

## Maladie rénale chronique : la vitamine D ralentit la progression de l'insuffisance rénale



**Dr Astrid Godron, Pr Jérôme Harambat**

*Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, Anarat A, Sallay P, Ozaltin F, Zurowska A, Jankauskiene A, Montini G, Charbit M, Schaefer F, Wühl E; ESCAPE Trial Group. Normal 25-Hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2016;27:314-22*

Une analyse post-hoc de l'essai clinique ESCAPE (effet bénéfique sur la progression de l'insuffisance rénale d'un contrôle strict de la pression artérielle par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; N Engl J Med 2009;361:1639-50) a montré qu'un taux de 25-OH vitamine D  $\geq 50$  nmol/l est associé à une meilleure préservation de la fonction rénale, une diminution de la protéinurie, et un meilleur contrôle de la pression artérielle chez des enfants avec une maladie rénale chronique (MRC).

Dans cette étude, 167 enfants avec MRC ont été inclus (DFG médian de 51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, étendue 15-80). Les dosages de 25-OHD, FGF23 et de Klotho ont été réalisés au début de l'essai puis après une durée médiane de 8 mois de traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les patients avec des taux de 25-OHD bas avaient une protéinurie plus élevée à l'inclusion ( $p=0.03$ ) et après 8 mois de traitement par IEC ( $p=0,006$ ).

Un taux de 25-OHD  $< 50$  nmol/l à l'inclusion était associé à une pression artérielle diastolique plus élevée ( $p = 0,004$ ). L'association était moins forte mais persistait au cours du suivi sous IEC.

Un résultat encore plus important est l'effet sur la progression de la maladie rénale chronique. La survie rénale à 5 ans était de 75 % chez les patients avec un taux initial de 25-OHD  $\geq 50$  nmol/l et seulement de 50 % chez ceux avec un taux de 25-OHD inférieur à ce seuil de 50 nmol/l ( $p < 0,001$ ). Cet effet néphroprotecteur de la vitamine D était atténué mais restait présent lors du traitement par IEC ( $p=0,05$ ). Dans un modèle ajusté sur le DFG, la protéinurie, la PA diastolique, la valeur de FGF23, la maladie causale, le sexe et l'âge, la survie rénale augmentait de 8% pour chaque augmentation de 10 nmol/l du taux de 25-OHD.

D'autres études ont montré un lien entre vitamine D et système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). En effet, il a été suggéré que la vitamine D pourrait inhiber la transcription du gène de la rénine et que l'angiotensine II pourrait diminuer l'expression rénale de Klotho. Ces interactions entre le SRAA et les voies de l'axe vitamine D-FGF23-Klotho suggèrent que l'a modulation d'un de ces systèmes peut avoir des effets positifs sur l'autre. En particulier, l'activation du récepteur de la vitamine D (VDR) aurait un effet anti-protéinurique et anti-inflammatoire via la modulation du SRAA. En conclusion, une supplémentation en vitamine D afin d'obtenir un taux minimum de 50 nmol/L (20 ng/ml) semble être une mesure simple et efficace pour ralentir la progression de la MRC en traitement adjuvant des bloqueurs du SRAA.

# Maladies rares : L'ARN interférent, un traitement révolutionnaire de l'hyperoxalurie primitive ?



Pr Jérôme Harambat, Dr Astrid Godron

*Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, Haslett P, Fitzgerald K, Holmes RP, Erbe D, Querbes W, Knight J. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. J Am Soc Nephrol 2016. pii: ASN.2016030338 [Epub]*

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est une maladie génétique rare dont l'évolution se fait habituellement vers l'insuffisance rénale terminale. Même si des mesures conservatives peuvent ralentir la progression de la maladie, le seul traitement curatif validé est la greffe combinée foie-rein.

Des Start-up américaines ont mis au point un traitement de l'HP1 basé sur l'interférence ARN. L'interférence ARN (ARNi, « RNAi » en anglais) est une voie de régulation normale du taux d'ARN messagers (ARNm) traduits c'est-à-dire de l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Fire et Mello ont obtenu le prix Nobel en 2006 pour l'explication des bases de ce mécanisme ("RNA interference - gene silencing by double-stranded RNA"). L'interférence d'un ARNi avec un ARNm spécifique conduit à sa dégradation ou son inhibition et dans les deux cas de figures à la diminution du taux de protéine synthétisée.

