez les patients avec diabète de type 2**

*Présenté par*

**Lara Santucci**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Benoît Mâsse**

Président-rapporteur

**Pavel Hamet**

Directeur de recherche

**Johanne Tremblay**

Codirecteur

**André-Pierre Contrandriopoulos**

Membre du jury



## Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique grave et sa prévalence ne cesse d'augmenter partout dans le monde. La complication la plus sévère et la plus courante du diabète est la néphropathie diabétique dont le premier symptôme est l'albuminurie. Notre premier objectif est d'évaluer si un dépistage précoce de l'albuminurie permet une meilleure prise en charge de cette complication dans la pratique générale des médecins. Notre deuxième objectif est de valider l'efficacité de notre score de risque polygénique (SRP) sur la prédiction du risque d'albuminurie sur une cohorte canadienne composée de patients DT2, hypertendus provenant de groupe de médecine familiale (GMF) et de *family health team* (FHT) au Québec et en Ontario (CLINPRADIA I). Le SRP a permis de déterminer les 30% de patients à risque élevé de développer l'albuminurie. En effet, la prévalence d'albuminurie des 30% des sujets classés à haut risque génétique par le SRP était 2,6 fois plus élevée que le reste des patients de CLINPRADIA I. Dans la même cohorte, nous avons démontré que l'introduction d'un *point of care testing* (POCT) a amélioré la pratique et l'adhésion des médecins aux lignes directrices du traitement de l'albuminurie. Les valeurs d'albuminurie et le nombre de patients albuminuriques ont diminué significativement en réponse à l'introduction du POCT. Nous pouvons conclure de nos résultats que l'utilisation de notre SRP permettrait d'identifier les patients à risque élevés d'albuminurie alors que le POCT permettrait un dépistage précoce et un meilleur suivi de l'albuminurie chez ces patients.

**Mots-clés :** Diabète de type 2, hypertension, complications microvasculaires, néphropathie diabétique, albuminurie, prédiction, dépistage, score de risque polygénique, POCT.



## Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a serious chronic disease and its prevalence keeps increasing all over the world. The most severe and common diabetes complication is nephropathy of which the first symptom is albuminuria. Our first objective is to evaluate if early screening of albuminuria allows for a better patient care of this condition in general practitioner practice. Our second objective is to validate the efficacy of our polygenic risk score (PRS) on the risk prediction of albuminuria on Canadian cohort composed of hypertensive T2D patients from *groupe de médecine familiale* (GMF) and family health team (FHT) in Quebec and in Ontario (CLINPRADIA I). The PRS identified the 30% of T2D patients at high risk of developing albuminuria. Indeed, the albuminuria prevalence of the 30% of subjects at high genetic risk based on the PRS was 2.6 times higher than the remaining patients of CLINPRADIA I. In the same cohort, we established that the introduction of the point of care testing (POCT) improves the practice and the adherence of physicians to the guidelines for the treatment of albuminuria. The values of albuminuria and the number of patients with albuminuria decreased significantly after the introduction of the POCT. We can conclude from our results that the use of our PRS enables the early identification of the patients at high risk of albuminuria while the POCT enables the early detection of patients with albuminuria who benefited from an early intervention.

**Keywords** : Type 2 diabetes, hypertension, microvascular complications, diabetic nephropathy, albuminuria, prediction, screening, polygenic risk score, POCT.



# Table des matières

Résumé .....	5
Abstract .....	7
Table des matières .....	9
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	15
Liste des équations .....	17
Liste des sigles et abréviations .....	19
Remerciements .....	23
Introduction .....	25
Chapitre 1 – État des connaissances.....	29
2.1 Hypertension .....	29
2.1.2 Définition et diagnostic .....	29
2.1.2 Hypertension au Canada.....	30
CARTaGENE.....	31
2.1.3 Traitements.....	31
2.2 Diabète .....	35
2.2.1 Définition, diagnostic et type .....	35
2.2.2 Diabète au Canada.....	37
2.2.3 Traitements.....	38
2.2.4 Complications.....	39
Complications microvasculaires     40	
Complications macrovasculaires.....	43
2.3 ACCORD .....	43
2.4 ADVANCE .....	45
2.4.1 Plan de l'étude.....	45
2.4.2 Résultats principaux .....	46
2.4.3 Conclusion.....	47
2.5 : Score de risque polygénique (Extrait du manuscrit : Tremblay et al., 2020).....	48

2.5.1 Plan de l'étude.....	49
La création du score de risque polygénique .....	50
2.5.2 Résultats principaux .....	51
La stratification du risque.....	51
2.5.3 Conclusion.....	54
Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses généraux .....	55
3.1 Objectifs .....	55
3.2 Hypothèses .....	55
Chapitre 4 : CLINPRADIA I .....	57
4.1 Introduction .....	57
4.1.1 Objectifs .....	58
4.1.2 Hypothèse.....	58
4.1.3 Plan de l'étude.....	59
POCT.....	61
Étude de randomisation en groupe avec permutation séquentielle .....	61
4.2 Résultats .....	63
4.2.1 Validité du POCT.....	69
4.2.2 Changement de l'albuminurie .....	70
4.2.3 Changement de la pression artérielle .....	73
4.2.4 Changement associé à la médication.....	76
4.2.5 Application du SRP sur la cohorte de CLINPRADIA I.....	78
4.3 Conclusion.....	80
Chapitre 5 : CLINPRADIA II .....	83
5.1 Introduction .....	83
5.1.2 Objectifs .....	83
5.1.3 Hypothèse.....	83
5.1.1 Plan de l'étude.....	84
5.2 Résultats .....	84
5.3 Conclusion.....	86
Chapitre 6 : Forces et faiblesses du mémoire.....	87
Chapitre 7 : Conclusion.....	89

Références bibliographiques .....	91
Annexe : Matériels supplémentaires de l'étude CLINPRADIA II .....	99
Tableaux .....	99



## Liste des tableaux

Tableau 1. – Stade de néphropathie diabétique selon le taux d'albumine ou le ratio d'albumine créatinine dans l'urine. ....	42
Tableau 2. – Stades de néphropathie diabétique (ND) selon le DFG <sub>e</sub> . ....	43
Tableau 3. – Échéancier de l'introduction du POCT par groupe. ....	59
Tableau 4. – Nombre de sujets suivi durant l'étude par groupe. ....	63
Tableau 5. – Coefficient de corrélation intra-groupe et facteur d'inflation de variance pour les deux résultats principaux de l'étude .....	66
Tableau 6. – Caractéristiques cliniques à la visite initiale pour les groupes 1,2 et 3. ....	67
Tableau 7. – Caractéristiques cliniques à la visite initiale pour les groupes de contrôle et d'intervention.....	68
Tableau 8. – Validité du POCT pour prédire le statut d'albuminurie. ....	70
Tableau 9. – Nombre de sujets avec albuminurie pour les groupes contrôles et d'intervention entre la visite initiale et la dernière visite.....	73
Tableau 10. – Nombre de sujets hypertendus pour les groupes contrôles et d'intervention entre la visite initiale et la dernière visite. ....	76
Tableau 11. – Réplication des ASCs pour l'albuminurie dans la cohorte de CLINPRADIA I en comparaison avec la cohorte d'ADVANCE. ....	79
Tableau 12. – Valeurs positives prédictives et négatives prédictives du SRP dans la cohorte génotypé de CLINPRADIA I. ....	80
Tableau S 1.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile d'âge.....	99
Tableau S 2.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile de la durée du diabète. ....	100
Tableau S 3.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile de l'âge du diabète. ....	101



## Liste des figures

Figure 1. – Représentation du système Kinine-Kallikréine et du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAA).....	34
Figure 2. – Appariement des patients à partir de leur SRP et inférence des résultats (Modifié de : Johnson, Liebner, et Chen, 2017). .....	49
Figure 3. – Étapes de construction du score de risque polygénique à partir des données de la littérature et des tests génétiques effectués sur les patients génotypés de la cohorte d'ADVANCE (Tremblay et al., 2020). .....	51
Figure 4. – Pourcentage d'évènements par déciles selon le modèle du SRP (Tremblay et al., 2020). .....	52
Figure 5. – Analyse de classification hiérarchique non supervisée du SRP pour le risque de maladies cardiovasculaires (Modifié de : Tremblay et al., 2020).....	53
Figure 6. – Variance intra- et inter-groupe pour le logarithme du RAC et la PA systolique entre les groupes 1,2 et 3 à la visite initiale. ....	64
Figure 7. – La différence entre les logarithmes du ratio d'albumine créatinine urinaire des groupes de contrôle et d'intervention à chaque visite. ....	71
Figure 8. – Différence entre les moyennes du RAC pour les groupes de contrôle et d'intervention à chaque visite. ....	72
Figure 9. – (A) Pression artérielle systolique (mmHg) et (B) pression artérielle diastolique (mmHg) pour les groupes contrôles et d'intervention à chaque visite.....	74
Figure 10. – Différence entre les pressions systoliques moyennes pour les groupes de contrôle et d'intervention à chaque visite. ....	75
Figure 11. – Effet de la médication sur (A) la pression artérielle systolique moyenne (n=190) (B) la médiane du ratio d'albumine créatinine (n=176) et (C) la médiane moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (n=153) entre la visite initiale et la visite finale après 12 mois. ...	77
Figure 12. – Prévalence des patients de CLINPRADIA I avec une albuminurie selon les déciles de notre SRP. ....	78

Figure 13. – (A) Prévalence du nombre de patients avec albuminurie et (B) avec un DFGe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon l'âge et l'âge au diagnostic du DT2. (C) Valeur moyenne du DFGe en fonction l'âge. .... 85

## Liste des équations

Équation 1.-	Équation CDK-EPI pour le DFGe. ....	42
Équation 2.-	Équation du coefficient de corrélation intra-groupe (ICC). ....	65
Équation 3.-	Équation de la taille globale moyenne des groupes. ....	65
Équation 4.-	Équation du facteur d'inflation de la variance (VIF). ....	66



## Liste des sigles et abréviations

ACD : Association canadienne du diabète

ACCORD : *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ACP : Analyse en composantes principales

ADVANCE : *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*

Ang II : Angiotensine II

APP : Artériopathie périphérique

ARA : Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II

ASC : Aire sous la courbe

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CCI : Coefficient de corrélation intragroupe

CHEP : *Canadian Hypertension Education Program*

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CLINPRADIA I : *A Multicentre Study on the Management of Microalbuminuria*

*in Hypertensive Type 2 Diabetes: Improving Clinical Practice*

CLINPRADIA : *A Clinical Practice Study on Renal Impairment in Hypertensive, Type II Diabetes and Prospective validation of the Genetic Determinants of Renal Complications*

CPTP : *Canadian Partnership for Tomorrow's Project*

C-Statistique : Concordance statistique

CV : Cardiovasculaire

DALY : *Disability-adjusted life-years*

DASH : *Dietary Approaches to Stopping Hypertension*

DT1 : Diabète de type 1

DT2. : Diabète de type 2

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

DPP4 : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

ECMS : Enquête canadienne sur les mesures de la santé

ET : Erreur type

FHT : *Family Health Teams*

FID : Fédération internationale du diabète

FIV : Facteur d'inflation de la variance

GBD : *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*

GLP1 : Agoniste du récepteur du peptide 1 analogue au glucagon

GMF : Groupe de médecine familiale

GWAS : Études d'association pangénomique

HTA : Hypertension artérielle

HbA1c : Taux d'hémoglobine glyquée dans le sang

iDR : Inhibiteur direct de la rénine

IC : Intervalle de confiance

iCC : Inhibiteur des canaux calciques

iECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IIQ : Intervalle interquartile

IMC : Indice de masse corporel

LM : Libération modifiée

MC : Maladie coronarienne

MCV : Maladie cardiovasculaire

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

ND : Néphropathie diabétique

NST : Nombre de sujets à traiter

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

POCT : *Point of care testing*

PSN : Polymorphismes d'un seul nucléotide

RAC : Ratio d'albumine créatinine

RC : Rapport de cotes

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

SRF : Score de risque de Framingham

SRP : Score de risque polygénique

UKPDS : *U.K Prospective Diabetes Study*

VADT : *Veterans Affairs Diabetes Trial*

VNP : Valeur négative prédictive

VPP : Valeur positive prédictive



## Remerciements

Ce projet de maîtrise n'aurait jamais pu être réalisé sans l'appui constant de mon entourage qui n'a cessé de me rappeler combien j'avais du potentiel et combien il m'appuyait dans mes recherches. J'aimerais donc prendre quelques lignes pour leur témoigner toute ma reconnaissance.

J'aimerais commencer par remercier mon directeur de maîtrise, Dr Pavel Hamet, qui a toujours su me guider dans mes recherches en prenant soin de me donner les meilleurs commentaires constructifs afin que je reste confiante tout au long de ce processus. Il n'a jamais douté de mes compétences et cela m'a permis d'avoir l'assurance nécessaire pour apporter ce projet à terme. Son savoir et ses connaissances m'ont permis d'apprendre de nouvelles choses tous les jours et m'ont permis d'approfondir mes capacités scientifiques. Je peux maintenant dire que j'ai de plus amples connaissances en recherche clinique ainsi qu'en génétique. Tout au long de ses années, nous avons développé une belle complicité que je vais chérir pour le reste de ma carrière. Merci à ma codirectrice, Dre Johanne Tremblay, qui a toujours été disponible pour répondre à mes multiples questions et qui m'a toujours appuyé dans la rédaction de mon mémoire.

Merci à Janusz Kaczorowski de m'avoir guidé dans l'analyse statistique de l'étude CLINPRADIA I. Grâce à lui, j'ai une meilleure compréhension des études randomisées en groupe avec permutation séquentielle.

J'aimerais aussi remercier toute l'équipe de Medpharmgene ainsi que l'équipe d'OPTI-THERA. Merci à Pierre Dumas et à Nidy Delatour, vos commentaires ont toujours été constructifs et d'une grande aide pour améliorer tous les aspects de mon mémoire. J'aimerais particulièrement remercier Marie-Renée Guertin, car sa bonne humeur contagieuse m'a permis de garder le sourire tout au long de ma rédaction. Notre complicité est indéniable et je n'aurais pas pu finaliser l'étude CLINPRADIA II sans ton appui.

Je tiens aussi à souligner l'appui de mes parents. Je ne serais pas la femme accomplie que je suis aujourd'hui sans leur amour inconditionnel. C'est spécialement grâce à eux que je peux affronter n'importe quels défis qui se présentent à moi.

Merci à mon entourage pour votre soutien moral. Merci à Siddika Jeraj, Isabelle Chung, Marcela Urena, Roxanne Savard et Mélissa Beltrand. Finalement, un merci très spécial à la personne sans qui je n'aurais pas pu gérer mon stress, merci, Gustavo. Tu es une personne très importante dans ma vie et sans toi je ne serais rien.

## Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui touche une grande partie de la population mondiale et le nombre de nouveau cas ne cesse d'augmenter avec les années. Il existe deux types majeurs de diabète, le diabète insulino-dépendant (Type 1) et le non-insulino-dépendant (Type 2). Étant donné que le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus fréquente avec approximativement 90% des cas, le présent mémoire portera exclusivement sur ce type (International Diabetes Federation, 2019).

On associe souvent la maladie du diabète à celle de l'hypertension (HTA), car l'HTA est présente chez plus de 50% des diabétiques (Lastra, Syed, Kurukulasuriya, Manrique, et Sowers, 2014). L'HTA est le premier facteur de risque associé aux crises cardiaques et aux accidents vasculaires cérébraux (Chockalingam, 2007).

Une multitude de complications sont associées au DT2 et l'une des plus importantes est la néphropathie diabétique. Lorsqu'une personne souffre de DT2, d'hypertension ou d'une combinaison des deux, ses chances de complications rénales augmentent. Le diabète ainsi que les complications rénales sont tous deux associés à des maladies cardiovasculaires (MCVs) (International Diabetes Federation, 2019) et le risque de MCVs est 4 fois plus grand chez les patients diabétiques et hypertendus que chez les patients non diabétique et normotendus (Lastra, Syed, Kurukulasuriya, Manrique, et Sowers, 2014). Ainsi, le présent mémoire considèrera la combinaison du DT2 et de l'HTA ainsi que leur rôle dans les complications rénales.

Généralement, lorsque la fonction rénale est atteinte, la filtration rénale est altérée et une importante quantité d'albumine se retrouve dans l'urine, ce qui est défini comme l'albuminurie. L'albuminurie est un bon indicateur précoce d'une néphropathie diabétique. L'albuminurie, ainsi que la détérioration de la filtration glomérulaire, peut être ralentie à l'aide de médicament comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA). Or, étant donné que le présent mémoire traite des patients diabétiques hypertendus ainsi que des complications rénales résultantes, les iECA seront discutés en priorité. Il est donc important d'identifier les gens à risque de complication rénale et de dépister l'albuminurie le plus tôt possible chez ces

personnes afin d'optimiser leur traitement et, par le fait même, réduire leur risque d'une néphropathie diabétique et de complications cardiovasculaires (CVs).

Le diabète tout comme l'HTA est attribuable à l'environnement dans lequel vivent les personnes ainsi qu'à plusieurs mauvaises habitudes de vie, mais des facteurs génétiques sont manifestement aussi en cause. C'est sur ce dernier ensemble de causes que porte ma recherche.

À la suite de grandes études mondiales comme celle d' UKPDS, d'ACCORD, et d'ADVANCE, l'équipe de la clinique de recherche Medpharmgene du Dr. Hamet on mit en place les études CLINPRADIA I et II. De plus, l'équipe de Medpharmgene et d'Opti-Thera ont développé un score de risque polygénique (SRP) qui a été confirmé à l'aide de la cohorte de l'étude ADVANCE afin d'identifier les patients DT2 à haut, moyen et bas risque de développer des complications. L'objectif du SRP est d'identifier les patients diabétiques à risque avant même que des signes cliniques soient présents.

L'étude CLINPRADIA I avait pour but d'observer l'impact de l'introduction d'un POCT, pour le dépistage de l'albuminurie chez des DT2 hypertendus. Cette étude observationnelle en vie réelle a été effectuée dans plusieurs cliniques du Québec et de l'Ontario. Le recrutement a duré 6 mois et le monitoring, dans les différents sites de l'étude, a été effectué par l'infirmière de recherche de la clinique Medpharmgene, Marie-Renée Guertin ainsi que l'assistante de recherche Bouchra Labraki. À la suite de la fin de l'étude, l'entièreté du nettoyage et de l'analyse statistique des données ainsi que la rédaction du rapport préliminaire de l'étude a été effectuée par la candidate. Cette étude comportait aussi un volet génétique et l'objectif était de fournir une cohorte de référence pour confirmer l'efficacité du SRP développé par l'équipe du Dr. Hamet.

Tout comme l'étude CLINPRADIA I, l'étude CLINPRADIA II était une étude observationnelle en vie réelle basée sur la génétique qui avait pour but de confirmer l'utilité du SRP développé. Le recrutement de l'étude a duré 2 ans et a été effectué par la candidate en collaboration avec l'infirmière de recherche, Marie-Renée Guertin. Encore une fois, le nettoyage et l'analyse statistique des données ont été effectués par moi. En date d'aujourd'hui l'analyse génétique n'a pas encore été faite ainsi seulement l'analyse des données cliniques est disponible. L'analyse génétique de CLINPRADIA II sera faite dans les prochains mois.

Les résultats principaux de ce mémoire porteront sur l'étude du SRP, l'analyse de données de l'étude CLINPRADIA I ainsi que l'analyse des données cliniques de CLINPRADIA II.

Le présent mémoire analysera les grandes lignes des problèmes associés à la maladie d'hypertension et du DT2 ainsi que la combinaison des deux. Le mémoire présentera un survol des grandes études sur le sujet. Les résultats principaux de l'étude de l'équipe du Dr. Hamet sur le SRP pour la détection précoce des gens à risques de complications associées au DT2 seront discutés. De plus, les résultats principaux de l'étude CLINPRADIA I et les résultats préliminaires de l'étude CLINPRADIA II seront présentés. Finalement, la pertinence des résultats obtenus et les différentes techniques de détection et de prévention précoce de l'albuminurie chez les patients DT2 seront discutées.



# Chapitre 1 – État des connaissances

## 2.1 Hypertension

### 2.1.2 Définition et diagnostic

L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque le plus important de la mortalité et de la morbidité associées aux maladies cardiovasculaires (Lawes, Hoorn, Vander et Rodgers, 2008). L'HTA est associée à 45% des décès par maladie cardiaques et à 51% des décès par accident vasculaires cérébraux. Elle est donc la cause de 12.8% des décès dans le monde par année, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2013). Avec une population mondiale vieillissante qui a acquis de mauvaises habitudes de vie, incluant une mauvaise alimentation, peu d'activité physique et une exposition au stress élevé et avec une diminution de la prévalence des maladies transmissibles, la prévalence de l'HTA est au sommet des risques. Ainsi, selon l'étude sur le *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors* (GBD), une pression artérielle systolique (PAS) élevée est considérée comme la première cause de risque des *disability-adjusted life-years* (DALY), toutes causes confondues, entre 2007 et 2017 (Stanaway et al., 2018). Dans le monde d'aujourd'hui, les causes de stress sont multiples. Plusieurs causes sont associées à des facteurs environnementaux, à la pauvreté, au manque de sécurité, au sous-développement, au manque d'éducation et à la détérioration de l'environnement. Réduire le stress permettrait de diminuer le risque de souffrir d'hypertension (Organisation mondiale de la Santé, 2015). Selon des données recueillies à partir d'une trentaine d'études, la prévalence mondiale de l'HTA sera autour de 30% en 2025 (Kearney et al., 2005).

La pression artérielle (PA) est une combinaison de la PAS, qui est définie comme étant la pression dans l'artère brachiale associée à la contraction du ventricule gauche et de la pression diastolique (PAD), qui représente la pression brachiale lorsque le cœur est au repos. La PA peut être déterminée à l'aide d'un tensiomètre, cet appareil mesure la contre-pression en écrasant l'artère sur le bras. L'HTA est définie comme une pression artérielle élevée récurrente de plus

de 140/90 mmHg (Santé Canada, 2017). Selon le *Canadian Hypertension Education Program* de 2018 (CHEP), les patients diabétiques de type II sont considérés hypertendus lorsque leur PA est plus élevée ou égale à 130/80 mmHg (Nerenberg et al., 2018). Selon plusieurs études épidémiologiques, les patients âgés de 40 à 69 ans, qui ont une augmentation de leur pression systolique de 20 mmHg, ont deux fois plus de risque de mourir des suites d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une cardiopathie ischémique (Lewington, Clarke, Qizilbash, Peto, et Collins, 2002). L'HTA est attribuable à l'environnement dans lequel vivent les personnes ainsi qu'à plusieurs mauvaises habitudes de vie, mais des facteurs génétiques sont manifestement aussi en cause. C'est sur ce dernier ensemble de causes que porte ma recherche. La première étude à avoir prouvé l'existence d'une corrélation entre la génétique et l'HTA est l'étude de Biron, Mongeau et Bertrand (1976). Cette étude a été effectuée chez 398 familles canadiennes-françaises avec au moins un enfant du même groupe ethnique adopté. Selon cette étude, il existe une corrélation grandement significative ( $p < 0,001$ ) entre les parents et leurs enfants dans les familles où il y avait au moins un enfant biologique. Celle-ci est de 10,2% pour la pression systolique et de 13,7% pour la pression diastolique. Tandis qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre les parents et leurs enfants adoptés. La corrélation entre les frères et sœurs biologiques était significative ( $p < 0,05$ ) avec des valeurs de 7,84% pour la pression systolique et 8,41% pour la pression diastolique. Finalement, les frères et sœurs non biologiques n'avaient pas de corrélation entre leur pression systolique et leur pression diastolique, 0,49% et 1,69% respectivement. Les valeurs de corrélation proviennent de l'article de Biron, Mongeau et Bertrand et sont exprimées en pourcentage comme dans l'article. La conclusion était que l'hérédité serait un facteur d'explication de la similarité familiale entre des frères et sœurs biologiques (Biron, Mongeau et Bertrand., 1976).

