

Veille bibliographique – Février 2018



Pr Jérôme HARAMBAT, Dr Astrid GODRON-DUBRASQUET

1 – Epidémiologie : Antécédent d'atteinte rénale dans l'enfance et risque d'insuffisance rénale terminale à l'âge adulte. History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease.

The New England Journal Medicine 2018;378:428-438

Malgré une résolution apparente de diverses atteintes rénales survenant dans l'enfance, des lésions rénales résiduelles indétectables et incomplètement comprises confèrent un sur-risque de maladie rénale chronique à l'âge adulte.

Dans cette étude rétrospective, des chercheurs Israéliens ont étudié à très long terme le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) des adolescents et jeunes adultes évalués au plan néphrologique en vue du service militaire obligatoire (âge moyen à l'examen 17,7 ans, 16 à 25 ans) entre 1967 et 1997. Plus d'1,5 million d'individus ont été suivis sur 30 ans dont 2500 ont développé une IRT entre 1980 et 2014. Parmi eux, les conscrits ayant un antécédent de maladie rénale dans l'enfance (CAKUT, pyélonéphrite, néphropathie glomérulaire ; N > 18000) sans séquelle apparente au moment de l'évaluation médicale (créatinine normale, pas d'HTA, pas de protéinurie à la BU) avaient un risque 4 fois supérieur de développer une IRT à l'âge adulte (HR 4,2, IC95% 3,5-5) par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédent néphro-urologique dans l'enfance. La survenue de l'IRT était également plus précoce parmi les individus avec atteinte rénale dans l'enfance (HR 10,4 pour une IRT avant 40 ans).

Cette étude comporte des limites : l'âge, les détails ou le diagnostic spécifique de l'atteinte rénale dans l'enfance n'étaient pas disponibles. De plus l'évaluation rénale des conscrits ne comportait pas d'examen d'imagerie. Cela dit, l'augmentation du risque d'IRT semblait indépendante du type d'atteinte rénale initiale et restait notamment élevé chez les individus avec atteinte glomérulaire résolutive (HR 5,2 en cas d'ATCD de CAKUT, HR 4,0 en cas d'ATCD de pyélonéphrites, 3,9 en cas d'ATCD de glomérulopathie).

Comment expliquer ces résultats qui peuvent sembler contre intuitif ? Il est suggéré par les auteurs, selon le concept de Brenner, qu'une atteinte rénale survenant dans l'enfance, même en l'absence de séquelle rénale manifeste, est à la cause d'une réduction néphronique et d'une diminution de la réserve fonctionnelle rénale à l'origine d'une maladie rénale chronique ultérieure pouvant évoluer jusqu'à l'IRT. D'autres facteurs tels qu'inflammation et fibrose pourraient être incriminés. Les résultats de cette étude unique suggèrent que les patients avec une maladie

rénale dans l'enfance justifient d'un suivi néphrologique tout au long de la vie même en cas de résolution apparente.



Pr Jérôme HARAMBAT, Dr Brigitte LLANAS

2 - Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge périnatale des néphropathies kystiques. (Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases : a clinical practice recommendation with systematic literature reviews).

JAMA Pediatrics - 2018;172:74-86

Les néphropathies kystiques de diagnostic prénatal ou néonatal font partie d'un groupe de maladies rares se manifestant par des kystes simples, unilatéraux multiples ou bilatéraux, ou par une hyperéchogénicité du cortex rénal sans macrokyste visible. Ces maladies peuvent s'accompagner de reins augmentés de taille, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire, d'anomalies extrarénales, et d'insuffisance rénale néonatale. Le pronostic est extrêmement variable, des formes banales aux présentations plus sévères voire létales, soulevant de nombreux défis en termes de conseil prénatal et de prise en charge.

Dans l'objectif de proposer des recommandations de bonnes pratiques cliniques aux spécialistes de médecine fœtale, obstétriciens, généticiens, néonatalogistes, et pédiatres néphrologues, un groupe de cliniciens émanant de la société de néphrologie pédiatrique allemande a compilé l'ensemble de l'évidence existante dans la littérature médicale et des opinions d'experts sur la prise en charge des néphropathies kystiques avant et après la naissance.

A la suite de 8 revues systématiques de la littérature sur des questions cliniques majeures (comportant 90 études jusqu'à mi 2016), des recommandations ont été formulées et gradées selon le niveau de preuve scientifique (système GRADE). Après discussions lors d'une réunion d'experts de différentes spécialités, la version finale de ces recommandations a été votée selon la méthode Delphi. Ces recommandations ont été relues et approuvées entre autres par les groupes de travail maladies rénales héréditaires de l'ERA-EDTA et de l'ESPN, et le consortium d'associations de patients PKD International.

Dans cet article très complet, le groupe fait un certain nombre de recommandations sur l'imagerie pré et postnatale par échographie et IRM, le diagnostic prénatal, le diagnostic et le conseil génétique, les interventions thérapeutiques anténatales et la prise en charge post natales dont le soutien respiratoire et l'éventuel traitement de suppléance rénale chez les nouveaux nés, ainsi que sur le pronostic.

Ce document est donc un outil important pour l'aide à la prise de décision éclairée des familles et des équipes en cas de néphropathie kystique dans la période périnatale.



3 - Néphropathie à IgA : un nouveau traitement néphroprotecteur ? (Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN) : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial).

Lancet 2017;389:2117-2127

Les investigateurs de cette étude multicentrique Européenne démontrent l'efficacité d'un traitement local par du budesonide au niveau de l'iléon sur la réduction de la protéinurie et la stabilisation du DFG dans la néphropathie à IgA.

Le budesonide est un corticoïde de synthèse exerçant une action topique intestinale. Les cibles de ce traitement sont les plaques de Peyer, situées au niveau de l'iléon terminal. Un traitement local immunosuppresseur pourrait diminuer la fabrication par les lymphocytes B de la muqueuse intestinale des IgA anormalement glycosylées et ainsi avoir un impact sur l'évolution de la néphropathie à IgA. Ces capsules de budesonide à libération intestinale retardée ont un effet essentiellement local avec un faible passage systémique (environ 10%).

Cette étude européenne (10 pays, 62 centres) est un essai de phase 2b, randomisé, en double aveugle, contre placebo, portant chez des patients adultes présentant une néphropathie à IgA confirmée histologiquement associée à une protéinurie significative et à un DFG > 45 ml/min/1.73 m².

Après l'inclusion, les patients ont une première phase de 6 mois d'optimisation de leur traitement par IEC ou ARA2. Pour les patients avec persistance d'une protéinurie > 0.75 g/jour, une randomisation en 3 bras comprenant budesonide 16 mg/jour en 1 prise ou 8 mg/jour en 1 prise ou placebo est effectuée. La durée du traitement est de 9 mois suivi de 3 mois de surveillance. Le traitement par IEC ou ARA2 est poursuivi tout au long de l'étude.

Les résultats chez 149 patients analysés montrent une baisse significative de la protéinurie dans le groupe budesonide à 9 mois et qui se confirme après 3 mois d'arrêt. Dans le groupe 8 mg baisse de 22 % et dans le groupe 16 mg baisse de 32 %. Le DFG est resté stable dans les 2 groupes budesonide alors qu'il a diminué de 10% dans le groupe placebo. Des effets indésirables ont été décrits dans les 3 groupes avec une incidence similaire mais restent moins importants qu'une corticothérapie orale standard.

Le budesonide est un traitement potentiel pour réduire le risque de progression de la néphropathie à IgA vers l'IRT. Un meilleur ciblage des patients est toutefois à prévoir. En effet, dans cette étude la population est assez hétérogène, il manque des données pathologiques récentes pour classer correctement la néphropathie à IgA. De plus, une partie des patients de l'essai avaient une protéinurie modérée (< 1 g/jour), une valeur pour laquelle le bénéfice d'un traitement complémentaire à un bloqueur du SRAA est incertain.



4 - Néphropathie à IgA : quelle place pour le mycophenolate mofetil ? (Mycophenolate mofetil (MMF) combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial).

American Journal of Kidney Diseases 2017;69:788-795

Cette étude multicentrique réalisée en Chine montre que le MMF en association avec une corticothérapie faible dose n'est pas plus efficace sur la réduction de la protéinurie mais possiblement moins toxique qu'une corticothérapie forte dose dans la néphropathie à IgA avec lésions de prolifération active.

Il s'agit d'un essai clinique de supériorité, randomisé, contrôlé, en ouvert, comparant l'association MMF (1,5 g/jour pendant 6 mois) plus des corticoïdes « faible dose » (prednisone 0,4-0,6 mg/kg/jour pendant 2 mois puis diminution sur 4 mois) à des corticoïdes « forte dose » (0,8-1 mg/kg/jour pendant 2 mois puis diminution sur 4 mois). Seuls les patients avec une HTA recevaient un traitement bloqueur du SRAA associé.

Un total de 176 patients avec une protéinurie > 1 g/jour (moyenne 2,4 g/j) et DFG > 30 ml/min/1,73 m² ont été randomisés. Le taux de rémission complète à 6 mois était de 37% dans le groupe MMF (32/86) et 38% (33/88) dans le groupe prednisone. Environ la moitié des patients étaient en rémission complète à 12 mois (6 mois de traitement et 6 mois de surveillance) : 48% (35/73) dans le groupe MMF et 53% (38/72) dans le groupe prednisone. Le taux de rémission complète + partielle (protéinurie entre 0,4 et 1 g/24h, normoalbuminémie, stabilité ou augmentation de la créatinine de moins de 25%) est de 82% dans le groupe MMF et 85% dans le groupe prednisone. Le taux d'incidence des effets indésirables graves était similaire mais la survenue de Cushing ou de diabète était moins fréquente dans le groupe MMF.

Même si le délai médian de rémission est similaire dans les deux groupes, on ne peut pas conclure que l'association MMF-prednisone fait aussi bien que la prednisone seule car le schéma d'étude n'est pas celui d'un essai de non infériorité.

Bien que plus encourageants, ces résultats vont dans le sens de l'étude Nord Américaine de plus petite taille conduite par Hogg et al (Randomized controlled trial of MMF in children, adolescents and adults with IgA nephropathy, AJKD 2015) qui montrait que le MMF en association avec un traitement par IEC ou ARA2 et de l'omacor (acide oméga 3) n'avait pas d'effet sur la réduction de la protéinurie par rapport au placebo dans la néphropathie à IgA. La probable meilleure réponse au MMF dans l'étude de Hou peut s'expliquer par la sélection de patients avec des lésions de prolifération active sur la biopsie récente (moins d'1 mois) et peut être par la différence ethnique de la population.

Dans tous les cas, l'effet du MMF dans la néphropathie à IgA semble au mieux modeste et la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique reste à définir.