Les auteurs de ce travail ont développé un ARNi qui inhibe spécifiquement l'ARNm du gène HOA1 codant pour la glycolate oxidase (GO), l'enzyme qui permet l'oxydation du glycolate en glyoxylate, le précurseur immédiat de la synthèse d'oxalate dans les hépatocytes. Ainsi privé de son substrat, l'oxalate n'est plus synthétisé alors que l'accumulation en amont du glycolate n'a pas de traduction clinique, le glycolate étant parfaitement soluble.

L'administration sous cutanée de cet ARNi à des souris et des rats de type sauvage a conduit à une inhibition puissante, dose dépendante et durable de l'ARNm codant pour la GO. Ce traitement a également permis une réduction de 50% de l'excrétion urinaire d'oxalate dans un modèle de souris HP1 après une seule injection SC, et jusqu'à 98% de réduction d'oxalate urinaire après plusieurs injections dans un modèle de rat hyperoxalurique.

Ces données précliniques sont particulièrement encourageantes et ouvrent potentiellement une ère nouvelle pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive. Des essais cliniques avec injections par voie sous cutanée ou intraveineuse d'ARNi ciblant la GO chez des enfants et adultes atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 sont en cours.

# Maladie rénale chronique : succès de la greffe rénale ABO incompatible en pédiatrie



**Dr Astrid Godron, Pr Jérôme Harambat**

*Stojanovic J, Adamusiak A, Kessar N, Chandak P, Ahmed Z, Sebire NJ, Walsh G, Jones HE, Marks SD, Mamode N. Immune desensitization allows pediatric blood group incompatible kidney transplantation. Transplantation 2016 [Epub]*

Cette étude rapporte l'expérience de 2 centres londoniens concernant la greffe rénale ABO incompatible avec donneur vivant chez 11 enfants suivant un protocole standardisé de désimmunisation.

Le protocole de désimmunisation commun de ces 2 équipes londoniennes s'inspire de celui de réalisé en transplantation d'adultes. La stratégie thérapeutique avant la greffe dépend du taux d'anticorps anti A ou anti B :

- $Ac < 1/8$  : pas de désimmunisation : 1 patient
- $1/8 < Ac < 1/16$  : rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 1 mois avant la greffe : 2 patients
- $1/16 < Ac < 1/32$  : rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 1 mois avant la greffe + plasmaphèreses (nombre moyen : 2 à 3 séances) : 6 patients
- $Ac \geq 1/64$  : rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> + immunoadsorption : 2 patients

L'enjeu de cette stratégie de désimmunisation est de diminuer le titre d'anticorps  $< 1/8$  au moment de la greffe. Une diminution de 2 dilutions du taux d'anticorps est attendue après chaque séance de plasmaphérèse ou d'immunoadsorption.

Tous les patients ont reçu le même régime d'immunosuppression au moment de la greffe : tacrolimus et mycophénolate mofetil débutés 1 semaine avant la greffe et corticoïdes débutés le jour de la greffe avec un arrêt des corticoïdes à M6. Il n'y a pas eu d'aphérèse en post-greffe, un monitoring du taux d'anticorps a été effectué à S1, S2, M1 et M3.

Ces patients avec une greffe ABO-incompatible (ABOi) ont été comparés avec un groupe contrôle de 50 patients tirés au sort ayant reçu une greffe rénale ABO compatible (ABOc). Le protocole d'immunosuppression en post-greffe était similaire dans les 2 groupes.

Onze enfants ont reçu une greffe rénale ABOi à un âge moyen de 9 ans, la durée moyenne de suivi était de 28 mois (âge moyen à la greffe de 10 ans et durée moyenne de suivi de 35 mois dans le groupe ABOc). Il s'agissait d'une deuxième greffe pour 3 patients sur 11.

La survie du greffon était similaire dans les 2 groupes à la fin du suivi : 100 % ABOi contre 98 % ABOc (un rejet humoral). Un patient ayant reçu une greffe ABOi est décédé d'un choc septique 5 mois après la greffe avec un greffon fonctionnel. Ce patient n'avait pas eu de désimmunisation pré-greffe car il avait un taux d'anticorps  $< 1/8$ . Le taux de rejet était de 9 % dans le groupe ABOi (1 rejet cellulaire) versus 24 % dans le groupe ABOc (12 patients avec un rejet cellulaire), mais cette différence n'était pas significative à 12 mois. Il n'y a pas eu plus de complication infectieuse dans le groupe ABOi (3 cas d'infections à CMV, EBV ou BK : 27%) que dans le groupe ABOc (21 patients soit 42%).

La surveillance du taux d'Ac en post-greffe a montré chez un patient un doublement du taux d'Ac 2 semaines après la greffe concomitant d'une augmentation de la créatinine. Il a bénéficié d'une seule séance d'immunoadsorption qui s'est avérée suffisante. Chez les 10 autres patients, le titre des anticorps est resté bas (max 1/8).