### **2.1.2 Hypertension au Canada**

Selon l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) menée depuis 2007, 22% des Canadiens âgés de 20 et 79 ans souffrent d'HTA. Ce nombre est sous-estimé considérant qu'environ 16% de la population fait de l'HTA sans le savoir (Statistique Canada, 2019). Au Canada, les visites chez le médecin sont majoritairement attribuées à l'HTA ce qui résulte à

plus de 4 millions d'ordonnances d'antihypertenseurs par mois dans le pays (Deguire, Clarke, Rouleau, Roy et Bushnik, 2019).. Cette condition médicale est un fardeau économique important pour le Canada et les coûts attribuables à cette maladie ont doublé depuis les derniers 10 ans (Weaver et al., 2015). Il y a donc un manque d'interventions non pharmacologiques pour contrôler l'HTA (Joffres et al., 1992)

## CARTaGENE

L'étude CARTaGENE est constituée d'une cohorte populationnelle du Québec. La plateforme possède des banques de données cliniques, métaboliques, environnementales et épidémiologiques ainsi qu'une bio banque génétique. Le but principal de cette étude est de faciliter l'accès aux chercheurs à l'information sur la santé des Québécois afin d'améliorer la recherche en santé et de réduire les coûts associés (CARTaGENE, 2016). Cette étude est considérée comme la plus grande étude épidémiologique en cours sur la santé au Québec. Le recrutement parmi les hommes et les femmes de la province a été fait de manière aléatoire afin de minimiser les biais possibles associés aux phénotypes analysés. La cohorte de l'étude est composée d'environ 43 000 personnes provenant de 6 régions métropolitaines âgées de 40 et 69 ans. La base de données englobe des données nutritionnelles, environnementales, biologiques, biochimiques et hématologiques totalisant plus de 650 variables. Des données généalogiques ainsi que génomiques ont aussi été recueillies afin d'inclure un volet génétique à l'étude. La prévalence de l'HTA, mesurée à partir de la procédure standard d'enregistrement de la pression artérielle, est de 25% (Awadalla et al., 2013).

### **2.1.3 Traitements**

L'HTA est une condition traitable et souvent asymptomatique. Ainsi le dépistage et la sensibilisation sont indispensables afin de mieux contrôler cette condition. Une pression artérielle bien contrôlée réduit les risques d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance rénale (Deguire, Clarke, Rouleau, Roy et Bushnik, 2019). Il existe une multitude de traitements qui permettent de réduire la pression artérielle. Mais, il est aussi possible de réduire la pression artérielle sans avoir recours à des médicaments, et ce en faisant de l'activité physique, en réduisant son poids, en évitant le

stress, en ayant une alimentation saine et peu salée et en réduisant sa consommation d'alcool (Nerenberg et al., 2018). Le régime DASH (*Dietary Approaches to Stopping Hypertension*) et le régime traditionnel méditerranéen sont recommandés afin de diminuer la PA. Ils promeuvent la consommation de fruits, de légumes, de produits céréaliers, de produits laitiers et de nourriture riche en potassium, magnésium, calcium et phosphore. Il a été prouvé que le DASH est aussi efficace qu'une thérapie avec un seul antihypertenseur (Mahmood et al., 2019). Une étude de 2 ans portant sur 122 patients, prenant un médicament antihypertenseur pour traiter leur PA, a démontré une diminution de 55% de l'utilisation de ce médicament chez les patients ayant recours à l'une des interventions non pharmacologiques mentionnées ci-haut. La dose journalière définie, du nombre de médicaments antihypertensifs, a diminué de 1,18 à 0,55 (Gran, 1991).

De plus, une étude de Rinfret et al. a démontré que l'accès à un moniteur de PA à la maison, un système de surveillance de la PA fournissant un rapport à un groupe de spécialistes de la santé tous les mois et un programme d'information technologique de la PA permet un meilleur contrôle de la PA. À la fin de l'étude sur 223 patients randomisés, 46% des patients dans le groupe d'intervention ont atteint une PA normale selon le guide de pratique clinique d'Hypertension Canada comparé à 28,6% dans le groupe contrôle ( $p=0,006$ ) (Rinfret et al., 2009). Le processus d'intervention non pharmacologique pour traiter l'HTA est continu et nécessite une adhésion constante du patient pour optimiser son efficacité. Quand les mesures non pharmacologiques sont inefficaces, un médecin doit appliquer une approche pharmacologique selon les recommandations du CHEP.

L'une des classes de médicaments antihypertensifs la plus utilisée est la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) qui est la classe associée à une diminution constante de la mortalité toutes causes confondues (Ferrari et Boersma, 2013). Les iECA bloquent la conversion de l'angiotensine I en Ang II, réduisant ainsi le taux d'Ang II. Les iECA viennent aussi bloquer la dégradation de la bradykinine ce qui engendre une vasodilatation des vaisseaux sanguins et une augmentation de l'excrétion du sodium permettant de diminuer la pression. Malheureusement, cette réaction peut causer des effets indésirables comme de la

toux, chez certaines personnes. Ces deux classes de médicament possèdent aussi un effet néphroprotecteur direct. En effet, la vasodilatation des artères et des artérioles afférentes glomérulaires augmente le débit sanguin rénal ce qui protège la fonction rénale (Leclerc, Cloutier, Longpré et Grenier-Michaud, 2013). L'autre classe importante de médicaments utilisés contre cette condition est la classe des antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> (ARA) de l'angiotensine II (Ang II). Ces médicaments bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT<sub>1</sub> dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (Figure 1). Cette liaison est associée à une augmentation de la pression artérielle, car elle engendre une vasoconstriction et une augmentation de la réabsorption de sodium et d'eau dans les tubules rénaux via une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. Cela crée de plus une accumulation d'Ang II au niveau des récepteurs AT<sub>2</sub> de l'Ang II, ce qui favorise une vasodilatation des vaisseaux sanguins, ces deux effets combinés produisent une diminution de la pression artérielle (Kang, Landau, Eberhardt et Frishman, 1994). Les ARA et les iECA sont les médicaments les plus utilisés pour traiter la pression artérielle élevée.

Les inhibiteurs directs de la rénine (iDR) qui bloquent la rénine sécrétée par les reins ont été temporairement utilisés pour contrer la haute pression. La rénine favorise la contraction des artères en stimulant la conversion d'angiotensinogène en angiotensine I (Figure 1). Hélas ils ont été abandonnés dû à leur effet néphrotoxique et au manque d'études prouvant qu'ils ont un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (Fernandez et Simonet, 2010). La classe des bêta-bloquants est utilisée pour traiter les maladies coronariennes ainsi que l'HTA. Ils servent à bloquer la liaison de l'adrénaline sur les récepteurs bêta-adrénergique ce qui permet de réduire l'activité du système nerveux et par conséquent de réduire la fréquence et les forces des battements cardiaques. L'HTA peut aussi être traitée à l'aide d'inhibiteurs des canaux calciques (iCC). Ce type de médicament bloque l'entrée du calcium dans les cellules du cœur et des artères ce qui favorise le relâchement et la vasodilatation des vaisseaux (Muntwyler et Follath, 2001). Les diurétiques thiazidiques et les autres médicaments apparentés agissent au niveau du tubule proximal et augmentent l'élimination de l'eau et du sodium dans les urines. Ce processus entraîne une baisse de la pression artérielle en réduisant

le volume du sang dans les vaisseaux sanguins. Ils sont souvent utilisés en combinaison avec d'autres médicaments pour l'HTA (Musini, Nazer, Bassett et Wright, 2014). Il existe donc plusieurs options médicamenteuses afin de traiter cette condition et à dose équivalente chaque médicament est aussi efficace afin de réduire la PA moyenne de la population. Par contre, les patients ne réagissent pas tous de la même façon face aux médicaments antihypertenseurs. Le médecin est donc responsable de prescrire en fonction de l'âge, des antécédents médicaux et familiaux du patient, des coûts associés et des effets indésirables pour trouver le meilleur traitement pour ses patients. Chez les patients diabétiques, les iECA sont priorités. Or, étant donné que le présent mémoire traite des patients diabétiques hypertendus ainsi que des complications rénales résultantes, les iECA seront discutés en priorité.

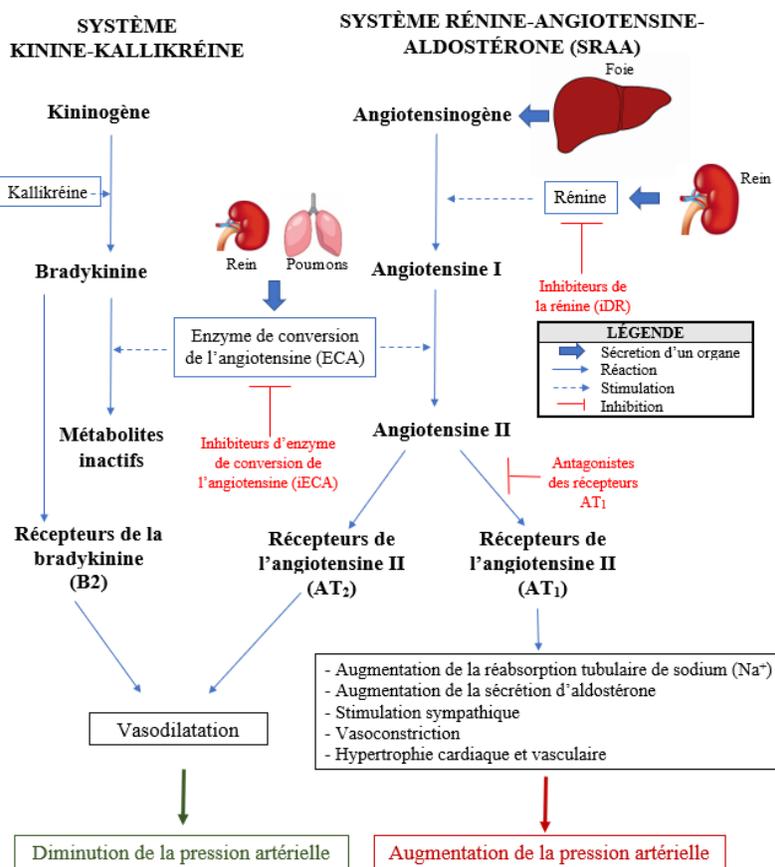


Figure 1. – Représentation du système Kinine-Kallikréine et du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAA).

## 2.2 Diabète

### 2.2.1 Définition, diagnostic et type

Selon la fédération internationale du diabète, en 2019, 9,3% de la population mondiale était atteints de diabète, soit 463 millions de personnes. L'aspect alarmant est que le nombre de sujets diabétiques ne cesse d'augmenter et il est estimé que 700 millions de personnes seront atteintes de cette maladie en 2045. L'augmentation de la prévalence est associée au vieillissement de la population ainsi qu'à la croissance de l'urbanisation et du développement économique qui sont associés à une hausse de la sédentarité et des habitudes de vies menant à l'obésité. Les pays à faible et à moyen revenu sont ceux où l'on retrouve le plus de personnes diabétiques, soit 80% des diabétiques mondiaux. La prévalence du diabète est la plus élevée dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord. La hausse de la prévalence sera d'autant plus importante dans les régions où le revenu des pays passe de faible à moyen (International Diabetes Federation, 2019)

Le diabète est une maladie chronique qui affecte la sécrétion de l'insuline par le pancréas et/ou son efficacité périphérique. Notre corps a besoin de l'insuline pour rediriger le glucose dans le sang, qui provient de la nourriture, vers les cellules dans le corps où il sera transformé en énergie. Sans insuline, ou avec une résistance à sa réponse périphérique, le glucose s'accumule dans le sang ce qui endommage les organes de la personne. Les symptômes associés à cette maladie sont peu apparents dans les premières années du diagnostic. Il existe deux types distincts de cette maladie, 90% des cas sont le diabète de type 2 (DT2), moins de 10% sont le diabète de type 1 (DT1). Autant les DT1 que les DT2 peuvent ressentir une soif excessive et une bouche sèche, une envie constante d'uriner une fatigue intense ainsi que des troubles de la vision. Les autres symptômes du DT1 sont une baisse soudaine de poids, une augmentation de l'appétit et une incontinence nocturne. Tandis que les autres symptômes du DT2 sont des infections fongiques cutanées récurrentes, une cicatrisation ralentie et des fourmillements ou engourdissements aux extrémités (International Diabetes Federation, 2019). Comme pour l'HTA, le diagnostic précoce et la sensibilisation sont primordiaux, car un peu plus du tiers des

cas de DT2 ne sont pas diagnostiqués dans les premières années à cause du peu de symptômes. Le test de glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans le sang sont utilisés pour diagnostiquer cette maladie. Lorsque la glycémie à jeun est au-dessus de la normale, soit plus grande ou égale à 7mmol/L, la personne peut être ou est atteinte du diabète (Organisation mondiale de la Santé, 2016). En d'autres mots, le contrôle du glucose dans le sang n'est pas correctement effectué par l'insuline suggérant un mal fonctionnement ou un manque d'insuline. Le même raisonnement peut être fait pour un taux de glucose inférieur à 3 mmol/L, aussi appelé hypoglycémie (Organisation mondiale de la Santé, 2011). Un marqueur du diabète est l'HbA1c. Alors que le test de glucose à jeun permet d'évaluer la glycémie instantanément, l'HbA1c représente le contrôle de la glycémie sur une longue période de temps (environ trois mois). Le glucose dans le sang s'associe de façon permanente à l'hémoglobine et s'accumule dans les globules rouges. La durée de vie d'un globule rouge est d'environ 120 jours et ceux-ci se renouvellent constamment. Par conséquent, un patient diabétique aura plus de glucose fixé à l'hémoglobine qu'un sujet non diabétique. Ainsi, lorsque le résultat d'HbA1c, obtenue à l'aide d'une prise de sang, est supérieur à 6.5% cela signifie que la glycémie dans le sang est trop élevée et soit que la personne est nouvellement atteinte du diabète ou que son diabète est mal contrôlé (Association canadienne du Diabète, 2013). Selon l'étude sur les GBD de Stanaway et al., on apprend que l'hyperglycémie est passée de la sixième cause de mortalité, toutes causes confondues, en 2007 à la troisième cause en 2017 dans le monde entier (Stanaway et al., 2018).

Le pancréas des personnes atteintes du DT1 sécrète peu ou pas d'insuline ce qui oblige ces personnes à avoir des injections d'insuline quotidienne pour permettre contrôle du glucose dans leur sang. L'incidence de type 1 est plus fréquente chez les enfants et chez les adolescents, car il est le résultat d'une réaction auto-immune qui attaque les cellules produisant l'insuline. La cause principale est reliée à des facteurs génétiques ainsi qu'environnementaux incluent une infection virale. Lorsqu'un membre de la famille est atteint de DT1, la personne a un plus haut risque d'être atteinte. Le virus serait un facteur déclenchant

lorsqu'un risque génétique est présent. Ce type de diabète est généralement inévitable et il n'existe aucune prévention à ce jour (Martin et al., 1991).

Les personnes atteintes du DT2 sécrètent de l'insuline, mais celle-ci n'est pas assez efficace au niveau des organes cibles. Ce type est plus présent chez les adultes, mais avec une augmentation des mauvaises habitudes de vie et de l'obésité son incidence augmente chez les jeunes. La cause de ce diabète est la résultante des facteurs génétiques et environnementaux. Contrairement au DT1, le DT2 peut être évité dans certains cas. En effet, de bonnes habitudes de vie telle qu'avoir une bonne nutrition, faire de l'activité physique et maintenir un poids santé peuvent réduire les risques de développer le DT2. Le présent mémoire portera donc sur ce type de diabète (International Diabetes Federation, 2019).

Les diabétiques sont souvent hypertendus. En effet, l'HTA est diagnostiquée en même temps que le DT2 chez 50% des patients (Krzyszinski et Weekers, 2005). La combinaison des deux augmente significativement le risque de développer des maladies cardiovasculaires et rénales. Selon l'étude épidémiologique de l'*U.K Prospective Diabetes Study (UKPDS)* réalisée en Angleterre et en Écosse, la diminution de la pression artérielle systolique de 10 mmHg permettrait de réduire de 12% le risque de développer une complication associée au diabète, de 15% le risque de mortalité associée au diabète, de 11% le risque d'infarctus du myocarde et de 13% le risque de complications microvasculaires (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Comme mentionné plus haut, le CHEP recommande une PA cible de moins de 130/80 mmHg chez les patients diabétiques (Nerenberg et al., 2018).

Plusieurs études de grande envergure portent sur cette maladie chronique. Parmi celles-ci, on retrouve les études de UKPDS, d'ACCORD et d'ADVANCE qui ont analysé l'effet de traitement intensif de l'HTA ainsi que de la glycémie sur les complications rénales et cardiovasculaires du diabète. Ces études seront discutées dans les sections 2.3 et 2.4.

### **2.2.2 Diabète au Canada**

L'impact du diabète est très présent au Canada où environ 3,4 millions de la population – soit approximativement 9.3% ont reçu un diagnostic de diabète en 2015 selon l'association

canadienne du diabète (ACD). Ce chiffre risque de continuer à augmenter et l'on estime qu'en 2025, 12,1% de la population canadienne sera diabétique (Houlden, 2018). Selon les résultats obtenus à partir de la cohorte CARTaGENE, la prévalence du DT1 et DT2 au Québec était de 7.6% chez des sujets de 40 à 69 ans en 2013 (Awadalla et al., 2013).

### **2.2.3 Traitements**

Comme mentionné précédemment, de bonnes habitudes de vie peuvent diminuer le risque de développer le DT2 et peuvent même permettre à certaines personnes d'éviter la prise de médicaments. Lorsque la diète et l'activité physique ne sont pas efficaces, le médecin doit avoir recours à une pharmacothérapie pour traiter cette condition médicale. Une glycémie bien contrôlée et l'obtention d'une HbA1c se rapprochant de la normale permettent de baisser significativement le risque de développer des complications microvasculaires et macrovasculaires (Ritz, Rychlík, Locatelli, et Halimi, 1999). Seulement la moitié des diabétiques ont un taux d'HbA1c dans les limites recommandées (del Cañizo-Gómez et Moreira-Andrés, 2004). L'agent le plus souvent recommandé et de premières lignes pour contrôler la glycémie est la metformine. Cette molécule est priorisée, car elle est associée à un bas risque d'hypoglycémie. Cette molécule diminue la production de glucose par le foie et diminue l'absorption nette du glucose par les intestins. Elle augmente la sensibilité à l'insuline du patient en augmentant l'absorption et l'utilisation du glucose des tissus périphériques (Rena, Hardie, et Pearson, 2017). La classe des sulfonylurées fait aussi partie des médicaments utilisés pour traiter le diabète. . Malgré leurs efficacités, ces médicaments sont associés à un haut taux d'hypoglycémie chez les personnes plus âgées. Ce type de médicament se lie au canal potassique de l'ATP-dépendant et augmente ainsi la concentration intracellulaire de potassium dans le pancréas ce qui augmente la concentration de sodium qui se lie à l'insuline facilitant sa sécrétion. Ils sont généralement utilisés en seconde ligne en combinaison avec la metformine. Les sécrétagogues de l'insuline, non sulfonylurées ont la même fonction que les sulfonylurées, mais par un mécanisme distinct, leur affinité de liaison est moins forte et ils se dissocient plus rapidement. Ils simulent la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils sont plus souvent utilisés pour traiter les glycémies postprandiales. On les utilise aussi chez les patients

avec une fonction rénale altérée, car ils ont une bonne élimination biliaire (Thulé, 2012). Une glycémie postprandiale est définie comme étant le taux de glycémie pris après un repas et la glycémie basale est le taux de glucose dans le sang à jeun. La classe des inhibiteurs d'alpha-glucosidases est aussi utilisée pour traiter les glycémies postprandiales, mais ils sont plus coûteux et moins efficaces. Ils inhibent l'enzyme dans l'intestin qui participe à la digestion des glucides (Lebovitz, 1997). Les thiazolidinediones augmentent la différenciation adipocytaire générant des adipocytes plus sensibles à l'insuline. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibent la dégradation des incrétines tel le GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline et par le fait même diminuent le taux de glucose dans le sang. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont des médicaments qui augmentent l'excrétion du glucose dans l'urine (Lipscombe et al., 2018). Les agonistes du récepteur du peptide 1 analogue au glucagon (GLP1) sont des agents anti hyperglycémiques injectables. Les GLP1 diminuent la sécrétion du glucagon ce qui augmente la sécrétion de l'insuline autant à jeun qu'après un repas. Il ralentit la vidange gastrique et diminue l'appétit des patients (Thulé, 2012). Lorsque les patients, qui ont de la difficulté à atteindre les valeurs cibles d'HbA1c, n'ont pas d'antécédents d'évènements cardiovasculaires, les DDP4, les SGLT2 ou les GLP1 sont favorisés (Lipscombe et al., 2018). Lorsque les médicaments antidiabétiques oraux et les GLP1 ne sont pas assez efficaces pour contrôler la glycémie et que le pancréas ne peut plus sécréter une quantité suffisante d'insuline, les patients avec DT2 doivent alors avoir recours aux injections d'insuline pour contrôler leur glycémie (Gentilella, Pechtner, Corcos, et Consoli, 2019)

#### **2.2.4 Complications**

Les complications du diabète sont associées à un taux de glucose trop élevé dans le sang. Ainsi, lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé sur une longue période de temps les organes du corps commencent à être affectés. Or, plusieurs autres facteurs ont une influence sur l'apparition des complications reliées au diabète, comme l'HTA, le vieillissement, l'âge du début et la durée de la maladie, l'hérédité et les habitudes de vie du patient (Zoungas et al., 2014). L'HTA est présente chez la majorité des patients avec DT2 et près de la moitié des patients avec DT1. Elle est le facteur de risque le plus important des complications du diabète.

## Complications microvasculaires

Parmi les complications microvasculaires chroniques, on retrouve la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie. La rétinopathie est présente chez le tiers des patients avec DT2 (International Diabetes Federation, 2019). Lorsque le diabète est mal contrôlé, il y a une accumulation du glucose dans le sang ce qui fait proliférer et rigidifier les vaisseaux sanguins, qui deviennent moins imperméables. Lorsque ce phénomène touche les capillaires, ceux-ci bloquent ou éclatent. Dans les yeux, lorsque les capillaires deviennent non fonctionnels, la rétine crée de nouveaux vaisseaux sanguins avec une structure désorganisée. Ces nouveaux vaisseaux sanguins ne permettent pas une bonne transmission du sang vers la rétine (Nentwich, 2015). La rétine permet de transmettre les impressions de lumières venues de l'extérieure par le nerf optique au cerveau pour qu'il puisse reconnaître les images. Ainsi, les personnes atteintes ont donc souvent des troubles de vision progressive associés à cette condition.

La neuropathie diabétique est une atteinte au système nerveux causée encore une fois par l'excès de sucre dans le sang. L'hyperglycémie prolongée endommage les vaisseaux sanguins et entrave la prise d'oxygène des nerfs. La fonction du nerf est atteinte et les connexions électriques sont ralenties, la structure du nerf peut aussi être atteinte. Deux types de nerfs sont touchés : les nerfs périphériques qui assurent la communication entre les organes et le système nerveux central et les nerfs du système nerveux autonome qui contrôlent les fonctions organiques internes comme l'alimentation (International Diabetes Federation, 2019). Ce ne sont pas tous les diabétiques qui développeront cette condition. De ce fait, les chercheurs ont démontré que des facteurs génétiques et environnementaux sont en cause. Cette complication se traduit par des troubles sensitifs et moteurs des membres inférieurs, des troubles digestifs et des troubles cardiaques, dépendamment de type des nerfs affectés.

