NEPHROLOGIE
IMMUNO-INFECTIOLOGIE
MÉDECINE INTERNE
CITADELLE WWW.NEPHRO-LIEGE-CHR.BE

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Nouveautés diagnostiques et thérapeutiques en néphrologie : Une décennie riche en avancées

Docteur Martial MOONEN
Service de Néphrologie – CHR de Liège

1 décembre 2018
Journées médicales de la Citadelle

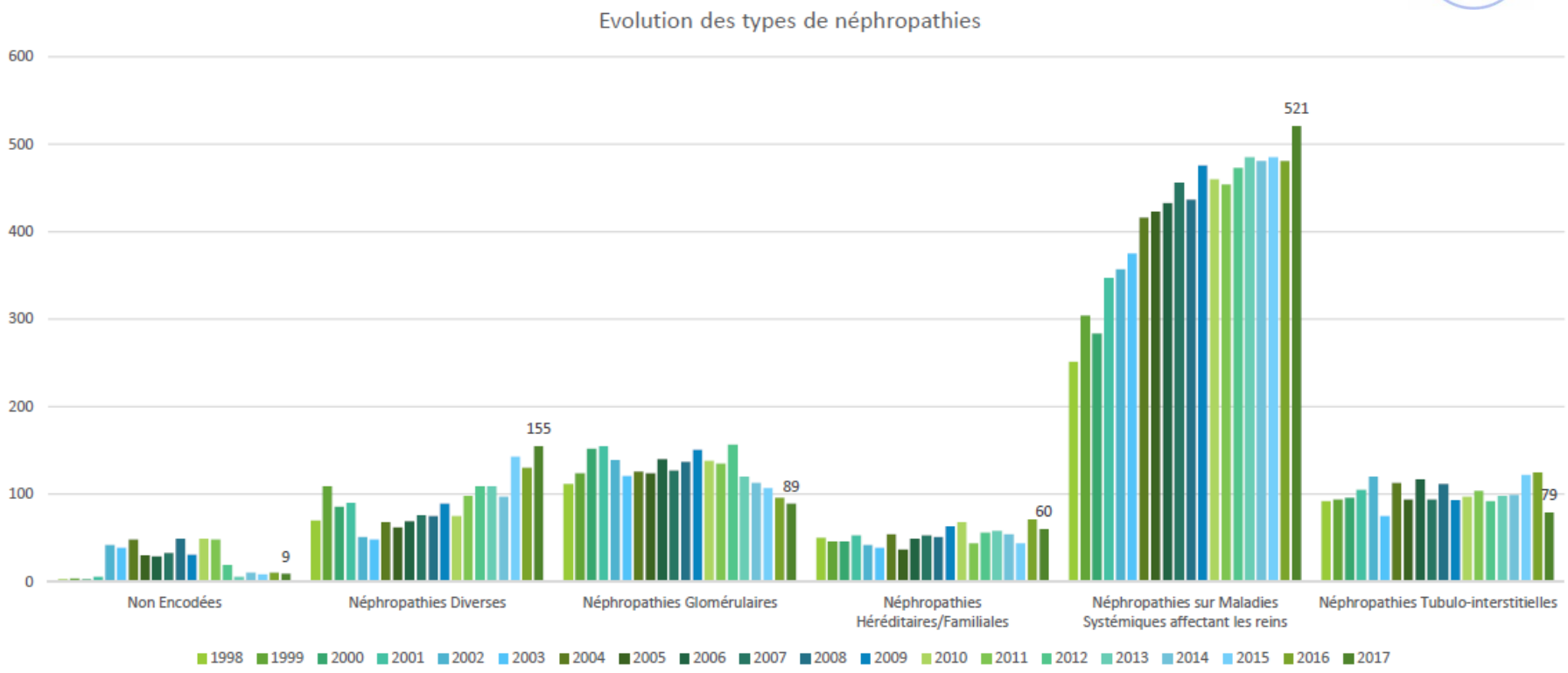
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Plan de l'exposé

- Quelques données nouvelles et confirmations
  - Épidémiologie de la maladie rénale terminale
  - Le complément
  - La génétique
  - La GEM
  - L'immunothérapie
  - L'éducation thérapeutique
- La Néphropathie à IgA
- La Polykystose Rénale Autosomique Dominante de l'Adulte
- La Transplantation

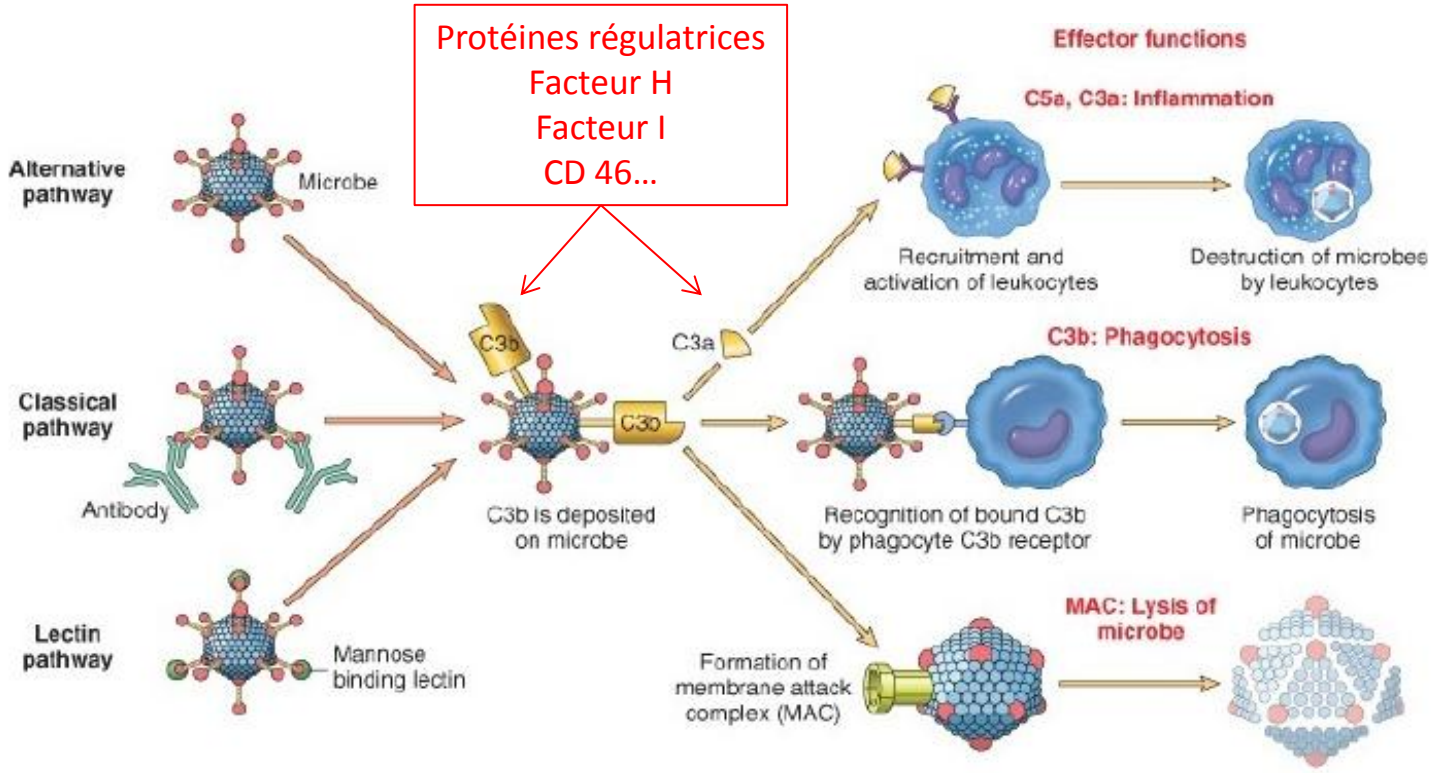
1. La part croissance prise par la néphropathie diabétique et l'hypertension artérielle comme cause de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale

Incidents 1998 - 2017



2. Rôle majeur que jouent les protéines du complément et son système de régulation

- Connu depuis 1890
  - Partie intégrante du Système Immunitaire inné
  - Défense contre les pathogènes et élimination des cellules apoptotiques
  - le système du complément peut être activé en cascade selon trois voies : la voie classique, la voie des lectines ou la voie alterne
    - → activation de la protéine C3 → formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) → lyse des pathogènes ou activation de cellules de l'hôte



2. Rôle majeur que jouent les protéines du complément et son système de régulation

- La régulation du système du complément est essentielle afin d'assurer l'homéostasie de l'hôte.
  - Une déficience de certains de ses composants peut en effet être à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections et aux maladies auto-immunes
    - méningocoques
    - lupus
  - Une sur activation du système du complément peut avoir des conséquences délétères et être responsable de dommages tissulaires.
    - GN membrano-proliférative (GMP – C3 néphropathie)
    - le syndrome urémique hémolytique atypique (MAT)
      - Anomalies génétiques des gènes codants pour les protéines de régulation du complément prédisposant à la maladie

3. Néphrogénétique

- Causes génétiques :
  - +/- 10 % des IRCT de l'adulte
  - > 85 % IRCT de l'enfant
- Qui tester ?
  - Anamnèse familiale évocatrice
    - Mode de transmission
    - Anomalies du tractus urinaire
  - DFG ↓ et/ou protéinurie sans diagnostic posé par la PBR
  - Maladie génétique suspectée ou connue
  - PKRAD
  - Donneur vivant familial et diagnostic non clair
  - Mutations de novo

3. Néphrogénétique
Spectre des maladies rénales familiales

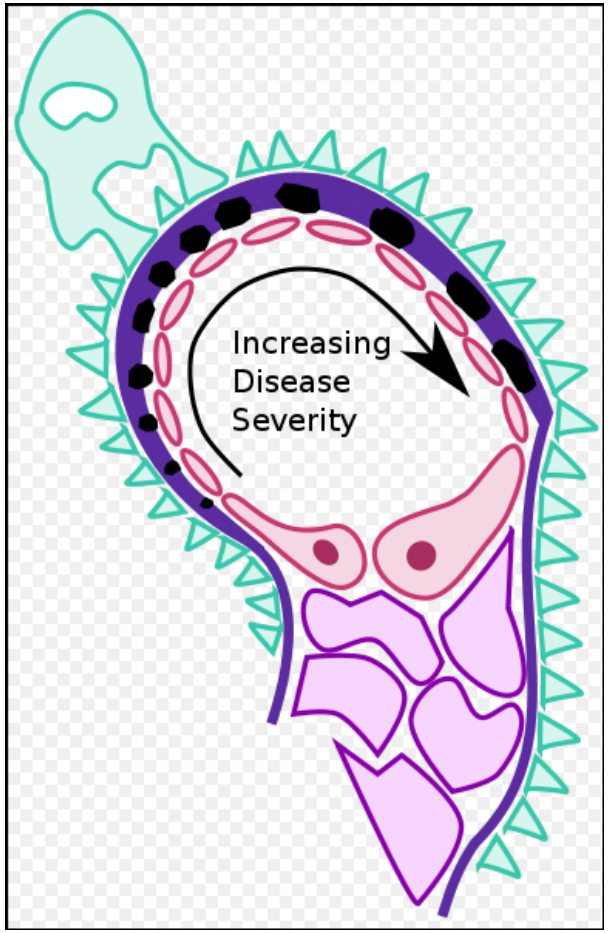
- Syndrome néphrotique (cortico-résistant)
- Hyalinose segmentaire et focale
- Tubulopathies
- Lithiases rénales (précoces et bilatérales)
- Maladies tubulo-interstitielles chroniques d´étiologie peu claire
- Tumeurs rénales
- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Syndrome d'Alport
- Hématurie microscopique
- Ciliopathies incluant la polykystose hépato-rénale
  - PKRAD : recherche de la mutation causale parfois nécessaire à la confirmation du diagnostic et/ou à l´établissement d´un pronostic, étayant la décision de l´initiation d´un traitement
- Les maladies rénales précoces ou familiales d'étiologie peu claire

3. Néphrogénétique
Buts des consultations spécialisées

- Identifier une cause génétique éventuelle à une maladie rénale
- Réaliser un conseil génétique pour les patients et leurs familles
- Exclure une anomalie génétique contre-indiquant un don ou une transplantation de rein au départ d´un donneur vivant
- Proposer un diagnostic pré-implantatoire ou prénatal si souhaité

4. Le syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte (GEM) : Une maladie auto-immune dirigée contre les podocytes

- Causes secondaires (20 %) : doivent toujours être dépistées. Elles sont plus fréquentes chez les formes de la personne âgée
  - Néoplasiques : LLC, poumon, digestif,…
  - Non néoplasiques : sarcoïdose, LED, VIH, médicaments
- Causes primitives (80 %) : étiquetée antérieurement d'idiopathique
  - Mise en évidence d'auto-ace circulants dirigés contre le récepteur à la phospholipase A2 (PLA2R) situé sur la membrane des podocytes.
  - Un facteur génétique : mutation sur le gène PLA2R1, cible de l'anticorps ainsi que la présence d'un antigène HLA-DQA1 sont fréquemment retrouvés chez les porteurs de la maladie.



