

# Effets à long terme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des inhibiteurs des canaux calciques sur la fonction rénale des transplantés rénaux

C. K. ACKOUNDOU-N'GUESSAN<sup>1</sup>, G. MOURAD<sup>2</sup>

## Résumé

La néphropathie chronique d'allogreffe (NCA) représente la première cause de perte de greffe chez le transplanté rénal.

Cette étude a consisté à comparer les effets à long terme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des inhibiteurs calciques (IC) sur la fonction rénale des transplantés rénaux au CHU de Montpellier.

De 1986 à 2000 tous les transplantés rénaux qui ont été traités par les IEC ou les IC ont été recrutés dans une étude rétrospective. Les patients dont la durée de prescription a été plus d'une année ont été inclus dans l'étude. Pour chaque patient recruté, des facteurs immunologiques et non immunologiques ont été répertoriés.

Ainsi, 41 patients ont été recrutés pendant la période d'étude dont 21 étaient traités par IEC et 20 par IC. La prévalence globale de la NCA était de 36.6 %. Elle était survenue après un délai de  $4\,094.452 \pm 148.50$  jours. Quand on considère le traitement, la prévalence de la NCA était identique dans les deux groupes (38.09 % contre 35 %), tout comme les fonctions rénales ( $146.06 \pm 51.91$  contre  $155 \pm 75.48$  micromole/l), respectivement pour les IEC et les IC. Lorsque seuls les patients qui ont présentés un rejet chronique sont considérés pour chaque groupe, les fonctions de greffon étaient aussi identiques  $198.57 \pm 53.6$  contre  $229 \pm 77.64$  micromole/l tout comme le délai de survenue du rejet chronique ( $4\,107 \pm 1580$  contre  $4\,123 \pm 1293$  jours), respectivement pour les IEC et les IC.

La prévalence de la NCA était identique dans les groupes. L'évolution de la NCA n'a pas été aussi différente dans les deux groupes.

**Mots-clés :** greffe rénale, fonction rénale, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs des canaux calciques, survie du greffon

## Long-term effect of converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers on kidney graft function

### Abstract

Chronic allograft nephropathy (CAN) represents the main cause of graft lost in kidney transplant recipients.

To compare the effect of ACEI and CB on the renal function of renal transplant patients at the university hospital of Montpellier.

<sup>1</sup> Assistant associé. Faculté de médecine de Montpellier. Service de Néphrologie. CHU de Yopugon. BP 632 Abidjan 21 Côte d'Ivoire E-mail : enackoundoun@hotmail.com

<sup>2</sup> Service de Néphrologie, Transplantation et Dialyse péritonéale. Hôpital Lapeyronie CHU de Montpellier France

A retrospective analysis of a cohort of kidney transplant patients transplanted between 1986 and 2000 was undertaken. Patients under ACEI or CB have been considered. For each patient, immunologic and non immunologic factors have been notified.

41 patients have been recruited over the study period with 21 patients in the ACEI group and 20 patients in the CB group. The prevalence of CAN was 36.6%. The mean delay of occurrence of CAN was  $4094.452 + 148.50$  days. When treatment was considered the prevalence of CAN was similar (38.09% versus 35%), as were renal function ( $146.06 + 51.91$  versus  $155 + 75.48$  micromol/l), respectively for ACEI and CB. When CAN was taken into account in either group, renal function ( $198.57 + 53.6$  versus  $229 + 77.64$  micromol/l) as well as the delay in the occurrence of CAN ( $4107+1580$  versus  $4123 + 1293$  days) were similar in both groups, respectively for ACEI and CB.

The prevalence of CAN was similar in both groups. The evolution of CAN has not also been different in both groups.

**Keywords:** Kidney graft, renal function, converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, kidney graft survival.

## Introduction

Soixante pour cent (60 %) des patients greffés rénaux développent une insuffisance rénale chronique 5 à 10 années après la transplantation rénale. A un moment où la pénurie de donneurs devient de plus en plus préoccupante au point que le nombre de patients en attente sur les listes de greffe va toujours croissant, il apparaît primordial de préserver la fonction rénale de ceux qui sont déjà greffés. L'insuffisance rénale chronique des greffés rénaux relève de plusieurs étiologies dont la néphropathie chronique d'allogreffe (NCA) est l'une des plus importantes. La NCA ressemble aux néphropathies chroniques à néphrons réduits sur lesquels l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs calciques a été déjà démontré. On comprend dès lors pourquoi ces médicaments ont pu être utilisés chez les greffés rénaux : en effet, il a été rapporté que les IEC pouvaient réduire la protéinurie de la glomérulopathie d'allogreffe (RELL *et al.*, 1993) et que les inhibiteurs calciques (IC) avaient montré une efficacité dans la protection de la fonction rénale des transplantés rénaux à court et à long terme (TUTONE *et al.*, 2005). Bien plus, les inhibiteurs calciques ont été trouvés plus efficaces que le placebo et les IEC et ils agiraient en s'opposant aux effets vasoconstricteurs des inhibiteurs des calcineurines (SENESAEL *et al.*, 1993). Cependant, cet effet majeur des inhibiteurs calciques par rapport aux IEC est sujet à controverse, tant de nombreuses autres études ont rapporté des résultats contradictoires. La présente étude avait pour but de comparer le niveau de la fonction rénale à long terme des transplantés rénaux ayant reçu des IEC et des IC grâce à une analyse rétrospective.

