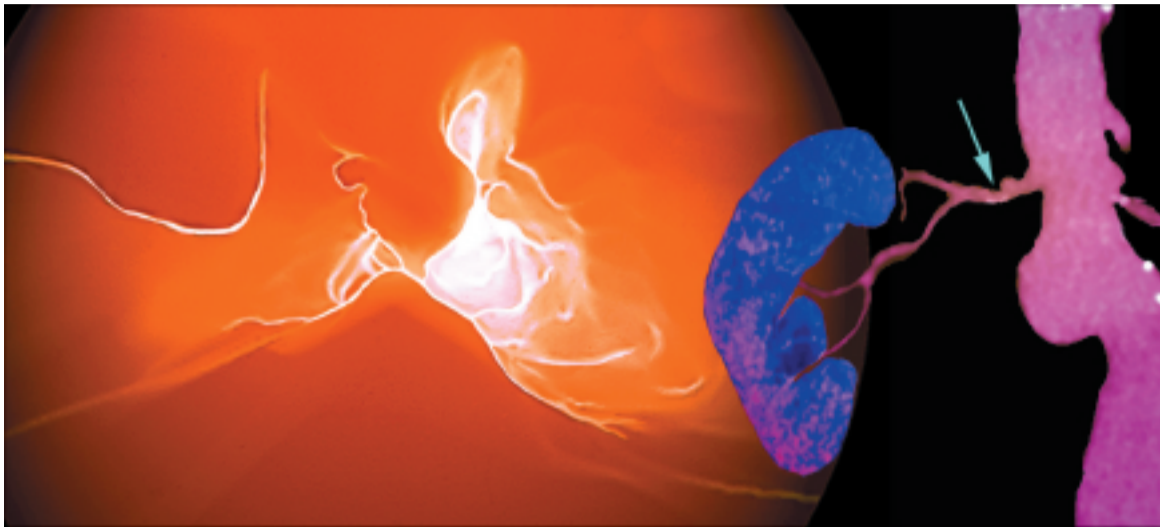


Sténose athéromateuse de l'artère rénale Revascularisation ou traitement médical ?



Les progrès de l'angioplastie pourraient modifier le rapport bénéfice-risque établi dans l'étude ASTRAL

En 2009, la publication de deux grandes études contrôlées randomisées (études ASTRAL et STAR) a permis de mieux préciser les indications de l'angioplastie dans le traitement des sténoses athéromateuses des artères rénales, en montrant l'absence d'effet néphroprotecteur sur les populations de ces études. Le point avec le Dr Patrick Rossignol.

COMME le précisent les recommandations de l'ESH publiées en 2007 : « Le traitement d'une hypertension artérielle rénovasculaire reste un sujet controversé. On dispose de peu d'études à grande échelle et à long terme permettant de comparer différentes approches thérapeutiques, et il est difficile de prédire chez un individu la réponse de la pression artérielle à une revascularisation. »

Les études effectuées avant 2009 sont peu nombreuses, concernent de petits effectifs et ont pour critère de jugement principal le devenir tensionnel après quelques mois de suivi.

Un plus en cas d'hypertension résistante au traitement. Une méta-analyse parue en 2003 regroupe les résultats des trois principaux essais publiés entre 1998 et 2000, comparant le traitement des sténoses de l'artère rénale par angioplastie, avec ou sans stent, au traitement médicamenteux seul. Dans l'ensemble, la différence de pression artérielle finale entre les patients traités par dilatation et ceux traités par le traitement médical était minime, et seule une minorité de patients dilatés ont pu arrêter leur traitement médical après dilatation (systolique : - 6,3 mmHg ; IC 95 % [- 11,7, - 0,8], P = 0,02 ; diastolique : - 3,3 mmHg ; IC 95 % [- 6,2, - 0,4], P = 0,03) [Ives]. En revanche, le score de traitement, c'est-à-dire le nombre de médicaments requis pour contrôler la pression artérielle correctement, était significativement plus bas après dilatation. Ceci est un avantage clair de la dilatation chez les patients ayant une hypertension résistante au traitement. La méta-analyse échoue à montrer une différence significative entre les deux groupes sur les taux de créatinine sérique, mais ces études n'étaient pas dimensionnées pour explorer cet objectif rénal.

