

nce

Étude SHARP

Baisser le taux de cholestérol chez les insuffisants rénaux chroniques

groupe DR et 25 témoins) et 72 patients inclus (32 du groupe DR et 40 témoins). Aucune explication n'est donnée dans la publication sur les raisons de cette discordance entre le nombre de MAPA et d'AMT valides et le nombre de patients ayant terminé l'essai. L'utilisation de ces méthodes de mesure indépendantes de l'observateur montre, comme attendu, une surestimation importante du bénéfice tensionnel par l'utilisation de la mesure de PA clinique ($-32 \pm 23/-12 \pm 11$ dans le groupe DR contre $1 \pm 21/0 \pm 10$ mmHg dans le groupe témoin), puisque l'amplitude de la baisse de PA est nettement moindre en AMT ($-20 \pm 17/-12 \pm 11$ contre $+2 \pm 13/0 \pm 7$ mmHg) et en MAPA ($-11 \pm 15/-7 \pm 11$ contre $-3 \pm 19/-1 \pm 12$ mmHg) entre les deux groupes de patients. Ainsi, la différence de variation de PA en MAPA entre les deux groupes n'est que d'environ 8 mmHg en PA systolique, ce qui n'est pas supérieur à l'effet attendu d'un seul médicament antihypertenseur.

Sur le plan de la sécurité et de la tolérance, il n'est survenu aucun événement indésirable grave en relation avec la DR au cours des six mois de l'essai. Quarante-trois patients sur 49 ont eu une imagerie artérielle rénale non invasive à six mois (37 échodoppler, 5 angio-IRM et 5 angio-TDM), qui ne montrait pas d'anomalie anatomique secondaire au geste de DR. Les effets indésirables rapportés sont des complications locales au point de ponction fémorale. La fonction rénale est restée stable six mois après la DR. Compte tenu du faible nombre de patients ayant eu une DR (n = 49), les résultats de l'étude ne permettent de tirer aucune conclusion fiable sur la fréquence réelle des complications attendues ou non liées à la procédure, en particulier celles ayant une fréquence inférieure à 5%. Le risque de la technique dépendra aussi, à l'avenir, de l'entraînement à la technique du radiologue-cardiologue interventionnel et de la sélection rigoureuse des cas.

Les résultats de l'étude SYMPLICITY HTN-2 suggèrent un très probable effet antihypertenseur de la DR dans la population des patients ayant une HTAR très sélectionnée pour l'essai. Toutefois, compte tenu des limitations méthodologiques (traitement médical non standardisé) et de la possibilité non écartée de biais dans l'interprétation des résultats (essai ouvert, critère clinique de réponse tensionnelle), il est vraisemblable que l'effet soit plus modeste que celui rapporté, en particulier en situation de « vie réelle ». Surtout, l'innocuité à court et à moyen terme de la procédure et de la DR reste à évaluer sur un plus grand nombre de patients.

Enfin, une limite inhérente à la technique est l'impossibilité de conclure sur des paramètres cliniques ou paracliniques au succès technique primaire de la DR au cours et au déroulement immédiat de la procédure et à moyen terme. De nouveaux essais permettront aussi de situer la place de la DR dans l'arsenal thérapeutique et d'en évaluer le rapport coût-efficacité.

* Unité d'hypertension artérielle et INSERM CIC9201, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

(1) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.

L'étude SHARP a permis de démontrer que la baisse du LDL cholestérol par une association ézétimibe-simvastatine est bénéfique chez les patients en insuffisance rénale chronique, avec une diminution substantielle du risque d'événements athérosclérotiques majeurs. Commentaires des résultats par le Pr Ziad Massy.

L'ÉTUDE SHARP (Study of Heart and Renal Protection) est la première grande étude randomisée en double aveugle ayant montré un bénéfice d'une réduction du LDL cholestérol chez des patients insuffisants rénaux chroniques, en termes d'événements cardiovasculaires majeurs. Il s'agit d'une étude multicentrique internationale débutée en 2003, ayant inclus près de 9 500 patients, âgés de 40 ans ou plus, dont la fonction rénale était diminuée d'au moins 50% (créatinémie > 1,7 mg/dl chez les hommes ou > 1,5 mg/dl chez les femmes). Un tiers d'entre eux était pris en charge en dialyse. Les patients ont été randomisés en deux bras, le premier recevant une association fixe de 10 mg d'ézétimibe, réducteur de l'absorption du cholestérol, et de 20 mg de simvastatine, le deuxième un placebo. La moyenne de suivi était de cinq ans.