La néphropathie diabétique est la complication la plus sévère et la plus courante du diabète. Cette maladie commence généralement par des symptômes subcliniques comme l'albuminurie et progresse en néphropathie, puis en insuffisance rénale terminale qui nécessite la dialyse et la transplantation rénale. Elle représente un énorme fardeau sociétal au

Canada, car plus de 4 millions de Canadiens souffrent de maladie rénale chronique (Arora et al., 2013) et que les coûts de la dialyse et de la transplantation rénale sont très élevés.

L'albuminurie est définie comme étant la présence anormale d'albumine dans l'urine. L'albumine est une protéine sécrétée par le foie, elle est une des protéines les plus abondantes dans le sang. La fonction principale du rein est de filtrer le sang. L'albumine dans l'urine est un signe de dysfonctionnement du rein. La microalbuminurie est définie comme une élévation persistante de l'albumine dans l'urine de  $>30$  à  $300$  mg/jour ou  $>20$  à  $200$   $\mu\text{g}/\text{min}$ . La microalbuminurie peut progresser vers la macroalbuminurie définie comme un taux d'albumine dans l'urine de  $\geq 300$  mg/jour ou  $\geq 200$   $\mu\text{g}/\text{min}$  (Tableau 1) (Nah, Cho, Kim, et Cho, 2017). Lorsque la microalbuminurie est persistante, soit 2 à 3 tests positifs dans un intervalle de 1 à 8 semaines on considère que le patient est atteint de néphropathie. La microalbuminurie est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires et un prédicteur de la progression de la néphropathie. L'augmentation de la microalbuminurie est un prédicteur linéaire significatif de la mortalité cardiovasculaire (Matsushita et al., 2015). La microalbuminurie est généralement exprimée en ratio d'albumine par créatinine dans l'urine (RAC). Le RAC donne une meilleure approximation du taux d'albumine dans l'urine, car il corrige pour la concentration d'urine. Un RAC plus grand que  $2,0$  mg/mmol pour les hommes et plus grand que  $2,8$  mg/mmol pour les femmes représente une microalbuminurie (Tableau 1), même s'il est moins coûteux et plus facile de ne mesurer que le taux d'albumine dans l'urine que le RAC (Vart et al., 2016).

La néphropathie est également caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), qui se présente souvent par une hyperfiltration glomérulaire initiale, qui progresse par la suite en une hypofiltration. Le DFGe est associé aux nombres de néphrons présents dans les reins et varie avec l'âge, le sexe, la taille et l'alimentation. Il est estimé à partir de la concentration de créatinine dans le sang. Avec l'âge, le nombre de néphrons diminue, mais cette diminution est accélérée lorsqu'une pathologie est en cause. Une augmentation de la destruction des néphrons mène à l'insuffisance (McFarlane, Gilbert, MacCallum, et Senior, 2013). Il existe deux formules pour calculer le DFGe à partir de la

créatinine, l'équation *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) et l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Équation 1). Étant donné que l'équation CDK-EPI est considérée comme plus précise, spécialement lorsque la valeur du DFGe est élevée (Inker, Shaffi, et Levey, 2012), cette équation sera celle priorisée dans le présent mémoire, sa formule mathématique est la suivante :

Équation 1.- Équation CDK-EPI pour le DFGe.

$$DFG = 141 \times \min\left(\frac{S_{cr}}{\kappa}, 1\right)^a \times \left(\frac{S_{cr}}{\kappa}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018 [\text{si femme}] \times 1,159[\text{si afro - américain}]$$

Où :

$S_{cr}$  est la créatinine sérique mg/dL,

$\kappa$  est 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes,

$a$  est -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes,

Min indique le minimum de  $S_{cr}/\kappa$  ou 1 et

Max indique le maximum de  $S_{cr}/\kappa$  ou 1.

Un DFGe normal pour l'homme est d'environ de 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et pour la femme 110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Lorsque le débit de filtration est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on considère que la personne a une atteinte rénale (Tableau 2).

Tableau 1. – Stade de néphropathie diabétique selon le taux d'albumine ou le ratio d'albumine créatinine dans l'urine.

Stade de néphropathie diabétique	Ratio d'albumine créatine dans l'urine (mg/mmol)		Échantillon d'albumine dans l'urine (mg/L)	Analyse d'albumine dans l'urine sur 24 heures (mg/24h)
	Femme	Homme		
Normale	<2,8	<2,0	< 20	<30
Microalbuminurie	2,8-28,0	2,0-20,0	20-200	30-300
Macroalbuminurie	>28,0	>20,0	> 200	>300

Tableau 2. – Stades de néphropathie diabétique (ND) selon le DFGe.

Stades de ND	Définition	DFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Normale ou élevée	≥90
2-3	Insuffisance rénale légère à modérée	30-89
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

*ND*, Néphropathie diabétique; *DFGe*, débit de filtration glomérulaire estimé

### Complications macrovasculaires

Parmi les complications macrovasculaires chroniques, on retrouve principalement les maladies cardiovasculaires (MCV). Les coronaropathies qui se traduisent en angine de poitrine ou en infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques (APP) responsables des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique.

## 2.3 ACCORD

L'étude d'Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) visait à comparer les bienfaits d'une thérapie intensive contre une thérapie standard pour le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle chez des patients diabétiques de type 2. L'effet d'une statine plus un fibraté contre une statine plus un placebo a aussi été comparé. ACCORD est une étude randomisée en plan factoriel chez les diabétiques de type 2 à haut risque d'évènements cardiovasculaire ou avec un antécédent de maladie cardiovasculaire. Un total de 10 251 patients a été enrôlé dans 77 centres cliniques aux États-Unis et au Canada. L'étude a duré 5 ans (Genuth et Ismail-Beigi, 2012).

Les diabétiques de l'étude avaient un âge moyen de 62 ans, une durée du diabète moyenne de 10 ans et une HbA1c moyenne de 8,1%. Le tiers des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire tandis que le reste des patients avaient un minimum de 2 facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Les patients ont soit reçu un traitement intensif (visant une valeur cible d'HbA1c inférieure à 6%) ou, soit un traitement standard (visant une valeur cible d'HbA1c de 7,0-7,9%). Le bras intensif a eu 3 fois plus d'évènements d'hypoglycémie

sévère et un taux de mortalité totale ainsi que de morts CVs plus élevé que le bras standard. Le traitement intensif a été suspendu après 3,5 ans. Une analyse post-hoc épidémiologique a démontré que l'incidence élevée de la mortalité était limitée aux patients dans le groupe intensif qui n'ont pas atteint la valeur cible d'HbA1c après 1 an (HbA1c >7,0%) (Heller, 2009). Les patients dans le groupe intensif ont eu des doses plus élevées d'insuline ce qui a causé une augmentation du poids de plus de 10 kg chez ces patients. L'équipe d'ACCORD a cependant conclu qu'il n'est pas justifié de traiter les patients à risque cardiovasculaires pour atteindre une valeur d'HbA1c en deçà de 6,0% (Hamet, 2012; Riddle et al., 2010).

L'étude des *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* a aussi examiné l'effet d'un traitement intensif pour le contrôle de la glycémie sur les événements CVs chez les patients DT2. Les résultats étaient les mêmes qu'ACCORD, comme quoi le traitement intensif n'a pas réduit le risque d'évènement CVs et n'a pas été bénéfique pour les événements microvasculaires majeurs même si la valeur cible d'HbA1c a été atteinte (9,4-6,9%) (Duckworth et al., 2009). Malgré tout, les deux études (ACCORD et VADT) ont démontré que le traitement intensif de la glycémie pouvait réduire le risque de microalbuminurie nouvelle ou aggravée et le risque de développer une macroalbuminurie. L'effet néphroprotecteur du traitement intensif a aussi été démontré dans l'étude ADVANCE (Duckworth et al., 2009; Gerstein et al., 2008; Anushka Patel et al., 2008).

Une portion randomisée des patients a aussi reçu un traitement pour leur pression artérielle. Ceux dans le groupe intensif avaient un PAS de 119 mmHg comparé à 133 mmHg dans le groupe standard à la fin de l'étude. Malgré une baisse plus prononcée de la PAS dans le groupe intensif, le traitement intensif n'a pas eu de bénéfice statistiquement significatif comparé au traitement standard pour les morts CVs, les IM non fatales ou d'autres phénotypes cardiaques (RR=0,88; 1,06 et 0,87, respectivement), mais a démontré efficacité sur ACV (The ACCORD Study Group, 2010).

## 2.4 ADVANCE

Le principal objectif de l'étude ADVANCE était de déterminer les bienfaits potentiels de la baisse de la pression artérielle avec une combinaison fixe de Perindonpril et Indapamide dans un bras et les bienfaits possibles d'un traitement intensif pour le contrôle de la glycémie par un Gliclazide à libération modifiée (MR) dans le deuxième bras, chez les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires.

### 2.4.1 Plan de l'étude

L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax et Diamicron MR Controlled Evaluation*) était un essai clinique contrôlé randomisé en plan factoriel (2x2) patients diabétiques avec et sans, hypertension. L'étude a duré 4,3 ans avec un 5 ans additionnel de suivi post étude chez 80% des sujets (ADVANCE-ON). Les sujets étaient randomisés également en 4 bras. Dans un des bras, les sujets étaient traités pour leur HTA avec une combinaison d'un iECA [Perindonpril (2-4 mg)] et d'un diurétique [Indapamide (0,625-1,25 mg)] vs placebo. De plus, ils recevaient un traitement intensif incluant une sulfonylurée à libération modifiée (LM), [Gliclazide LM (30-120 mg)] pour le contrôle du glucose. Les sujets du deuxième bras recevaient la combinaison de Perindonpril-Indapamide pour contrôler leur pression artérielle et un traitement standard pour leur diabète. Dans un troisième bras, les sujets recevaient un placebo pour leur hypertension et recevaient le traitement intensif pour leur diabète. Finalement, les sujets dans le dernier bras recevaient un placebo pour leur HTA et un traitement standard pour contrôler leur glucose. Tous les patients recevaient un traitement médical optimal, peu importe leurs bras dans l'étude. Les sujets avec un traitement intensif du glucose étaient vus 4 fois par année et les autres avaient une visite tous les 6 mois. 11 140 patients, provenant de 215 centres dans 20 pays différents, ont participé à l'étude. Le recrutement a été effectué entre juin 2001 et mars 2003. Les participants devaient avoir eu un diagnostic du DT2 après l'âge de 30 ans et devaient être âgés de 55 ans ou plus lors de la signature du consentement. Les patients étaient sélectionnés pour leur haut risque de maladies cardiovasculaires. Pour être considérés à haut risque, les patients devaient avoir une ou plusieurs des conditions suivantes : soit une histoire de maladie micro- ou macrovasculaire,

un diagnostic de DT2 d'au moins 10 ans, un autre risque de maladie vasculaire (fumer, un cholestérol total >6 mmol/L, un HDL cholestérol <1 mmol/L ou une microalbuminurie) ou être âgé de plus de 65 ans. Les sujets ne pouvaient être inclus dans l'étude s'ils avaient une contre-indication pour le traitement antihypertensif d'un iECA et/ou d'un diurétique. De plus, ils ne pouvaient pas avoir une contre-indication pour le contrôle de la glycémie par une sulfonylurée LM. La prise d'insuline faisait partie des critères d'exclusion.

De plus, 4 098 patients de l'étude ADVANCE d'origine caucasienne ont été génotypés. Les Caucasiens sont priorisés, car les données disponibles sur la génétique dans la littérature sont souvent basées sur une population caucasienne. De plus, les analyses génétiques ont été exclues initialement par certaines législations comme la Chine et l'Inde. La génétique de cette étude a servi de cohorte de départ pour créer le score de risque polygénique, qui sera discuté dans un des chapitres de ce mémoire. Il est à noter que notre équipe travaille présentement à génotyper un plus grand nombre de différentes populations ethniques afin que l'on puisse utiliser le score de risque polygénique sur différentes ethnicités.

#### **2.4.2 Résultats principaux**

À la visite initiale, les patients étaient âgés en moyenne de 66 ans et la majorité était des hommes, soit 57%. Au début de l'étude, la PA moyenne était de 145/81 mmHg et 80% des patients avaient une PA au-dessus de 130/80 mmHg (Chalmers et al., 2008). L'étude a montré que les patients dans le bras recevant une médication antihypertensive intensive ont vu leur PAS diminuer de 5,6 mmHg en moyenne (IC 95% 5,2-6,0;  $p < 0,0001$ ) et leur PAD diminuer de 2,2 mmHg en moyenne (IC 95% 2,0-2,4;  $p < 0,0001$ ) comparé au groupe sous placebo (Hamet, 2012; Patel et al., 2008). La prévalence des antécédents de maladies micro- et macrovasculaires était de 10 et 32%, respectivement. Le risque relatif de la combinaison des événements micro- et macrovasculaires majeurs a diminué de 9% (Patel et al., 2007). Les participants dans le groupe de traitement ont subi moins d'événements coronariens que ceux dans le groupe placebo soit 8,4% comparé à 9,4%. Le traitement de Perindopril-Indapamide a permis de réduire de 21% (IC 95% 15-27;  $p < 0,001$ ) les événements rénaux et de 18% (IC 95%

2-32;  $p=0,027$ ) la mortalité cardiovasculaire (Patel et al., 2008). Le traitement pour l'HTA n'a pas eu d'effet sur la neuropathie ou la rétinopathie.

Pour le contrôle intensif de la glycémie, les résultats ont montré que l'HbA1c et la glycémie étaient plus basses à la fin de l'étude dans le bras avec le Gliclazide LM que dans le bras avec le traitement standard (6,5% comparé à 7,3%, respectivement) (Patel et al., 2008). Le contrôle intensif de la glycémie a engendré une diminution relative de 10% des événements micro- et macrovasculaires combinés. Ces résultats étaient indépendants du niveau basal d'HbA1c, de la glycémie à jeun, de l'âge, du sexe et de la présence ou d'absence d'une histoire de la maladie vasculaire à la visite initiale. Dans ce bras, il y a eu une réduction relative du risque d'événements micro vasculaire de 14%. Cette réduction est attribuable à une réduction de 21% du risque de développer ou d'aggraver de la néphropathie. En ce qui a trait à la microalbuminurie, le risque de développer une nouvelle microalbuminurie a été diminuée de 9% chez les sujets traités intensivement pour leur glycémie (Hamet, 2012).

L'étude d'observation post intervention d'ADVANCE (ADVANCE-ON) a démontré que la différence des PAs et de l'HbA1c entre les groupes contrôles et d'intervention n'a pas persisté, mais que l'effet bénéfique du traitement intensif de la PA au cours de l'étude ADVANCE a persisté dans l'étude ADVANCE-ON contre le risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité CV. Le risque relatif était de 0,91 (IC 95% 0,84-0,99;  $p=0,03$ ) à la fin d'ADVANCE comparé à 0,88 (IC 95% 0,77-0,99;  $p=0,04$ ) à la fin d'ADVANCE-ON. À ce qui a trait au traitement intensif de la glycémie, les bénéfices relatifs de la mortalité toutes causes confondues et d'événements macrovasculaires majeurs ont disparu entre la fin de l'étude ADVANCE et la fin de l'étude ADVANCE-ON (1,00; IC 95% 0,92-1,08), mais ce qui a persisté est le bénéfice significatif de la protection d'insuffisance rénale terminale (Rapport de risque : 0,54; IC 95% 0,34-0,85;  $p=0,007$ ) (Zoungas et al., 2014).

### **2.4.3 Conclusion**

La combinaison de Perindonpril-Indapamide a été démontrée efficace comme prévention primaire de la microalbuminurie (Patel et al., 2007). De plus, ce traitement était bien toléré

par les patients de l'étude. Il a été estimé que l'utilisation de ce traitement réduirait de 1,5% sur 5 ans le risque de développer un évènement micro- ou macrovasculaire majeur (Chalmers et al., 2008). L'utilisation de la combinaison de Perindonpril-Indapamide une fois par jour en sus du traitement cardiovasculaire standard, chez tous les patients diabétiques dans le monde, diminuerait la mortalité de plus de 3 millions de patients DT2, sur une période de 5 ans (Chalmers et al., 2008). L'impact de la combinaison Perindonpril-Indapamide est en concordance avec plusieurs autres études cliniques randomisées et est plus important que plusieurs études observationnelles (Chalmers et al., 2008). Le traitement intensif de la glycémie a surtout protégé la fonction rénale.

## **2.5 : Score de risque polygénique (Extrait du manuscrit : Tremblay et al., 2020)**

Un score de risque polygénique (SRP) est un nombre qui représente le niveau de risque d'une personne à développer une maladie ou ses complications durant une période de temps définie. Un SRP prend en compte des centaines de variantes génétiques d'une personne et les compare à des individus de "référence" présents dans une base de données. Les données des individus les plus ressemblants à cette personne sont utilisées pour déduire (inférence) le risque de la personne, et ce en absence de signes cliniques ou de symptômes (Figure 2). Un SRP est créé à partir de milliers de polymorphismes d'un seul nucléotide informatifs (PSNs). Le SRP bénéficie des méta-analyses d'études d'association pangénomique (GWAS) provenant de plusieurs consortiums génétiques. Il est particulièrement utilisé pour détecter une maladie ou ses complications dans la phase de "pré-maladie". Ainsi, il permet d'exercer une intervention précoce et/ou préventive.

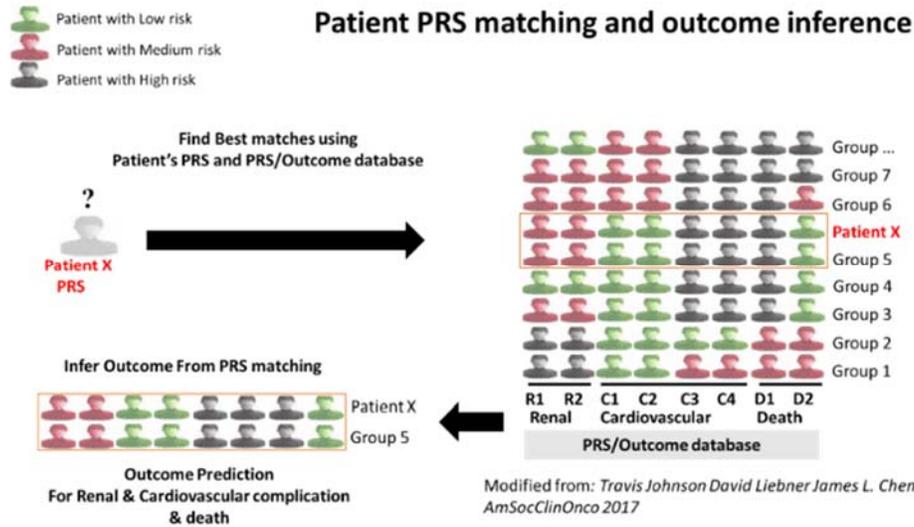


Figure 2. – Appariement des patients à partir de leur SRP et inférence des résultats (Modifié de : Johnson, Liebner, et Chen, 2017).

### 2.5.1 Plan de l'étude

La maladie chronique du diabète est associée à plusieurs complications qui viennent grandement affecter la santé des diabétiques. Une meilleure prédiction du risque de ces complications permettrait de les traiter plus tôt. Actuellement les modèles de prédiction les plus utilisés, comme le score de risque de Framingham (SRF), permettent d'identifier le risque seulement lorsque des signes cliniques sont présents. Un SRP permettrait de prédire le risque avant même qu'un signe clinique apparaisse à l'aide de la génétique.

Notre équipe a développé un SRP à partir des données issues des méta-analyses de GWAS rapportées dans les catalogues et la littérature et de la cohorte de l'étude ADVANCE. Notre équipe a génotypé 4 098 participants de descendance européenne de l'étude ADVANCE. Cette cohorte a été utilisée afin d'évaluer la valeur prédictive du SRP sur plusieurs complications du DT2 selon une concordance statistique (C-statistique). Trois autres cohortes ou groupes de cohortes ont été utilisés à titre de cohortes de réplication du SRP, soit celle de l'étude tchèque post-MONICA, celle de l'étude CLINPRADIA I (NCT01907958) et le groupe de cohortes du *Canadian Partnership for Tomorrow's Project* (CPTP). Le chapitre 4 de mon mémoire présente les résultats cliniques et génétiques de l'étude CLINPRADIA I.

### La création du score de risque polygénique

Les maladies polygéniques sont souvent associées à plusieurs complications et sont influencées par plusieurs facteurs de risque. Il a été récemment démontré que pour améliorer la performance de prédiction des maladies multifactorielles, il est préférable de combiner plus d'un SRPs. Ainsi, notre équipe a créé un SRP à partir de 26 facteurs de risques ou complications du DT2 que nous avons groupés en 9 groupes de risque : diabète, obésité, pression artérielle, albuminurie, débit de filtration glomérulaire estimé, niveaux de biomarqueurs, lipides, maladies cardiovasculaires et poids à la naissance. Chaque groupe de risque représente un SRP. Notre modèle du SRP est formé d'un total de 598 polymorphismes d'un seul nucléotide informatifs (PSNs) chacun associé à une ampleur d'effet ( $\beta$ ) différente. Les différents PSNs proviennent de plusieurs GWAS tirés de la littérature.

Les 9 SRPs associés aux groupes de risques sont composés des différents SRPs calculés et calibrés pour les 26 phénotypes. Chaque SRP contribue avec une ampleur d'effet différent ( $\beta$ ) à la valeur du SRP final. Le modèle est additif, on suppose que l'association au risque est indépendante pour chaque SRP. Pour chaque patient, le SRP de chaque phénotype est calculé en additionnant le nombre d'allèles à risque à l'ampleur d'effet ( $\beta$ ) de chaque PSN.

Luigi Luca Cavalli-Sforza, alors professeur émérite de la faculté de médecine de l'université Stanford, a été l'un des premiers chercheurs à utiliser la génétique afin de suivre l'évolution humaine ainsi que l'histoire et les tendances des migrations. Spécialiste en génétique populationnelle, il est considéré comme le créateur de la géographie génétique (Cavalli-Sforza, Menozzi, et Piazza, 1995). Dans le même ordre d'idée que les travaux du Dr Cavalli-Sforza, notre équipe a filtré les données génotypées des Caucasiens de l'étude ADVANCE à l'aide d'une analyse en composantes principales (ACP) et nous avons repéré deux sous-groupes ethniques principaux ; les Balto-Slaves et les Germano-Celtes (Hamet et al., 2017). Dans cette étude, il a été démontré qu'il existe une composante génétique associée à l'âge du début du DT2 et à l'albuminurie. Ces traits persistaient chez les sujets diabétiques indépendamment de leur pays de résidence alors que d'autres traits étaient plus dépendants de la composante environnementale, car il y a une différence entre les personnes de la même origine ethnique

habitant dans des pays différents. L'ajout de l'ACP dans le modèle de prédiction permet d'éviter les biais associés aux différences ethniques dans la cohorte de Caucasiens. Les 9 SRPs ont donc été inclus dans une régression logistique ajustée pour le sexe, l'ethnicité (ACP), l'âge au diagnostic et la durée du diabète. Le tout donne un modèle du SRP défini par la figure 3 et son efficacité est confirmée à l'aide d'une analyse C-statistique.