5. Traitements par immunothérapie ciblée

Nouveaux traitements

- Nouvelles approches thérapeutiques pour certaines pathologies néphrologiques immunologiques
  - MAT (SHA atypique)
    - Eculizumab°
  - Vascularites
    - Rituximab°

Nouvelles pathologies

- Utilisation à grande échelle dans les différentes disciplines
  - Oncologie
  - Rhumatologie
  - gastro-entérologie,….
- émergence de nouvelles pathologies néphrologiques :
  - Aigues
  - Subaiguës
  - Chroniques
  - Fonctionnelles
  - immuno-allergiques

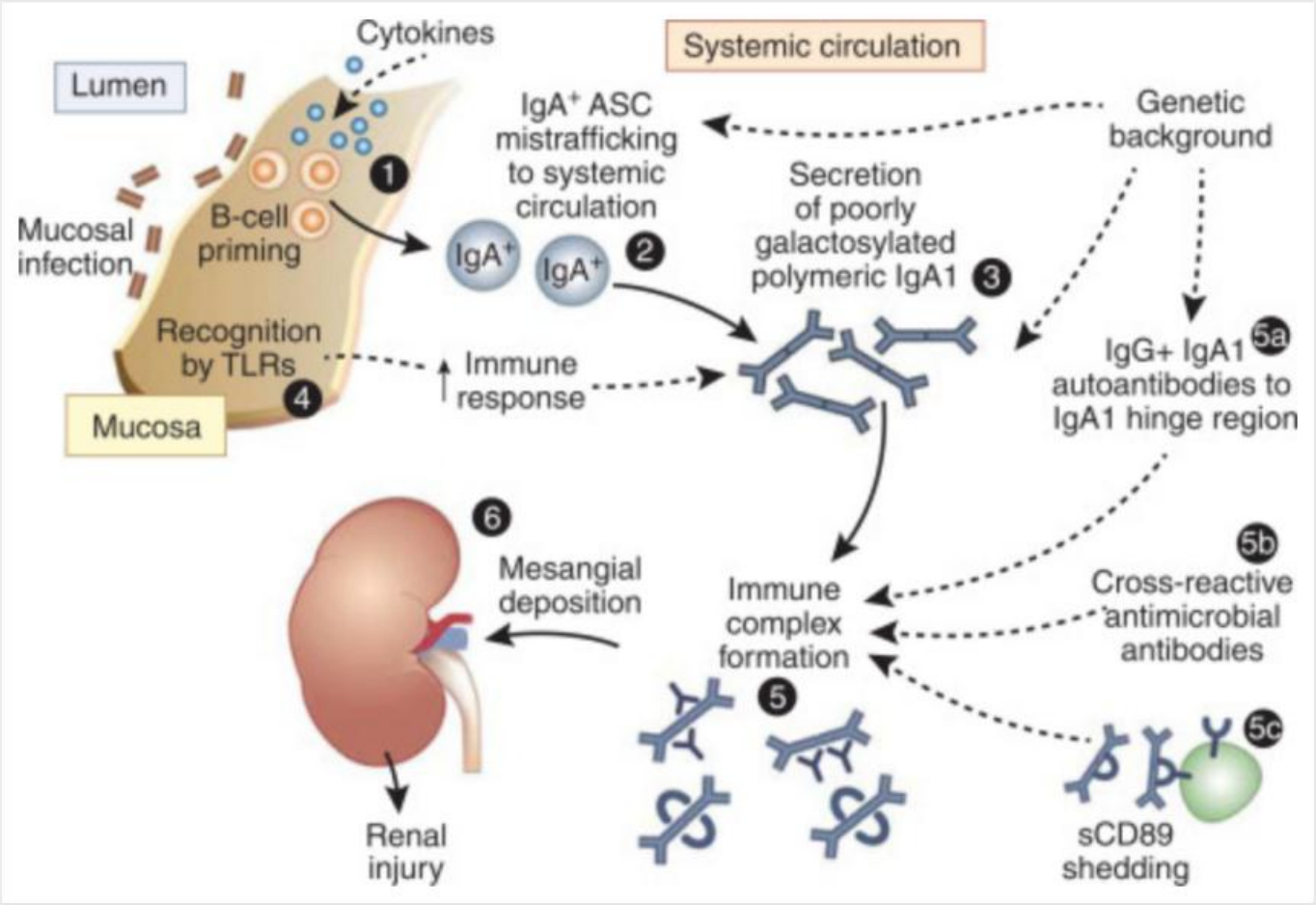
6. Éducation thérapeutique

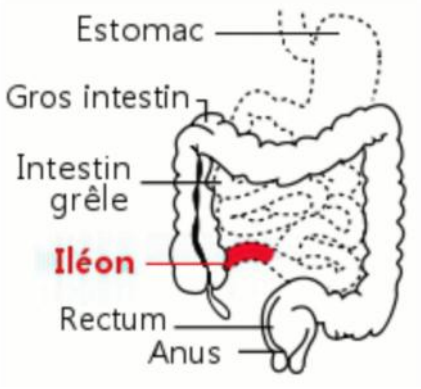
- Consultation pré-dialyse systématique
- Informations sur tous le panel de techniques d'épuration
  - Hémodialyse en centre
  - Auto-dialyse
  - Hémodialyse à domicile
  - Dialyse péritonéale
  - Transplantation rénale
- Choix éclairé du patient
- Implication dans le traitement

7. Néphropathie à IgA
Introduction

- 1ère néphropathie glomérulaire dans le monde
  - Adulte jeune
  - 20-40% d'évolution vers l'IRC 10-20 ans après le diagnostic
- Principaux facteurs de risque d'évolution de la maladie
  - Protéinurie
  - HTA
  - Diminution du DFG

7. Néphropathie à IgA
Physiopathologie





7. Néphropathie à IgA
Physiopathologie

- Taux circulants d'une IgA1 faiblement galactosylée (Gd-IgA1) « *galactose-deficient IgA1* » anormalement élevés.
  - Protéine anormale identifiée par le système immunitaire comme « auto-antigène »