Une diminution importante du LDL cholestérol. Les premiers résultats, présentés en novembre dernier par les Prs Colin Baigent et Martin Landray (Oxford) lors de l'American Society of Nephrology Renal Week, montrent que l'association ézétimibe et simvastatine permet une diminution d'un sixième du risque d'événements athérosclérotiques majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou geste de revascularisation artérielle), lié à une réduction significative du LDL cholestérol. Les analyses en sous-groupes montrent que cette réduction est observée de façon non significativement différente quel que soit le type de patients et le niveau d'insuffisance rénale.

Au cours de l'étude, un nombre important de patients, environ un tiers, a arrêté de prendre le traitement. Cette proportion était cependant la même dans les deux groupes et n'était, en majorité, pas liée à la survenue d'effets indésirables ou à la prescription des statines hors étude. Les auteurs ont calculé, en extrapolant ces résultats, que si le traitement par association ézétimibe-simvastatine avait été suivi sans interruption par l'ensemble des patients au cours de l'étude, la réduction du risque d'événements athérosclérotiques majeurs attendus aurait été plus importante que celle effectivement obtenue, estimée à un quart. Sur 1 000 patients traités pendant cinq ans, l'association ézétimibe-simvastatine permettrait ainsi d'éviter la survenue de 30 à 40 événements athérosclérotiques majeurs. Ce bénéfice est comparable à celui constaté chez des personnes ayant une fonction rénale normale, avec la même diminution du LDL cholestérol, mais obtenue avec des doses plus élevées de statines. L'autre apport important de cette étude est la bonne tolérance du

traitement. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'effets indésirables hépatiques ou musculaires. Par ailleurs, l'hypothèse émise d'une élévation potentielle du risque cancéreux sous ézétimibe n'a pas été corroborée.

Perspective d'une prévention à grande échelle. Cette étude a une portée importante pour plusieurs raisons. Il est connu que les patients ayant une insuffisance rénale chronique sont des patients à haut risque cardio-vasculaire. Cependant, l'intérêt d'une baisse médicamenteuse du cholestérol chez ces patients a été très débattu. Si le bénéfice de la baisse du taux de LDL cholestérol en prévention primaire est reconnu depuis longtemps chez les sujets présentant une fonction rénale normale, aucune donnée ne permettait jusqu'à présent de conclure à un bénéfice identique

dans une population d'insuffisants rénaux chroniques.

Deux études assez récentes (4D 2005 et Aurora 2009) avaient échoué à montrer un bénéfice du traitement hypolipémiant par statine, mais elles étaient de petite taille et ne portaient que sur une population de patients hémodialysés. L'étude SHARP confirme désormais le bénéfice cardio-vasculaire substantiel lié à la baisse du LDL cholestérol chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique. D'autre part, ces résultats montrent la bonne efficacité hypocholestérolémiante et la bonne tolérance de l'association ézétimibe-simvastatine, chez des malades que la baisse de fonction rénale expose à un risque majoré d'effets indésirables en cas de fortes doses de statines.

Avec environ 1 personne sur 10 souffrant de maladie rénale chronique dans le monde, la popula-

tion concernée par cette prévention primaire est particulièrement vaste. La prescription d'hypocholestérolémiant à grande échelle dans cette population permettrait ainsi d'éviter la survenue d'environ 250 000 infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ou chirurgies de désobstruction artérielle chaque année dans le monde. Néanmoins, l'étude SHARP a utilisé l'association ézétimibe et simvastatine dans un usage non encore reconnu par l'AMM. À terme, il est prévu de publier les principales observations de cette étude dans une grande revue médicale au cours du premier semestre de 2011. Par la suite, il faut espérer une mise à jour des recommandations des autorités de santé et de l'AMM.

> Dr C. C.

D'après un entretien avec le Pr Ziad Massy, CHU d'Amiens-Sud.

Lithiase urinaire

Quoi de neuf dans le traitement endoscopique ?

Le traitement endoscopique de la lithiase urinaire peut dorénavant faire appel à l'urétéroscopie souple. Les appareils de nouvelle génération, miniaturisés, sont dotés de capteurs numériques fournissant des images de grande qualité. L'utilisation du laser Holmium a permis d'élargir les indications de cette technique. Le point avec le Pr Olivier Traxer.

LE COMITÉ lithiase de l'Association française d'urologie (CLAFU) a établi des recommandations relatives au traitement des calculs du rein et de l'uretère (1). Elles précisent que le traitement endoscopique peut faire appel à l'urétéroscopie souple, qui est une technique efficace, reproductible et peu traumatique pour le diagnostic et le traitement de certaines pathologies du haut appareil urinaire, essentiellement rein et partie proximale de l'uretère.

