



Fadi FAKHOURI

Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities.

*Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry
Kidney Int. 2017 Jun;91(6):1420-1425.*

Le diagnostic différentiel entre une hypertension artérielle maligne (essentielle principalement) et un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique peut s'avérer extrêmement difficile. Les deux entités partagent en effet de nombreuses similitudes cliniques et biologiques. Cette difficulté est illustrée par un article d'une équipe Néerlandaise (Timmermans et al.) publié récemment dans *Kidney International*. Les auteurs ont revu les cas des patients admis dans leur institution à partir de 2005 avec un diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) dans la biopsie rénale et une hypertension artérielle sévère définie par une tension artérielle systolique ≥ 180 mmHg et/ou une diastolique ≥ 120 mmHg et de signes de souffrance d'organes. Après avoir éliminé les formes secondaires de MAT, ils ont identifié 9 patients dont 5 âgés de moins de 40 ans (trois femmes et deux hommes) chez qui le diagnostic de SHU atypique a été porté a posteriori. Au moment du diagnostic de SHU, 5 patients avaient un taux de plaquettes normal ($> 150\ 000/\text{mm}^3$) et 5 n'avaient pas d'hémolyse mécanique. Six de ces patients avaient un variant classifié comme pathogène (selon les données disponibles) dans les gènes du C3, du facteur H et du facteur I. Huit patients ont progressé vers l'insuffisance rénale terminale, un patient a été traité par eculizumab, a été sevré de la dialyse, mais a gardé une maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé à 38 ml/min).

Cet article a été mis en avant par *Kidney International*, il est accompagné d'un éditorial qui est cependant critique. En effet, l'originalité de ce papier est limitée, et peut porter à croire que toute hypertension artérielle sévère est un SHU atypique et relève d'un traitement par inhibiteur du complément. Devant une hypertension artérielle sévère, a fortiori chez une femme jeune sans cause secondaire d'hypertension, la possibilité d'un SHU atypique doit bien évidemment être évoquée. Le fait que cinq patients n'aient pas eu de thrombocytopenie et/ou d'hémolyse au moment du diagnostic n'est pas très surprenant. Les données des différents registres nationaux et internationaux de SHU atypique montrent qu'un taux normal de plaquettes n'exclut pas le diagnostic de la maladie. Quant à l'hémolyse, elle peut bien évidemment avoir régressé si le diagnostic de SHU est porté tardivement. L'hypothèse que ces patients aient eu une histoire

ancienne de SHU est étayée par le fait que 7 d'entre eux étaient connus comme hypertendus, parfois avant 40 ans, dont une femme de 28 ans ayant présenté par le passé un épisode d'hypertension maligne.

L'intérêt de ce travail consiste simplement à rappeler que l'hypertension artérielle maligne est un symptôme, qui peut parfois avoir comme cause, parmi d'autres, un SHU atypique. Il ne livre pas d'indices permettant de faciliter le diagnostic différentiel entre hypertension artérielle maligne et SHU atypique.

Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series.

*Duineveld C, Verhave JC, Berger SP, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM.
Am J Kidney Dis. 2017 Aug 16. pii: S0272-6386(17)30836-3.*

Voici un article qui ne manquera pas de faire réagir, susciter des discussions et peut-être changer certaines pratiques dans le domaine de la greffe rénale chez les patients atteints de SHU atypique.

Pendant longtemps, la greffe rénale à partir d'un donneur vivant a été contre-indiquée chez les patients atteints de SHU atypique pour deux raisons : le fort risque de récurrence du SHU avec perte du greffon et le développement potentiel d'un SHU chez le donneur après le don de rein. La greffe rénale à partir d'un donneur décédé était également limitée par le risque très élevé (50%) de perte du greffon du fait d'une récurrence de la maladie. Une meilleure connaissance des gènes du complément (et ceux en dehors du système du complément, DGK epsilon par exemple) associés au SHU atypique a permis 1) de mieux préciser le risque de récurrence après greffe rénale en fonction du type de gène et de variant et 2) de déterminer si un donneur potentiel dans la famille d'un patient atteint de SHU atypique est ou non porteur d'un variant pathogène. Par ailleurs, la disponibilité de l'eculizumab a permis de prévenir et/ou de traiter avec succès la récurrence du SHU après greffe rénale.