## Patients et méthodes

### Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective qui compare la fonction rénale de transplantés du rein ayant reçu des IEC à ceux qui ont reçu des IC. De 1986 à 2000 tous les patients greffés rénaux ayant reçu des inhibiteurs calciques (IC) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été recensés dans le service de Néphrologie de l'hôpital Lapeyronie à l'Université de Montpellier.

## Méthodes

Les patients dont la prescription a duré plus d'un an ont été déclarés éligibles. Ceux qui ont nécessité un traitement additionnel en raison d'une hypertension artérielle (HTA) sévère ont été aussi inclus, de même que ceux dont la pression artérielle était redevenue normale au point de susciter un arrêt de la thérapie anti-hypertensive. Pour chaque patient sélectionné, les facteurs qui contribuaient au développement de la NCA ont été répertoriés. Ces facteurs étaient soit immunologiques (immunisation anti-HLA, incompatibilité HLA), soit non immunologiques (HTA, taille du rein du donneur, durée d'ischémie froide, retard de fonction du greffon...). L'indication de prescription des IEC ou des IC a été le contrôle d'une hypertension artérielle et / ou la réduction d'une protéinurie. L'hypertension artérielle était définie comme une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et / et une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg qui a persisté plus d'un mois après la transplantation. L'immunosuppression a consisté en général en un traitement d'induction par des anticorps polyclonaux antilymphocytaires jusqu'à ce que la fonction du greffon permette une initiation de la ciclosporine, associée à la prednisone et à l'azathioprine.

## Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type ou en pourcentage.

Les différences entre les deux groupes ont été analysées en utilisant : pour les paramètres qualitatifs, le test de chi carré ou le test exact de FISCHER et pour les paramètres quantitatifs, le test de student ou le test de MANN WITHNEY. Les différences ont été considérées significatives pour une valeur de  $p < 0.05$ . Une analyse multivariée utilisant le modèle de COX a été effectuée en utilisant les paramètres dont le  $p < 0,25$ . La méthode de KAPLAN MEIER et le test de LOG-RANK ont été utilisés pour évaluer le délai de survenue du rejet chronique.