L'urétéroscopie souple date de la fin des années 1980. Le fibroscope utilisé a une longueur de 70 cm, il est de petite taille, son diamètre distal étant de l'ordre de 2,4 mm. Il est muni d'un canal opérateur pour le passage d'instruments, et de deux ou trois faisceaux de fibres optiques : généralement deux pour l'illumination et un pour la transmission des images vers l'unité d'endoscopie. Un levier situé sur la poignée permet d'obtenir une déflexion de 270° dans les deux sens, ventral et dorsal. Une déflexion passive peut également être obtenue en forçant la courbure de l'endo-

scope quand il est fléchi activement à 270°. Les amplitudes de déflexion sont limitées par l'utilisation d'instruments de gros diamètre.

Des appareils de nouvelle génération. Des urétéroscopes souples dits de nouvelle génération ont été mis au point au début des années 2000. Ils sont caractérisés par leur miniaturisation, une plus grande finesse et une déflexion active atteignant 270°. Enfin, dernière amélioration en date, depuis les années 2006-2007, des industriels ont produit des urétéroscopes auxquels ils ont incorporé un capteur numérique au niveau de l'extrémité distale. Ces capteurs, comparables à ceux des appareils photographiques ou des téléphones cellulaires, sont très miniaturisés. Leur dimension n'est en effet que de 1 mm de côté. La qualité de l'image obtenue est exceptionnelle, sans aspect moiré, dit en nid-d'abeilles, qui est inévitable avec les fibres optiques.

Cependant, il a été nécessaire d'augmenter le diamètre externe de ces urétéroscopes numériques, en raison de la taille des capteurs. Le diamètre distal de ces appareils est ainsi de l'ordre de 2,5 à 3 mm.

Ces instruments, qui sont flexibles et miniaturisés, sont utilisés en association avec des pinces miniatures ou, dorénavant, avec le laser Holmium (Yttrium-Aluminium-Garnet) (2). Ils ont ainsi permis d'élargir les indications de l'urétéroscopie et de proposer en première intention cette technique pour le traitement des calculs urinaires de

la voie excrétrice, ainsi que pour le traitement conservateur de certaines tumeurs et pour le traitement des sténoses de la voie excrétrice. Le laser permet ainsi de casser tous les calculs, y compris les calculs de cystine ou d'oxalate de calcium monohydraté, la lumière infrarouge utilisée permettant de les chauffer pour les fragiliser. Le laser permet également de couper et de coaguler : le même outil peut donc traiter les sténoses et les hémorragies.

Un succès grandissant. La durée d'intervention est de 45 à 60 min pour un calcul de 1 cm, mais atteint trois heures pour un calcul de 3 cm. C'est la raison pour laquelle un programme thérapeutique (Stage Therapy des Anglo-Saxons) en deux séances est proposé.

La technique connaît un succès grandissant en raison du prix de l'appareillage, de moins en moins cher, mais aussi de l'épidémiologie de la lithiase, la taille moyenne des calculs étant en diminution (actuellement de l'ordre de 10 mm). L'utilisation de l'urétéroscopie souple en Europe est globalement en retard par rapport à ce qui est pratiqué aux États-Unis où elle est employée depuis le milieu des années 1990, et la France est également en retard, en comparaison avec certains pays comme l'Allemagne ou l'Italie. Cet intérêt relativement récent en France explique que des recommandations ne soient pas encore disponibles. Par ailleurs, l'assurance-maladie n'a pas affecté à cette technique de codes spécifiques permettant un remboursement officiel.

> Dr GÉRARD BOZET

Une maladie des civilisations d'abondance

« Les caractéristiques épidémiologiques de la lithiase urinaire sont en perpétuelle évolution et traduisent les modifications des habitudes nutritionnelles, des conditions sanitaires, des facteurs d'environnement ou de la prévalence des pathologies qui prédisposent au risque de lithiase » (3). En France, la lithiase urinaire atteint au moins 10% de la population, avec une nette prévalence masculine (environ deux hommes pour une femme). Elle atteint essentiellement la population âgée de 40 à 50 ans, elle est rare chez l'enfant. Le risque de récurrence est de l'ordre de 50% à cinq ans et de 70% à dix ans. Ce risque est en rapport avec la prévalence des facteurs environnementaux. La lithiase urinaire est responsable, chaque année, d'environ 100 000 coliques néphrétiques, traitées par 50 000 lithotripsies et 38 000 urétéroscopies.

D'après un entretien avec le Pr Olivier Traxer, hôpital Tenon, Paris, responsable du Comité lithiase de l'Association française d'urologie (CLAFU).

(1) Saussine C, Lechevallier E, Traxer O. Les recommandations ou guidelines de la lithiase urinaire. *Progr Urol* 2008;18(12):841-3.

(2) Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Urétéroscopie souple-laser Holmium-YAG : le matériel. *Progr Urol* 2008;18(12):917-28.

(3) Daudon M et coll. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Progr Urol* 2008;18(12):802-14.