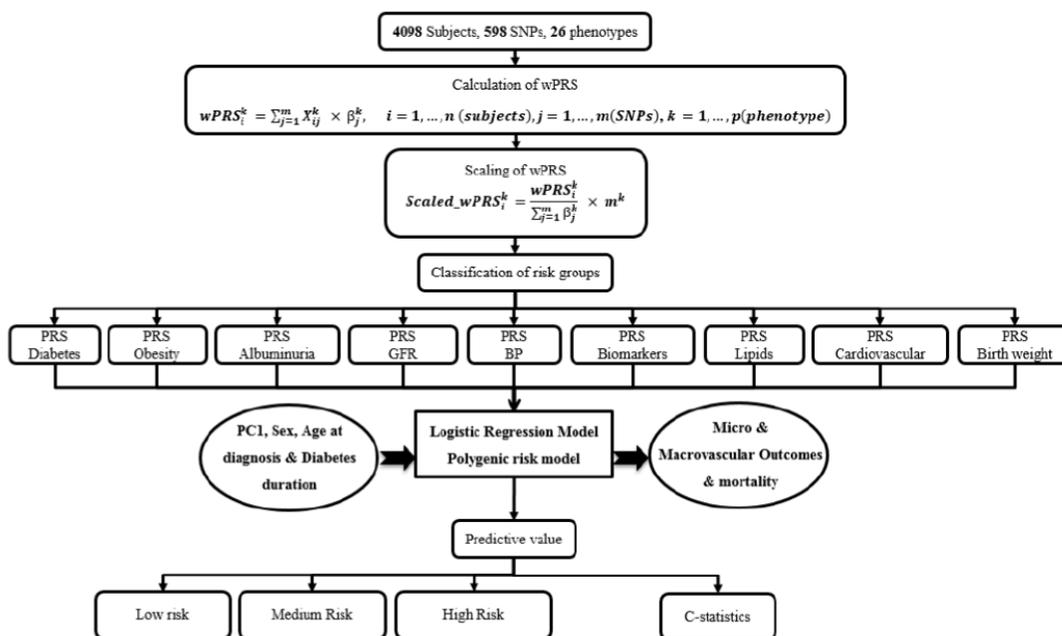


Figure 3. – Étapes de construction du score de risque polygénique à partir des données de la littérature et des tests génétiques effectués sur les patients génotypés de la cohorte d'ADVANCE (Tremblay et al., 2020).

Le SRP est composé de 26 prédicteurs de risques regroupés en 9 groupes de risques. Le test de valeur prédictive a été effectué à partir de 4 098 patients génotypés de la cohorte d'ADVANCE selon un modèle additif.

## 2.5.2 Résultats principaux

### La stratification du risque

Après avoir divisé la cohorte de participants d'ADVANCE (5098 patients) en déciles selon leurs valeurs de SRP pour les complications du diabète et les décès, nous avons observé que le risque augmente de façon exponentielle en fonction du décile (Figure 4). Le rapport des événements entre les trois derniers déciles et le reste de la cohorte est de plus du double et varie de 2,18

pour l'infarctus du myocarde (valeur  $p=2,4 \times 10^{-7}$ ) à 4,35 pour la mortalité cardiovasculaire (valeur  $p=6,8 \times 10^{-33}$ ), suggérant que le dernier 30%, est le seuil associé aux patients à haut risque (Figure 4). Les patients des 3 derniers déciles avaient un risque 3,1 fois plus élevé que les autres d'avoir des évènements micro- et macro-vasculaires majeurs, des AVCs, des crises cardiaques et de mortalité toutes causes confondues (valeur  $p=6.3 \times 10^{-21}$ , valeur  $p=9,6 \times 10^{-31}$ , valeur  $p=9.1 \times 10^{-12}$ , valeur  $p=5,5 \times 10^{-16}$  et valeur  $p=1,9 \times 10^{-30}$ , respectivement) (Figure 4).

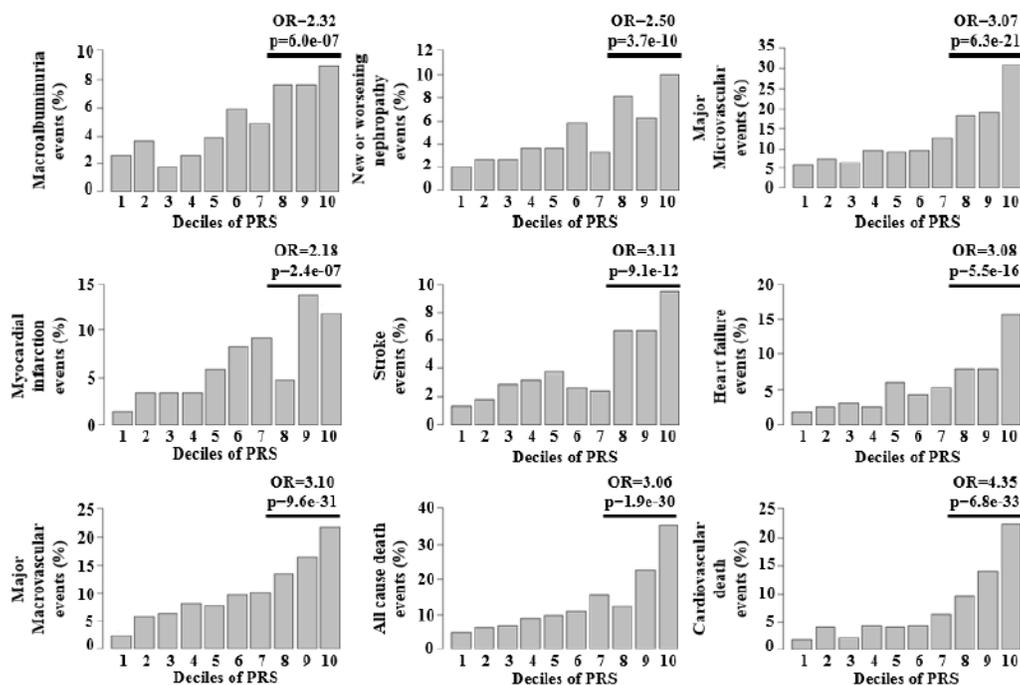


Figure 4. – Pourcentage d'évènements par déciles selon le modèle du SRP (Tremblay et al., 2020).

Les rapports de cotes (équivalent d'OR dans la figure 4) ont été obtenus en comparant les sujets faisant partie des trois derniers déciles au reste de la population.

À l'aide d'une analyse de classification hiérarchique non supervisée, nous avons confirmé le seuil de 30% (Figure 5). L'analyse a séparé les patients d'ADVANCE en 3 groupes de risque génétique basés sur leur risque d'évènements macrovasculaires majeurs incluant l'infarctus

du myocarde, les AVCs et la mortalité cardiovasculaire. Les groupes des patients à bas, moyen et haut risques comportaient 37,1%, 33,5% et 29,4% des patients, respectivement (Figure 5A). Chaque ligne de la figure 5 représente un patient génotypé et classé selon sa valeur du SRP. Il y a eu 3,8 fois plus de mortalité cardiovasculaire dans le groupe à haut risque que dans le groupe à bas risque (Figure 5B). Une personne sur cinq est décédée toutes causes confondues dans le groupe à haut risque comparé à seulement une personne sur vingt dans le groupe à bas risque ( $p=1,8 \times 10^{-21}$ ). Les patients dans le groupe à haut risque avaient une valeur de RAC plus élevée et une valeur du DFGe plus basse que les patients dans le groupe à bas risque.

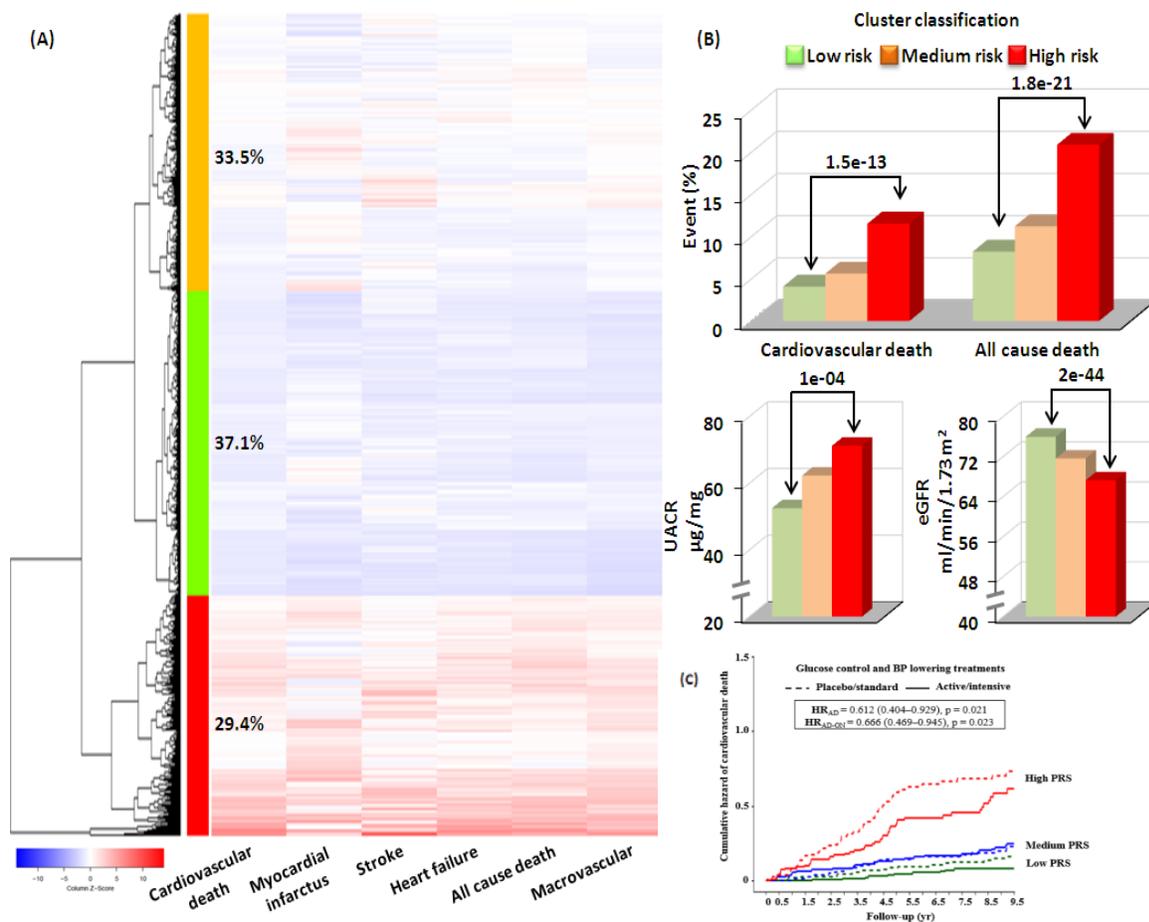


Figure 5. – Analyse de classification hiérarchique non supervisée du SRP pour le risque de maladies macrovasculaires (Modifié de : Tremblay et al., 2020).

UACR, ratio d'albumine créatinine; eGFR, débit de filtration glomérulaire estimé

Les patients sont classés selon leur score de risque basé sur leur risque d'évènements macrovasculaires combiné : bas risque (vert), moyen risque (orange) et haut risque (rouge). (A) Chaque ligne représente les valeurs du SRP pour chaque participant selon le Z-score (haut risque : rouge et bas risque : bleu). (B) L'incidence des morts cardiovasculaires et des morts toutes causes confondues ainsi que les valeurs du RAC et du DFGe entre les trois groupes de risques. (C) Kaplan-Meier du rapport de risque cumulatif (pendant 9,5 ans) pour les morts cardiovasculaires stratifié par les traitements de la PA et du glucose dans ADVANCE selon le risque.

La figure 5C montre que les patients à bas risques ne bénéficient pas du traitement intensif d'ADVANCE tandis que ceux à haut risque bénéficient grandement de ce traitement. Le nombre de sujets à traiter (NST) est 12 ( $p=0,006$ ) pour les patients à haut risque et 64 (non significatif) pour les patients à bas risque. Le SRP en combinaison avec le traitement intensif d'ADVANCE permettrait de réduire le nombre de mortalités cardiovasculaires.

### **2.5.3 Conclusion**

Notre modèle du SRP combiné avec la géographie génétique, la démographie et les risques cliniques, comme le sexe, l'âge, l'âge au diagnostic et la durée du diabète, permet une bonne stratification des individus à bas, moyen et haut risque de complications du DT2. Il permet aussi d'identifier les patients qui répondent le mieux à la médication. De ce fait, cela donne lieu à une meilleure prévention précoce des complications et un traitement plus adapté de la maladie. Le modèle du SRP permet de classer les individus selon leur risque avant qu'un phénotype clinique soit présent. De plus, notre modèle de SRP a été prouvé plus efficace que le score de risque de Framingham (SRF) et non significativement inférieur au score de risque clinique d'ADVANCE.

Malheureusement, l'utilisation du modèle du SRP se limite pour le moment à une population caucasienne de descendance européenne. Nous travaillons actuellement à élargir notre modèle du SRP à d'autres populations regroupant des groupes ethniques différents incluent la Chine, population Arabe et Afrique francophone subsaharienne.

## Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses généraux

### 3.1 Objectifs

1. Évaluer l'impact d'un dépistage précoce par un test de laboratoire réalisé dans le cabinet du médecin (Point Of Care Testing, POCT) de l'albuminurie et de la mesure de la pression artérielle sur la prise en charge des patients DT2 hypertendus.
2. Évaluer l'efficacité du SRP sur la prédiction du risque d'albuminurie chez les patients DT2 hypertendus.

### 3.2 Hypothèses

L'hypothèse clinique testée dans CLINPRADIA I est qu'une intervention incluant un POCT, pour le dépistage de l'albuminurie chez les patients DT2 et hypertendus, pourrait améliorer l'adhésion des médecins aux lignes directrices de la mesure et du traitement de l'albuminurie. Par conséquent, l'introduction du POCT aurait un impact positif sur le contrôle de l'albuminurie et de l'hypertension des patients DT2 hypertendus.

L'hypothèse génétique testée dans CLINPRADIA I est que l'utilisation du SRP sur des sujets DT2 hypertendus provenant de groupes de médecine familiale (GMF) et de *Family Health Teams* (FHT) permettrait de classer les patients à haut, moyen et bas risque d'événements d'albuminurie. Il serait possible d'identifier les patients plus susceptibles de tirer profit d'un traitement intensif précoce pour traiter leur DT2 et leur hypertension.



## Chapitre 4 : CLINPRADIA I

### 4.1 Introduction

L'étude CLINPRADIA I (*Clinical Practice in Diabetes Study* (NCT01907958)) est une étude randomisée en groupes avec permutation séquentielle qui a été réalisée dans plusieurs centres de médecine familiale au Québec et en Ontario. L'objectif principal était d'évaluer la gestion de l'albuminurie par des omnipraticiens chez les patients hypertendus atteints du DT2, en comparant l'effet d'introduire un *point of care testing* (POCT) aux pratiques cliniques habituelles. Un POCT est un appareil qui permet d'effectuer un test de diagnostic médical à proximité du patient. L'appareil POCT utilisé dans cette étude était un HemoCue qui permet de dépister, surveiller et de confirmer le résultat d'albuminurie dans l'urine (Heidkamp et al., 2003). Actuellement, l'albuminurie se mesure à l'aide d'un test urinaire fait en laboratoire. Selon les recommandations canadiennes, l'albuminurie devrait être testée tous les ans pour donner suite à un diagnostic du diabète, l'introduction du POCT permettrait de tester l'albuminurie plus souvent et de suivre son évolution. L'étude a été effectuée dans 8 sites cliniques chacun ayant au moins 5 médecins de famille : 4 groupes de médecine familiale (GMF) au Québec et 4 *Family Health Teams* (FHT) en Ontario avec au minimum 35 patients par cliniques. L'objectif était de recruter un total de 280 sujets durant une période de 3 mois. Afin d'accommoder les cliniques de médecine familiale qui n'étaient pas familiarisées avec la recherche clinique, le recrutement a été prolongé à 6 mois. Pour être inclus dans l'étude, les sujets, homme ou femme, devaient être majeurs (18 ans) et être atteints du DT2. Selon les critères d'inclusions, les sujets devaient suivre une thérapie antidiabétique depuis au moins 5 ans et ils devaient avoir une pression artérielle non contrôlée (i.e. PA >130/80 mmHg). De plus, les patients devaient être en mesure de fournir un consentement éclairé. Les patients atteints du DT1 ainsi que les patients traités par Perindonpril ou intolérants aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou aux dérivés de sulfonylurée ne pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients avec une fonction rénale, de l'angio-œdème relié ou non à un traitement antérieur avec des iECA, de l'hyperkaliémie ou de l'hypokaliémie et/ou une atteinte

hépatique sévère ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. Finalement, l'utilisation d'agents non-antiarythmique pouvant causer des torsades de pointes, les femmes enceintes ou qui allaitaient et toute autre condition qui pouvait avoir un impact sur l'étude selon le médecin traitant était exclus de l'étude.

#### **4.1.1 Objectifs**

L'objectif principal était d'évaluer l'impact qu'aurait la connaissance de l'albuminurie et de la pression artérielle *in situ* sur le traitement des patients DT2, hypertendus par les médecins de famille. Un des buts secondaires était de comparer les résultats du POCT aux résultats du RAC obtenus par l'analyse du laboratoire central. Un objectif principal était d'évaluer l'impact du POCT sur le changement de statut d'albuminurie ou de néphropathie diabétique pendant l'étude. Les changements de la pression artérielle systolique et/ou diastolique étaient aussi analysés au cours de l'étude. Un autre objectif était d'évaluer l'adhésion des médecins aux lignes directrices de la surveillance d'albuminurie et l'adhésion aux lignes directrices des traitements pour l'HTA, incluant l'adhésion aux recommandations de l'étude d'utiliser un iECA, selon le cas.

L'objectif générique de cette étude était d'évaluer l'efficacité de notre SRP sur la prédiction du risque d'albuminurie chez des patients DT2, hypertendus provenant de GMF et de FHT.

#### **4.1.2 Hypothèse**

L'hypothèse testée dans CLINPRADIA I est qu'une intervention incluant un POCT, pour le dépistage de l'albuminurie chez les patients diabétiques de type 2 et hypertendus, améliore l'adhésion des médecins aux lignes directrices de la mesure et du traitement de l'albuminurie. La disponibilité immédiate du statut d'albuminurie permettrait d'augmenter la motivation des médecins et des patients à adhérer aux lignes directrices de traitement pour l'albuminurie.

La deuxième hypothèse est que le SRP développé par notre groupe est utile pour prédire le risque d'albuminurie chez les patients DT2 dans la population canadienne.

### 4.1.3 Plan de l'étude

Les données ont été collectées lors de 5 visites tous les 3 mois pendant une période d'un an. Les sites ont été randomisés en groupes avec permutation séquentielle afin d'introduire l'appareil POCT pendant quatre périodes de 3 mois. Les 8 sites ont été divisés en 4 groupes pairés pour les deux provinces, Québec et Ontario afin d'éviter un biais de sélection associé aux différences de suivi et de soins médicaux entre les deux provinces. Le groupe 1 incluait la clinique *Welland McMaster Family Health Team* qui faisait partie du premier site ontarien et la clinique du Centre Médical Des Générations qui faisait partie du premier site québécois. Le groupe 2 était composé de l'*Albany medical clinic* en Ontario et de la clinique médicale Angus au Québec. Dans le groupe 3 il y avait les cliniques, Stoney Creek en Ontario et Fleury au Québec. Finalement le groupe 4 incluait le site d'Ontario 4 (*Kingston Family Health Team clinic*) et de Québec 4 (Clinique médicale Maisonneuve-Rosemont). Quelque temps après le début du recrutement la clinique *Welland McMaster Family Health Team* a été fermée. De ce fait, l'*Albany medical clinic* a été transféré au groupe 1 et le groupe 2 n'a inclus que la clinique Fleury. Le POCT a été introduit aux groupes 1,2 et 3 au cours de l'étude selon le tableau 3.

Tableau 3. – Échéancier de l'introduction du POCT par groupe.

	Référence	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Groupe 1 (2 sites)	POCT*	POCT**	POCT**	POCT**	POCT***
Groupe 2 (1 site)	Contrôle*	POCT**	POCT**	POCT**	POCT***
Groupe 3 (2 sites)	Contrôle*	Contrôle*	POCT**	POCT**	POCT***
Groupe 4 (2 sites)	Contrôle*	Contrôle*	Contrôle*	Contrôle*	Contrôle***

\* Évaluation à la visite de référence  
\*\* Évaluation immédiate avant la mise en œuvre  
\*\*\* Évaluation à la fin de l'étude

Les médecins traitants recevaient le résultat de pression artérielle du patient à chaque visite. Dès que le POCT était introduit, les médecins traitants recevaient, en plus, les résultats

d'albuminurie obtenus du POCT au moment de la visite du patient. Ces données étaient remises au médecin, accompagnées d'un rappel des cibles du taux d'albuminurie et de pression artérielle. Un prélèvement urinaire obligatoire était demandé pour tous les patients à chaque visite (5 échantillons urinaires) pour la mesure au laboratoire. Les échantillons d'urine étaient par la suite, congelés et envoyés à un laboratoire central pour la mesure du RAC, mais seulement à la fin de l'étude. Cette information n'a jamais été transmise aux médecins traitants de l'étude et servie uniquement pour évaluer les mesures de POCT. Les sujets du groupe contrôle (groupe 4) ne savaient donc pas qu'ils faisaient partie du groupe contrôle, car un échantillon d'urine était collecté à chaque visite. Il est à préciser que tous les médecins pouvaient choisir de demander un test du ratio d'albumine créatinine si cela faisait partie de leur pratique clinique habituelle, mais nous n'avons pas utilisé cette information dans nos analyses.

Avant de commencer l'étude, les médecins participants ont assisté à une réunion d'investigateurs où les recommandations du CHEP et les lignes directrices d'une bonne gestion de l'HTA chez les patients diabétiques leur ont été présentées et discutées. Lors de cette rencontre, les médecins ont pris connaissance des résultats de l'étude ADVANCE (mentionnés dans un chapitre précédent). Ils ont aussi eu une formation sur le plan et les objectifs de l'étude ainsi que sur les procédures à suivre dans le cadre de l'étude. Durant l'étude, les cliniciens étaient invités à traiter la microalbuminurie selon les lignes directrices d'une bonne gestion de l'albuminurie, mais aucune intervention thérapeutique ne leur a été fournie.

Les recommandations canadiennes actuelles sont de tester le ratio d'albumine créatinine dans l'urine (RAC) lors du diagnostic du DT2 et annuellement par la suite lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'est pas trop bas, qu'aucune autre cause d'albuminurie n'est présente et que l'insuffisance rénale aiguë ainsi que d'autres maladies rénales non reliées au diabète ne sont pas soupçonnées. Comme mentionné un peu plus haut, une microalbuminurie persistante est définie comme étant au moins 2 à 3 tests du RAC positifs effectués entre 1 et 8 semaines d'intervalle. Une microalbuminurie persistante doit être démontrée avant un diagnostic de néphropathie. Selon une méta-analyse récente, le RAC est le facteur de risque

modifiable traditionnel le plus efficace pour prédire la mortalité cardiovasculaire, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la population générale. Malgré le fait qu'il est un bon prédicteur de la mortalité cardiovasculaire, le DFGe n'a pas été prouvé comme étant aussi efficace que le RAC probablement dû au fait qu'il est un facteur de risque non linéaire. Le DFGe a été prouvé plus robuste que par le RAC pour prédire de la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de maladies rénales chroniques avec ou sans diabète. Ceci a été prouvé malgré le fait que la mortalité chez les diabétiques était 1,9 fois plus élevée (Fox et al., 2012).