L'originalité du travail publié par Duineveld et al dans The American Journal of Kidney Diseases réside dans la réalisation d'une greffe rénale à partir d'un donneur vivant sans prophylaxie par eculizumab. Cette approche va à contre-sens des recommandations Françaises et internationales qui conseillent une prophylaxie par eculizumab débutée avant la greffe rénale chez les patients atteints de SHU atypique et ayant un fort risque de récurrence : essentiellement les porteurs de variants pathogènes dans les gènes du facteur H, du C3 et du facteur B et ceux ayant déjà perdu un greffon rénal par récurrence de la maladie.

L'équipe néerlandaise a même privilégié les donneurs vivants, essentiellement non apparentés, chez les patients atteints de SHU atypique et a adopté le protocole d'immunosuppression suivant : basiliximab puis trithérapie par tacrolimus faible dose (taux résiduel sanguin de 4-5 µg/ml pendant 30 jours puis 5-7 µg/ml), prednisone et mycophénolate mofetil avec une aire sous la courbe > 50 mg/ml/h. La tension artérielle était strictement contrôlée (< 130/80 mmHg) avec un recours précoce aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais aussi des statines.

Les auteurs rapportent leur expérience avec 17 patients atteints de SHU atypique ayant reçu une greffe rénale selon ces modalités entre 2011 et 2016. Douze patients étaient clairement à très haut risque de récurrence du SHU après greffe rénale : 7 étaient porteurs de variants pathogènes

dans le gène du C3, 5 dans celui du facteur H et 5 avaient déjà perdu un greffon rénal du fait d'une récurrence du SHU. Parmi les cinq patients restants, un avait un variant pathogène du facteur I, trois des variants de signification indéterminée (un patient avait néanmoins déjà eu une récurrence du SHU lors d'une transplantation antérieure) et un n'avait pas de variant. Trois donneurs seulement étaient apparentés mais non porteurs du variant pathogène détecté chez le receveur (14 donneurs vivants non apparentés). Les patients greffés étaient suivis d'une façon très rapprochée (tous les jours pendant les deux premières semaines)

Les résultats sont éloquentes. Après un suivi médian de 22 mois (3-65), une récurrence du SHU atypique (hémolyse, thrombocytopenie, augmentation de la créatininémie de 94 à 145 µmol/l, lésions de MAT à la biopsie du greffon) est survenue chez un seul patient, deux mois après la greffe rénale, dans un contexte d'infection virale mal étiquetée. Il a été traité par eculizumab avec un retour de la fonction rénale à son niveau de base. L'arrêt de l'eculizumab après trois mois de traitement a été rapidement suivi d'une récurrence du SHU atypique nécessitant la reprise du bloqueur du complément. Quatre patients ont connu des complications qui n'étaient pas une récurrence du SHU atypique : une néphropathie à BK virus, deux un rejet cellulaire prouvé ou supposé, et un patient a eu un rejet humoral.

Il s'agit, certes d'une série monocentrique, avec un effectif relativement réduit, un suivi médian limité à 22 mois. La possibilité de MAT « a minima » dans le greffon rénal sans stigmates hématologiques mais avec une augmentation lente et continue de la créatininémie ne peut être exclue. Néanmoins, 12 patients parmi les 17 avaient une créatininémie < 150 µmol/l au dernier suivi.

