



T. HANNEDOUCHE  
Service de Néphrologie,  
Hôpitaux Universitaires, STRASBOURG.

## Quand introduire, associer ou retirer un antagoniste du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance rénale?

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) sont bien validés dans le traitement de la progression des maladies rénales chroniques. Les recommandations précisent les indications et conditions d'emploi de ces produits : en cas de maladie rénale chronique associée à une hypertension artérielle ou en cas de maladie rénale chronique associée à une protéinurie > 0,5 g/j (même en l'absence d'hypertension). Une combinaison IEC + ARA2 peut être proposée lorsque la cible protéinurique (< 0,5 g/j) n'a pas été obtenue par une monothérapie à dose maximale.

L'efficacité des BSRA est maintenant démontrée à tous les stades de fonction rénale (stades 1 à 5) et s'étend même aux patients hypertendus ayant débuté le traitement par dialyse tant qu'il persiste un DFG<sub>e</sub> > 5 mL/min.1,73 m<sup>2</sup> et une diurèse résiduelle significative.

Les précautions d'emploi sont draconiennes : vérification de la créatinine plasmatique et de la kaliémie 10-15 jours après institution du traitement et après chaque modification posologique.

L' introduction d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion, IEC, ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2, ARA2) (BSRA) au cours des maladies rénales est maintenant relativement bien codifiée dans de nombreuses recommandations nationales et internationales [1, 2]. Schématiquement, deux indications doivent être distinguées :

- lorsqu'il existe une hypertension associée à une néphropathie et/ou une insuffisance rénale,
- et enfin, deuxième situation, lorsqu'il existe une protéinurie significative, quel que soit le niveau de pression artérielle.

### ■ LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les recommandations de la *National Kidney Foundation* en 2004 [1] et de l'ANAES en 2004 [2] (Progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte) précisent bien ces deux cas de figure :

>>> En cas d'hypertension artérielle associée à une néphropathie et en particulier lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 60 mL/mn pour 1,73 m<sup>2</sup>, les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont reconnus comme antihypertenseurs ayant une indication préférentielle. Il est nécessaire de souligner que dans ce contexte de néphropathie et/ou d'insuffisance rénale, le seuil définissant l'hypertension artérielle est une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence entre le seuil définissant l'hypertension et la cible tensionnelle à obtenir sous traitement. Ces mêmes recommandations précisent que les ARA2 doivent être utilisés au cours de la néphropathie associée au diabète de type 2, alors que les IEC sont indiqués en cas de diabète de type 1 ou de néphropathie non diabétique (sur la base des essais disponibles).

>>> La deuxième circonstance dans laquelle les bloqueurs du système rénine-angiotensine doivent être utilisés est la **protéinurie significative** (définie comme supérieure à 0,5 g/24 heures). Dans cette indication anti-protéinurique,

les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont utilisés quel que soit le niveau de pression artérielle, c'est-à-dire que l'hypertension artérielle n'a pas besoin d'être démontrée pour l'introduction du traitement. En revanche, chez les rares patients ayant spontanément une pression artérielle basse (pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg), cela peut en pratique contre-indiquer ou limiter la posologie du bloqueur du système rénine-angiotensine (en raison du risque de compromettre la perfusion rénale et d'aggraver l'insuffisance rénale) [3].

**Le schéma de titration et d'association de ces médicaments** est différent selon l'indication préférentielle [3]:

**>>> Lorsque l'indication est principalement liée à l'hypertension** associée à une néphropathie et/ou une insuffisance rénale et en cas d'échec de la monothérapie par un bloqueur du système rénine-angiotensine, la meilleure efficacité anti-hypertensive est habituellement obtenue en combinant un diurétique (diurétique thiazidique lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée, diurétique de l'anse lorsque la filtration glomérulaire estimée est diminuée en dessous de 30 mL/mn).