### POCT

L'HemoCue® albumine 201 est un dispositif permettant de tester immédiatement (Point-of-care Testing ou POCT) le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine. Le système de détection de microalbuminurie de l'HemoCue a été démontré aussi précis et exact que l'estimation du RAC provenant du laboratoire (Sarafidis et al., 2008). Il existe déjà des évidences préliminaires des bienfaits de l'utilisation du POCT chez les patients diabétiques ambulatoires. Heidkamp et al. ont étudié l'effet du POCT sur la fréquence du diagnostic de néphropathie chez les patients diabétiques. 2211 patients diabétiques ont été suivis dans 15 cliniques de médecins de famille pendant 12 mois en 2002 (2003). Par la suite, les mêmes patients ont été suivis pendant 3 mois en 2003, mais avec l'HemoCue® albumine 201 de disponible. Une microalbuminurie a été diagnostiquée chez 15% des patients. 41% des diagnostics se sont fait durant les 3 mois que le POCT était disponible. Les auteurs en ont conclu que l'évaluation systématique de l'albumine dans l'urine par l'HemoCue entraînait une fréquence de diagnostic de la néphropathie plus élevée. L'utilisation du POCT pour l'albumine dans l'urine dans les cliniques de médecine familiale peut aussi améliorer le côté pratique des procédures de diagnostic de la néphropathie lors des rendez-vous de suivi.

### Étude de randomisation en groupe avec permutation séquentielle

L'étude CLINPRADIA I est une étude de randomisation en groupe avec permutation séquentielle. Ce modèle d'étude est privilégié et très utile pour analyser l'impact d'une intervention qui vise à améliorer la qualité des soins dans la vie réelle. Cela a donc permis

d'analyser l'impact de l'intervention du POCT au niveau de groupes d'individus dans les différents GMFs plutôt qu'au niveau des individus eux-mêmes. Ce type d'étude est aussi particulièrement utile lorsque l'intervention ne peut pas se faire à l'insu. Ce modèle d'étude permet une meilleure puissance statistique lorsque les groupes sont composés d'un nombre important de patients.

Lorsqu'on travaille avec ce genre d'étude, il faut faire attention, car l'analyse au niveau des groupes vient introduire un biais d'effet de groupe qui influence les données statistiques. En effet, les patients provenant d'un même groupe ont tendance à se ressembler davantage. Ses patients ont des similarités au niveau de leur sélection et proviennent souvent du même environnement socio-économique ce qui peut influencer leurs habitudes de vies et ce qui peut expliquer la dépendance de leurs données cliniques, en d'autres mots, la variance intragroupe.

De plus, les patients d'un même médecin ont tendance à avoir des données plus proches l'une de l'autre que les patients de deux médecins différents. Cela influence la supposition d'indépendance des données. Ainsi les données ont plus souvent tendance à être corrélées. C'est pourquoi il faut prendre en compte cet effet lors des calculs statistiques. Il existe aussi un effet de temps qui influence les données, car l'introduction de l'intervention clinique se fait à différents moments durant la durée complète de l'étude.

Lors de l'analyse des données, il faut tenir compte de la variance intragroupe et de la variance intergroupe. La ressemblance entre les individus d'un même groupe vient diminuer la variance intragroupe. Lorsque les groupes ne sont pas pris en compte, les valeurs p et les intervalles de confiance ont tendance à être plus petites qu'elles le sont vraiment. L'erreur de type I est donc plus grande qu'elle ne devrait l'être. Il est possible d'inférer statistiquement les valeurs p et les valeurs d'intervalle de confiance à partir du facteur d'inflation de variance (FIV) afin de contrer cette erreur. Le FIV est très utile, car il définit la valeur de l'échantillon total qui est nécessaire pour obtenir la même puissance que dans une étude randomisée au niveau individuel. Le VIF se calcul à partir du coefficient de corrélation intra-groupe (CCI). Le CCI est une mesure de fiabilité qui représente le degré de corrélation et la concordance entre les données. Le CCI

compare la variance intragroupe à la variance intergroupe. Nous avons priorisé cette méthode d'inférence pour les résultats de l'étude CLINPRADIA I.

## 4.2 Résultats

Au total 249 sujets ont été inclus dans l'étude clinique. Parmi ceux-ci, 4 sujets ont été exclus, car le site d'Ontario 1 a été fermé au début de l'étude et 2 sujets ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude. La réduction naturelle des effectifs était de 30 sujets. Cela a introduit un biais d'attrition qui sera discuté dans le chapitre 6 (Tableau 4).

Tableau 4. – Nombre de sujets suivi durant l'étude par groupe.

Visite	Groupe 1 (ON2 + Qc1)	Groupe 2 (Qc 2)	Groupe 3 (ON3 + Qc3)	Groupe 4 (ON4 + Qc4)	Totale
Initiale	73	26	63	81	243
3 mois	69	24	63	76	232
6 mois	67	23	62	71	223
9 mois	63	21	61	73	218
12 mois	63	22	60	68	213

Note : Les données sont représentées en n

Lors du recrutement de l'étude, la clinique *Welland McMaster Family Health Team* a été fermée pour des raisons hors de notre contrôle. Au moment où la clinique a fermé, il n'y avait que 4 patients recrutés ainsi, l'entièreté des données recueillies pour cette clinique n'a pas été incluse dans les analyses de l'étude. De ce fait, l'*Albany medical clinic* a été transféré au groupe 1 et le groupe 2 n'a inclus que la clinique Fleury. Nous n'avons donc pas réussi à recruter le nombre optimal de patients. Malheureusement, les différents groupes de l'étude n'avaient pas assez de patients pour aller chercher la puissance désirée. Nous avons choisi de regrouper les différents groupes qui ont eu accès au POCT durant l'étude. Nous avons analysé les variances intra- et inter-groupes pour les deux résultats principaux soit le ratio d'albumine créatinine (RAC) et la pression artérielle systolique pour les groupes 1 2 et 3. Avant toute analyse statistique, nous avons transformé les données du RAC à l'aide d'une transformation

logarithmique afin de normaliser les données. Selon le test d'analyse de variance, il n'y a pas de différence significative entre les groupes 1 à 3 pour le logarithme du RAC et la PA systolique à la visite initiale (Figure 6 et Tableau 6). En effet, la variance intergroupe était plus grande que la variance intragroupe. Ainsi, tous les sites où le POCT a été introduit dans leur pratique médicale (pas d'hétérogénéité) ont été combinés pour créer le groupe d'intervention. Étant donné que le groupe 4 n'a pas eu accès au POCT durant l'étude, les sites d'Ontario 4 et de Québec 4 ont été considérés comme le groupe contrôle. Ceci sera applicable tout au long de l'étude.

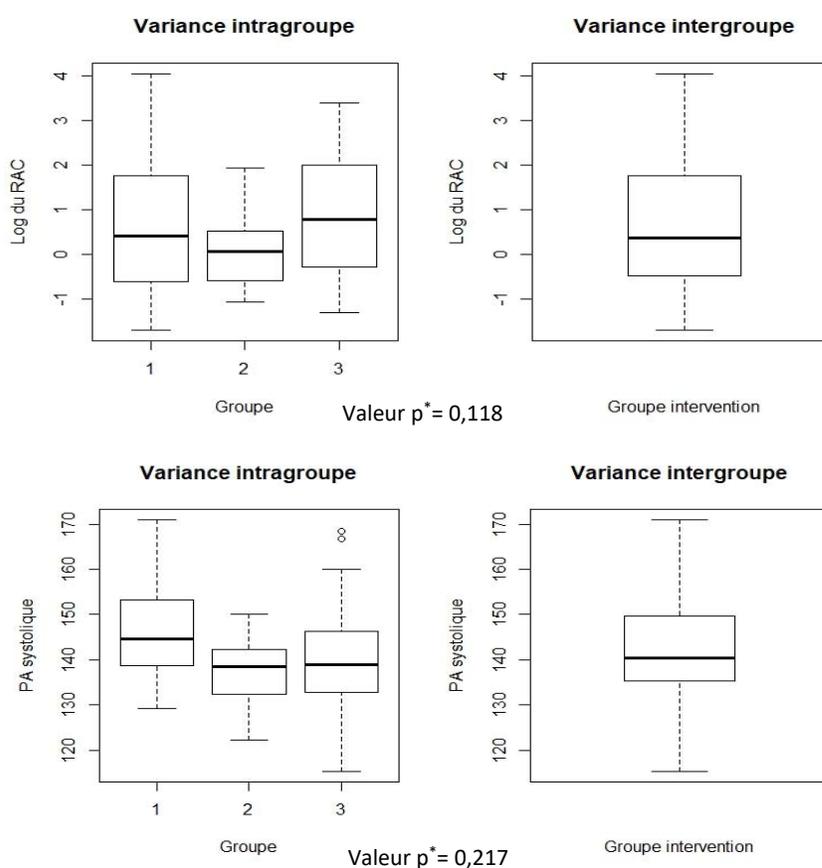


Figure 6. – Variance intra- et inter-groupe pour le logarithme du RAC et la PA systolique entre les groupes 1,2 et 3 à la visite initiale.

RAC, ratio d'albumine créatinine urinaire; PA, pression artérielle

\* Basé sur le test d'ANOVA

Une des approches pour analyser les données d'une étude de randomisation en groupe avec permutation séquentielle est d'utiliser les méthodes statistiques standard, mais de corriger les valeurs p ainsi que les intervalles de confiance avec le facteur d'inflation de la variance (FIV) calculer à partir du coefficient de corrélation intra-groupe (Wears, 2002). L'effet de groupes ne vient pas changer les résultats obtenus lors d'analyse statistique standard, mais vient influencer les valeurs p et les intervalles de confiance. En effet, ses valeurs deviennent plus grandes. Cette méthode a été priorisée pour l'analyse des données de mon mémoire. Les CCI ont été calculés à l'aide d'une analyse de variance et de l'équation de Shrout et Fleiss (Wears, 2002) (Équation 2 et 3). Le VIF se calcul selon l'Équation 4 à partir du CCI.

Équation 2.- Équation du coefficient de corrélation intra-groupe (ICC).

$$ICC = \frac{MSC - MSE}{(MSC + (m - 1)MSE)}$$

Où :

MSC est la moyenne quadratique de la valeur moyenne estimée inter-groupe,  
MSE est la moyenne quadratique de la valeur moyenne estimée intra-groupe,  
m est la taille des groupes.

Étant donné que la taille des groupes (m) varie entre les différents groupes, il faut combiner les tailles de chaque groupe pour calculer une taille globale moyenne des groupes (m') selon l'Équation 3.

Équation 3.- Équation de la taille globale moyenne des groupes.

$$m' = \frac{1}{k - 1} \left( n - \frac{\sum_k m_k^2}{n} \right)$$

Où :

k est le nombre de groupes,  
n est le nombre total de patients,  
m est la taille des groupes.

Équation 4.- Équation du facteur d'inflation de la variance (VIF).

$$VIF = (1 + (m' - 1)ICC)$$

Où :

m' est la taille globale moyenne des groupes,  
ICC coefficient de corrélation intra-groupe.

Le tableau 5 démontre les valeurs du CCI et du FIVs pour les deux résultats principaux analysés dans l'étude CLINPRADIA I. Les données du FIV seront utilisées afin de corriger les valeurs p et les intervalles de confiances calculés pour les statistiques sur le logarithme du RAC et la PA systolique. La valeur du CCI pour le logarithme du RAC est négligeable. En effet, cette valeur donne une valeur de FIV égale à 1 ainsi il n'y aura pas de différence entre les valeurs obtenues à partir des statistiques standards et les valeurs affectées par la randomisation en groupe. À ce qui a trait de la valeur du CCI pour la pression systolique, celle-ci est légèrement plus élevée. Cette valeur est associée à un FIV de 2,87. Ainsi, les valeurs p et les intervalles de confiance seront influencés par le FIV de 2,87 unités.

Tableau 5. – Coefficient de corrélation intra-groupe et facteur d'inflation de variance pour les deux résultats principaux de l'étude

	Coefficient de corrélation intra-groupe (CCI)	Facteur d'inflation de la variance (FIV)
Logarithme du RAC	0,0003	1,02
PA systolique	0,0326	2,87

RAC, ratio d'albumine créatinine urinaire; PA, pression artérielle

Le tableau 6 démontre les caractéristiques de base des groupes 1,2 et 3, c'est-à-dire les groupes où le POCT a été introduit à un moment durant l'étude. Les valeurs p ont été ajustées à l'aide du VIF. Le tableau démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes et que ceux-ci peuvent être jumelés afin de créer le groupe d'intervention, et ce afin de le comparer au groupe 4 appelé le groupe contrôle. Ainsi, le reste des analyses seront faites en comparant le groupe intervention au groupe contrôle.

Tableau 6. – Caractéristiques cliniques à la visite initiale pour les groupes 1,2 et 3.

Caractéristiques cliniques	Groupe 1 (n=73)	Groupe 2 (n=26)	Groupe 3 (n=63)	Valeur p de tendance
Âge, année	64,2±1,3	68,8±1,3	68,2±1,6	0,198
Homme,	48 (65,7)	13 (50,0)	44 (69,8)	0,199
Ethnicité				
Caucasien,	55 (75,3)	25 (96,2)	54 (85,7)	0,120
Afro-américain	11 (15,1)	1 (3,8)	1 (1,6)	
Asiatique	6 (8,2)	0 (0,0)	4 (6,4)	
Hispanique	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,8)	
Autre	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	
Pression artérielle				
Pression artérielle systolique, mmHg	147,0±1,4	138,0±3,0	142±1,7	0,362
Pression artérielle diastolique, mmHg	79,1±1,3	75,7±1,7	79,5±1,3	0,254
Contrôle du glucose sanguin				
HbA1c, %	7,6±0,2	7,3±0,3	7,1±0,2	0,128
Glycémie à jeun, mmol/L	8,1±0,4	7,9±0,5	7,7±0,3	0,616
Potassium plasmatique, mmol/L	4,3±0,1	4,4±0,1	4,4±0,1	0,107
Biomarqueurs de la fonction rénale				
Créatinine plasmatique, µmol/L	88,7±2,9	84,1±4,7	89,7±3,3	0,640
DFGe, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	77,5±2,3	75,1±3,9	74,4±3,0	0,697
RAC, mg/mmol	15,7±4,7	6,94±3,3	4,9±0,8	0,081
Logarithme du RAC	0,4±0,1	0,2±0,2	0,4±0,1	0,671
RAC, mg/mmol, médiane (IIQ)	1,7 (7,1)	1,2 (2,7)	2,2 (6,3)	

*HbA1c*, hémoglobine glyquée; *DFGe*, débit de filtration glomérulaire estimé; *RAC*, ratio d'albumine créatinine urinaire; *IIQ*, intervalle interquartile

Note : Les données sont représentées en moyenne ± ET, n (%)

Les valeurs p ont été ajustées à l'aide de la valeur du FIV

\* Basé sur le test du chi carré ou ANOVA, selon le cas

Les caractéristiques de base des sujets par groupe sont décrites dans le tableau 7. Les valeurs p ont été ajustées à partir des valeurs du facteur d'influence de variance pour chaque caractéristique clinique. L'âge moyen est de 67 ans sans différence significative entre les groupes (p=0,663). L'âge moyen est semblable à celui de l'étude ADVANCE (âge moyen de 66 ans) malgré le fait que le critère d'inclusion d'ADVANCE incluait les gens âgés de 55 ans et plus et que notre étude incluait tous les patients adultes de 18 ans et plus. Il y avait presque deux fois plus d'hommes (64%) que de femmes. La majorité des sujets était d'origine caucasienne soit 87%. À la visite initiale, 91% des sujets avaient une pression artérielle au-dessus de 130/80

mmHg avec une pression systolique moyenne de 144 mmHg et une pression diastolique moyenne de 78 mmHg (Tableau 7). À la première visite, 36% des sujets diabétiques de type 2 hypertendus étaient atteints d'albuminurie et 74% avait une valeur d'HbA1c plus élevée que 6,5%, illustrant un besoin d'amélioration des soins des patients DT2, hypertendus dans ces cliniques de médecine familiale. 84% des sujets avec une pression artérielle élevée étaient déjà traités pour leur HTA avec en moyenne 1,75 classe de médicament.

Tableau 7. – Caractéristiques cliniques à la visite initiale pour les groupes de contrôle et d'intervention.

Caractéristiques cliniques	Groupe contrôle (n=81)	Groupe d'intervention (n=162)	Totale	Valeur p de tendance
Âge, année	67,5±1,1	66,5±0,9	66,5±0,7	0,663
Homme,	51 (63,0)	105 (64,8)	156 (64,2)	0,899
Ethnicité				
Caucasien,	77 (95,1)	134 (82,7)	211 (86,8)	0,439
Afro-américain	0 (0,0)	13 (8,0)	13 (5,3)	
Asiatique	0 (0,0)	10 (6,2)	10 (4,1)	
Hispanique	3 (3,7)	3 (1,9)	6 (2,5)	
Autre	1 (1,2)	2 (1,2)	3 (1,2)	
Pression artérielle				
Pression artérielle systolique, mmHg	145,0±1,6	144,0±1,1	144,3±0,9	0,691
Pression artérielle diastolique, mmHg	76,3±1,1	78,7±0,8	77,9±0,7	0,373
Contrôle du glucose sanguin				
HbA1c, %	7,4±0,1	7,3±0,1	7,4±0,1	0,876
Glycémie à jeun, mmol/L	8,2±0,3	7,9±0,2	8,0±0,2	0,571
Potassium plasmatique, mmol/L	4,4±0,1	4,3±0,0	4,4±0,0	0,451
Biomarqueurs de la fonction rénale				
Créatinine plasmatique, µmol/L	88,4±4,6	88,4±2,0	88,4±2,8	0,989
DFGe, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	76,9±2,4	75,9±1,7	76,3±1,4	0,831
RAC, mg/mmol	16,7±7,8	9,97±2,2	12,3±3,0	0,561
Logarithme du RAC	0,27±0,08	0,36±0,05	0,34±0,05	0,661
RAC, mg/mmol, médiane (IIQ)	1,27 (3,55)	1,79 (6,64)	1,45 (5,38)	

*HbA1c*, hémoglobine glyquée; *DFGe*, débit de filtration glomérulaire estimé; *RAC*, ratio d'albumine créatinine urinaire; *IIQ*, intervalle interquartile

*Note* : Les données sont représentées en moyenne ± ET, n (%)

Les valeurs p ont été ajustées à l'aide de la valeur du VIF

\* Basé sur le test du chi carré ou ANOVA, selon le cas

### 4.2.1 Validité du POCT

La validité des résultats du POCT a été évaluée à l'aide des valeurs de laboratoire du ratio d'albumine créatinine urinaire (RAC). Le HemoCue® albumine 201 donne des résultats d'albumine entre 5 et 150 mg/L (Lloyd, Kuyl, et Jaarsveld, 2011). Ainsi, pour contrer le manque de précision de l'appareil, les résultats représentant une micro ou une macroalbuminurie ont dû être combinés. L'analyse de validité du POCT a été faite en prenant compte de la randomisation par groupe à chaque visite. Ainsi, l'analyse pour la visite initiale a été effectuée seulement pour les patients du groupe 1, celle de la visite 2 a été effectuée pour les patients du groupe 1 et 2 et finalement l'analyse de la visite 3, 4 et 5 a été effectuée pour les patients du groupe 1,2 et 3. Le statut d'albuminurie a été comparé au statut de normoalbuminurie. Ainsi, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du POCT pour chaque visite ont été calculées (Tableau 8). Parmi les sujets qui ont testés positifs pour l'albuminurie avec le POCT, 62% d'entre eux étaient atteints d'albuminurie selon leur résultat du RAC au laboratoire. Les résultats montrent aussi que parmi ceux qui ont été testés normaux selon le POCT, 90% d'entre eux ont eu une valeur de laboratoire de RAC normale. On peut conclure que la valeur de prédiction négative (NPV) est de 90% et que la valeur de prédiction positive PPV n'est que de 62 %. En conséquence, le médecin devrait utiliser un test positif du POCT comme indicateur qui devra être confirmé par la mesure du RAC au laboratoire (Vart et al., 2016). La moyenne de la sensibilité et de la spécificité du POCT étaient de 88% et 67 %, respectivement.

Le coefficient de corrélation de Pearson entre la valeur d'albumine provenant du POCT (mg/L) et la valeur de laboratoire du RAC urinaire (mg/mmol) a été calculé à chaque visite. La moyenne du coefficient de corrélation de Pearson était de 0,47 et les coefficients à chaque visite étaient statistiquement significatifs (Tableau 8). Il est important de prendre en considération que, contrairement aux valeurs du RAC provenant du laboratoire, l'HemoCue® albumine 201 donne un résultat d'albumine dans l'urine et ne corrige pas pour le taux de créatinine dans les échantillons d'urine.

Tableau 8. – Validité du POCT pour prédire le statut d'albuminurie.

	Visite initiale (n=56)	3 mois (n=78)	6 mois (n=128)	9 mois (n=120)	12 mois (n=115)	Moyenne
Valeur prédictive positive, %	74	64	64	54	54	62
Valeur prédictive négative, %	86	89	86	92	95	90
Sensibilité	88	87	84	89	92	88
Spécificité	70	67	69	61	65	67
Coefficient de corrélation de Pearson $r^2$	0,55	0,44	0,25	0,48	0,61	0,47
Valeur p	2,0e-05	5,6e-05	0,0047	1,7e-07	5,6e-13	

#### 4.2.2 Changement de l'albuminurie

Compte tenu du fait que les valeurs du ratio d'albumine créatinine (RAC) ne suivent pas une loi normale, nous avons transformé les données à l'aide d'une transformation logarithmique. Par la suite, nous avons comparé les valeurs du logarithme du RAC pour les groupes d'intervention et de contrôle à chaque visite (Figure 7). La valeur logarithmique a diminué entre la visite initiale et la dernière visite pour le groupe contrôle de 0,268 à 0,091 et pour le groupe d'intervention de 0,357 à 0,017. La diminution dans le groupe contrôle n'était pas significative après ajustement pour le FIV (valeur p =0,227) mais la diminution dans le groupe d'intervention était significative après ajustement pour le FIV (valeur p =0,0002). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes aux deux visites (Figure 7).

On peut donc conclure que l'introduction du POCT dans la pratique clinique de médecins de famille a permis d'améliorer les valeurs d'albuminurie.