Cet article est intéressant, soulève des questions, et ouvre certainement des perspectives. L'expérience de l'équipe néerlandaise tend à confirmer que le déclencheur principal de la récurrence du SHU après greffe rénale est l'ischémie-reperfusion. La greffe avec donneur vivant en limitant la période d'ischémie-reperfusion réduit drastiquement le risque de récurrence du SHU. L'intérêt des taux sériques de tacrolimus est difficile à préciser. Reste à savoir si d'autres équipes, notamment Françaises, suivront l'exemple de celle de Nijmegen aux Pays-Bas. De plus, ce travail soulève même la question de la durée de la prophylaxie par eculizumab après greffe rénale chez les patients à risque élevé ou modéré de récurrence de SHU. Peut-être être limitée à la période de l'ischémie-reperfusion ou prolongée indéfiniment ? La question mérite d'être débattue.



Justine BACCHETTA

Nouvelles recommandations européennes sur la supplémentation en vitamine D (native et active) en maladie rénale chronique pédiatrique (MRC stades 2-5 et dialyse)

Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis.

Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Peter Schmitt C; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups.

Nephrol Dial Transplant. 2017 Jul 1;32(7):1098-1113. doi: 10.1093/ndt/gfx065.

Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis.

Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jul 1;32(7):1114-1127. doi: 10.1093/ndt/gfx080

Ces guidelines ont été développées par les deux groupes de travail de l'ESPN (CKD-MBD et dialyse) avec une méthodologie rigoureuse, pour permettre au quotidien un suivi et une prescription plus simples des traitements par vitamine D.

Pour le traitement par vitamine D native, la cible de 25-OH circulante est de 75-120 nmol/L, et la nouveauté est d'introduire formellement la cible haute de 25-OH. La fréquence de suivi de la 25OH varie de tous les 3 à 12 mois en fonction des concentrations antérieures, et il est rappelé que le dosage de la 1-25 OH vitamine D n'est pas un dosage de routine dans le suivi des anomalies minérales et osseuses de la maladie rénale chronique. La supplémentation en vitamine D native peut se faire indifféremment par vitamine D2 (ergocalciférol) ou vitamine D3 (cholécalfiérol), mais il est conseillé de la faire en quotidien, et en tout cas d'éviter les « mégadoses » ponctuelles. En cas de traitement ponctuel, la préférence va à la vitamine D3 du fait de la pharmacocinétique différente entre vitamine D2 et D3.

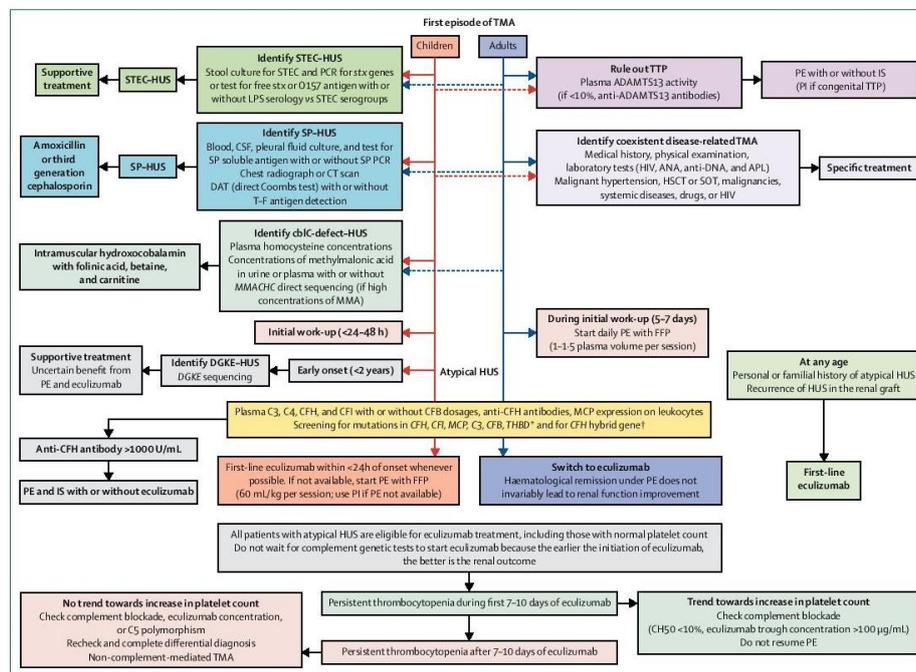
En ce qui concerne le traitement par la vitamine D active, le problème est toujours de définir les cibles de parathormone... Quoi qu'il en soit, le traitement par analogue de la vitamine D est recommandé par voie orale chez tous les enfants avec MRC stade 2-5 et dialyse présentant une hyperparathyroïdie, en restant sur les doses les plus basses permettant de contrôler la PTH en maintenant une normo-calcémie.

