



Revue Médicale Suisse

Néphrologie

Auteur : P. Saudan P.-Y. Martin

Numéro : 3231
Sujet: Néphrologie

Les principaux enseignements récents tirés de la littérature néphrologique sont : une percée dans la compréhension de la pathogénie de la glomérulonéphrite membraneuse, un espoir dans le ralentissement de l'insuffisance rénale chronique par une supplémentation orale en bicarbonates, des résultats décevants dans l'efficacité des statines pour la prévention cardiovasculaire chez les dialysés et de l'érythropoïétine pour le ralentissement de l'insuffisance rénale chronique et, enfin, pas de survie augmentée avec un traitement intensif d'épuration rénale chez les patients en insuffisance rénale aiguë.

glomérulonéphrites

Une percée dans la compréhension de la glomérulonéphrite membraneuse ?

La glomérulonéphrite membraneuse (MGN) est une cause fréquente du syndrome néphrotique de l'adulte (environ 20%). Elle est caractérisée par des dépôts extramembraneux se situant sous les podocytes et composés d'IgG et de complément. Ces dépôts se forment lorsque des anticorps circulants se lient in situ avec un antigène situé dans l'espace sous-épithélial. La MGN est une des rares maladies glomérulaires avec un modèle animal, la néphrite d'Heymann, mise au point il y a 50 ans. Ce modèle a permis de démontrer que la MGN expérimentale est une maladie auto-immune avec production d'anticorps contre un antigène podocytaire, la mégaline. La recherche d'un antigène identique chez l'homme s'est avérée décevante durant des décennies malgré les gros espoirs soulevés par la découverte d'une endopeptidase neutre podocytaire comme anti-gène dans une forme de MGN néonatale.¹ Cette forme semble cependant extrêmement rare chez des femmes génétiquement prédisposées et ne peut correspondre à la forme dite primaire ou idiopathique. En revanche, un groupe américain a publié récemment l'étude de 37 patients avec MGN idiopathique, parmi lesquels 70% avaient un auto-anticorps IgG contre une protéine exprimée à la surface du podocyte, appelée M-type secretory phospholipase A2 receptor.² Les sera des patients contrôles (individus sains et patients avec une cause secondaire de MGN ou une autre cause glomérulaire de syndrome néphrotique) ne contenaient pas cet auto-anticorps. Pour démontrer une relation de causalité avec la présence de cet auto-anticorps, les auteurs donnent des preuves indirectes plutôt convaincantes en montrant que ces sera contiennent principalement des IgG4 qui sont la sous-classe retrouvée dans les dépôts des MGN idiopathiques et non dans les causes secondaires. Ces dépôts d'anti-PLA2R se colocalisent avec les dépôts d'IgG4 uniquement chez les patients qui ont des anticorps circulants. Finalement, le taux d'anti-PLA2R est corrélé avec la sévérité du syndrome néphrotique. Cette découverte a été confirmée par l'étude d'autres groupes, en Europe et aux Etats-Unis, avec un pourcentage d'anti-PLA2R présent chez 70% des patients avec une MGN dite idiopathique. Le facteur pronostique du taux d'anti-PLA2R semble également se confirmer avec, en plus, la possibilité d'évaluer la réponse à un traitement

immunosuppresseur comme le rituximab ou l'association de cyclophosphamide et de stéroïdes. Cette découverte représente, non seulement, un pas énorme dans la compréhension de cette maladie mais pourrait s'avérer un outil très utile pour la prise en charge et le traitement de la MGN.

Rituximab en première intention dans le traitement des glomérulonéphrites ?