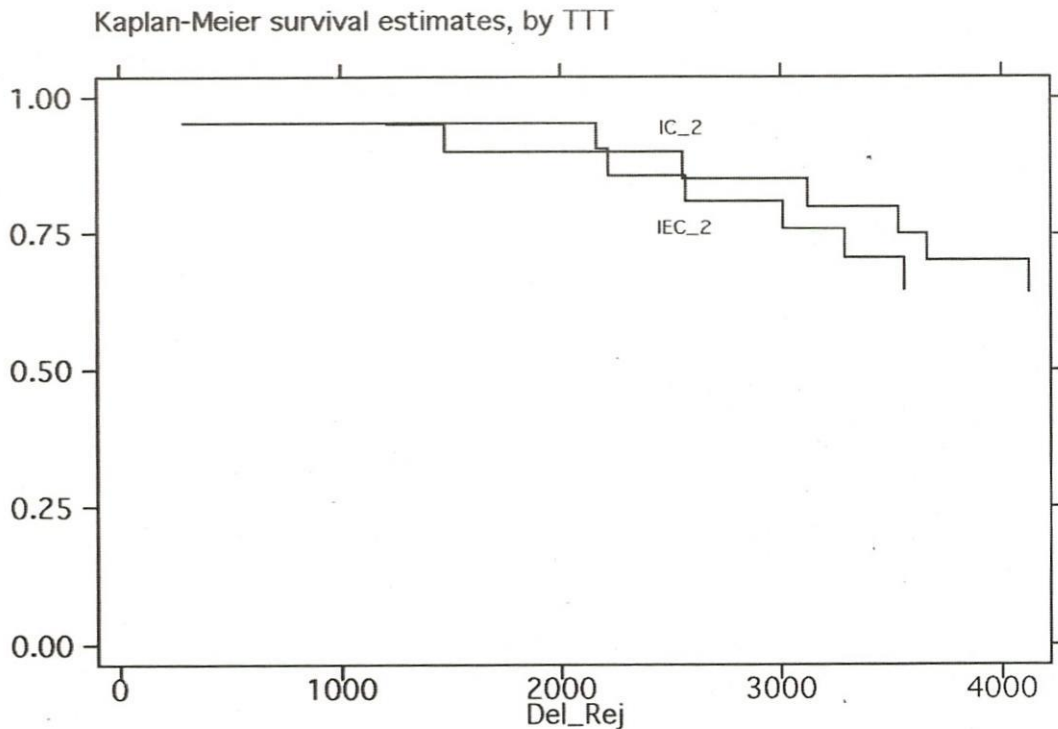
## Résultats

Quarante et un (41) cas ont été colligés pendant la période d'étude. Les IEC ont été prescrits chez 21 patients avec 4 patients pour protéinurie seule, 3 pour HTA et protéinurie et les 14 autres pour HTA seule. Vingt (20) patients ont été recrutés dans le groupe des inhibiteurs calciques. L'HTA a été la seule indication de prescription des inhibiteurs calciques. Les  $\beta$  bloquants ont été prescrits chez 8 patients dans le groupe IEC et chez 11 patients dans le groupe Inhibiteur calcique. Sur les 41 patients, aucun n'avait reçu des inhibiteurs calciques dans la période péri-opératoire dans le but de prévenir une éventuelle toxicité des inhibiteurs des calcineurines. Parmi ces 41 patients, six (6) seulement avaient reçu des reins de donneurs vivants apparentés, avec 3 patients dans chaque groupe. Après la transplantation, 23 patients ont reçu en induction des anticorps polyclonaux antilymphocytaires jusqu'à ce que la fonction du greffon permette une initiation de la ciclosporine. L'immunosuppression d'entretien a consisté en une trithérapie avec prednisone, azathioprine et ciclosporine chez 39 patients et une bithérapie par prednisone et azathioprine chez 2 patients.

Le rejet chronique a été noté chez 15 patients (36.6 %) et est survenu après un délai de  $4\,094,452 \pm 148,50$  jours. Une protéinurie de plus de 0.5g/j a été rencontrée chez seulement 7 patients. 37 patients (90 %) présentaient une HTA avec une valeur moyenne de  $145.05 \pm 12.39$  mmHg pour la systolique et  $85.17 \pm 5.64$  mmHg pour la pression diastolique.

Les patients traités par IEC et ceux traités par IC n'ont pas présenté de différence quand ils ont été comparés pour des paramètres connus pour favoriser le rejet chronique. Cependant, le nombre de patients traités par IEC et présentant un retard de fonction étaient plus nombreux que ceux sous IC mais cela était à la limite de la significativité ( $6.09 \pm 9.44$  contre  $2.2 \pm 7.32$ ) ( $p = 0.05$ ). La durée du traitement par IEC était significativement plus longue ( $8.55 + 5.41$  contre  $11 + 2.46$ ) ( $p < 0.05$ ). Lorsqu'on considère les patients qui ont fait des rejets chroniques dans chaque groupe, il est apparu que les sujets sont tous comparables du point de vue démographique et que les patients traités par IEC ont présenté une fonction rénale meilleure par rapport aux patients traités par IC. La fonction rénale était plus altérée chez les patients porteurs de rejet chronique par rapport à la population générale. Le taux global de rejet chronique est de 3 % à 1 an (95 % CI : 0.84 – 0.99) ; 10 % à 5 ans (95 % CI : 0.76 – 0.96) ; 35 % à 10 ans (95 % : 0.48 – 0.77). Il n'y avait en outre pas eu de différence significative entre les taux de rejet chronique dans les deux groupes (figure 1).

#### Délai de survenue de rejet chronique



**Figure 1.** Courbe de survie de non rejet en fonction du traitement anti-HTA.

## Discussion

La néphropathie chronique d'allogreffe apparaît inévitablement après plus de 10 années de greffe. En raison de la pénurie de donneurs de rein, il y a lieu de prévenir la survenue d'une telle affection qui conduit à l'insuffisance chronique du greffon. Il est maintenant admis que les IEC et les IC sont capables de ralentir la progression des néphropathies chroniques. Le but de cette étude était de comparer les effets des IEC et des IC sur la fonction rénale des transplantés rénaux. Parallèlement nous avons apprécié le délai de survenue du rejet chronique en fonction du traitement antihypertenseur. Il est apparu au regard de nos données que la fonction rénale sous IEC, lorsqu'elle était comparée à celle des IC était similaire pendant la durée de suivi, tout comme l'était le délai de survenue des rejets chroniques entre les deux groupes.