Une mise au point exhaustive sur le syndrome hémolytique et urémique

Haemolytic uraemic syndrome. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):681-696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4. Epub 2017 Feb 25. Review. PMID: 28242109

Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, Provôt F, Brocklebank V, Mele C, Remuzzi G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug 7;12(8):1237-1247. doi: 10.2215/CJN.00280117.

Cette mise au point est complète et très claire, avec la figure 3 proposant un algorithme pratique de prise en charge des SHU typiques et atypiques, de l'adulte et de l'enfant.



La même équipe a publié dans cJASN en aout 2017 l'expérience française, britannique et italienne des SHU pendant la grossesse et le post-partum, en mettant bien en évidence dans cette série rétrospective de 87 patientes que la sévérité, le pronostic et le terrain génétique des SHU associés à la grossesse sont similaires à ceux des SHU atypiques non liés à la grossesse.

Néphropathie à BK virus et transplantation rénale : un éditorial et 2 séries rétrospectives

*Am J Transplant. 2017 Aug;17(8):1972-1973. doi: 10.1111/ajt.14358.
Epub 2017 Jun 6. **BK Virus Nephropathy Revisited.** Mengel M1.*

Cet éditorial discute deux articles originaux publiés dans la même issue qui présentent deux expériences monocentriques d'infections à BK virus en transplantation rénale adulte (cohorte australienne de 61 patients de Nankivell, et cohorte américaine de 71 patients de Drachenberg), avec des conclusions similaires après l'analyse d'un total de 660 biopsies.

En effet, depuis sa description il y a une vingtaine d'années, la néphropathie à BK virus (N-BK) reste toujours un problème en transplantation rénale, puisque 10 à 30% des receveurs vont développer une virémie à BK virus, 1-10% d'entre eux développant une N-BK. La recherche d'un traitement efficace reste une priorité, du fait du cercle vicieux N-BK / rejet qui persiste malgré un dépistage précoce et une prise en charge rapide.

Rachitisme hypophosphatémique et nouvelles complications : cardiovasculaires et neuro-chirurgicales

***Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia.**
Nakamura Y1, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y.
Endocr J. 2017 Mar 31;64(3):283-289. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0199. Epub 2016 Dec 27.*

***Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series.**
Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon JA, Ritter AM, Collins JJ, Rhodes JL.
J Neurosurg Pediatr. 2016 Jun;17(6):694-700. doi: 10.3171/2015.10.PEDS15273. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26824597*

Cette tubulopathie par perte rénale de phosphore liée à une augmentation de l'expression du FGF23 est plutôt connue pour les anomalies osseuses et dentaires qu'elle induit. Néanmoins deux nouvelles complications ont été décrites, que les cliniciens doivent avoir en tête.

La première complication est la survenue à l'âge adulte d'une fréquence anormalement élevée d'hypertension artérielle (6 patients sur 22 dans cette étude japonaise); même si les mécanismes sous-jacents restent à être complètement définis, on peut penser que les concentrations de FGF23 élevées en permanence (de manière certes beaucoup moins importante qu'en insuffisance rénale chronique) peuvent expliquer, au moins partiellement, ces données. Il faudra dans le futur chercher des arguments pour une hypertrophie ventriculaire gauche chez ces patients.

La deuxième complication est la proportion également importante de craniosténoses chez ces patients, nécessitant donc lors du suivi clinique chez les tout-petits une surveillance régulière du périmètre crânien, jusqu'à 5 ans, et chez les plus grands la recherche de signes neurologiques pouvant faire évoquer une hypertension intracrânienne à minima : dans ce cas une imagerie cérébrale et médullaire devra être réalisée.