**>>> En revanche, lorsque l'indication préférentielle est la persistance d'une protéinurie** supérieure à 0,5 g/24 heures, il est recommandé de titrer le bloqueur du système rénine-angiotensine en monothérapie jusqu'à la dose maximale recommandée, puis, si la protéinurie ne s'abaisse pas en dessous des valeurs cibles (0,5 g/j, voire 0 si cela est possible), de combiner avec un autre bloqueur du système rénine-angiotensine (introduction d'un ARA2 chez un malade préalablement sous IEC et vice versa). L'essai COOPERATE a démontré l'efficacité d'une telle approche de combinaison par rapport à une monothérapie à dose maximale par IEC ou ARA2. En revanche, sur le plan physiopathologique, il n'est pas parfaitement bien déterminé si l'efficacité supérieure d'une telle combinaison repose sur la synergie d'action de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine agissant en deux points différents ou si il ne s'agit que d'un moyen d'augmenter l'intensité de ce blocage au-delà des doses classiquement recommandées [3].

### ■ CONDUITE A TENIR EN FONCTION DE L'AUGMENTATION DE LA CREATININEMIE

Quelle que soit l'indication de l'introduction du bloqueur du système rénine-angiotensine, une surveillance rappor-

chée et régulière s'impose [1-7]. Il est recommandé de mesurer la créatinine plasmatique, de calculer le débit filtration glomérulaire et de vérifier la kaliémie dans les 10 à 15 jours après l'introduction d'un tel traitement et 10 à 15 jours après toute modification de la posologie ou événement intercurrent.

**Une augmentation de la créatinine plasmatique est habituelle dans ce contexte, la tolérance allant jusqu'à une augmentation de 30 % par rapport à la valeur basale.** Une telle augmentation de la créatinine plasmatique est souvent associée à une réduction importante de la protéinurie et plutôt paradoxalement de bon pronostic à long terme. L'absence d'élévation de la créatinine plasmatique doit faire évoquer une posologie insuffisante, voire même une observance thérapeutique insuffisante [4, 5].

Lorsque l'augmentation de la créatinine plasmatique dépasse 30 % de la valeur basale, il est recommandé de réduire la posologie du bloqueur du système rénine-angiotensine ou alternativement celle du diurétique lorsque celui-ci a été associé. Cette situation ne contre-indique pas de façon définitive le recours aux bloqueurs du système rénine-angiotensine et la posologie peut être augmentée dans un deuxième temps en fonction de la tolérance biologique. La titration est alors effectuée de façon plus lente. Le risque d'aggravation de la fonction rénale est plus fréquent chez :

- les patients ayant une néphropathie vasculaire avec des lésions vasculaires intra-rénales, cela incluant les sujets diabétiques et les transplantés rénaux,
  - lorsqu'il existe une déplétion volémique, qu'elle soit induite par le traitement diurétique ou par l'hypo-albuminémie, par exemple dans le contexte d'un syndrome néphrotique.
- Lorsque la créatinine plasmatique s'élève de façon importante, il est classiquement recommandé de rechercher la présence d'une sténose de l'artère rénale uni-, voire bilatérale. En pratique, la rentabilité d'un tel dépistage est médiocre, et même lorsque des lésions sténosantes non significatives sont mises en évidence, l'attitude thérapeutique, c'est-à-dire la poursuite d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, n'est pas fondamentalement modifiée [4, 5].

### ■ CONDUITE A TENIR EN FONCTION DE L'AUGMENTATION DE LA KALIEMIE

Le deuxième risque associé à l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine dans ce contexte est l'augmentation quasi inévitable de la kaliémie, en moyenne de 0,2 à 0,4 mmol/L

[6, 7]. Cette augmentation de la kaliémie est tolérable lorsque la kaliémie reste en dessous de 5,0 mmol/L.