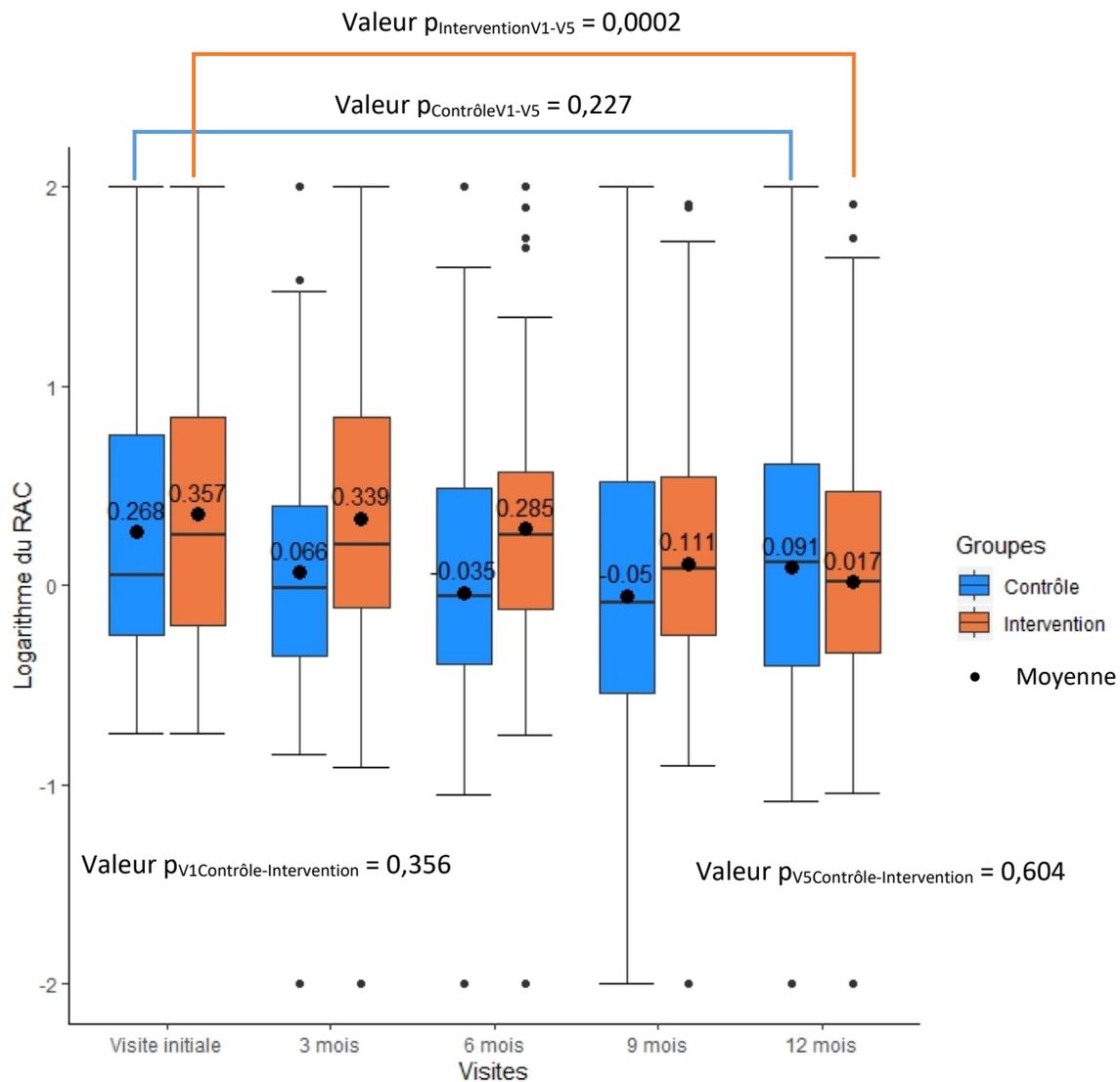


Figure 7. – La différence entre les logarithmes du ratio d’albumine créatinine urinaire des groupes de contrôle et d’intervention à chaque visite.

Les valeurs moyennes du logarithme du RAC ont diminué de -0.3 et de -0,1 pour le groupe d’intervention et de contrôle, respectivement. La plus grande différence des moyennes du logarithme du RAC dans le groupe d’intervention a été observée entre le 6<sup>ième</sup> et 12<sup>ième</sup> mois. Cela s’explique par le fait que ce n’est qu’à partir de 6 mois que les groupes 1,2 et 3, qui forment le groupe d’intervention, avaient tous accès au POCT. Pour le groupe de contrôle, il y a une grande diminution de la moyenne entre la première et la deuxième visite et la diminution a continué pour la visite 3 et 4. Cependant, vers la fin de l’étude la différence de la moyenne a augmenté (Figure 8).

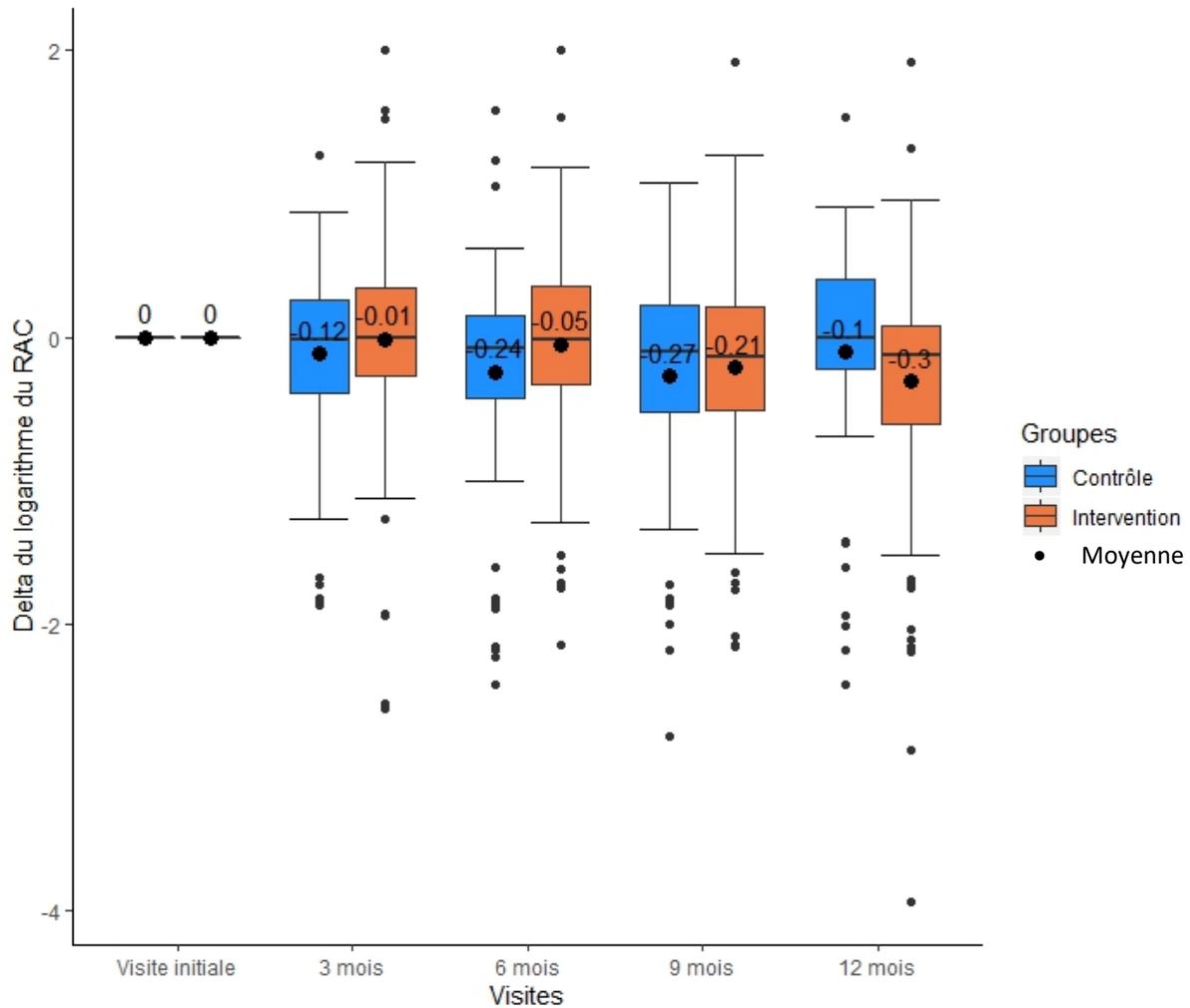


Figure 8. – Différence entre les moyennes du RAC pour les groupes de contrôle et d'intervention à chaque visite.

Le nombre de patients avec albuminurie a diminué de 26% ( $p=0,030$ ) dans le groupe d'intervention et a augmenté de 30% ( $p=0,092$ ) dans le groupe contrôle après 12 mois (Tableau 9). Dans le groupe d'intervention, il y a eu une réduction du risque relatif de développer une albuminurie de 22% comparé au groupe contrôle. Ce qui est une réduction au moins 2 fois supérieure à la réduction observée dans le groupe de traitement intensif du glucose de l'étude ADVANCE.

Tableau 9. – Nombre de sujets avec albuminurie pour les groupes contrôles et d’intervention entre la visite initiale et la dernière visite.

Visites	Groupe contrôle (n=56)	Groupe intervention (n=118)	Valeur p*
Visite initiale	16 (29)	51 (43)	0,069
12 mois	23 (41)	38 (32)	0,308
Valeur p*	0,092	0,030	

*Note* : Les données sont représentées en n (%)

Les valeurs P ont été ajustées à l’aide de la valeur du VIF

\* Basé sur le test exact de Fisher ou le test de McNemar, selon le cas.

On peut conclure que le fait d’avoir accès aux résultats d’albuminurie à la clinique lors de la visite du patient permettrait un meilleur suivi de l’albuminurie et par le fait même de la diminuer et ce après seulement une année de suivi. La première phase de la maladie est réversible si elle est dépistée et traitée très tôt. Notre étude montre que la mesure de l’albuminurie à la clinique favorise le dépistage et le traitement permettant de limiter le risque d’atteinte rénale dès la première phase qui est réversible rapidement. Au niveau populationnel, cette intervention permettrait de diminuer le nombre de patients avec albuminurie et ainsi retarderait le passage en dialyse qui a un coût élevé en qualité de vie pour le patient et économique pour la société.

#### 4.2.3 Changement de la pression artérielle

Au début de l’étude, la pression artérielle systolique moyenne (PAS) n’était pas différente entre le groupe d’intervention et le groupe contrôle soit 144 mmHg et 145 mmHg, respectivement (p=0,526) (Tableau 10). Au cours de l’étude, la diminution de la PAS des sujets dans le groupe d’intervention était plus importante que celle du groupe contrôle ou le PAS a chuté après la première visite, mais est restée stable par la suite (Figure 9A). La chute initiale de la PAS dans les deux groupes reflète l’effet positif observé régulièrement chez tous les sujets lorsque les sujets sont inclus dans une étude clinique. De plus, le résultat de la PA a été fourni à tous les médecins indépendamment de leur groupe d’attribution du POCT. À la fin de l’étude, la PAS moyenne était 129 mmHg pour le groupe d’intervention et 137 mmHg pour le groupe

contrôle ( $p=0,004$ ). Ainsi, le groupe d'intervention avec le POCT a atteint une PAS en dessous des valeurs recommandées par le CHEP qui est de 129 mmHg (Nerenberg et al., 2018).

Pour ce qui est de la pression artérielle diastolique (PAD), chaque groupe avait une pression en dessous de la valeur cible de 80 mmHg au début de l'étude et la PAD a continué de diminuer au cours de l'étude atteignant des différences significatives entre les groupes et les visites (Figure 9B). Il a été démontré que la PAD commence à diminuer après l'âge de 60 ans (Pinto, 2007). Étant donné que la moyenne d'âge de l'étude est de 67 ans, il est normal de voir une PAD initiale en dessous des valeurs cibles et qui continue de diminuer avec le temps. Il est donc d'autant plus important de traiter l'hypertension artérielle chez les patients plus âgés, car l'augmentation de la PAS et la diminution de la PAD résulte en une augmentation du pouls ce qui augmente le risque d'évènements cardiovasculaires (Krzesinski et Weekers, 2005)

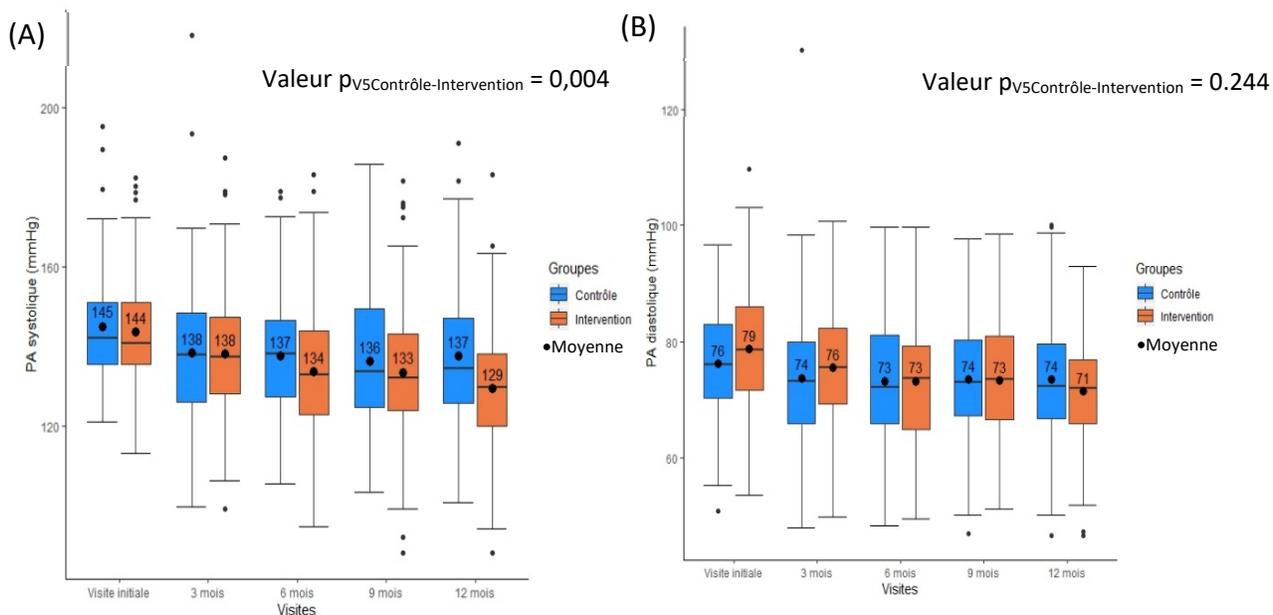


Figure 9. – (A) Pression artérielle systolique (mmHg) et (B) pression artérielle diastolique (mmHg) pour les groupes contrôles et d'intervention à chaque visite.

La figure 10 démontre que la PAS moyenne des sujets dans le groupe d'intervention a diminuée de 14 mmHg en 1 an. Rappelons ici que selon l'étude de l'UKPDS, un abaissement de 10 mmHg permettrait de réduire le risque de complications macro et microvasculaires (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). De plus, la PAS dans le groupe contrôle à diminuer seulement de 7%.

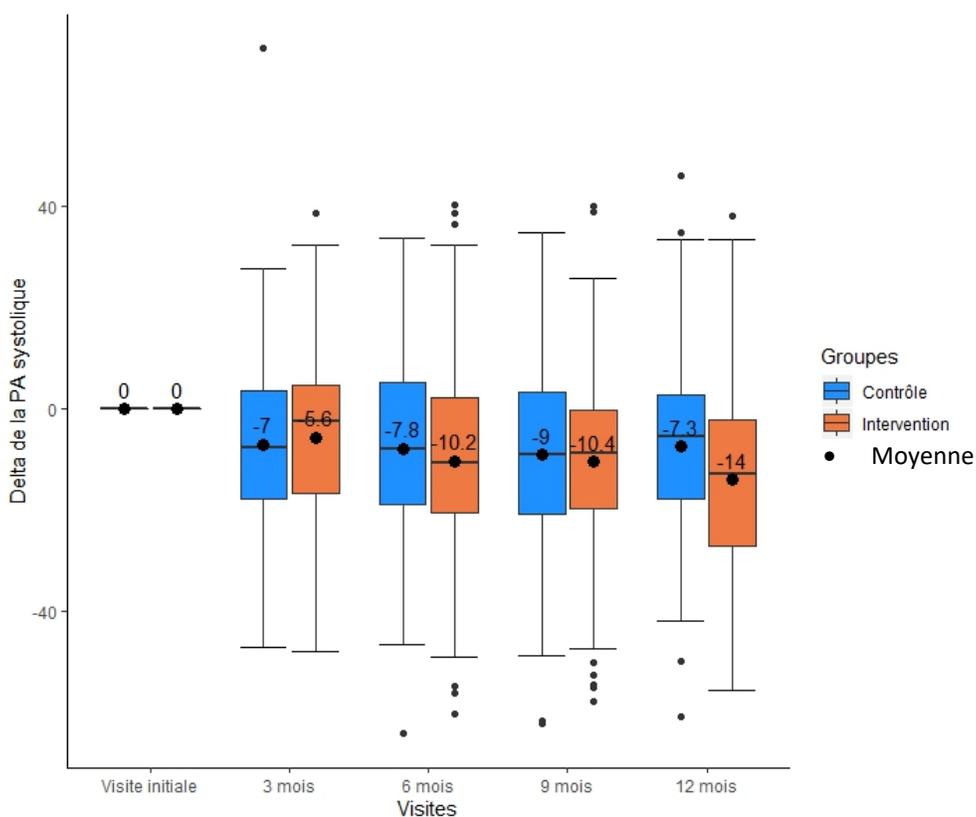


Figure 10. – Différence entre les pressions systoliques moyennes pour les groupes de contrôle et d'intervention à chaque visite.

Le tableau 10 illustre le changement de statut de la pression systolique au début et à la fin de l'étude selon le nombre de sujets. Le pourcentage de patients hypertendus a significativement

diminué de 39% dans le groupe d'intervention et de 30% dans le groupe contrôle. Cette différence entre les deux groupes n'était toutefois pas significative.

Tableau 10. – Nombre de sujets hypertendus pour les groupes contrôles et d'intervention entre la visite initiale et la dernière visite.

Visite	Groupe contrôle (n=67)	Groupe intervention (n=141)	Valeur P*
Visite initiale	62 (93)	125 (89)	0,531
12 mois	42 (63)	70 (50)	0,223
Valeur *	4,01e-04	7,56e-11	

*Note* : Les données sont représentées en n (%)

Les valeurs P ont été ajustées à l'aide de la valeur du VIF

\* Basé sur le test exact de Fisher ou le test de McNemar, selon le cas.

#### 4.2.4 Changement associé à la médication

La pression systolique moyenne a diminuée de façon significative pour tous les sujets qui prenaient un iECA, un ARA ou un iCC ou une combinaison de ces médicaments (Figure 11A). Pour le changement de la médiane moyenne du RAC, la seule classe de médicament où la médiane moyenne a diminuée de façon significative est celle de la combinaison incluant un iECA ou un ARA avec un iCC. La médiane du RAC des patients sous iECA ou ARA a diminué avec le temps. Malgré la variance élevée entre les médianes des sujets qui prenaient seulement des iCC, cette classe de médicament en combinaison avec les iECA ou les ARA vient diminuer significativement la médiane du RAC. Cela confirme l'effet néphroprotecteur associé aux iECA, aux ARA et aux iCC (Leclerc, Cloutier, Longpré et Grenier-Michaud, 2013). Les patients qui ne prenaient aucune de ces médications ont vu leur RAC médian augmenter après un an (Figure 11B).

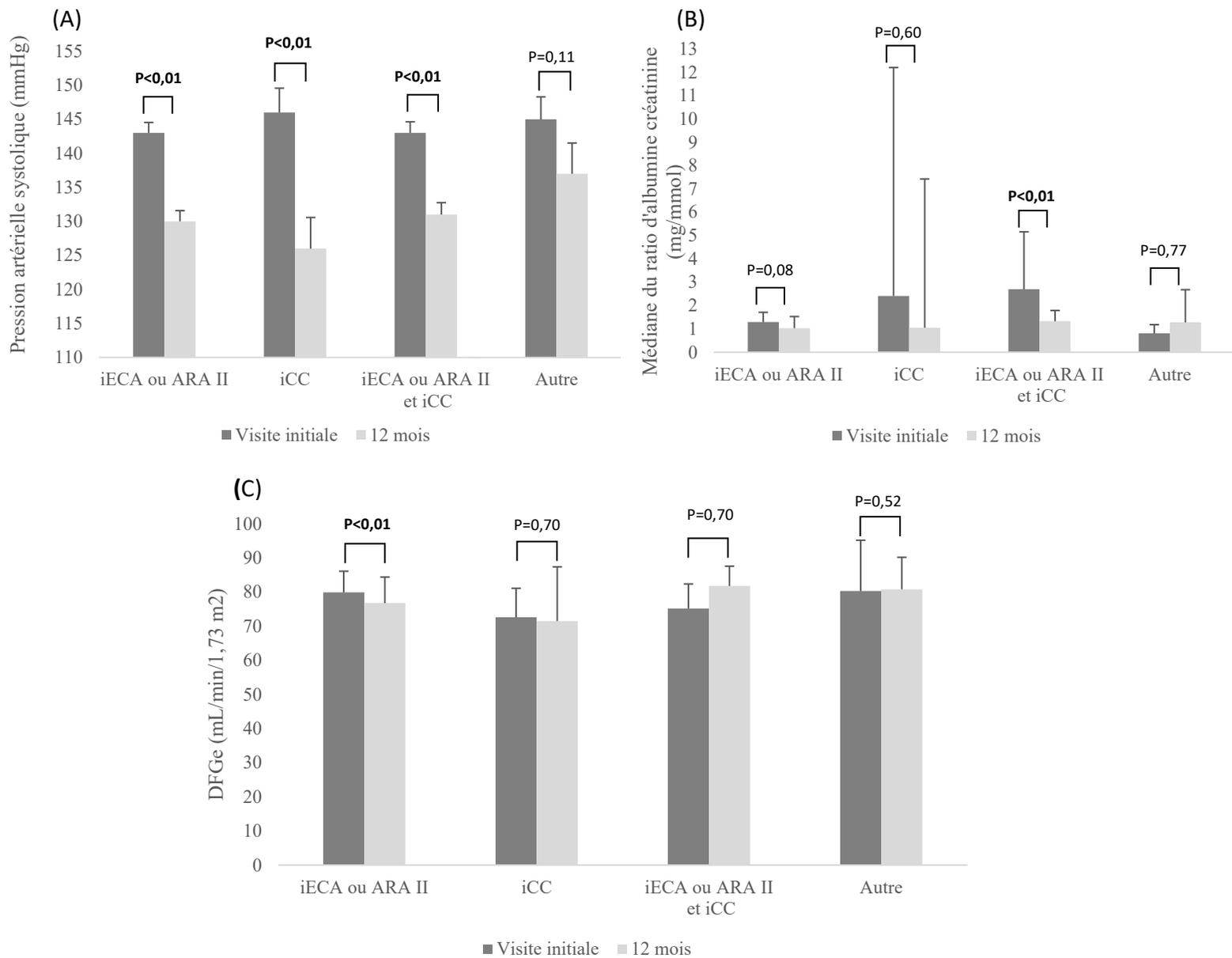


Figure 11. – Effet de la médication sur (A) la pression artérielle systolique moyenne (n=190) (B) la médiane du ratio d'albumine créatinine (n=176) et (C) la médiane moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (n=153) entre la visite initiale et la visite finale après 12 mois.

*iECA*; inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *ARA*; antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, *iCC*; inhibiteurs des canaux calciques, *DFGe*; débit de filtration glomérulaire estimée

La médiane du DFGe chez les sujets sous iECA ou ARA a diminuée significativement, probablement dû au fait que le DFGe diminue avec l'âge (Weinstein et Anderson, 2010). Il n'y avait pas de diminution significative chez les sujets prenant des iCC, suggérant que cette classe de médicament a ralenti la diminution du DFGe causée par l'âge et la combinaison de cette classe de médicament avec un iECA ou un ARA a même permis d'augmenter le DFGe (Figure 11C).

#### 4.2.5 Application du SRP sur la cohorte de CLINPRADIA I

Parmi les participants à l'étude CLINPRADIA I, 156 ont été génotypés. L'âge moyen des 156 patients était équivalent à celle de la cohorte totale et celle d'ADVANCE (67 ans). Après différentes étapes de filtres de qualité, les sujets génotypés ont été divisés en déciles selon leur valeur de SRP pour l'albuminurie. Comme pour les patients d'ADVANCE, les trois derniers déciles sont ceux avec la plus haute prévalence de patients avec albuminurie. Dans notre étude sur le SRP, il a été démontré que le dernier 30% des patients représente le seuil des patients à haut risque (Tremblay et al., 2019). Or, le rapport de cotes (RC) entre les trois derniers déciles et le reste des patients de l'étude CLINPRADIA I est de 2,6 ( $p=0,021$ ) (Figure 12).