Hormis quelques causes toxiques, métaboliques et médicamenteuses, l'origine des glomérulonéphrites réside toujours dans une altération du système immunologique, qu'il soit systémique ou intrarénel. Le glomérule est en effet particulièrement exposé par sa fonction à des lésions immunologiques. Un haut débit sanguin (environ 24 litres par heure) passe à travers les glomérules dont la structure particulière, avec un endothélium fenestré et une double membrane basale, favorise entre autres le trapping de complexes immuns, l'auto-immunisation à des antigènes et l'activation in situ du complément. Ces mécanismes pathogéniques caractérisent les maladies immunologiques. Jus qu'à ces dernières années, nos traitements étaient fort peu spécifiques et potentiellement toxiques. L'avènement des anticorps monoclonaux a ouvert une nouvelle ère dans le traitement des glomérulopathies.³ Le plus connu est le rituximab, qui est de plus en plus utilisé dans les podocytopathies, c'est-à-dire les maladies principalement à l'origine du syndrome néphrotique : la hyalinose segmentaire et focale et les glomérulonéphrites à lésions minimales. Néanmoins, des études contrôlées et randomisées, qui font encore défaut, permettraient de déterminer si ce traitement pourrait être utilisé en première intention chez ce type de patients. Le rituximab semble actuellement être efficace dans des sous-groupes de patients qui ne répondent pas aux traitements classiques, ou qui ne peuvent pas recevoir des stéroïdes ou un autre immunosuppresseur.

L'expérience dans les maladies auto-immunes systémiques comme le lupus modère néanmoins notre optimisme sur les effets de la déplétion en lymphocytes B. Malgré des résultats préliminaires encourageants, deux études (Explorer et Lunar) ne montrent pas de supériorité du rituximab en addition aux schémas classiques (mycophénolate mofétil et prednisone) dans les traitements d'induction de la maladie lupique avec expression extrarénales (Explorer) ou rénale (Lunar).⁴ Davantage de résultats sont donc nécessaires pour connaître les véritables indications du rituximab et de nombreuses études sont actuellement en cours, dont les résultats permettront de mieux définir la place du rituximab dans le traitement des glomérulonéphrites.

insuffisance rénale chronique

Retarder la progression de l'insuffisance rénale chronique en traitant l'acidose

L'acidose métabolique est une conséquence bien connue du déclin de la fonction rénale qui se traduit par une accumulation des acides et une diminution de la régénération des bicarbonates par les cellules tubulaires rénales. L'acidose induit une ammoniagénèse accrue au niveau des tubules rénaux afin d'éliminer la charge acide et ce mécanisme engendre une augmentation du stress oxydatif et la formation de radicaux libres potentiellement délétères pour ces tubules. De Brito-Alhust et coll. ont émis l'hypothèse qu'une correction de l'acidose par un traitement de bicarbonates PO pourrait ralentir la progression de l'insuffisance rénale.⁵ Ils ont randomisé 156 patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) (Glomerular filtration rate (GFR) entre 20 et 50 ml/ mn) à recevoir soit une prise en charge habituelle, soit du bicarbonate PO en sus de celle-ci

afin de maintenir un CO₂ total au-dessus de 24 mmol/l.

Le suivi de ces patients a porté sur une période de vingt-quatre mois et la dose moyenne de bicarbonates dans le bras concerné a été de 2 g/jour avec obtention d'une concentration moyenne sérique de 24 mmol/l vs 20 mmol/l dans le bras contrôle. Après deux ans, les patients dans le bras bicarbonate avaient eu une diminution bien moindre de leur fonction rénale (perte annuelle de 1 ml/mn du GFR vs 3 ml/mn dans le bras contrôle). Cinq et treize patients, respectivement dans les groupes bicarbonate et contrôle, avaient atteint le stade de la dialyse. Une amélioration des paramètres nutritionnels et aucune aggravation de l'hyper tension artérielle (qui aurait pu être suspectée vu l'augmentation de la charge sodée liée au bicarbonate) ont été constatées chez les patients sous le bicarbonate. Les directives actuelles conseillent de maintenir la bicarbonatémie au-dessus de 20 mmol/l chez ces malades, mais selon ces données, un taux égal ou supérieur à 24 mmol/l devrait être visé afin de ralentir la perte de fonction rénale. Les résultats de cette étude, s'ils sont confirmés, laissent donc entrevoir un traitement simple d'administration et peu onéreux afin de ralentir la progression d'une insuffisance rénale chronique.