    → sécrétion d'auto-anticorps IgA1

    → production de complexes immuns avec accumulation au sein du mésangium glomérulaire

    → Activation des cellules mésangiales

    → réaction inflammatoire

    → destruction progressive des glomérules

7. Néphropathie à IgA
Prise en charge

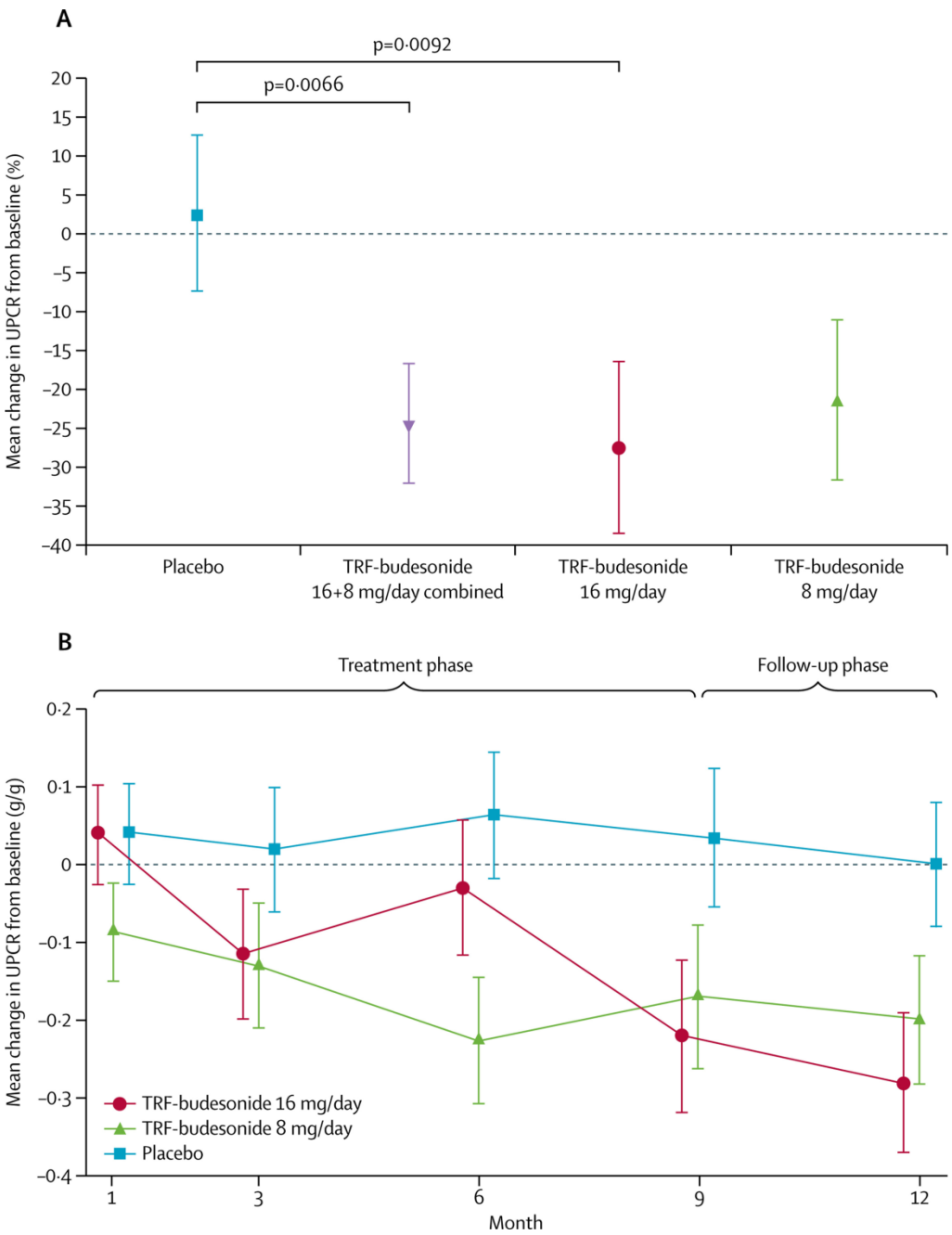
- Traitement anti-protéinurique et anti-HTA
  - IEC ou sartan à dose titrée pour obtenir
    - Protéinurie < 0,5 g/24h
  - Objectifs tensionnels
    - < 130/80 mmHg si protéinurie < 1 g/24h
    - < 125/75 mmHg si protéinurie > 1 g/24h
- Corticothérapie (effets controversés et ES ++)
    - Si protéinurie > 1 g/24h après 3 mois de traitement supportif maximal et PA bien contrôlée
    - Si GN proliférative
    - Si IRC évolutive

7. Néphropathie à IgA
Perspectives thérapeutiques

- TRF-budesonide (Target-Release Formulation)
  - Nouvelle formulation orale de Budésonide
  - Libération = iléon distal
  - Cible = membrane muqueuse iléale
    - riche en plaques de Peyers
  - Taux d'absorption digestive <10% (diminution ES)