Les études analysant les effets des inhibiteurs calciques sur la fonction du greffon rénal ont jusque-là été réalisées sur le court terme, de la période péri-opératoire à quelques mois après la transplantation rénale. Ces études ont démontré les effets bénéfiques des inhibiteurs calciques sur la fonction du greffon aussi bien dans les études cliniques que sur les modèles animaux et ce, indépendamment du contrôle de la pression artérielle (MIDVDET *et al.*, 2001). Les IC agissent en s'opposant aux effets vasoconstricteurs des inhibiteurs des calcineurines et par l'amélioration des facteurs hémodynamiques intraglomérulaires (MEHRENS *et al.*, 2000). Peu d'études en outre ont été consacrées aux effets à long terme des IC sur la fonction du greffon. Il a été rapporté dans une étude que les IC étaient plus efficaces que les IEC dans la protection de la fonction du greffon rénal (MIDVDET *et al.*, 2001). Dans une autre étude par contre, les IC et les thérapies conventionnelles antihypertensives avaient montré les mêmes effets néphroprotecteurs chez les transplantés rénaux hypertendus lorsque le traitement débutait 3 mois après la greffe (MEHRENS *et al.*, 2000). Quoique la dernière étude révèle les mêmes résultats que la notre, l'on peut admettre cependant que l'effet bénéfique des IC sur la fonction du greffon rénal reste à établir. Les effets des IEC sur la fonction du greffon rénal restent tout aussi moins clairs. En effet, comme l'hypertension artérielle des transplantés rénaux est associée à une rétention de sodium avec suppression de l'activité du système rénine angiotensine, l'on peut prédire que les IEC ne pourraient pas présenter d'effets néphroprotecteurs. De plus, des tableaux d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients transplantés sous IEC en l'absence de déplétion volumique ou de sténose de l'artère du greffon (RUGGENENTI *et al.*, 1993). La vasoconstriction induite par la ciclosporine a été considérée comme étant le facteur prédisposant. De telles considérations ont contribué à une moindre prescription des IEC chez les transplantés rénaux porteurs d'HTA. Dès lors, la plupart des études qui évaluaient les effets des IEC sur la fonction du greffon rénal ont été réalisées chez des modèles animaux. Des résultats tels que l'amélioration des atteintes lésionnelles rénales et la diminution de la protéinurie ont été rapportés (SZABO *et al.*, 2000). En clinique, les études qui ont été entreprises ont révélé des résultats contradictoires. Si certaines d'entre elles ont rapporté peu d'effets bénéfiques sur la fonction rénale et les lésions histologiques du greffon (MIDVDET *et al.*, 2001), d'autres au contraire ont noté une amélioration de la micro vascularisation intra-rénale et une diminution de la protéinurie de la glomérulopathie d'allogreffe par rapport aux inhibiteurs calciques (RELL *et al.*, 1993). Le fait que notre étude n'ait pas montré une supériorité des IEC par rapport aux inhibiteurs calciques dans la préservation de la fonction de l'allogreffe rénale tient aussi de cette controverse. La néphropathie chronique d'allogreffe ressemble à tout point de vue à la néphropathie chronique d'origine classique pour laquelle les IEC ont été utilisés pour retarder la progression de l'insuffisance rénale