En conclusion, cette étude montre que la greffe ABO incompatible chez l'enfant est possible avec une survie de greffon et un taux de rejet à 2 ans similaire à ceux de greffe ABO compatible.

# Maladies rares : extension du phénotype de la maladie de Dent grâce à une large cohorte française



Pr Jérôme Harambat, Dr Astrid Godron

*Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, Kahila D, Treard C, Baudouin V, Bérard E, Champion G, Cochat P, Dubourg J, de la Faille R, Devuyst O, Deschenes G, Fischbach M, Harambat J, Houillier P, Karras A, Knebelmann B, Lavocat MP, Loirat C, Merieau E, Niaudet P, Nobili F, Novo R, Salomon R, Ulinski T, Jeunemaître X, Vargas-Poussou R. Observations of a large Dent disease cohort. Kidney Int 2016;90:430-9*

La maladie de Dent (MD) est une tubulopathie d'origine génétique caractérisée par une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie pouvant se compliquer d'ostéomalacie, des lithiases urinaires, et une néphrocalcinose. L'atteinte tubulaire proximale peut être plus sévère entraînant parfois un syndrome de Fanconi. La MD peut évoluer progressivement vers l'insuffisance rénale. La maladie est causée par des mutations des gènes CLCN5 (MD de type 1) et OCRL1 (MD de type 2) tous deux portés par le chromosome X, de telle sorte que la MD touche presque exclusivement les garçons. Environ un quart des patients avec MD n'ont pas de mutations de ces gènes.

La plus importante cohorte mondiale de MD (109 patients masculins avec MD de type 1, et 9 avec MD de type 2) dont le diagnostic génétique est réalisé de façon centralisée en France vient d'être rapportée. La force de cette étude, outre la taille de la population étudiée, est le caractère exhaustif au niveau national et le suivi longitudinal des patients permettant de décrire précisément le phénotype de la maladie et son évolution au cours du temps.

L'âge médian au diagnostic était de 11 ans pour les (étendue interquartile 5-21 ans) et 6 ans pour les MD de type 2. Au diagnostic, une néphrocalcinose était présente dans plus de 40% des MD de type 1 et un tiers avait des lithiases. En plus d'une protéinurie de bas poids moléculaire et d'une hypercalciurie, 10% des patients avec MD de type 1 présentaient un syndrome de Fanconi complet et près des 3/4 un syndrome de Fanconi incomplet (une ou plusieurs anomalies tubulaires proximales parmi aminoacidurie, glycosurie, phosphaturie, hypouricémie, hypokaliémie, acidose). La durée de suivi médiane de la cohorte était de 6,5 ans (de quelques mois à plus de 30 ans). Près d'un tiers des patients avaient un retard de croissance staturale au diagnostic et la taille finale était de 173 cm chez 26 adultes. La protéinurie de bas poids moléculaire était de rang néphrotique dans environ 50% des cas et restait élevée dans le même ordre de grandeur au cours du temps, même en cas d'insuffisance rénale progressive. Le reste du phénotype rénal se modifie en revanche avec l'âge et le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG).

L'hypercalciurie tend à régresser au cours du temps et était présente chez 2/3 des patients de moins de 30 ans mais seulement chez 15% après l'âge de 30 ans. L'hypophosphatémie devient apparente à partir de l'âge de 12 ans et persiste à l'âge adulte. Les concentrations en 1,25-hydroxyvitamine D restent dans la normale ou les valeurs supérieures de la normale notamment durant l'enfance et l'adolescence, probablement stimulées par l'hypophosphatémie. La kaliémie décroît avec l'âge de telle sorte que la moitié des patients adultes avaient une hypokaliémie malgré de la baisse du DFG. 12 patients avec MD de type 1 ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à un âge moyen de 40 ans (11% de l'ensemble des patients mais 50% de ceux de plus de 30 ans). Selon des modèles mathématiques, l'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale dans la MD se situerait autour de 53-54 ans. La présence d'une néphrocalcinose était associée de façon non statistiquement significative à un déclin plus rapide du DFG (-1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par an contre -1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par an en l'absence de néphrocalcinose). Aucune association entre génotype et phénotype n'a pu être mise en évidence.

Le traitement est symptomatique et n'a montré aucun effet sur l'évolution de la maladie mais la nature rétrospective de cette cohorte empêchait d'évaluer l'efficacité des diverses thérapeutiques utilisées.

En conclusion, cette large cohorte française permet d'étendre le phénotype clinique et de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie de la maladie de Dent.