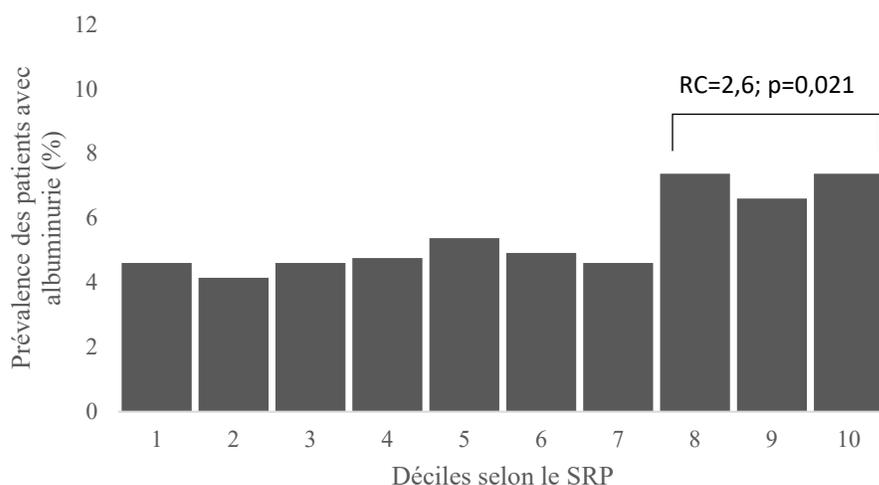


Figure 12. – Prévalence des patients de CLINPRADIA I avec une albuminurie selon les déciles de notre SRP.

RC; rapport de cotes

Les aires sous la courbe ROC de la prédiction du risque d'albuminurie par le SRP ont été calculées pour la cohorte ADVANCE et la cohorte CLINPRADIA I. Lorsque notre SRP est utilisé pour prédire le risque d'albuminurie dans une cohorte indépendante de celle d'ADVANCE comme CLINPRADIA I, la valeur de prédiction est de 0,62 (point où la spécificité égale la sensibilité), ce qui est au-dessus de la valeur obtenue pour la cohorte de référence d'ADVANCE (Tableau 11). Nous pouvons donc conclure que notre SRP peut être utilisé pour prédire le risque d'albuminurie dans des cohortes de patients DT2 indépendante de la cohorte d'ADVANCE.

Tableau 11. – Réplication des ASCs pour l'albuminurie dans la cohorte de CLINPRADIA I en comparaison avec la cohorte d'ADVANCE.

	ADVANCE	CLINPRADIA I
Albuminurie	0,55 (0,53-0,57)	0,62 (0,53-0,71)

*Note* : Les données sont représentées en ASCs (IC 95%)

À partir de la même cohorte, nous avons calculé les valeurs positives prédictives et négatives prédictives associées au SRP. Parmi les sujets qui sont considérés comme à haut risque de développer une albuminurie selon le SRP, 55% d'entre eux étaient atteints d'albuminurie selon leur résultat du RAC au laboratoire. Les résultats montrent aussi que parmi ceux qui sont considérés comme à bas risque de développer une albuminurie selon les SRP, 75% d'entre eux ont eu une valeur de laboratoire de RAC normale (Tableau 12). L'avantage du test est que les patients qui sont classés à bas risque continuent d'être testés annuellement selon les recommandations canadiennes, tandis qu'il est suggéré de mesurer l'albuminurie plus souvent chez ceux classés à haut risque. Ainsi, il y a une plus grande chance de détecter une albuminurie dans un stade précoce chez ces personnes à haut risque.

Tableau 12. – Valeurs positives prédictives et négatives prédictives du SRP dans la cohorte génotypé de CLINPRADIA I.

	Visite initiale (n=143)	3 mois (n=133)	6 mois (n=123)	9 mois (n=124)	12 mois (n=124)	Moyenne
Prévalence de l'albuminurie, %	37	32	37	32	31	34
Valeur prédictive positive, %	56	55	56	52	55	55
Valeur prédictive négative, %	71	77	73	78	77	75

### 4.3 Conclusion

En conclusion, l'HemoCue® albumine 201 est un très bon prédicteur de la normoalbuminurie et un assez bon prédicteur de l'albuminurie. Nous avons observé une baisse de la pression artérielle chez tous les patients, mais celle-ci était plus prononcée chez le groupe de patient recevant le POCT. La différence entre les deux groupes n'a été observée qu'après une année d'étude. Le nombre de patients considérés hypertendus (soit une PA >130/80 mmHg) a diminué dans les deux groupes. Cette diminution était encore une fois plus importante chez les patients du groupe d'intervention. Le résultat le plus important de notre étude est que l'introduction du POCT a permis une diminution significative de l'albuminurie et de ce fait, du nombre de patients avec albuminurie.

Il a aussi été observé que les classes de médicaments, iECA, ARA et iCC permettent une réduction de la PAS significative. Elles permettent aussi une réduction de la médiane moyenne du RAC, mais cette diminution est significative seulement pour la combinaison d'un iECA ou ARA avec un iCC. La même combinaison a permis de contrer la diminution naturelle, causé par l'âge, du DFGe.

L'introduction du POCT a apporté une plus grande prise de conscience de la pression artérielle élevée et de l'albuminurie chez les médecins de GMF et de FHT. Ainsi, les patients dans le groupe d'intervention étaient mieux pris en charge et leurs résultats de pression artérielle et de RAC se rapprochaient plus de la normale que les patients du groupe de contrôle.

Finalement, les patients dans les trois derniers déciles selon notre SRP pour la prévalence de l'albuminurie ont 2,6 fois plus de risque d'albuminurie que le reste des patients. De plus, l'ASC pour l'albuminurie de CLINPRADIA I est supérieure à celle de l'étude ADVANCE. Ce qui démontre que notre SRP est aussi efficace lorsqu'appliqué dans une cohorte indépendante comme CLINPRADIA I. Le SRP permet d'identifier correctement 75% des patients à bas risques et 55% des patients à haut risque de développer une albuminurie, selon la cohorte génotypé de l'étude CLINPRAIDA I.



## **Chapitre 5 : CLINPRADIA II**

### **5.1 Introduction**

L'étude CLINPRADIA II (A Clinical Practice Study on Renal Impairment in Hypertensive, Type II Diabetes and Prospective validation of the Genetic Determinants of Renal Complications) était une étude observationnelle dans plusieurs centres de médecine familiale au Québec. L'objectif principal était de comparer la prévalence de l'albuminurie et du DFGe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez des patients nés au Canada (ou y résidant depuis plus de 20 ans) hypertendus et atteints du DT2. Pour participer à l'étude, les sujets devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir le DT2. Les participants devaient avoir eu un diagnostic d'HTA ou avoir eu une PA plus élevée que 130/80 mmHg dans les 6 derniers mois avant de signer leur consentement. Ils devaient être en mesure de fournir un consentement éclairé. Les sujets étaient exclus si leur médecin jugeait qu'ils avaient une condition qui pouvait avoir un impact sur leur participation à l'étude. Au total, 641 patients ont été enrôlés dans l'étude.

L'étude était composée d'un volet génétique. L'ADN de tous les patients a été collecté afin de confirmer les résultats du SRP créé à partir de la cohorte d'ADVANCE. L'analyse génétique des échantillons n'a pas encore été faite ainsi, le présent mémoire portera seulement sur la première analyse des résultats cliniques.

#### **5.1.2 Objectifs**

Comparer la prévalence de l'albuminurie et du DFGe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez les patients hypertendus, DT2, caucasien, né au Canada ou résidant au Canada depuis au moins 20 ans.

#### **5.1.3 Hypothèse**

L'une des hypothèses testées dans CLINPRADIA II est que la prévalence de l'albuminurie n'augmente pas avec un âge au diagnostic du DT2 plus élevé et que la prévalence du DFGe en

dessous de  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  est indépendante de l'âge au diagnostic du DT2. L'autre hypothèse est que le déclin du DFGe est dépendant de l'âge du patient.

### **5.1.1 Plan de l'étude**

Les patients ont été vus à chaque 9 mois à partir de la visite initiale pendant une période d'un an et demi pour un total de 3 visites. La cohorte de patients provient de 8 centres du Québec : La clinique de recherche Medpharmgene, la clinique Godin et St-Pierre, le centre de santé de Cookshire, la Coopérative de Solidarité-Santé de Contrecoeur, la clinique médicale Val-Bélair, la clinique santé Marie-Victorin, la clinique Médicale Plateau Marquette et la clinique médicale Maisonneuve-Rosemont. Lors de chaque visite, les patients répondaient à un questionnaire sur leurs antécédents familiaux et médicaux. De plus, les médecins devaient demander un bilan sanguin et urinaire incluant le bilan du cholestérol, la valeur d'HbA1c, la valeur du DFGe, la valeur du RAC ainsi que l'acide urique. La PA du patient était prise à chaque visite. L'ADN de chaque patient a été collectée pour le volet génétique de l'étude à la visite initiale.

## **5.2 Résultats**

Les caractéristiques initiales de l'étude sont présentées dans les fonctions des tertiles de l'âge du patient, de l'âge au diagnostic du DT2 et de la durée du diabète, respectivement. L'âge moyen ( $\pm$ ET) de la cohorte était de  $67,5\pm 0,4$  années, l'âge moyen au diagnostic du diabète était de  $52,8\pm 0,5$  années et la durée moyenne du diabète était de  $14,7\pm 0,4$  années. Comme dans CLINPRADIA I, l'âge moyen est similaire à celui de l'étude ADVANCE. La durée moyenne est largement plus élevée que celle dans ADVANCE (durée moyenne du diabète= $7,9\pm 6,4$  années (Zoungas et al., 2014), probablement parce que l'âge minimum d'inclusion de l'étude d'ADVANCE était de 55 ans comparé à 18 ans dans l'étude CLINPRADIA II.

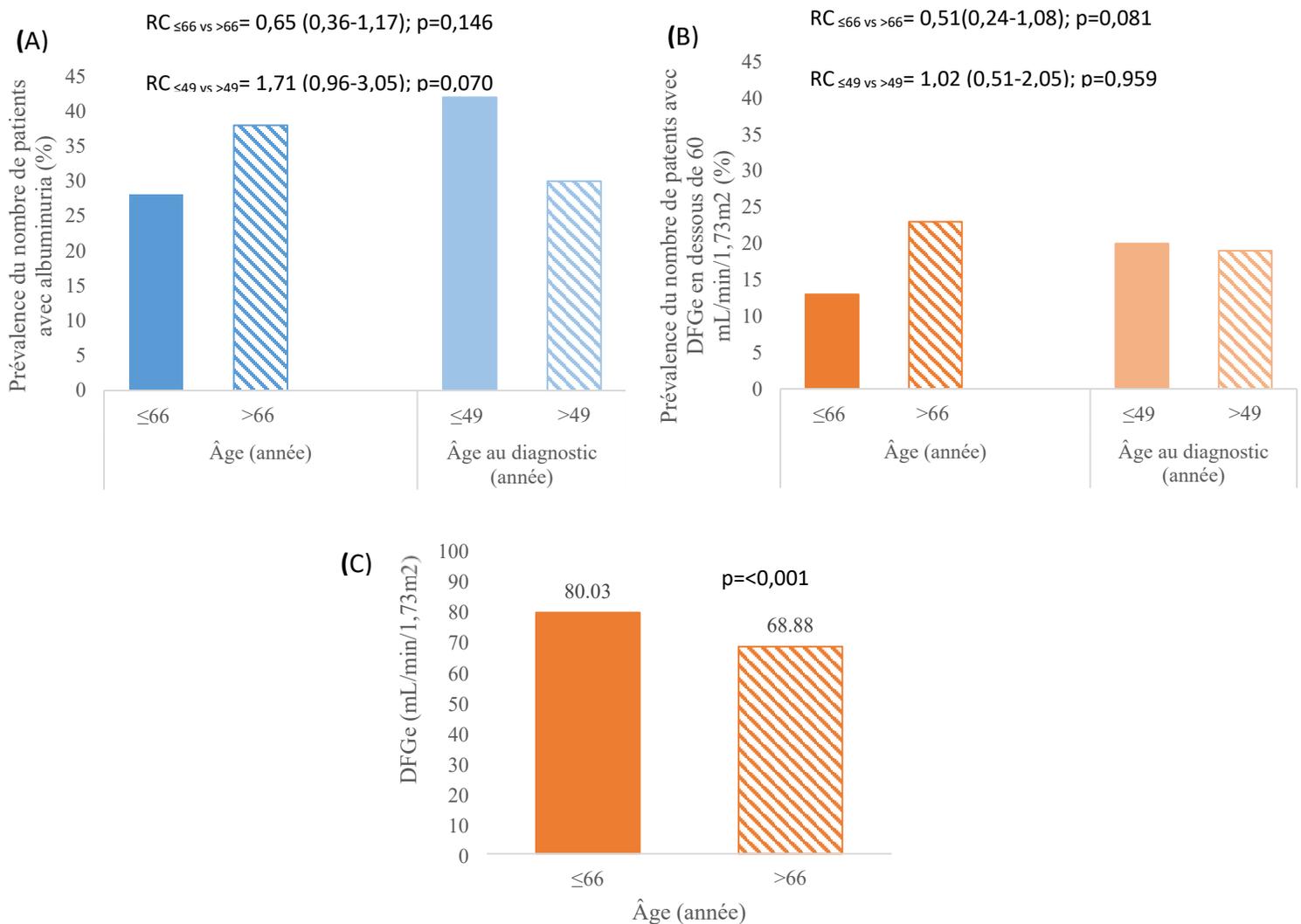


Figure 13. – (A) Prévalence du nombre de patients avec albuminurie et (B) avec un DFGe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon l'âge et l'âge au diagnostic du DT2. (C) Valeur moyenne du DFGe en fonction l'âge.

RC; rapport de cotes, DFGe; débit de filtration glomérulaire estimée

Nous avons observé l'effet de l'âge et de l'âge au diagnostic du DT2 sur la prévalence de l'albuminurie et du DFGe en dessous de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> en comparant le premier tertile au reste des patients de la cohorte en tenant compte des différents facteurs confondants. Ont été inclus dans cette analyse, seulement les patients qui avaient trois valeurs du RAC et du DFGe.

La prévalence du nombre de patients avec albuminurie et du nombre de patients avec un DFG en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> augmente avec l'âge. Dans la figure 13C, on voit bien que la valeur moyenne du DFGe diminue significativement avec l'âge ( $p < 0,001$ ). Contrairement à la prévalence des patients avec un DFGe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la prévalence des patients avec albuminurie est dépendante de l'âge du diagnostic du DT2. Tel que rapporté dans l'étude d'ADVANCE (Hamet, 2012), les patients qui étaient plus jeunes au diagnostic du DT2 sont plus à risque d'atteinte rénale (albuminurie RC=1,71; IC 95% 0,96-3,05;  $p=0,0697$ ) (Figure 13A).

### 5.3 Conclusion

En conclusion, la prévalence de l'albuminurie augmente avec l'âge et le rein semble plus sensible chez les patients qui ont débuté le DT2 plus tôt dans la cohorte de CLINPRADIA II. Tout comme l'albuminurie, la prévalence du nombre de patients avec un DFGe en dessous de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> augmente avec l'âge, mais est indépendante de l'âge du début du DT2. Les patients âgés de 66 ans et plus ont une valeur de DFGe plus faible que ceux de 66 ans et moins ce qui confirme la diminution du DFG avec le vieillissement. Finalement, les résultats de CLINPRADIA II confirment ceux rapportés dans l'étude ADVANCE.

La prochaine étape sera d'analyser génétiquement les patients de l'étude CLINPRADIA II afin de valider l'efficacité de notre SRP à prédire le risque des complications cardiovasculaires et rénales sur une cohorte de patients DT2 nés au Canada ou y habitant depuis plus de 20 ans. L'avantage de l'étude CLINPRADIA II comparé à l'étude CLIPRADIA I est que cette étude est composée d'un plus grand nombre de patients dont la collecte d'informations concernant les complications du DT2 est plus abondante. Ainsi, le risque de plusieurs complications du DT2 pourra être estimé chez ces patients à l'aide de notre SRP.

## Chapitre 6 : Forces et faiblesses du mémoire

L'étude CLINPRADIA I est une étude de randomisation en groupe avec permutation séquentielle. Ce modèle d'étude est privilégié et très utile pour analyser l'impact d'une intervention qui vise à améliorer la qualité des soins dans la vie réelle. Cela a donc permis d'analyser l'impact de l'intervention du POCT au niveau de groupes d'individus dans les différents GMFs plutôt qu'au niveau des individus eux-mêmes. Ce modèle d'étude permet une meilleure puissance statistique lorsque les groupes sont composés d'un nombre important de patients. En effet, l'étude CLINPRADIA I était composée en moyenne de 60 patients par groupes soit environ 30 patients par GMF. Cependant, le grand nombre de patient augmente les chances de biais d'attrition. De plus, le monitoring de l'étude était moins pointilleux qu'une étude randomisée individuelle cela à engendrer un plus grand nombre de pertes au suivi. Sans compter que l'étude a été réalisée dans un contexte de vie réelle, ce qui augmente les chances de rendez-vous manqué. Aussi, considérant le grand nombre de patients par clinique, il était plus compliqué pour les infirmières de recherche d'assurer le suivi. La validité interne de l'étude a donc été affectée par ce biais. Le biais d'attrition a engendré un plus grand nombre de données manquantes ce qui a, encore une fois, affecté la validité de l'étude. Les études randomisées en groupes sont moins coûteuses et plus courtes que des études randomisées individuelles. Ce type d'étude permet de réduire au minimum les biais d'échantillonnage et de sélection, car les critères d'inclusions et d'exclusions sont moins rigoureux et restrictifs ce qui permet d'avoir une cohorte plus représentative de la population générale. Contrairement aux essais cliniques à randomisation individuelle, une plus grande cohorte de patients a pu être incluse dans l'étude. Ainsi dans l'étude CLINPRADIA I et II la grande majorité des patients hypertendus DT2 des différents GMF étaient inclus dans l'étude ce qui augmente la validité externe des données. En d'autres mots, cela permet une plus grande généralisabilité des données obtenues durant l'étude. L'inclusion des patients se fait en connaissance dans lequel bras ils seront inclus ce qui engendre potentiellement un biais.

Un désavantage majeur de ce modèle d'étude est le risque de contamination. En effet, les patients d'un même groupe auront des résultats similaires, car ils proviennent du même

environnement et ils sont souvent traités de la même façon. La contamination vient diluer la différence entre les observations ce qui affecte la fiabilité et la validité de l'étude. Ainsi, dans les études de randomisation en groupe avec permutation séquentielle, il faut toujours prendre en compte de la corrélation intra-groupe. C'est-à-dire la similarité qui existe entre les individus d'un même groupe, qu'elle soit par rapport à leur environnement ou aux médecins qui les traitent. Une façon de contrer ce biais de comparabilité a été de jumeler un GMF de l'Ontario avec un du Québec afin de réduire au minimum les biais qui pourraient être associés aux différences de traitements entre les deux provinces. Selon le calcul de valeurs du coefficient de corrélation intra-groupe les valeurs logarithmiques du ratio d'albumine créatinine et les valeurs de pression artérielle systolique sont indépendante l'une de l'autre dans les différents groupes, qui ont eu accès au POCT durant l'étude, et ce indépendamment du temps ou l'intervention a été introduit (Tableau 6). Nous avons donc jumelé les groupes 1,2 et 3 pour former le groupe d'intervention afin de le comparer au groupe de contrôle.

## Chapitre 7 : Conclusion

Ce mémoire visait à identifier et évaluer de nouvelles méthodes pour prédire et dépister l'albuminurie chez des patients DT2.

Nous avons confirmé la prédiction de l'albuminurie dans la cohorte de l'étude CLINPRADIA I à l'aide du SRP créé par notre équipe. Ainsi, nous avons démontré que l'efficacité du SRP est reproductible dans d'autres cohortes que celle d'ADVANCE. Par un simple test génétique, il est possible de prédire le niveau de risque d'une personne à développer une albuminurie, et ce même avant qu'aucun signe clinique soit présent. Nous avons aussi évalué l'impact qu'aurait l'introduction du POCT dans la pratique clinique des médecins des GMFs et le FHTs envers leurs patients DT2, hypertendus. Nous avons démontré que le POCT permet un dépistage rapide de l'albuminurie. Ce qui permet au médecin d'appliquer un traitement précoce et par le fait même d'améliorer les valeurs d'albuminurie du patient et cela en moins d'une année. Le nombre de patients avec albuminurie a diminué dans le groupe d'intervention. Comme les médicaments antihypertenseurs, particulièrement les iEC, ont été montrés efficaces pour prévenir le développement de la néphropathie diabétique, l'introduction du POCT a aussi permis d'améliorer les valeurs de PA des patients, car les médecins ont utilisé des médicaments antihypertenseurs pour leurs patients qui avaient un score d'albuminurie positif au POCT.



## Références bibliographiques

The ACCORD Study Group (2010). Effect of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 362, 1575-1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>

Arora, P., Vasa, P., Brenner, D., Iglar, K., McFarlane, P., Morrison, H., et Badawi, A. (2013). Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *Canadian Medical Association Journal*, 185(9), E417–E423. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120833>

Association Canadienne du Diabète. (2013). *Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique 2013*. Repéré à [https://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resources/Quick\\_Reference\\_WEB\\_FR\\_Jan2017.pdf](https://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Quick_Reference_WEB_FR_Jan2017.pdf)

Awadalla, P., Boileau, C., Payette, Y., Idaghdour, Y., Goulet, J.-P., Knoppers, B., ... Laberge, C. (2013). Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *International Journal of Epidemiology*, 42(5), 1285–1299. <https://doi.org/10.1093/ije/dys160>

Biron, P., Mongeau, J. G., et Bertrand, D. (1976). Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. *Canadian Medical Association Journal*, 115(8), 773–774. Repéré à <https://www.cmaj.ca/content/115/8/773>

CARTaGENE. (2016). *CARTaGENE: The population cohorte of Québec*. Repéré à <https://www.cartagene.qc.ca/en/home>

Cavalli-Sforza, L. L., Menozzi, P., et Piazza, A. (1995). The History and Geography of Human Genes. *The Journal of Asian Studies*, 54(2), 490–492. <https://doi.org/10.2307/2058750>

Chalmers, J., Colagiuri, S., Groblee, R., Hamet, P., Kengne, A.-P., et MacMahon, S. (2008). *ADVANCE New approaches for the prevention of vascular disease in type 2 diabetes: benefits of blood pressure lowering with the fixed combination of perindopril and indapamide (2<sup>e</sup> éd.)*. Paris, France: Wolters Kluwer.

