

Maladies rénales progressives protéinuriques Pourquoi un double blocage du SRA ?

S'il est bien établi que le blocage du système rénine angiotensine (SRA) permet de ralentir la progression des maladies rénales protéinuriques évolutives, le moyen d'obtenir une inhibition complète et durable fait l'objet de discussion. Explications du Pr Thierry Hannedouche*.

ON SAIT DEPUIS une quinzaine d'années que les IEC, d'une part, et les ARA II, d'autre part, sont capables de réduire la protéinurie, le principal facteur de progression des maladies rénales. Par la suite, différents travaux, conduits dans pratiquement toutes les formes cliniques de maladies rénales progressives, ont confirmé que les IEC et les ARA II sont capables de ralentir la vitesse de progression de la maladie et de réduire de 30 à 40 % le risque de survenue de l'insuffisance rénale terminale (mise en dialyse). Toutefois, les essais contrôlés contre placebo qui ont permis d'établir ces données ont également montré qu'une fraction des patients ne répondaient pas, ou insuffisamment, au traitement (persistance de la protéinurie et progression de la maladie). « *S'est alors posée la question de savoir si les médicaments IEC ou ARA II en monothérapie utilisés aux doses recommandées pour le traitement de l'HTA bloquent suffisamment le système rénine angiotensine (SRA) et si d'autres approches peuvent être envisagées* », a expliqué le Pr Thierry Hannedouche.

La première approche consisterait à augmenter les doses de l'IEC ou de l'ARA II en monothérapie pour majorer l'effet sur la protection rénale, en supposant que la dose antihypertensive n'est pas suffisante. Quelques essais ont été conduits dans ce sens avec les ARA II, sur des populations restreintes et des durées courtes ; la multiplication des posologies habituelles par 2, 4 ou même 8 permet de diminuer la protéinurie avec une bonne tolérance ; mais on ne dispose pas actuellement de données sur la vitesse de progression.

L'association IEC-ARA II. La deuxième approche consisterait à associer un IEC et un ARA II pour obtenir un blocage plus complet et plus durable du SRA. « *En effet, l'utilisation des IEC dans l'HTA et les maladies cardio-vasculaires nous a appris qu'il existe un phénomène d'échappement progressif du blocage de l'angiotensine I de 6 à 12 heures après la prise du médicament* », a expliqué le Pr Hannedouche. Le blocage du SRA est responsable d'une augmentation réactionnelle de la rénine circulante, qui, lorsque la concentration plasmatique du médicament baisse, est à l'origine du phénomène d'échappement avec une réascension des concentrations circulantes d'angiotensine II. Or différents travaux ont montré que ce phénomène d'échappement, décrit initialement avec une prise unique d'IEC, persiste lors des prises répétées et sur des durées longues de traitement.



L'action des IEC et des ARA II a été bien étudiée dans l'HTA

« *La situation avec les ARA II est un peu différente* », a observé le Pr Hannedouche. Les ARA II bloquent le récepteur AT1 de l'angiotensine II, mais pas ses autres récepteurs ; il s'ensuit une augmentation réactionnelle de rénine circulante et une élévation de la concentration plasmatique d'angiotensine II.

« *On peut donc supposer que la combinaison d'un IEC et d'un ARA II, permettant un blocage plus complet et plus durable du SRA, offre une meilleure protection rénale : la production d'angiotensine II sous ARA II est atténuée par l'IEC et l'ARA II bloque l'angiotensine II générée par l'échappement à l'IEC. Ce rationnel, bien établi dans le domaine cardio-vasculaire et de l'HTA, a été confirmé en clinique sur la réduction de la protéinurie* », a estimé le Pr Hannedouche.

Plusieurs études portant sur des cohortes assez modestes et des durées n'excédant pas un an ont ainsi montré que la combinaison IEC + ARA II aux doses maximales autorisées permet de réduire la protéinurie davantage qu'une monothérapie par IEC ou par ARA II. Le bénéfice obtenu est une baisse supplémentaire de la protéinurie de 30 à 40 %.

Une troisième approche pourrait consister à fragmenter les doses d'IEC pour éviter le phénomène d'échappement. Cette possibilité, bien que séduisante, n'a pas fait l'objet de suffisamment de travaux pour être actuellement recommandée. Enfin, les inhibiteurs de la rénine constituent une nouvelle approche, mais ces produits n'ont pas été suffisamment testés dans cette indication.