L'hyperkaliémie est favorisée par le degré de réduction de la fonction rénale, l'hypoaldostéronisme (en particulier associé au diabète), certains médicaments (anti-inflammatoires, coxibs, bloqueurs de l'aldostérone, amiloride, suppléments en chlorure de potassium). Un facteur souvent méconnu, mais cependant fondamental et constant, est l'apport alimentaire trop riche en potassium. L'attitude devant une augmentation de la kaliémie sous BSRA est :

- dans un 1<sup>er</sup> temps, de réduire l'apport alimentaire en potassium,
- dans un 2<sup>e</sup> temps, d'introduire ou d'augmenter la posologie du diurétique associé,
- et enfin, en dernier recours, de prescrire une résine échangeuse d'ions (polystyrène sulfonate, Kayexalate) en sachant que chez ces patients la dose utile est souvent inférieure à une cuillère-mesure par jour. Ce traitement est relativement efficace et peut être poursuivi au long cours en connaissant toutefois ses inconvénients liés à l'apport en sodium (1 ion sodium échangé au niveau du côlon contre chaque ion potassium éliminé) et à forte dose le risque d'occlusion digestive (compactome) [6, 7].

Globalement, il est important de reconnaître que l'efficacité et la sécurité d'emploi des bloqueurs du système rénine-angiotensine chez ces patients est d'autant meilleure que la fonction rénale est normale ou proche de la normale. En revanche, leur utilisation devient plus délicate au fur et à mesure que le débit de filtration glomérulaire se dégrade.

## ■ QUEL NIVEAU DE FONCTION RENALE POUR UN TRAITEMENT PAR BSRA

Cette remarque pose la question suivante : **pour quel niveau de fonction rénale peut-on continuer à prescrire ou voire même à débiter un traitement par un bloqueur du système rénine-angiotensine ?** Cette question importante n'est pas abordée dans le cadre des recommandations de la NKF ou de l'HAS. Deux éléments de réponse peuvent cependant être apportés à partir d'études de la littérature.

>>> La première étude est une réplique chinoise de l'étude AIPRI, dans laquelle le bédézépril a été comparé à un placebo sur l'évolution de patients ayant une néphropathie d'origine non diabétique à différents niveaux de fonctions rénales [8]. Cette étude a confirmé un bénéfice important du bédézépril jusqu'à la

- ▶ Les indications et les conditions d'emploi des BSRA dans les maladies rénales chroniques ont fait l'objet de recommandations internationales précises.
- ▶ Les BSRA sont indiqués chez tous les patients ayant une maladie rénale chronique et une hypertension (> 130/80 mmHg) et/ou une protéinurie (> 0,5 g/j).
- ▶ Les BSRA sont indiqués à tous les stades de fonction rénale (stades 1 à 5).
- ▶ Les BSRA sont indiqués chez les patients dialysés ayant un DFGe > 5 mL/min.1,73 m<sup>2</sup> et une diurèse résiduelle significative.
- ▶ Les risques principaux associés sont l'hyperkaliémie et l'aggravation fonctionnelle de la fonction rénale.
- ▶ Les précautions d'emploi font appel à la vérification de la fonction rénale (créatinine plasmatique et DFGe) et de la kaliémie lors de l'introduction du traitement et lors de chaque modification posologique.

dose de 20 mg/j, y compris chez les patients ayant une créatinine plasmatique à l'inclusion comprise entre 265 et 442 μmol/L, correspondant à une filtration glomérulaire estimée moyenne d'environ 26 mL/min.1,73 m<sup>2</sup>. Dans cette étude, le traitement IEC a réduit de 50 % la protéinurie et de 25 % environ le risque de survenue d'une insuffisance rénale terminale. Le traitement actif a été bien toléré, en particulier sur le plan de la kaliémie, mais ces patients chinois étaient probablement soumis à une restriction diététique alimentaire assez draconienne ainsi qu'en témoignent les différents paramètres biologiques [9].

