

## Néphropathie drépanocytaire : quid du traitement par hydroxyurée ?

*La drépanocytose est une maladie génétique susceptible d'engendrer des maladies rénales chroniques dont les traitements sont peu satisfaisants à ce jour. Soucieux d'explorer des pistes thérapeutiques efficaces, des médecins des hôpitaux universitaires Henri Mondor - Université Paris Est Créteil et des chercheurs de l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale (U 955 Inserm – UPEC), ont évalué la pertinence d'un traitement par hydroxyurée. Des travaux qui ont fait l'objet d'une publication dans *Journal of American Society of Nephrology*\**.

La drépanocytose est une maladie héréditaire très répandue dans le monde. En France, 441 enfants drépanocytaires ont vu le jour en 2013, soit une prévalence d'un enfant atteint pour 1 900 naissances. Ce chiffre en fait la maladie génétique la plus prévalente à la naissance dans l'Hexagone. Elle est liée à une mutation du gène  $\beta$  de l'hémoglobine, entraînant des anomalies importantes des globules rouges. Ces anomalies sont responsables d'une anémie hémolytique chronique sévère et de multiples atteintes d'organes. Parmi celles-ci, les atteintes rénales sont très fréquentes et en augmentation constante. Elles peuvent aboutir à l'insuffisance rénale chronique qui constitue un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients drépanocytaires. C'est sur cet aspect et tout particulièrement sur la néphropathie drépanocytaire et son traitement que se sont penchés les médecins des hôpitaux universitaires Henri Mondor-Université Paris Est Créteil et les chercheurs de l'Institut Mondor de Recherche biomédicale \*. Leur travail a donné lieu le 19 novembre 2015, à une publication dans *Journal of the American Society of Nephrology* \*

A l'heure actuelle, le traitement optimal à proposer aux patients drépanocytaires présentant une albuminurie significative, et notamment la place des traitements néphroprotecteurs classiques (anti-hypertenseurs de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion - IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II – ARAII) utilisés pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique reste incertaine. Les auteurs ont donc cherché à évaluer l'effet d'un traitement par hydroxyurée (HU), pierre angulaire du traitement de fond des formes graves de drépanocytose sur les paramètres rénaux, particulièrement la microalbuminurie. L'HU est un traitement à prise buccale quotidienne qui vise à minorer le risque vaso-occlusif propre à la drépanocytose, grâce à des actions favorables, tant sur la rhéologie des globules rouges que sur d'autres facteurs vasculaires qui y contribuent aussi. Cinquante-huit patients drépanocytaires homozygotes débutant un traitement par HU pour des indications « non néphrologiques » ont été suivis durant une période de 6 mois, sans prendre de manière concomitante d'IEC ou d'ARAII pendant toute la durée de l'étude.

Pour l'ensemble de la population étudiée, le débit de filtration glomérulaire estimé était similaire entre le début du traitement et le 6<sup>ème</sup> mois (124,5 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> [112-132] et 120,5 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> [112-129],  $p=0,15$ ). A l'inverse, l'administration d'HU, était associée à une baisse significative de la microalbuminurie (définie par un ratio albuminurie/créatininurie – ACR, entre 3 et 30 mg/mmol) entre le début de traitement (ACR à 8,1 mg/mmol [4,9-17,8] et le 6<sup>e</sup> mois (2,3 mg/mmol [1,1-7,1] ( $p=0,03$ ). Chez les patients avec une macroalbuminurie (défini par un ACR >30mg/mmol) malgré une baisse d'environ 50% des valeurs de l'ACR à 6 mois par rapport aux valeurs initiales, la différence n'atteignait pas la significativité, probablement du fait d'un effectif insuffisant de patients concernés (N=6). Les analyses statistiques complémentaires ont permis de montrer une étroite corrélation entre la baisse de la microalbuminurie et l'amélioration des marqueurs d'hémolyse (Bilirubine, LDH, ASAT), du pourcentage de globules rouges denses et des chiffres de pression artérielle systolique. Par

ailleurs un pourcentage élevé de globules rouges drépanocytaires anormalement denses, un taux élevé de bilirubine et de LDH avant traitement étaient autant de facteurs prédictifs associés à la baisse de microalbuminurie sous HU.

Les résultats préliminaires, qui doivent être confirmés par des études prospectives randomisées contrôlées, suggèrent qu'un traitement spécifique de la drépanocytose ayant un effet majeur sur les globules rouges des patients, limite l'atteinte rénale des patients drépanocytaires. Le mécanisme d'action expliquant ce résultat semble passer par l'amélioration de l'hémolyse et de la rhéologie sanguine, mais une action directe ou indirecte de l'HU sur la barrière de filtration rénale ne peut être exclue.

**\*Auteurs :**

Pablo Bartolucci,1,2,3\* Anoosha Habibi,1,2\* Thomas Stehlé,4 Gaetana Di Liberto,3 Marie Georgine Rakotoson,3 Justine Gellen-Dautremer,1,2 Sylvain Loric,5 Stéphane Moutereau,5 Dil Sahali,4,6 Oriane Wagner-Ballon,7 Philippe Remy,4,6 Philippe Lang,4,6 Philippe Grimbert,4,6 Etienne Audureau,8 Bertrand Godeau,2 Frédéric Galacteros,1,2,3 and Vincent Audard,4,6

**Six Months of Hydroxyurea Reduces Albuminuria in Patients with Sickle Cell Disease.**

J Am Soc Nephrol. 2015 Nov 19. pii: ASN.2014111126. [Epub ahead of print]



Légende photo : Hétérogénéité des globules rouges de patients drépanocytaires : coexistence d'hématies hyper denses et très peu déformables, falciformes ou non, et de globules rouges d'aspect normal – copyright : AP-HP Henri Mondor.