En pratique, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis en 2004 des recommandations proposant : d'utiliser des IEC à dose maximale autorisée dans toutes les néphropathies protéinuriques (excepté le diabète de type 2) et en cas de persistance de la protéinurie (> 0,5 g-24 h) d'ajouter un ARA II ; et dans le diabète de type 2 de commencer par un ARA II en monothérapie, puis d'ajouter si besoin un IEC en cas d'insuffisance de résultat. « *Il faut cependant rappeler qu'un facteur important de résistance à l'effet antiprotéinurique des IEC est l'excès d'apport en sel. Pour ces patients tout particulièrement, mais aussi pour l'ensemble de la population, les apports journaliers en sel ne devraient pas dépasser de 6 à 8 g* », a souligné le Pr Hannedouche.

Pour émettre ces recommanda-

tions, la HAS s'est fondée, d'une part, sur une métaanalyse ancienne (2001) montrant le bénéfice d'une combinaison IEC + ARA II sur la réduction de la protéinurie et, d'autre part, sur une étude japonaise (étude COOPERATE, Nakao, 2002) portant sur plus de 350 malades et comparant les trois stratégies (IEC vs ARA II vs leur combinaison) non seulement sur la réduction de la protéinurie, mais aussi sur le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. Ce travail a montré que la combinaison IEC-ARA II réduit deux fois plus la protéinurie et l'incidence du passage en dialyse que l'une ou l'autre des monothérapies.

Une remise en question. Toutefois, depuis sa publication, certaines critiques ont été formulées à propos de ce travail japonais, notamment par Regina Kunz qui en a réexaminé les données à l'occasion d'une métaanalyse et a trouvé que les intervalles de confiance de l'étude de Nakao étaient erronés. La mise en cause par Regina Kunz et la difficulté rencontrée à obtenir de l'auteur les données individuelles de son essai monocentrique font émettre des doutes sur la validité de ces résultats qui étaient une des pièces maîtresses des recommandations de 2004. Cependant, l'ensemble des métaanalyses réalisées dans ce domaine (dont deux récentes excluant l'étude COOPERATE) ont conclu en faveur du bénéfice de l'association sur la protéinurie. « *Il est possible que nous soyons appelés à revoir les recommandations de 2004 dans un sens plus restrictif* », a noté le Pr Hannedouche qui a participé à celles de 2004. *Cependant, l'association IEC-ARA II sera probablement revalidée, au moins chez les patients à haut risque de progression. Pour l'heure, aucune révision n'est à l'ordre du jour.* » De nouveaux essais prenant comme critère l'incidence de l'insuffisance rénale terminale sont donc nécessaires.

> Dr DENISE CARO

* D'après un entretien avec le Pr Thierry Hannedouche, service de néphrologie et hémodialyse, hôpital civil de Strasbourg.
Références : Métaanalyse Regina Kunz, *Annals of International Medicine* 2008, vol. 148, p. 30.
Métaanalyse Fausta Catapano, *American Journal of Kidney Disease* 2008 vol. 52, p. 475.
Nakao *Lancet* 2002
HAS : www.has-sante.fr « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, recommandations traitement de l'IRC », septembre 2004.

Vascularites nécrosantes Actualités thérapeutiques

Le Pr Loïc Guillevin* fait le point sur les facteurs pronostiques, la place des ANCA et le traitement des vascularites nécrosantes sévères. Il évoque également les nouvelles stratégies thérapeutiques à l'étude.

D'APRÈS une analyse portant sur 1 108 patients, les facteurs de mauvais pronostic des vascularites nécrosantes (périartérite noueuse, polyangéite microscopique, syndrome de Churg et Strauss et granulomatose de Wegener) sont : une créatinémie > 150 mmol/l, un âge > 60 ans, une cardiomyopathie spécifique et une atteinte digestive sévère. Par rapport à la première version du FFS (Five Factor Score), la protéinurie et l'atteinte cérébrale ont disparu, alors que l'âge est apparu.

Dans les polyangéites microscopiques (PAM), les ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires) de spécificité anti-MPO (myéloperoxydase) sont présents dans plus de 50 % des cas et dans 80 % des cas lorsqu'il existe une atteinte rénale. Ils sont présents dans moins de 40 % des angéites de Churg et Strauss (SCS).

Les ANCA de spécificité anti-PR3 (protéinase 3) sont retrouvés dans plus de 80 % des cas de maladie de Wegener systémique où ils ont une valeur diagnostique majeure.

À l'inverse, le titre des ANCA n'a aucune valeur pronostique et sa persistance (en l'absence de signes cliniques) ou son apparition ne peuvent être un outil d'adaptation thérapeutique. Toutefois, leur réapparition peut précéder une rechute imposant une surveillance plus rapprochée des malades. Des rechutes sans réapparition des ANCA peuvent aussi être observées.