(YAMADA *et al.*, 2003). Dans un modèle de greffe rénale chez le rat avec rejet aigu, les IEC ont été capables de prévenir une élévation de l'ARNm rénal des facteurs de croissance et des cytokines (SZABO *et al.*, 2000). Les inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, homologues des IEC, ont pu prévenir la survenue des lésions de rejet chronique chez le rat (AMUCHASTEGUI *et al.*, 1998). En conséquence, l'on devrait s'attendre à ce que les IEC soient en mesure de réduire la fréquence de néphropathie chronique d'allogreffe en clinique humaine. Peu d'études cliniques ont apprécié cette fréquence après transplantation rénale. Dans une étude récente, seulement 2.4 % des 1 117 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale ont développé des lésions de rejet chronique au cours des six premiers mois après la transplantation. Après la première année, les lésions de rejet chronique étaient plus fréquentes mais leur nombre exact n'a pas été rapporté (KASISKE *et al.*, 1995). Par ailleurs, il n'existe pas d'étude clinique qui ait apprécié l'impact des IEC sur la fréquence de la néphropathie chronique après transplantation rénale. Cependant, le fait que cette étude n'ait pas retrouvé de différences au niveau des taux de rejet chronique entre les deux groupes d'étude après un temps comparable de suivi, suggère que les IEC n'étaient pas plus efficaces que les thérapies antihypertensives conventionnelles. Cela pourrait tenir aussi du fait que, soit plus de patients auraient été nécessaires dans cette étude pour démontrer une éventuelle réduction du taux de rejet chronique (KASISKE, 2000), soit des lésions autres que la fibrose interstitielle, l'artériosclérose ou la glomérulopathie contribuaient à la survenue de la néphropathie chronique du transplant (SCHRATZBERGER et MAYER, 2002) et sur lesquelles les IEC n'avaient pas d'influence. En effet, un vieillissement cellulaire précoce contribuerait au développement de la néphropathie lors de la mise en jeu de facteurs classiques qui concourent à la survenue des lésions de rejet (HAYFICK *et al.*, 1961) et cela aboutirait à la destruction irréversible du tissu rénal. Une étude récente (RUGGENENTI *et al.*, 1993) a en effet démontré que le volume fractionnel de l'interstitium était intimement corrélé à la créatininémie chez le transplanté rénal avec insuffisance rénale chronique. Il n'est cependant pas encore démontré que les IEC soient capables de prévenir un tel processus de vieillissement accéléré.

## Conclusion

Cette étude représente un long suivi des effets du traitement antihypertenseur sur la fonction du greffon rénal. Nous avons trouvé que les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présentent des effets similaires sur la fonction du greffon dans le long terme. Cependant, comme d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires, l'on peut admettre que les effets de ces médicaments restent à établir. Dès lors des études prospectives randomisées, réalisées sur le long terme avec un nombre suffisant de sujets doivent être entreprises pour déterminer l'efficacité de ces médicaments dans le traitement et la prévention de la dysfonction chronique survenant après allogreffe rénale.

## Références bibliographiques

- AMUCHASTEGUI S.C., AZZOLINI N., MISTER M., 1998. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J. Am Soc Nephrol*, 9(10): 1948-55.
- HAYFICK L., MOOREHEAD P.S., 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25: 585-621.

- KASISKE B.L., MASSY Z.A., GUIJARRO C., 1995.** Chronic renal allograft rejection and clinical trial design. *Kidney Int.*, 48: S 116-119.
- KASISKE B.L., 2000.** Chronic transplant rejection. In *Clinical Comprehension nephrology*. RJ JOHNSON, J FEE-HALLY. MOSBY Eds. p.16.90.1 – 16.90.8
- MASSY ZA GUIJARRO C., WIEDERKEHR M.R., 1996.** Chronic allograft rejection: Immunologic and non immunologic risk's factors. *Kidney Int.*, 49; 518-24.
- MEHRENS T., THIELE S., SUWELACK B., 2000.** The beneficial effect of calcium channel blockers on long term kidney transplant survivals are independent of blood pressure reduction. *Clin transplant*, 14(3): 257-61.
- MIDVDET K., HARTMANN A., FOSS A., 2001.** Sustained improvement of renal allograft function for 2 years in hypertensive renal. Transplant recipients treated with Nifedipine as compared to Lisinopril. *Transplantation*, 72(11): 1787-92.
- RELL K., LINDE J., MORZYCKA-MICHALIK M., 1993.** Effect of Enalapril on proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int.*, 6(4): 213-7.
- ROSENKRANZ A., MAYER G., 2000.** Mechanisms of hypertension after renal transplantation. *Curr opin Urol*, 10: 81-86.
- RUGGENENTI P., PERICO N., MOSCONI L., 1993.** Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporin induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int.*, 43: 706-711.
- SCHRA TZBERGER G., MAYER G., 2002.** Chronic allograft failure: A disease we don't understand and can't cure? *Nephrol Dial Transpl*, 17: 1384-1390
- SENEAEL J.J., LAMOTE J.G., VIOLET I., 1996.** Divergent effects of calcium channel and ACE blockade on glomerulotubular function In cyclosporine treated renal allograft recipients. *Am J Kidney Dis.* 27: 701-708.
- SZABO A., WIZ J., SCHLEIMER K., 2000.** Effect of angiotension converting enzyme inhibitors on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int.*, 57 (3): 982 – 91.
- TUTONE V.K., MARK P.B., STEWART G.A., 2005.** Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin. Transplant*, 19(2):181-92
- YAMADA K., HATAKEYAMA E., ARITA S., 2003.** Prediction of chronic allograft dysfunction from evaluation of TGF b 1 and the RAS. *Clin Exp Nephrol*, 7(3):238-42.