Absence de bénéfice rénal démontré. ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions) est l'étude de la plus grande envergure publiée à ce jour sur le traitement par angioplastie des sténoses de l'artère rénale, avec un suivi allant jusqu'à 5 ans. Plus de 800 patients présentant une sténose athéromateuse uni ou bilatérale de l'artère rénale, et pour lesquels le choix de la revascularisation ne s'imposait pas de façon évidente à leur praticien (excluant donc les patients pour lesquels l'indication apparaissait impérative, notion cependant des plus floues, compte tenu de l'absence de preuves de niveau suffisant...), ont été randomisés en deux groupes : revascularisation avec ou sans angiostenting associée à un traitement médicamenteux ou traitement médicamenteux seul. Les patients recrutés avaient un âge moyen de 70 ans, avaient en moyenne un degré de sténose de 75 %, et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 40 ml/min).

Le critère de jugement principal était le taux de progression de l'insuffisance rénale. Lors du suivi, le taux de détérioration de la fonction rénale est apparu faible, sans différence significative entre les deux bras de traitement. Cette absence de différence significative est également retrouvée pour les critères de jugement secondaires de l'étude : pression artérielle, survenue d'un premier événement rénal, survenue d'un événement cardiovasculaire majeur ou décès. Les résultats sont similaires quelle que soit l'analyse de sous-groupe effectuée : en fonction du niveau d'atteinte rénale, du degré de sténose, de la longueur des reins ou de l'existence ou non d'une aggravation rapide de l'insuffisance rénale. En revanche, il existe un surrisque de complications dans le groupe angioplastie. Une complication liée à l'angioplastie est survenue chez 38 des 335 patients revascularisés, incluant 31 complications sévères (dont 4 perforations et 4 thromboses de l'artère rénale, 3 amputations d'orteils ou de jambe suite à des embolies de cholestérol et 2 décès). Le rapport bénéfice-risque de l'angioplastie « en l'absence d'indication évidente de l'angioplastie » est donc défavorable. Les constatations rénales de l'étude ASTRAL corroborent les résultats récents déjà observés obtenus dans l'étude STAR

(Stent placement in Atherosclerotic ostial Renal artery stenosis), publiée également en 2009 par Bax et coll. dans « Annals of Internal Medicine ». Une troisième grande étude, l'étude CORAL, est actuellement en cours d'inclusion. Elle recrute des patients présentant une sténose de l'artère rénale > 50 %, avec une pression artérielle systolique > 155 mmHg, malgré plus de deux traitements antihypertenseurs dont un ARAII (donc une majorité de patients avec HTA résistante).

Une réévaluation continue. Actuellement, quelle place reste-t-il au dépistage et à l'angioplastie des sténoses des artères rénales ? On peut estimer que, dans certaines situations cliniques non prises en compte dans les protocoles de ces études, le rapport bénéfice-risque n'est pas précisément connu, mais semble plus en faveur de l'angioplastie. Il est donc licite de proposer un dépistage. Il s'agit de l'hypertension résistante au traitement médicamenteux, comme cela est indiqué dans les recommandations de l'ESH de 2007, ainsi que les OAP Flash et la constatation d'une dégradation brutale de la fonction rénale sous IEC ou ARAII. En revanche, la néphroprotection en dehors de ces situations ne semble pas être une indication justifiée, au vu des résultats récents, du moins pour des patients comparables à ceux de ces études.

Les progrès techniques réalisés ces dernières années dans le domaine de l'angioplastie et l'entraînement des opérateurs justifient cependant une réévaluation continue et laissent espérer une réduction du risque de complications à court terme, susceptible de modifier le rapport bénéfice-risque, y compris pour les populations comparables à celles récemment évaluées dans ASTRAL et STAR.

> Dr CAMILLE CORTINOVIS

D'après un entretien avec le Dr Patrick Rossignol, thérapeute et néphrologue au centre d'investigation clinique et consultation multidisciplinaire d'hypertension artérielle du CHU de Nancy.
- Recommandations ESH 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Journal of Hypertension 2007; 25:1005-87.
- Ives NJ et al. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 298-304.
- The ASTRAL investigators. NEJM 2009;361:1953-62.
- Bax L et al. Ann Int Med 2009;150 (12):840-8.

De fortes doses nécessaires Corriger la carence

Le déficit en vitamine D est associé à différentes pathologies, non seulement osseuses, mais aussi infectieuses, métaboliques, cardio-vasculaires ou malignes, chez l'insuffisant rénal comme dans la population générale. Le maintien d'une concentration plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D supérieure à 30 ng/ml nécessite, chez l'insuffisant rénal, de fortes doses de cholécalférol.