Traitement des vascularites nécrosantes. La polyarthrite noueuse (PAN) s'est raréfiée depuis les mesures préventives des infections par le virus de l'hépatite B (VHB) : vaccination contre l'hépatite B, mesures globales antivirales. Cette diminution de fréquence porte aussi sur les PAN non associées au VHB (soulevant l'hypothèse qu'un virus non identifié soit en cause).

Quand existe une atteinte rénale (essentiellement en l'absence de VHB), la prednisone (à la dose de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines, avec une décroissance pour obtenir une dose < 20 mg/j en trois mois) est associée au cyclophosphamide en bolus (dont la toxicité est moindre que la voie orale). Un bolus de 0,6 g/m² est administré à J0, J15, J30, puis tous les 21 jours. Un total de 6 bolus (voire 9, si le contrôle est incomplet) doit être réalisé, relayé par l'azathioprine (2 mg/kg/j). La durée totale du traitement (à évaluer) est de 18 à 24 mois.

Les vascularites à ANCA avec atteinte rénale. Le traitement des vascularites à ANCA avec atteinte rénale repose sur la prednisone et le cyclophosphamide, selon le même schéma que décrit précédemment. Le relais du cyclophosphamide est l'azathioprine plus que le méthotrexate qui peut avoir une toxicité rénale. La durée du traitement se situe entre 18 et 24 mois. La maladie de Wegener doit toujours être traitée par l'association CS et IS, quelle que soit sa sévérité et jamais par CS seuls. L'existence d'une insuffisance rénale terminale au cours de la maladie de Wegener ne doit pas conduire à l'arrêt de l'IS

avant le terme prévu. Le taux de rechute de la maladie de Wegener traitée par CS et IS est de 50 % à deux ans, celui de la PAM de 35 % et du SCS de 25 %.

Des stratégies thérapeutiques pour diminuer le taux de rechutes sont à l'étude : prolonger la durée du traitement ou utiliser des anti-CD20. Les anti-CD20 sont actuellement évalués *versus* cyclophosphamide en traitement d'attaque des vascularites avec ANCA.

En cas de rechutes, le traitement initial peut être repris. Dans les formes réfractaires, des protocoles sont en cours pour évaluer l'efficacité des anti-CD20, des anti-TNF et des IgIV.

Par ailleurs, les échanges plasmatiques n'augmentent pas la survie des malades. Ils doivent toutefois être proposés systématiquement en cas d'hémorragie alvéolaire et d'insuffisance rénale avec créatinémie > 500 mmol/l (7 échanges plasmatiques sur deux semaines associés aux corticostéroïdes et immunosuppresseurs) permettant d'obtenir une amélioration de la fonction rénale d'au moins 20 %.

Enfin, deuxième cause de mortalité après la vascularite, les infections doivent être prévenues : la prophylaxie de la tuberculose, en cas d'antécédents ou d'IDR positive, est systématique, ainsi que celle de la pneumocystose (cotrimoxazole 80/400 mg/j) qui doit être prolongée plusieurs mois après l'arrêt du traitement, temps nécessaire à la reconstitution de l'immunité.

Les vascularites avec cryoglobulinémie. Les cryoglobulinémies ne doivent être traitées que lorsqu'elles sont symptomatiques.

Le traitement des cryoglobulinémies de type 1 repose sur celui de la maladie de fond (hémopathies lymphoïdes) et les échanges plasmatiques.

Les vascularites des cryoglobulinémies de type 2 et 3 sont associées au virus de l'hépatite C dans 90 % des cas et leur traitement repose sur les antiviraux. En cas d'échec, des études sont en cours pour évaluer l'indication des anti-CD20. Dans les formes sévères, le recours aux CS et IS est nécessaire malgré une stimulation constante de la réplication virale.

Les vascularites de type 2 ou 3 non VHC sont à traiter par CS, associés ou non aux IS en fonction de la sévérité.

Le purpura rhumatoïde de l'adulte. La mortalité du purpura rhumatoïde chez l'adulte est surtout liée à l'atteinte digestive ; le traitement comprend alors des CS et des IS (cyclophosphamide). L'atteinte rénale, en fonction des résultats de la PBR, peut être traitée par CS seuls ou associés au cyclophosphamide.

Actuellement, le taux de rémission des vascularites nécrosantes est supérieur à 80 % lorsque le traitement (molécules, doses, durée) est bien conduit.

Les modalités des traitements et les protocoles évoqués peuvent être consultés sur le site du Groupe français des vascularites (GFEV)**.

> Dr NATHALIE FRANCK

* D'après un entretien avec le Pr Loïc Guillevin, service de médecine interne, hôpital Cochin, président du GFEV. Le service de médecine interne du Pr Loïc Guillevin est labellisé en tant que centre de référence groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, en particulier les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique.
** www.vascularites.org.