>>> La seconde étude apportant une information sur la valeur de fonction rénale justifiant encore un traitement par un bloqueur du système rénine-angiotensine est une analyse post-hoc de l'étude RENAAL effectuée chez un peu plus de 1500 patients diabétiques de type 2 avec une néphropathie diabétique et randomisés pour recevoir du losartan 100 mg vs un placebo [10]. Dans un sous-groupe de 388 patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 29 mL/min.1,73 m<sup>2</sup>, le traitement ARA2 a confirmé un bénéfice sur le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique du même ordre de grandeur que pour des stades de fonction rénale moins altérés. Dans cette étude, le niveau moyen de fonction rénale lors de l'inclusion était de 19 mL/mn pour 1,73 m<sup>2</sup>. Curieusement, dans une population pourtant très exposée aux risques d'hyperkaliémie, la tolérance du traitement a été assez remarquable, probablement en raison du contrôle rigoureux effectué chez ces patients dans le cadre du protocole.

A l'issue de ces deux études, il semble légitime de conclure qu'il persiste un bénéfice à introduire un bloqueur du système rénine-angiotensine chez des patients avec une insuffisance rénale de stade 4 et un débit de filtration glomérulaire estimé de  $15 \text{ mL/min.1,73 m}^2$ , qui en fait concernait un grand nombre de malades inclus dans ces deux études. En dessous de  $15 \text{ mL/min.1,73 m}^2$ , une prudence toute particulière doit être de mise car l'introduction d'un bloqueur du système rénine-angiotensine peut augmenter potentiellement la créatinine plasmatique et faire alors dangereusement approcher des valeurs nécessitant le recours à la dialyse.

Le bénéfice des BSRA s'étend au-delà de la phase d'insuffisance rénale chronique chez les patients ayant démarré récemment le traitement par dialyse (stade 5). Plusieurs études ont montré le maintien plus prolongé d'une fonction rénale résiduelle chez les patients hypertendus traités par IEC ou ARA2. Le maintien d'une diurèse résiduelle est un facteur indépendant de bon pronostic, en particulier chez les patients en dialyse péritonéale. Les derniers KDOQI (Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiatives) (mise à jour 2005) recommandent le recours préférentiel aux IRC-ARA2 comme traitement antihypertenseur chez tous les patients dialysés gardant une diurèse résiduelle significative et une clairance de la créatinine supérieure à  $5 \text{ mL/min}$  [11].

### ■ CONCLUSION

Il est important de souligner les résultats lénifiants sur la tolérance fonctionnelle rénale et kaliémique obtenus dans des essais au cours desquels les patients sont soigneuse-

ment monitorés. Il est vraisemblable que cette bonne tolérance ne peut pas être extrapolée dans des conditions cliniques standard, c'est-à-dire en dehors de protocoles rigoureux et d'un milieu spécialisé néphrologique. L'indication de ces traitements ainsi que leur suivi doivent donc être confiés à des praticiens rompus à cet exercice difficile et la balance bénéfice/risque soigneusement pesée et remise en question à tout moment. ■

### Bibliographie

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004; 43 (5 Suppl. 1): S1-290.
2. ANAES. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2004.
3. HANNEDOUCHE T, KRUMMEL T, PARVEZ-BRAUN L. Néphroprotection : Comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ? *Nephrol Ther*, 2005; 1 : 135-44.
4. BAKRIS GL, WEIR MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern ? *Arch Intern Med*, 2000; 160 : 685-93.
5. PALMER BF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18 : 1973-5.
6. REARDON LC, MCPHERSON DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors : how much should we worry ? *Arch Intern Med*, 1998; 158 : 26-32.
7. PALMER BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*, 2004; 351 : 585-92.
8. HOU FF *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 2006; 354 : 131-40.
9. HEBERT LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic renal disease. *N Engl J Med*, 2006; 354 : 189-91.
10. REMUZZI G *et al.* Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy : a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15 : 3117-25.
11. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 2005; 45 (Suppl. 3): S49.