THE LANCET

NEFIGAN study 389(10084) · March 2017

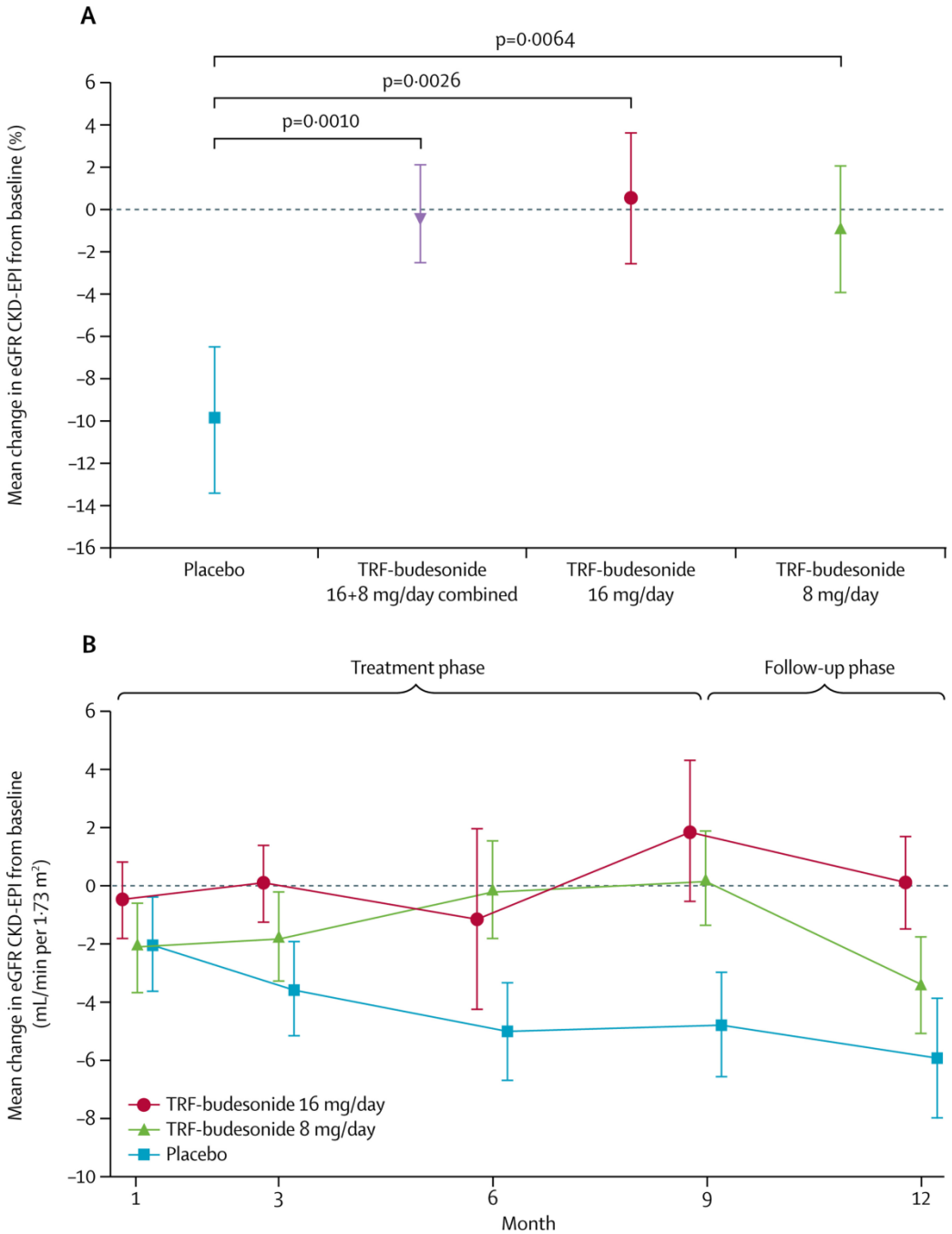


- Protéinurie à 9 mois
  - Budésonide : -24,4%
    - 16mg/J : -27,3%
    - 8mg/J : -21,5% (NS)
  - Placebo : + 2,7%

- Protéinurie à 12 mois
    - 16mg/J : -32%
    - 8mg/J : -22,6%
  - Placebo : + 0,5%

THE LANCET

NEFIGAN study 389(10084) · March 2017



- eGFR à 9 mois
  - Budésonide :
    - 16mg/J : -0,6% (NS)
    - 8mg/J : -0,9% (NS)
  - Placebo : -9,8%

THE LANCET

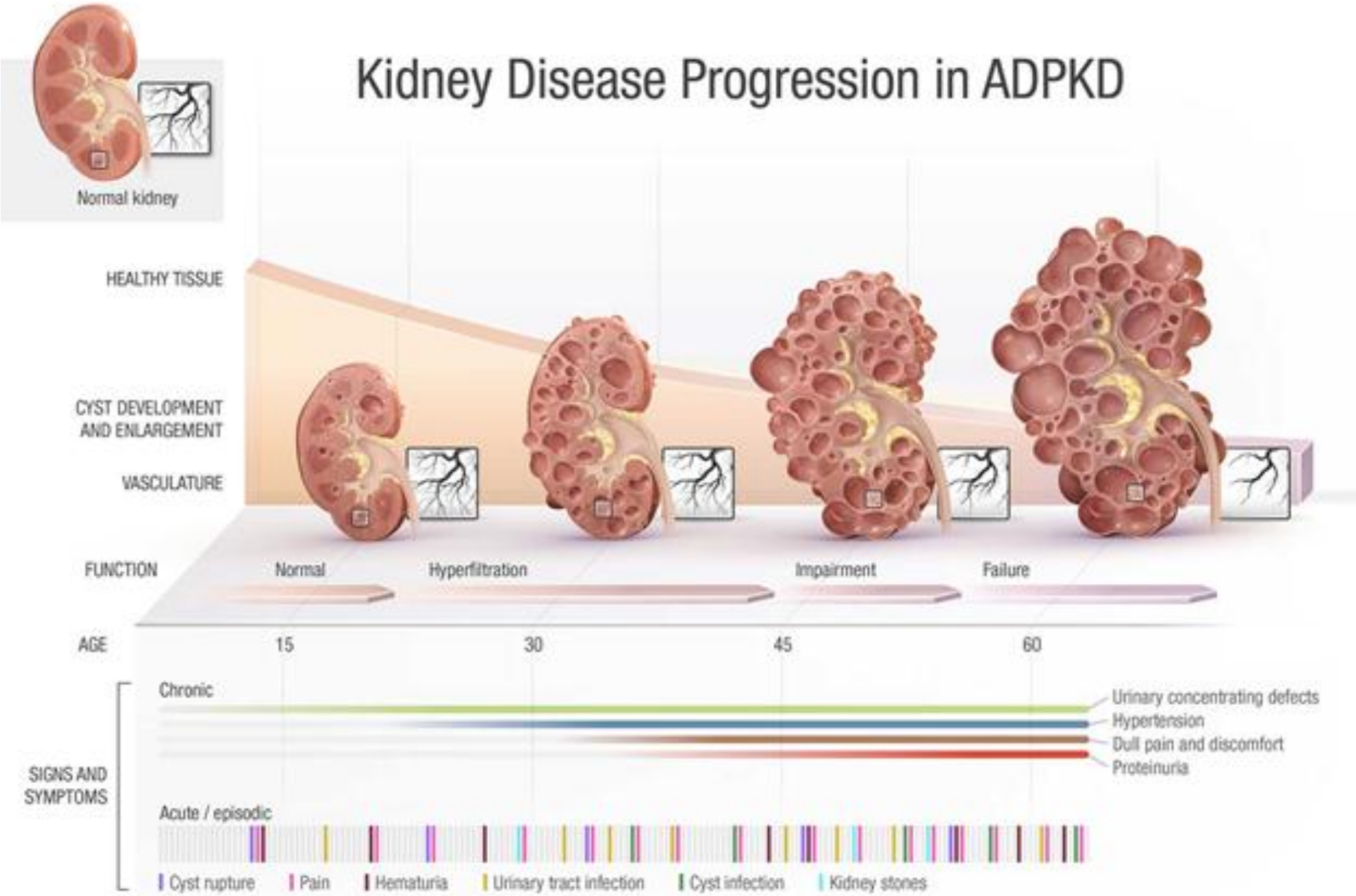
NEFIGAN study 389(10084) · March 2017

7. Néphropathie à IgA
Perspectives thérapeutiques

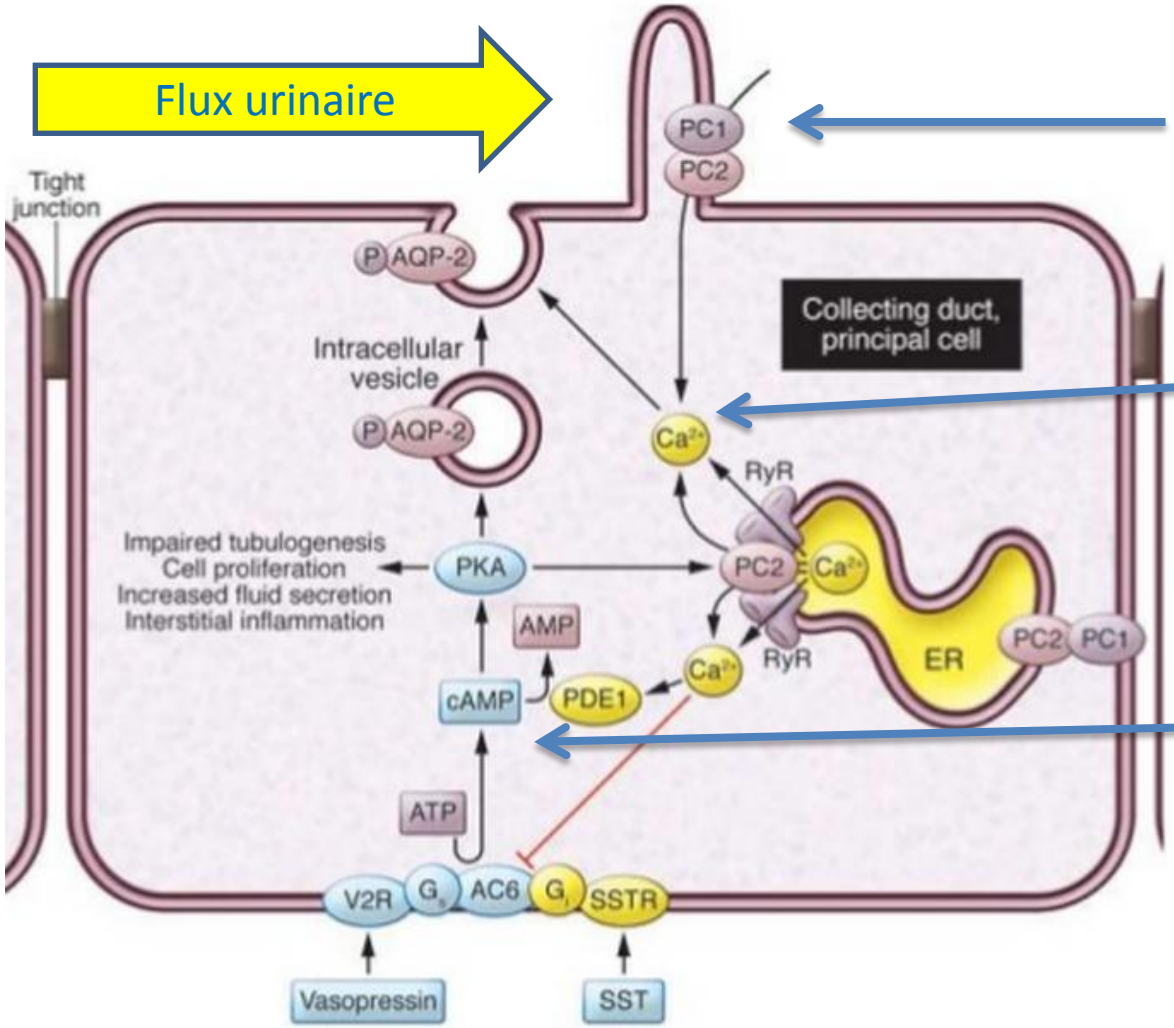
- Diminution de 30% de la protéinurie (patients traités par BUDESONIDE)
- Stabilité de la fonction rénale vs PLACEBO
- Effets secondaires liés à la prise de BUDESONIDE limités
- Une nouvelle approche thérapeutique en perspective ?
  - Résultats importants et indiscutablement en faveur du BUDESONIDE.
  - plusieurs interrogations subsistent :
    - Durée du bénéfice à l'arrêt du traitement (> 3 mois ?)
    - Durée optimale du traitement ?
    - Le traitement peut ou doit-il être répété ?
    - Efficacité sur les lésions anatomiques ?
- Autres essais thérapeutiques prometteurs avec d'autres cibles en cours (2 études au CHR)

8. Polykystose Rénale Autosomique Dominante de l'adulte (PKRAD)

- Néphropathie héréditaire la plus fréquente
  - 1 personne sur 400 à 2000
  - 10 % des IRCT dialysés ou transplantés
  - 50000 personnes en Europe
- Mutation d'un des gène PKD1→PC-1 (85%) ou PKD2→PC-2 (15%)
- Multiples kystes rénaux
  - →Augmentation de la taille des reins
  - →Destruction du parenchyme rénal
  - →½ des patients → IRCT avant 65 ans
- Atteintes extra-rénale
  - HTA
  - Kystes hépatiques (surtout chez les femmes)
  - Anévrysmes intracrâniens
  - Anomalies cardio-vasculaire (Bicuspidie, anévrysmes,…)

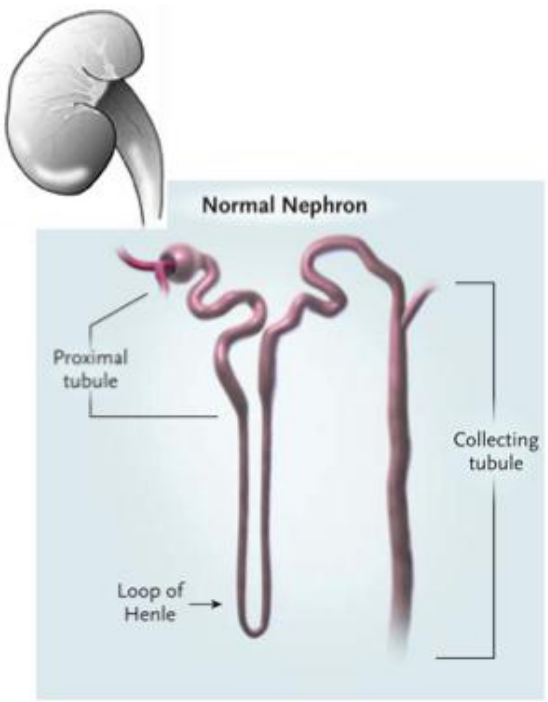

Kidney Disease Progression in ADPKD
Normal kidney
HEALTHY TISSUE
CYST DEVELOPMENT AND ENLARGEMENT
VASCULATURE
FUNCTION
Normal
Hyperfiltration
Impairment
Failure
AGE
15
30
45
60
SIGNS AND SYMPTOMS
Chronic
Urinary concentrating defects
Hypertension
Dull pain and discomfort
Proteinuria
Acute / episodic
Cyst rupture
Pain
Hematuria
Urinary tract infection
Cyst infection
Kidney stones

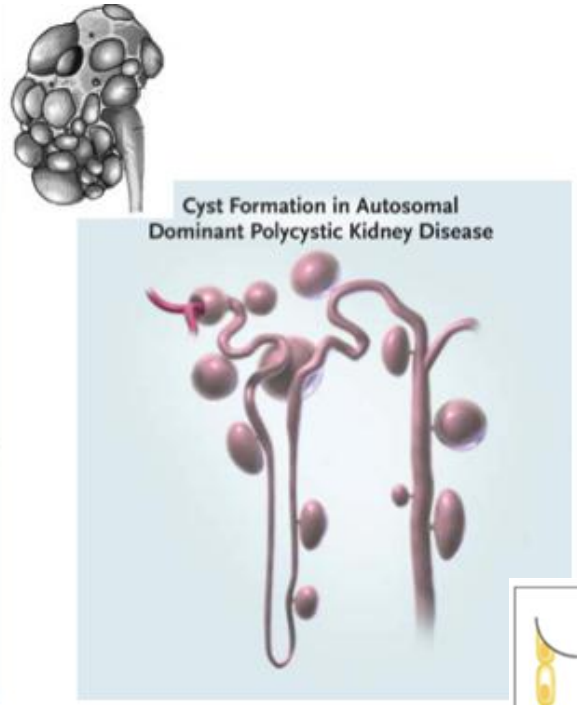
8. PKRAD
Une maladie des cils

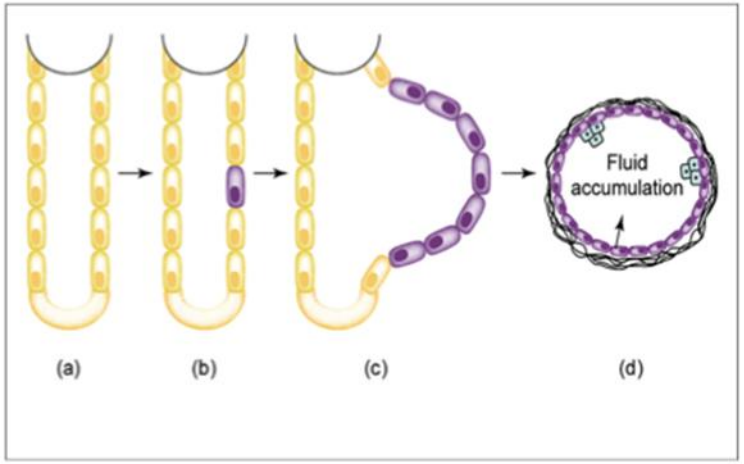


- Anomalie dePC1 ou PC2 (cils)
  - ↘ perception du flux urinaire
  - ↘ du Ca IC
  - La C est « perdue »
- Prolifération de la C et sécrétion arbitraire
- L'APMcyclique stimule la prolifération et la sécrétion