Chockalingam, A. (2007). Impact of World Hypertension Day. *Canadian Journal of Cardiology*, 23(7), 517–519. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(07\)70795-X](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(07)70795-X)

Cushman, W., Evans, G., Byington, R., Goff, D. J., Grimm, R. J., Cutler, J., ... Probstfield, J. (2010). Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 362(17), 1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>

Deguire, J., Clarke, J., Rouleau, K., Roy, J., etn Bushnik, T. (2019). *Rapports sur la santé: Tension artérielle et hypertension (Rapport n°. 82-003-X)* (vol. 30). <https://doi.org/10.25318/82-003-x201900200002f>

del Cañizo-Gómez, F. J., et Moreira-Andrés, M. N. (2004). Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2003.12.002>

Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., ... Huang, G. D. (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 360(2), 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>

Fernandez, E., et Simonet, M. (2010). Y a-t-il une place aujourd'hui pour les inhibiteurs directs de la rénine ? *Revue Médicale Suisse*, 6, 1963–1967. Repéré à <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-N-267/Y-a-t-il-une-place-aujourd-hui-pour-les-inhibiteurs-directs-de-la-renine>

Ferrari, R., et Boersma, E. (2013). The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 11(6), 705–717. <https://doi.org/10.1586/erc.13.42>

Fox, C. S., Matsushita, K., Woodward, M., Bilo, H. J., Chalmers, J., Heerspink, H. J. L., ... Nelson, R. G. (2012). Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*, 380(9854), 1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)

Gentilella, R., Pechtner, V., Corcos, A., et Consoli, A. (2019). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(1), e3070. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3070>

Genuth, S., et Ismail-Beigi, F. (2012). Clinical Implications of the ACCORD Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism*, 97(1), 41–48. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1679>

Gerstein, C., Miller, M., Byington, R., Goff, D. J., Bigger, J., Buse, J., ... Simons-Morton DG, F. W. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>

Gran, B. (1991). Non-pharmacological Methods reduce Drug use in the Treatment of Hypertension: A two-year trial in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 9(2), 121–128. <https://doi.org/10.3109/02813439109026595>

Hamet, P. (2012). What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14, 20–29. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01509.x>

Hamet, P., Haloui, M., Harvey, F., Marois-Blanchet, F.-C., Sylvestre, M.-P., Tahir, M.-R., ... Tremblay, J. (2017). PROX1 gene CC genotype as a major determinant of early onset of type 2 diabetes in slavic study participants from Action in Diabetes and Vascular Disease. *Journal of Hypertension*, 35, S24–S32. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001241>

Heller, S. R. (2009). A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*, 32(suppl 2), S357–S361. <https://doi.org/10.2337/dc09-S339>

Houlden, R. L. (2018). Introduction: Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S1–S5. Repéré à <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>

Inker, L. A., Shaffi, K., et Levey, A. S. (2012). Estimating Glomerular Filtration Rate Using the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Creatinine Equation. *Circulation: Heart Failure*, 5(3), 303–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968545>

International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas* (9th ed.). Repéré à <http://www.diabetesatlas.org>

Joffres, M. R., Hamet, P., Rabkin, S. W., Gelskey, D., Hogan, K., et Fodor, G. (1992). Prevalence, control and awareness of high blood pressure among Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Canadian Medical Association Journal*, 146(11), 1997–2005.

Johnson, T., Liebner, D., et Chen, J. L. (2017). Opportunities for Patient Matching Algorithms to Improve Patient Care in Oncology. *JCO Clinical Cancer Informatics*, (1), 1–8. <https://doi.org/10.1200/CCI.16.00042>

Kang, P. M., Landau, A. J., Eberhardt, R. T., et Frishman, W. H. (1994). Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *American Heart Journal*, 127(5), 1388–1401. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90061-2)

Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., et He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365(9455), 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)

Krzesinski, J.-M., et Weekers, L. (2005). Hypertension et diabète. *Revue Médicale de Liège*, 60(5–6), 572–577. Repéré à <https://orbi.uliege.be/handle/2268/6105>

Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., et Sowers, J. R. (2014). Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>

Lawes, C. M., Hoorn, S. Vander, et Rodgers, A. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet*, 371(9623), 1513–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)

- Lebovitz, H. E. (1997). ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 26(3), 539–551. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70266-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70266-8)
- Leclerc, A.-M., Cloutier, L., Longpré, S., et Grenier-Michaud, S. (2013). *Pratique Clinique Traite Pharmacologique de L'HTA: Système SRAA*. 37–43. Repéré à [www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_re\\_sra.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_re_sra.html)
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., et Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Lipscombe, L., Booth, G., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D. T., Goldenberg, R., ... Simpson, S. (2018). Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(Suppl 1), S88–S103.
- Lloyd, M., Kuyi, J., et Jaarsveld, H. Van. (2011). Evaluation of point-of-care tests for detecting microalbuminuria in diabetic patients. *South African Family Practice*, 53(3), 281–286. <https://doi.org/10.1080/20786204.2011.10874100>
- Mahmood, S., Shah, K. U., Khan, T. M., Nawaz, S., Rashid, H., Baqar, S. W. A., et Kamran, S. (2019). Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Irish Journal of Medical Science*, 188(2), 437–452. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1889-8>
- Martin, S., Schernthaner, G., Nerup, J., Gries, F. A., Koivisto, V. A., Dupré, J., ... Kolb, H. (1991). Follow-up of cyclosporin A treatment in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of long-term effects. *Diabetologia*, 34(6), 429–434. <https://doi.org/10.1007/BF00403182>
- Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y., Chalmers, J., Fox, C., Guallar, E., ... Ärnlöv, J. (2015). Kidney measures beyond traditional risk factors for cardiovascular prediction: A collaborative meta-analysis. *The Lancet Diabetes et Endocrinology*, 3(7), 514–525. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
- McFarlane, P., Gilbert, R. E., MacCallum, L., et Senior, P. (2013). La néphropathie chronique en présence de diabète. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S504–S512. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.026>
- Muntwyler, J., et Follath, F. (2001). Calcium channel blockers in treatment of hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 44(3), 207–216. <https://doi.org/10.1053/pcad.2001.29096>
- Musini, V. M., Nazer, M., Bassett, K., et Wright, J. M. (2014). Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD003824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>

Nah, E.-H., Cho, S., Kim, S., et Cho, H.-I. (2017). Comparison of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes. *Annals of Laboratory Medicine*, 37(1), 28–33. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.1.28>

Nentwich, M. M. (2015). Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 489–499. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.489>

Nerenberg, K. A., Zarnke, K. B., Leung, A. A., Dasgupta, K., Butalia, S., McBrien, K., ... Daskalopoulou, S. (2018). Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 506–525. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>

Organisation mondiale de la Santé. (2011). *Prévention et traitement de l'hypoglycémie chez les enfants présentant une malnutrition sévère*. Repéré à [https://www.who.int/elena/titles/bbc/hypoglycaemia\\_sam/fr/](https://www.who.int/elena/titles/bbc/hypoglycaemia_sam/fr/)

Organisation mondiale de la Santé. (2016). *Rapport mondial sur le diabète*. Repéré à <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>

Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2013). *Panorama mondial de l'Hypertension*. Repéré à [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/fr/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/fr/)

Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2015). Questions-réponses l'hypertension artérielle. Repéré le 20 janvier 2020 à <https://www.who.int/features/qa/82/fr/>

Heidkamp, P., Rütter, R., Susanto, F., Haastert, B., Rathmann, W., Giani, G. (2003). Point-of-Care Test system HemoCue Urine Albumin®. *18th International Diabetes Federation (IDF) Congress*. Paris.

Patel, A, MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Woodward, M., et Billot. (2007). Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370(9590), 829–840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)

Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., ... Travert, F. (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>

Pinto, E. (2007). Blood pressure and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 83(976), 109–114. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>

- Rena, G., Hardie, D. G., et Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, *60*(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Riddle, M. C., Ambrosius, W. T., Brillon, D. J., Buse, J. B., Byington, R. P., Cohen, R. M., ... Seaquist, E. R. (2010). Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*, *33*(5), 983–990. <https://doi.org/10.2337/dc09-1278>
- Rinfret, S., Lussier, M.-T., Peirce, A., Duhamel, F., Cossette, S., Lalonde, L., ... Hamet, P. (2009). The Impact of a Multidisciplinary Information Technology–Supported Program on Blood Pressure Control in Primary Care. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, *2*(3), 170–177. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.823765>
- Ritz, E., Rychlík, I., Locatelli, F., et Halimi, S. (1999). End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *American Journal of Kidney Diseases*, *34*(5), 795–808. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70035-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70035-1)
- Santé Canada. (2017). Signes et symptômes de l’hypertension artérielle. Repéré le 7 novembre 2019 à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/sante-coeur/tension-arterielle-elevee/signes-symptomes-tension-arterielle-elevee.html>
- Sarafidis, P. A., Riehle, J., Bogojevic, Z., Basta, E., Chugh, A., et Bakris, G. L. (2008). A Comparative Evaluation of Various Methods for Microalbuminuria Screening. *American Journal of Nephrology*, *28*(2), 324–329. <https://doi.org/10.1159/000111825>
- Stanaway, J. D., Afshin, A., Gakidou, E., Lim, S. S., Abate, D., Abate, K. H., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *The Lancet*, *392*(10159), 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
- Statistique Canada. (2019). *Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS)*.
- Thulé, P. M. (2012). Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. *Advances in Physiology Education*, *36*(4), 275–283. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2012>
- Tremblay, J., Haloui, M., Harvey, F., Tahir, M. R., Marois-Blanchet, F.-C., Long, C., ... Santucci, L. (2019). Polygenic risk score predict diabetic complications and their response to therapy. *Nature Communications*. Document soumis pour publication <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1101/19010785>

UK Prospective Diabetes Study Group. (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317(7160), 703–713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>

Vart, P., Scheven, L., Lambers Heerspink, H. J., de Jong, P. E., de Zeeuw, D., et Gansevoort, R. T. (2016). Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(1), 70–78. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.025>

Wears, R. L. (2002). Advanced Statistics: Statistical Methods for Analyzing Cluster and Cluster-randomized Data. *Academic Emergency Medicine*, 9(4), 330–341. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2002.tb01332.x>

Weaver, C. G., Clement, F. M., Campbell, N. R. C., James, M. T., Klarenbach, S. W., Hemmelgarn, B. R., ... McBrien, K. A. (2015). Healthcare Costs Attributable to Hypertension. *Hypertension*, 66(3), 502–508. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05702>

Weinstein, J. R., et Anderson, S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(4), 302–307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>

Zoungas, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Li, Q., Hiraoka, Y., ... Woodward, M. (2014). Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(15), 1392–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>

Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M. E., Hamet, P., Harrap, S., ... Chalmers, J. (2014). Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(12), 2465–2474. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3369-7>



# Annexe : Matériels supplémentaires de l'étude CLINPRADIA II

## Tableaux

Tableau S 1.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile d'âge.

Caractéristiques initiales par tertile d'âge	Tertile 1 ≤ 65	Tertile 2 [66-71]	Tertile 3 ≥ 72	Totale	Valeur P de tendance*
n (%)	235 (37)	197 (31)	208 (33)	640	
Âge, années (ET)	57,2 (0,4)	68,9 (0,2)	77,7 (0,3)	67,5 (0,4)	<b>2e-16</b>
Femme, n (%)	109 (46)	99 (50)	104 (50)	312 (49)	0,752
Âge au diagnostic du diabète, année (ET)	45,9 (0,6)	54,6 (0,7)	58,9 (0,8)	52,8 (0,5)	<b>2e-16</b>
Durée du diabète, année (ET)	11,4 (0,6)	14,3 (0,7)	18,8 (0,8)	14,7 (0,4)	<b>4e-14</b>
<b>Évènements microvasculaires</b>					
Histoire de rétinopathie, n (%)	4 (2)	3 (2)	6 (3)	13 (2)	
Histoire de néphropathie diabétique, n (%)	3 (1)	2 (1)	9 (4)	14 (2)	
Histoire de microalbuminurie, n (%)	53 (23)	44 (22)	54 (26)	151 (24)	
Histoire de macroalbuminurie, n (%)	17 (7)	15 (8)	20 (10)	52 (8)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Histoire d'AVC, n (%)	9 (4)	5 (3)	13 (6)	27 (4)	
Histoire d'infarctus du myocarde, n (%)	14 (6)	17 (9)	33 (16)	64 (10)	
Histoire de pontage, n (%)	11 (5)	15 (8)	26 (13)	52 (8)	
Histoire de revascularisation coronarienne, n (%)	0 (0)	6 (3)	5 (2)	11 (2)	
Histoire d'angine de poitrine, n (%)	13 (6)	20 (10)	33 (16)	66 (10)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Âge du premier AVC, année (ET)	52,9 (0,4)	55,0 (0,6)	65,2 (0,8)	59,4 (0,4)	
Âge du premier infarctus du myocarde, année (ET)	46,7 (0,6)	51,1 (0,7)	60,6 (0,9)	54,9 (0,5)	
Âge de la première angine de poitrine, année (ET)	49,2 (0,5)	49,9 (0,8)	56,9 (0,9)	53,3 (0,5)	
<b>Pression artérielle</b>					
Pression artérielle systolique, mmHg (ET)	137,0 (1,1)	136,0 (1,3)	139,0 (1,2)	137,0 (0,7)	0,344
Pression artérielle diastolique, mmHg (ET)	79,7 (0,8)	79,4 (0,9)	80,5 (0,7)	79,9 (0,5)	0,432
Âge au diagnostic de l'hypertension, année (ET)	54,4 (9,3)	50,7 (0,8)	56,1 (1,0)	53,8 (3,3)	
<b>Contrôle du glucose dans le sang</b>					
HbA1c, % (ET)	7,2 (0,1)	7,0 (0,1)	7,3 (0,1)	7,1 (0,1)	0,329
<b>Cholestérol</b>					
Cholestérol total, mmol/L (ET)	3,9 (0,1)	4,1 (0,1)	4,0 (0,1)	4,0 (0,0)	0,365
LDL-cholestérol, mmol/L (ET)	2,0 (0,1)	2,1 (0,1)	2,0 (0,1)	2,0 (0,0)	0,168
HDL-cholestérol, mmol/L (ET)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	0,328
Triglycérides, mmol/L (ET)	4,7 (2,0)	1,8 (0,1)	1,9 (0,1)	2,9 (0,7)	0,109
<b>Biomarqueur de la fonction rénale</b>					
Créatinine plasmatique, µmol/L (ET)	86,5 (2,3)	86,4 (3,6)	79,3 (1,7)	84,2 (1,5)	0,056
DFGe, mL/min/1.73 m2 (ET)	91,1 (10,0)	76,6 (1,4)	78,0 (1,3)	82,4 (3,8)	0,139
RAC, mg/mmol (ET)	10,6 (2,8)	7,2 (1,5)	12,3 (2,3)	10,0 (1,4)	0,671
Médiane RAC, mg/mmol (IIQ)	1,2 (3,2)	1,3 (2,5)	1,5 (4,0)	1,3 (3,6)	
IMC, kg/m2 (ET)	31,5 (0,4)	32,2 (0,5)	32,5 (0,5)	32,0 (0,3)	0,143

AVC, accident vasculaire cérébral; HbA1c, hémoglobine glyquée; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; RAC, ratio d'albumine créatinine urinaire; IMC, indice de masse corporelle; ET, erreur type; IIQ, intervalle interquartile

\*Basé sur le test du chi carré ou ANOVA, selon le cas

Tableau S 2.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile de la durée du diabète.

Caractéristiques initiales par tertile de la durée du diabète	Tertile 1 ≤ 8	Tertile 2 [9-16]	Tertile 3 ≥ 17	Totale	Valeur P de tendance*
n (%)	219 (34)	205 (32)	216 (34)	640	
Âge, années (ET)	63,8 (0,7)	67,0 (0,6)	71,8 (0,6)	67,5 (0,4)	<b>2e-16</b>
Femme, n (%)	106 (48)	105 (51)	101 (47)	312 (49)	0,653
Âge du diagnostic du diabète, année (ET)	59,0 (0,7)	54,3 (0,6)	45,1 (0,8)	52,8 (0,5)	<b>2e-16</b>
Durée au diabète, année (ES)	4,8 (0,1)	12,6 (0,2)	26,7 (0,6)	14,7 (0,4)	<b>2e-16</b>
<b>Évènements microvasculaires</b>					
Histoire de rétinopathie, n (%)	1 (0)	1 (0)	11 (5)	13 (2)	
Histoire de néphropathie diabétique, n (%)	2 (1)	2 (1)	10 (5)	14 (2)	
Histoire de microalbuminurie, n (%)	38 (17)	46 (22)	67 (31)	151 (24)	
Histoire de macroalbuminurie, n (%)	16 (7)	11 (5)	25 (12)	52 (8)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Histoire d'AVC, n (%)	5 (2)	8 (4)	14 (6)	27 (4)	
Histoire d'infarctus du myocarde, n (%)	14 (6)	19 (9)	31 (14)	64 (10)	
Histoire de pontage, n (%)	7 (3)	14 (7)	31 (14)	52 (8)	
Histoire de revascularisation coronarienne, n (%)	2 (1)	3 (1)	6 (3)	11 (2)	
Histoire d'angine de poitrine, n (%)	15 (7)	18 (9)	33 (15)	66 (10)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Âge du premier AVC, année (ET)	57,5 (0,6)	59,0 (0,8)	60 (0,8)	59,4 (0,4)	
Âge du premier infarctus du myocarde, année (ET)	50,8 (0,9)	56,6 (0,9)	56 (0,9)	54,9 (0,5)	
Âge de la première angine de poitrine, année (ET)	52,3 (0,9)	55,6 (0,8)	53 (0,8)	53,3 (0,5)	
<b>Pression artérielle</b>					
Pression artérielle systolique, mmHg (ET)	138,0 (1,2)	138,0 (1,3)	135,0 (1,1)	137,0 (0,7)	0,140
Pression artérielle diastolique, mmHg (ET)	79,2 (0,8)	80,1 (0,8)	80,3 (0,7)	79,9 (0,5)	0,348
Âge au diagnostic de l'hypertension, année (ET)	51,7 (0,8)	51,8 (0,8)	57,8 (9,7)	53,8 (3,3)	
<b>Contrôle du glucose dans le sang</b>					
HbA1c, % (ET)	7,2 (0,1)	7,1 (0,1)	7,3 (0,1)	7,1 (0,1)	<b>0,044</b>
<b>Cholestérol</b>					
Cholestérol total, mmol/L (ET)	3,9 (0,1)	4,1 (0,1)	4,1 (0,1)	4,0 (0,0)	<b>0,011</b>
LDL-cholestérol, mmol/L (ET)	1,9 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,0 (0,0)	0,084
HDL-cholestérol, mmol/L (ET)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	0,439
Triglycérides, mmol/L (ET)	2,8 (0,7)	4,0 (2,2)	2,0 (0,1)	2,9 (0,7)	0,635
<b>Biomarqueur de la fonction rénale</b>					
Créatinine plasmatique, µmol/L (ET)	85,0 (2,2)	80,3 (1,8)	86,9 (3,5)	84,2 (1,5)	0,609
DFGe, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (ET)	91,1 (10,8)	79,7 (1,3)	76,1 (1,7)	82,4 (3,8)	0,102
RAC, mg/mmol (ET)	9,7 (2,9)	7,5 (1,7)	12,6 (2,2)	10,0 (1,4)	0,409
Médiane RAC, mg/mmol (IIQ)	1,0 (2,3)	1,3 (2,4)	2,0 (5,1)	1,3 (3,6)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> (ET)	31,7 (0,4)	32,3 (0,5)	32,1 (0,5)	32,0 (0,3)	0,515

AVC, accident vasculaire cérébral; HbA1c, hémoglobine glyquée; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; RAC, ratio d'albumine créatinine urinaire; IMC, indice de masse corporelle; ET, erreur type; IIQ, intervalle interquartile

\*Basé sur le test du chi carré ou ANOVA, selon le cas

Tableau S 3.- Caractéristiques cliniques à la visite initiale par tertile de l'âge du diabète.

Caractéristiques initiales par tertile de l'âge du diagnostic du diabète	Tertile 1 ≤ 49	Tertile 2 [50-57]	Tertile 3 ≥ 58	Totale	Valeur P de tendance*
n (%)	221 (35)	206 (32)	213 (33)	640	
Âge, années (ET)	61,2 (0,7)	67,9 (0,5)	73,7 (0,4)	67,5 (0,4)	<b>2e-16</b>
Femme, n (%)	112 (51)	90 (44)	110 (52)	312 (49)	0,207
Âge au diagnostic du diabète, année (ET)	39,9 (0,5)	54,0 (0,2)	65,1 (0,4)	52,8 (0,5)	<b>2e-16</b>
Durée du diabète, année (ET)	21,3 (0,9)	13,9 (0,5)	8,6 (0,4)	14,7 (0,4)	<b>2e-16</b>
<b>Évènements microvasculaires</b>					
Histoire de rétinopathie, n (%)	10 (5)	1 (0)	2 (1)	13 (2)	
Histoire de néphropathie diabétique, n (%)	5 (2)	4 (2)	5 (2)	14 (2)	
Histoire de microalbuminurie, n (%)	63 (29)	42 (20)	56 (22)	151 (24)	
Histoire de macroalbuminurie, n (%)	21 (10)	13 (6)	18 (8)	52 (8)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Histoire d'AVC, n (%)	8 (4)	13 (6)	6 (3)	27 (4)	
Histoire d'infarctus du myocarde, n (%)	19 (9)	23 (11)	22 (10)	64 (10)	
Histoire de pontage, n (%)	22 (10)	12 (6)	18 (8)	52 (8)	
Histoire de revascularisation coronarienne, n (%)	2 (1)	6 (3)	3 (1)	11 (2)	
Histoire d'angine de poitrine, n (%)	20 (9)	22 (11)	24 (11)	66 (10)	
<b>Évènements macrovasculaires</b>					
Âge du premier AVC, année (ET)	55,9 (0,8)	59,8 (0,7)	63 (1,0)	59,4 (0,4)	
Âge du premier infarctus du myocarde, année (ET)	51,8 (0,8)	52,4 (0,8)	61 (1,0)	54,9 (0,5)	
Âge de la première angine de poitrine, année (ET)	49,2 (0,8)	54,8 (0,7)	55 (1,0)	53,3 (0,5)	
<b>Pression artérielle</b>					
Pression artérielle systolique, mmHg (ET)	135,0 (1,2)	138,0 (1,2)	139,0 (1,2)	137,0 (0,7)	<b>0,033</b>
Pression artérielle diastolique, mmHg (ET)	79,3 (0,8)	80,7 (0,8)	79,6 (0,8)	79,9 (0,5)	0,803
Âge au diagnostic de l'hypertension, année (ET)	53,8 (9,6)	50,4 (0,8)	57,4 (0,9)	53,8 (3,3)	
<b>Contrôle du glucose dans le sang</b>					
HbA1c, % (ET)	7,2 (0,1)	7,1 (0,1)	7,1 (0,1)	7,1 (0,1)	0,317
<b>Cholestérol</b>					
Cholestérol total, mmol/L (ET)	4,0 (0,1)	4,0 (0,1)	4,0 (0,1)	4,0 (0,0)	0,793
LDL-cholestérol, mmol/L (ET)	2,1 (0,1)	2,0 (0,1)	2,0 (0,1)	2,0 (0,0)	0,168
HDL-cholestérol, mmol/L (ET)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)	0,705
Triglycérides, mmol/L (ET)	4,9 (2,1)	1,8 (0,1)	1,9 (0,1)	2,9 (0,7)	0,099
<b>Biomarqueur de la fonction rénale</b>					
Créatinine plasmatique, µmol/L (ET)	89,0 (3,6)	83,3 (1,8)	80,0 (1,7)	84,2 (1,5)	<b>0,015</b>
DFGe, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (ET)	91,3 (10,7)	77,2 (1,2)	78,2 (1,3)	82,4 (3,8)	0,152
RAC, mg/mmol (ET)	10,5 (1,9)	9,1 (3,0)	10,4 (2,1)	10,0 (1,4)	0,971
Médiane RAC, mg/mmol (IIQ)	1,6 (5,0)	1,1 (2,2)	1,2 (3,4)	1,3 (3,6)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> (ET)	31,6 (0,5)	32,4 (0,5)	32,1 (0,4)	32,0 (0,3)	0,506

AVC, accident vasculaire cérébral; HbA1c, hémoglobine glyquée; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; RAC, ratio d'albumine créatinine urinaire; IMC, indice de masse corporelle; ET, erreur type; IIQ, intervalle interquartile

\*Basé sur le test du chi carré ou ANOVA, selon le cas