PAR LE Pr DOMINIQUE PRIÉ *

LA VITAMINE D, contrairement à ce que son nom indique, n'est pas une vitamine mais une hormone dont la forme active est le calcitriol ou 1,25 dihydroxy vitamine D. En effet, contrairement aux vitamines, la vitamine D peut être synthétisée par l'organisme au niveau de la peau à partir du cholestérol qui est converti en 7-déhydro cholestérol par les rayons UVB. Ce composé est ensuite transformé par le foie en 25 hydroxy-cholécalférol encore appelé 25 hydroxy-vitamine D3 ou calcidiol. Lorsque la 25 hydroxy-vitamine D est synthétisée à partir du dérivé végétal, l'ergocalciferol, on obtient de la 25 hydroxy-vitamine D2. La quantité de calcidiol

synthétisée est limitée par la production cutanée de cholécalférol ou par les apports alimentaires en cholécalférol ou en ergocalciferol qui sont généralement insuffisants. Le calcidiol circulant est lié à la vitamine D Binding Protein (VDBP). La concentration plasmatique en calcidiol est considérée comme un bon reflet de l'abondance des réserves en vitamine D de l'organisme. Actuellement, la majorité des auteurs recommande une concentration plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D supérieure à 30 ng/ml ou 75 nmol/l. Cette valeur est essentiellement basée sur la relation 25 hydroxy-vitamine D-PTH et 25 hydroxy-vitamine D-absorption digestive de calcium. Différentes études indiquent en effet que l'augmentation de la concentration plasmatique en 25 hydroxy-vitamine D entraîne une baisse de la concentration plasmatique de PTH et une augmentation de l'absorption digestive de calcium. Au-delà de 30 ng/ml de 25 hydroxy-vitamine D, cette relation disparaît. La prise en compte d'autres critères ou d'autres facteurs (minéralisation osseuse, risque fracturaire, risque cardiovasculaire...) pourrait modifier la valeur seuil plasmatique de 25 hydroxy-vitamine D.

Le rein est le siège essentiel, mais non exclusif, de la conversion du

Traitement de la goutte Du nouveau dans la prise

La goutte a bénéficié, ces dernières années, d'avancées scientifiques importantes, tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique. Des essais sont en cours avec des anti-IL-1 dans le traitement des crises. Un nouvel hypouricémiant, le fébuxostat, doté d'un effet plus important et plus rapide que celui de l'allopurinol, est disponible depuis peu.

PAR LES Drs SÉBASTIEN OTTAVIANI ET PASCAL RICHELLE ET LE Pr THOMAS BARDIN *

IL EST MAINTENANT clairement démontré que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la pathogénie de la goutte et la régulation de l'uricémie. Des études chez les jumeaux ont montré que l'excrétion rénale de l'acide urique est fortement liée à l'hérédité. En plus du transporteur URAT1, de nombreuses protéines codées par des gènes découverts récemment (SLC2A9, ABCG2, SLC17A1, SLC22A11) modulent la réabsorption et la sécrétion tubulaire proximale des urates (1).

La pathogénie de la crise de goutte est aussi mieux connue. Elle fait intervenir la reconnaissance des cristaux d'urate par un des complexes intracytoplasmiques de l'inflammasome, NALP3, qui aboutit à l'activation de la caspase-1, puis à la sécrétion monocyttaire et macrophagique d'interleukine 1 (IL-1) (2). La mise en évidence du rôle majeur de l'IL-1 dans les accès aigus goutteux a incité à évaluer l'efficacité

des inhibiteurs de cette cytokine pour le traitement des crises. Une étude pilote ouverte, menée sur 10 patients, a rapporté l'efficacité de l'anakinra (Kineret), antagoniste du récepteur de l'IL-1, sur les accès inflammatoires malgré la prise de colchicine ou d'AINS (3). R. Terkeltaub et coll. ont récemment publié une étude faite en cross-over avec le rilonacept (IL-1-Trap) dans laquelle 10 patients goutteux chroniques ont été traités par une dose initiale de 360 mg en sous-cutané, suivie de 160 mg par semaine, pendant 6 semaines au total. Les auteurs ont rapporté une efficacité sur la douleur et la protéine C activée (CRP) (4). Un essai est en cours avec le canakinumab (anticorps anti-IL-1) dans le traitement de la goutte.

Faire baisser l'uricémie en dessous de 360 µmol/l. L'objectif du traitement hypouricémiant est d'amener l'uricémie à moins de 360 µmol/l (60 mg/l) pour permettre la dissolution des dépôts microcristallins, en accord avec les recommandations de l'EULAR (5, 6). Un nouvel hypouricémiant, le fébuxostat (Adénuric), est commercialisé depuis mars 2010 en France. Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase. Sa demi-vie est de 6 heures et son élimination est à la fois hépatique et rénale. L'efficacité du fébuxostat a été démontrée par deux études de phase III (études APEX et FACT) menées chez 1 832 patients goutteux hyperuricémiques. Au cours de ces études, le fébuxostat, à la posologie de 80 ou 120 mg/j, a démontré sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol