



Juin 2023

Résumé rédigé par : Dr Eloïse Colliou, *néphrologue adulte et pédiatre, CRM SRARE, CHU TOULOUSE*

Agonistes des récepteurs à la prostaglandine E2 dans le traitement des néphronophyses

Introduction

La néphronophyse est une ciliopathie de transmission autosomique récessive qui est l'étiologie la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale de cause génétique chez l'enfant. Plus de 23 gènes ont été identifiés, codant pour des protéines du cil primaire, indispensable au développement et au fonctionnement tissulaire de nombreux organes. La présentation clinique de cette maladie est à la fois rénale (néphropathie tubulo-interstitielle) et extra rénale (ophtalmologique, cérébrale, osseuse, hépatique). A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif ni spécifique de cette maladie et les patients évoluent généralement vers l'insuffisance rénale terminale avant 20 ans. Après identification des voies métaboliques défectueuses dans la néphronophyse, la voie des prostaglandines (PG), et notamment la PGE1 et 2 ont été identifiées comme des voies thérapeutiques prometteuses.

Matériel et méthodes

Les auteurs ont utilisé plusieurs modèles pour tester leurs hypothèses.

- Des URECs (cellules épithéliales rénale urinaires humaines) de donneurs NPHP1 homozygotes suivis au CHU de Necker, appariés sur des URECs de donneurs sains et de patients insuffisants rénaux chroniques non liés à une néphronophyse.
- Un modèle de Zebrafish NPH -/- (morphotype NPHP4) présentant précocement des kystes du pronephros et une malformation du cloaque.
- Un modèle de souris NPHP1 -/- généré par méthode CRISPR/Cas9. Ce modèle de souris présente une rétinopathie sévère à J21 et des dilatations tubulaires importantes à M5 sans IRC associée.

Les analogues des prostaglandines utilisés sont un analogue de PGE1 : APL (Alprostadil) et 2 analogues de PGE2 : DINO (Dinoprostone) ou Taprenepag (utilisé dans le traitement du glaucome chez l'homme).

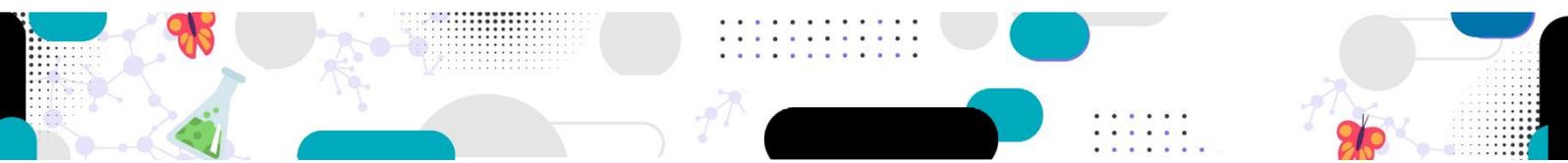
Résultats

- Les URECs NPHP1 $-/-$ présentent une diminution du nombre de cils à leur surface. L'adjonction d'APL (2 μ M) permettait une augmentation du nombre de cils à la surface des URECS NPHP1 $-/-$ et restaure en partie l'architecture ciliaire (augmentation de l'expression de l'adénylate cyclase 3), mais pas chez les contrôles. Le même constat a été fait après adjonction de DINO.
- Des souris NPHP1 $-/-$ et NPHP1 $+/+$ ont été exposées à l'APL (80 μ g/kg/j) ou au PBS en IP de 1 à 4 mois. Les souris NPHP1 $-/-$ présentaient des dilatations tubulaires moins sévères et une conservation de la structure ciliaire (préservation de la taille des cils). L'analyse en transcriptomique retrouve une diminution d'expression des marqueurs pro-fibrotiques, des composants de la matrice extra cellulaire et des cytokines pro-inflammatoires par rapport à des souris contrôles NPHP1 $-/-$, suggérant une atténuation du phénotype NPHP1 KO par l'adjonction d'analogue de PGE1. De même, l'injection d'un analogue de PGE2 (18 mg/kg/3j en intrapéritonéal), le Taprenepag, permettait de préserver en partie les photorecepteurs.
- Les auteurs ont voulu confirmer cette hypothèse sur le modèle de Zebrafish. L'ajout d'APL ou de DINO permet une réduction du nombre de morphotype anormaux et restaure partiellement la structure ciliaire.
- Après adjonction de prostaglandines (APL - 2 μ M) sur les cellules URECs NPHP $-/-$, une analyse transcriptomique et par RT-qPCR ciblées sur les gènes d'intérêts a été réalisée pour mieux identifier les mécanismes impliqués dans les modifications du phénotype cellulaire. Les PG stimulent la voie de l'AMP cyclique permettant de favoriser la ciliogénèse et la quiescence cellulaire. De même, sur les 457 gènes impactés par l'absence de NPHP1, l'expression de 128 gènes sont modifiés par l'adjonction d'APL. Ces gènes sont impliqués dans la régulation du cytosquelette d'actine, l'adhésion cellulaire et l'interaction avec la matrice extracellulaire mais aussi dans la fonction mitochondriale (hypoxie, B oxydation des acides gras) et la fibrogénèse.

Conclusion

Les analogues des prostaglandines permettent, in vitro et in vivo de restaurer les phénotypes cellulaires NPHP $-/-$ par différents modes d'actions et via de nombreuses voies métaboliques, à la fois de manière directe et indirecte et apparaissent comme des options thérapeutiques intéressantes chez les patients atteints de néphronophtise.

Garcia H, Alice S, Silbermann F et al. Agonists of prostaglandin E2 receptors as potential first in class treatment for nephronophthisis and related ciliopathies Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 18:e2115960119 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35482924/>)



Résumé rédigé par : Dr Stéphanie Tellier, *néphrologue pédiatre, CRM R SORARE, CHU TOULOUSE*

Efficacité et tolérance des bolus de corticoïdes suivi d'une corticothérapie orale versus une corticothérapie orale seule d'emblée dans l'atteinte rénale tubulo-interstitielle de la sarcoïdose : étude clinique contrôlée randomisée en open-label

Introduction

La néphropathie tubulo-interstitielle (NTI) est présente chez 0.7% à 4.3% des patients atteints de sarcoïdose dans les séries publiées. L'atteinte interstitielle peut être granulomateuse (70 à 80% des cas) ou non granulomateuse. Lors du diagnostic la moyenne de DFG est de 20 ml/min/1.73m² dans la cohorte française et 26.8 +/-4 ml/min/1.73m² dans la cohorte anglaise. La corticothérapie est le traitement de référence mais il n'existe pas de protocole standardisé et validé des modalités d'administration.

L'objectif de cette étude nationale française multicentrique était de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par bolus de corticoïdes suivi d'une corticothérapie orale à une corticothérapie orale d'emblée, sans bolus, chez les patients atteints d'un NTI secondaire à une sarcoïdose, prouvée par une biopsie rénale.

Matériel et méthodes

Les patients âgés d'au moins 18 ans atteints de sarcoïdose selon les critères de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1.73m² ou une augmentation de la créatininémie d'au moins 25% au cours des 3 derniers mois et dont la biopsie rénale montrait une néphrite interstitielle granulomateuse ou une NTI ont été inclus.

Les patients étaient randomisés dans 2 groupes : 1) bolus de methylprednisolone (MP) à 15mg/kg/j max 1g, 3 jours de suite puis prednisone orale à 1 mg/kg/jour (max 80mg) ou 2) prednisone orale (PRDN) à 1mg/kg/j (max 80mg) d'emblée. La corticothérapie était ensuite progressivement diminuée de 10mg tous les 15 jours pour arriver à 0.5 mg/kg/j à 3 mois, 0.25 mg/kg/j à 6 mois puis 5mg/j à 12 mois.

Résultats

40 patients ont été inclus (20 dans chaque bras) entre 2012 et 2016 dans 21 centres français. Le DFG médian était de 25 (IQR 22-36) et 22 (IQR 16-44) ml/min/1.73m² dans le groupe MP et PRDN respectivement, avant corticothérapie. 33 (82,5%) patients avaient une néphropathie interstitielle granulomateuse à la biopsie. Les lésions anatomopathologiques n'étaient pas différentes dans les 2 groupes à l'initiation du traitement.

L'évaluation primaire d'efficacité était le doublement du DFG ou l'obtention d'un DFG > ou = à 60ml/min/1.73m² à 3 mois. Il était à la limite de la significativité avec une tendance en faveur du groupe PRDN.

Les critères d'évaluation secondaires montraient l'absence de différence significative au niveau des médiane de DFG à 1,3, 6 et 12 mois entre le groupe PRD et le groupe MP. Le DFG à 1 mois était fortement corrélé au DFG à 12 mois dans les 2 groupes avec une amélioration significative entre la baseline et 1 mois et l'absence d'amélioration par la suite.

L'importance de la fibrose rénale au diagnostic était corrélée au pronostic rénal.

Il n'y a pas de différence d'effets secondaires entre les 2 groupes (50% des patients dans les 2 groupes et dus à la corticothérapie prolongée (infection, diabète, fracture ostéoporotique)).

Conclusion

Les bolus de corticoïdes n'apportent pas de bénéfice supplémentaire à une corticothérapie orale d'emblée dans la NTI de la sarcoïdose. Il est important de traiter rapidement car la réponse est maximale à 1 mois avec ensuite une stabilité du DFG.

Mahevas M, Audard V, Rousseau A et al. French Sarcoidosis Group. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial; Nephrol Dial Transplant. 2023; 4:961-968 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066903/>)

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

ORkid FILIÈRE ORPHAN KIDNEY DISEASES
filière de santé maladies rares



Juin 2023

Résumé rédigé par : Dr Carole Enoch, *néphrologue pédiatre, CRM R SORARE, CHU TOULOUSE*

Épuration extra rénale continue par le CARPEDIEM® chez le nouveau-né et le nourrisson : Une étude française multicentrique

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente en réanimation néonatale qui est associée à une mortalité plus élevée et qui peut nécessiter le recours à des techniques d'épuration extra rénale (EER), tant pour la gestion des désordres métaboliques que celle de la surcharge hydrique. L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer la faisabilité, l'efficacité, les résultats et les difficultés techniques liées à l'utilisation pour l'EER de la CARPE DIEM, un nouveau générateur d'épuration extra-rénal mis au point pour la prise en charge des nouveau-nés et enfants de petit poids.

Matériel et méthodes

Les données de 19 nouveau-nés et nourrissons pris en charge entre décembre 2018 et janvier 2022 dans 5 unités de réanimation néonatale pédiatrique françaises ont été analysées : mesure de paramètres biologiques (créatinine, potassium, urée, plaquettes, hémoglobine), estimation de la clairance et de la surcharge hydrique a posteriori.

Le générateur CARPE DIEM a été utilisé pour tous les patients. La prescription de la dialyse, le choix des circuits et la concentration en potassium du liquide de substitution était à la discrétion des praticiens en charge des patients, en accord avec leurs besoins. Les temps d'arrêt de la dialyse et l'UF totale ont également été calculés.

Différents tests statistiques ont été utilisés pour l'analyse des données.

Résultats

Les données de 25 patients dont 9 prématurés ont été analysées, 60% pour IRA, 20% pour maladie rénale chronique (MRC), 12% pour erreurs innées du métabolisme et 8% pour troubles hydro-électrolytiques. L'état de santé de la plupart des patients justifiait le recours à l'intubation, aux amines et aux diurétiques. Les patients présentant une MRC ont eu besoin d'EER plus longtemps que ceux présentant une IRA et ont bénéficié, pour certains, de CVVHD vs CVVHF pour les autres patients.

L'accès vasculaire était garanti par cathéter jugulaire le plus souvent (72%) et le circuit hépariné le plus souvent, avec un amorçage au sérum physiologique (41%), à l'albumine (52%) ou au culot globulaire (7%).

Tous les patients ont survécu au traitement mais 68% sont décédés des complications de l'atteinte initiale avec une meilleure survie dans le groupe MRC. L'évolution des paramètres biologiques montrait une amélioration statistiquement significative en lien avec l'épuration.

L'instabilité hémodynamique a été une des principales complications, nécessitant l'arrêt temporaire de l'UF dans 23% des cas, suivie par les thromboses de circuit et les dysfonctions de cathéter. Par ailleurs, 20 patients ont présenté une thrombopénie mais celle-ci était présente avant l'initiation du traitement chez 15 d'entre eux.

Conclusion

Cette étude confirme l'efficacité de la CARPE DIEM comme générateur d'EER chez l'enfant de très petit poids, sans complication sévère liée à l'utilisation de la machine, et par le biais de l'utilisation de cathéters de petite taille. Il est difficile de déterminer si les principales complications relevées, instabilité hémodynamiques et thrombopéniques étaient entièrement imputables à l'utilisation de la CARPE DIEM ou, plus probablement multifactorielles. Le taux de survivants à l'hospitalisation plus important chez les patients plus âgés, est possiblement en lien avec une proportion plus élevée de MRC chez ces patients-là. Le débit d'effluent requis n'était pas défini et peut porter à controverse, néanmoins il apparaît que celui-ci doit être adapté à la cause de la mise en EER et que l'utilisation de la CARPE DIEM permet une bonne épuration tant des métabolites toxiques que des ions et de la créatinine, sous réserve des limites de cette étude dues au petit nombre d'inclus et au caractère rétrospectif.

Battista J, De Luca D, Eleni Dit Trolli S et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants : a French multicenter retrospective study Pediatr Nephrol. 2023 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625933/>)



VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

ORkid FILIÈRE ORPHAN KIDNEY DISEASES
filiale de santé maladies rares



Juin 2023

Résumé rédigé par : Dr Thomas Simon, *néphrologue pédiatre, CRM R SORARE, CHU TOULOUSE*

Retrait de l'immunosuppression dans la néphropathie lupique étude WIN-Lupus : résultats d'un essai contrôlé multicentrique randomisé

Introduction

La néphropathie est une atteinte fréquente et sévère dans le lupus érythémateux disséminé. La stratégie thérapeutique dépend du type d'atteinte histologique. Les formes prolifératives (stades III et IV avec des lésions actives) nécessitent un traitement en deux phases : phase d'induction et phase de maintenance, et associe une corticothérapie à un traitement par Mycophénolate Mofétil (MMF), ainsi que de l'Hydroxychloroquine. Toutefois, la durée optimale de traitement reste inconnue, même s'il est établi qu'elle ne doit pas être inférieure à 18 mois. L'objectif principal de cette étude est de démontrer la non-infériorité d'un arrêt du traitement immunosuppresseur après 2-3 ans de traitement et après au moins 1 an de rémission, versus un arrêt du traitement après 5 ans de thérapie.

Matériel et méthodes

L'étude WIN-Lupus est une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée et réalisée entre Février 2011 et Décembre 2018 dans 28 centres Français, concernant des patients âgés de plus de 18 ans présentant un lupus érythémateux disséminé selon la classification de l'ACR, traités par immunosuppresseurs depuis au moins 2 ans et maximum 3 ans, et divisés en deux groupes : groupe traitement continu après l'étude et un groupe traitement discontinu dans une période de 3 mois après le début de l'étude. Dans les deux groupes le traitement par Hydroxychloroquine est poursuivi et une corticothérapie (Prednisone < 10mg/jr) peut être prescrite. Le suivi est de 24 mois. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de rechutes de néphropathie lupique (suspectée si protéinurie > 0.5gr/jr ou rapport protéinurie/créatinurie > 0.5 g/g, augmentation de la créatinine > 25%, et confirmée par ponction-biopsie rénale) entre la randomisation et M24. Le critère d'évaluation secondaire clé est la survenue d'une rechute sévère définie par la nécessité de reprise d'un traitement d'induction (corticothérapie > 0.5 mg/kg/jr et/ou traitement immunosuppresseur d'induction) entre la randomisation et M24. L'analyse du critère principal a été réalisée en per-protocol (PP) et en intention de traiter (ITT).

Résultats

96 patients ont été inclus, et 84 patients ont complété l'étude : 40 dans le groupe traitement continu, 44 dans le groupe discontinu. Les caractéristiques des patients des deux groupes étaient comparables. La plupart des patients étaient de sexe féminin (84.5%), caucasiens (63.1%), et avaient déjà expérimenté une rechute (76.2%). Ils avaient majoritairement reçu du Cyclophosphamide en traitement d'induction (59.5%) et avaient un traitement de maintenance par MMF (78.6%). L'analyse du critère d'évaluation principal a montré qu'une rechute était survenue chez 12.5% des patients dans le groupe traitement continu et chez 27.3% dans le groupe traitement discontinu ($p=0.710$), dans un délai médian de 9 mois dans les deux groupes. Le délai jusqu'à la première rechute ne différait pas ($p=0.079$). L'analyse du critère d'évaluation secondaire montre que le groupe traitement discontinu a expérimenté plus de rechutes sévères que le groupe traitement continu (31.8% vs 12.5%, $p=0.035$) et dans un délai plus court ($p=0.034$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les effets indésirables. La présence d'un syndrome des antiphospholipides, un ratio protéinurie/créatininurie supérieur, un taux de C3 ou de lymphocytes plus bas et un score SLEDAI supérieur étaient des facteurs de risque de rechute de néphropathie lupique. L'exposition à la corticothérapie ne différait pas entre les deux groupes.

Conclusion :

Cette étude ne retrouve pas de non-infériorité d'un retrait plus précoce du traitement immunosuppresseur dans la néphropathie lupique, au bout de 2-3 ans versus une poursuite du traitement pendant 5 ans. L'arrêt du traitement est associé à un risque accru de rechute sévère nécessitant une reprise du traitement d'induction. Le principal défi reste l'identification des patients chez qui le retrait précoce du traitement peut être réalisé sans risque

Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial Ann Rheum Dis. 2022; 10:1420-1427 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725295/>)