Erythropoïétine et anémie de l'insuffisance rénale chronique : la douche froide

Les études CHOIR et CREATE, publiées en 2006, avaient déjà démontré qu'une normalisation par l'érythropoïétine des taux d'hémoglobine (taux supérieur à 120 g/l) vs un taux plus bas chez des patients avec IRC, n'était pas bénéfique en termes de ralentissement de la perte de fonction rénale et était accompagnée (étude CHOIR) d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.^{6,7} L'étude TREAT, portant sur 4038 patients diabétiques de type II avec IRC et anémie modérée, randomisés à recevoir soit une érythropoïétine à longue durée d'action (darbopoïétine), soit un placebo, a démontré que l'administration d'érythropoïétine n'amenait aucun avantage en termes de protections cardiovasculaire ou rénale.⁸ Les hémoglobinémies moyennes atteintes durant cette étude ont été de 124 g/l (groupe darbopoïétine) et 100 g/l (groupe contrôle). Après un suivi médian de vingt-neuf mois, le critère de jugement principal composite a été atteint chez 632/2012 patients et 618/2026 patients, respectivement, dans les groupes darbopoïétine et contrôle (HR : 1,05 ; IC 95% : 0,94-1,17 ; p = 0,41). Si une très discrète diminution de la fatigue est notée dans le groupe darbopoïétine, il faut cependant relever dans celui-ci une incidence double (non expliquée par une augmentation de la pression artérielle) des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et une augmentation des décès chez les patients avec antécédents de néoplasie. Cette étude, de grande ampleur, réalisée contre placebo, va probablement redéfinir l'utilisation des érythropoïétines dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique.

hémodialyse chronique

Statines et dialyse : l'étude AURORA confirme les résultats de l'étude 4D

En 2005, L'étude 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), multicentrique, randomisée et en double aveugle, avait inclus 1255 patients diabétiques de type II traités par hémodialyse et n'avait pas mis en évidence une différence de mortalité entre les groupes placebo et atorvastatine (20 mg), malgré une baisse significative du profil lipidique dans ce groupe. L'étude Aurora a porté sur 2776 patients en hémodialyse qui ont été randomisés à recevoir 10 mg de rosuvastatine vs un placebo. Dès trois mois de traitement, le profil lipidique a été amélioré significativement chez les patients du groupe rosuvastatine. En revanche, après 3,8 années de suivi, aucune différence dans la

fréquence de survenue du critère composite de jugement principal (décès cardiovasculaire, AVC et infarctus du myocarde) n'a été constatée (groupe rosuvastatine : 9,2 événements/100 patients-année vs 9,5/100 patients-année groupe placebo) et les analyses de sous-groupe (stratification effectuée selon les paramètres suivants : sexe, âge, tabagisme, diabète, indice de masse corporelle, profil tensionnel ou niveau sanguin de C-réactive Protein (C-RP)) n'ont pu mettre en évidence un avantage de la rosuvastatine dans une catégorie particulière de dialysés. Par ailleurs, une analyse post-hoc de l'étude 4D a étudié l'action de l'atorvastatine sur l'inflammation chez les patients dialysés.⁹ Si la morbi-mortalité des dialysés est clairement corrélée avec l'augmentation de la C-RP, l'atorvastatine ne permet pas de diminuer le taux de C-RP chez ces patients et d'influer sur leur mortalité. Dans l'étude AURORA, la rosuvastatine fait baisser la C-RP mais cette baisse n'a pas d'influence sur la morbi-mortalité des patients.

Comment donc expliquer l'absence d'effets des statines chez ces patients à très haut risque cardiovasculaire ?

Plusieurs hypothèses ont été évoquées. Premièrement, l'intervention serait trop tardive et les patients en dialyse seraient donc à un stade trop avancé de leur maladie pour profiter d'une quelconque intervention thérapeutique. Deuxièmement, les statines diminuent principalement la survenue des événements coronariens et une grande partie des patients hémodialysés décèdent de mort subite sans relation avec un accident coronaire. Et enfin, le profil lipidique, légèrement différent des patients avec maladie rénale chronique terminale, pourrait expliquer ce manque d'efficacité des statines dans ce groupe.

dose de dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs

Une augmentation de la quantité de dialyse n'apporterait rien en termes de survie

L'utilisation des différentes techniques d'épuration extrarénale chez les patients de soins intensifs et atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA), dont le pronostic est toujours relativement sombre avec une mortalité à trois mois oscillant entre 40 et 70%, a toujours fait l'objet de controverses, particulièrement dans deux aspects : la technique à utiliser (hémodialyse intermittente vs hémofiltration continue) et l'intensité de la dose de dialyse.

Si le premier point semble être réglé depuis la publication de l'essai clinique multicentrique français qui a conclu à une équivalence des deux méthodes,¹⁰ il a fallu attendre l'année 2008 pour avoir plus de données sur la dose de dialyse à utiliser.

Deux études de grande ampleur, comparant des doses différentes de dialyse chez des patients de soins intensifs et atteints d'IRA, ont été publiées en 2008 et 2009.

L'étude américaine ATN¹¹ a comparé, chez 1124 patients, un traitement à basse intensité en utilisant soit l'hémodialyse intermittente toutes les 48 heures ou l'hémofiltration continue à une dose de 20 ml/kg/h (par convention, l'intensité de l'épuration continue est mesurée en ml/kg/h d'ultra filtration) vs une hémodialyse quotidienne ou une hémofiltration continue à la dose de 40 ml/kg/h. Les patients, après randomisation dans un des bras, recevaient soit l'hémodialyse, soit l'hémofiltration continue en fonction de leur score de gravité (SOFA) ; un passage entre les deux techniques à l'intérieur de chaque bras était autorisé si leur état clinique se modifiait. La mortalité à 60 jours s'est élevée à 53,6% des patients randomisés dans le bras intensif

et 51,5% chez les sujets attribués au bras avec dialyse moins intensive (différence non significative (ns)).

Le dessein de l'étude étant relativement compliqué, l'interprétation des résultats a été sujette à controverse et la communauté des intensivistes attendait avec impatience les résultats de l'étude RENAL.¹² Cette étude, effectuée en Australie et en Nouvelle-Zélande, a randomisé 1508 patients avec IRA à recevoir soit 25 ml/kg/h, soit 40 ml/kg/h d'hémodiafiltration continue en postdilution. La mortalité à 90 jours a été équivalente dans les deux bras (44,7%) et, chez les survivants, l'absence de récupération de la fonction rénale à 90 jours a également été similaire dans les deux groupes (6,8 % vs 4,4%, ns). Au vu des résultats de ces deux études, une dose supérieure à 20 ml/kg/h d'hémodiafiltration en postdilution (il faut augmenter de 20% environ si la pré-dilution est utilisée) n'apporte pas davantage de survie chez ces patients de soins intensifs avec IRA.

Comment réconcilier ces résultats avec ceux provenant d'études précédentes ?^{13,14}

Ronco et coll. avaient démontré qu'une dose de 35 ml/kg/h augmentait la survie quinze jours après l'arrêt de l'hémodiafiltration à 57% par rapport aux 41% obtenus avec une dose de 20 ml/kg/h ; et nous avons rapporté des résultats fort semblables chez 206 patients randomisés à une hémodiafiltration continue (25 ml/kg/h) + un compartiment dialytique de 15 ml/kg/h vs une hémodiafiltration continue (25 ml/kg/h). La survie à 90 jours avait été clairement augmentée dans le groupe qui avait une dose plus importante de dialyse puisqu'elle passait de 34 à 59%.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces discordances. Un traitement à plus haute dose serait surtout bénéfique dans les premières 48 heures d'admission aux soins intensifs, comme le laisse suggérer une analyse post-hoc de nos résultats (Ponte et coll., résultats non publiés). La période entre l'admission aux soins intensifs et l'administration du traitement «épuratif extrarénal» était d'ailleurs bien plus longue dans l'étude ATN. L'amélioration globale de la survie constatée depuis quelques années chez les patients avec choc septique, qui sont de grands pourvoyeurs de défaillances multiples d'organes, dont les reins, a éventuellement contribué à diminuer l'effet thérapeutique d'une dialyse à plus haut débit.

Quoi qu'il en soit, l'indication à employer des doses de dialyse supérieures à 25-30 ml/kg/h, durant toute la durée de la dysfonction rénale, ne semble plus être d'actualité au vu des résultats de l'étude RENAL.

Bibliographie : 1 Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-60. 2 ** Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21. 3 Coca A, Sanz I. B cell depletion in lupus and Sjogren's syndrome : An update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:483-8. 4 Marasa M, Kopp JB. Monoclonal antibodies for podocytopathies : Rationale and clinical responses. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:337-48. 5 de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84. 6 Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98. 7 Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84. 8 ** Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32. 9 Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2008;74:1461-7. 10 Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85. 11 Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20. 12 ** Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38. 13 Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30. 14 Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34601