8. PKRAD
Kystogenèse



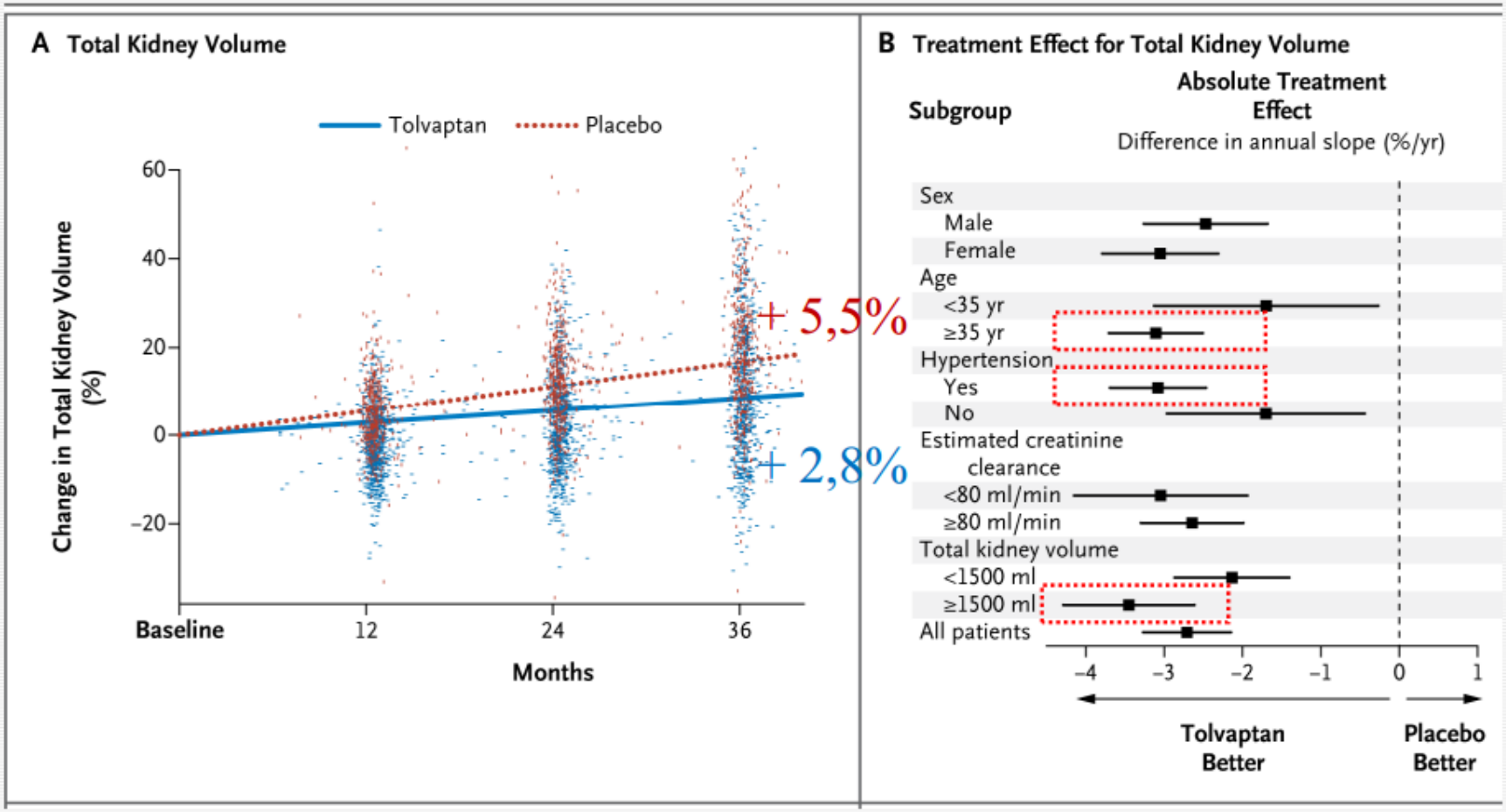




8. PKRAD
Nouveaux traitements

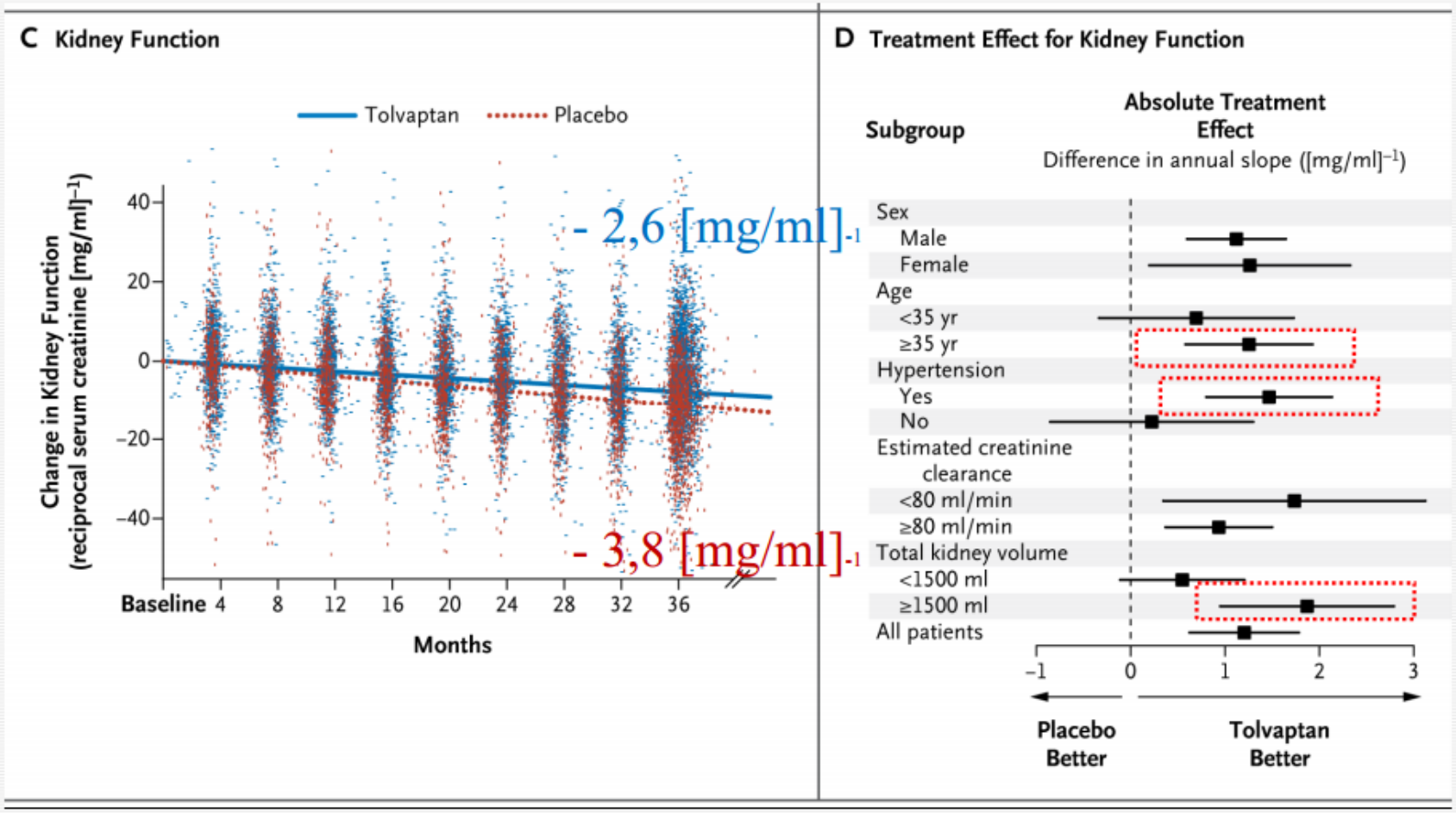
- Antérieurement : traitement néphroprotecteurs
  - Inhibiteurs du système RAA pour l'HTA
- Actuellement (depuis 2016) : TOLVAPTAN°
  - Antagoniste sélectif récepteur V2 de la Vasopressine (Hormone antidiurétique) au niveau du canal collecteur
  - Diminution []° AMPcyclique intra-cellulaire
    - médiateur central des phénomènes impliqués dans la formation et la progression des kystes

Le TOLVAPTAN ralentit la croissance des kystes rénaux



NEJM.org, November 3, 2012

Le TOLVAPTAN retarde le déclin de la fonction rénale



NEJM.org, November 3, 2012

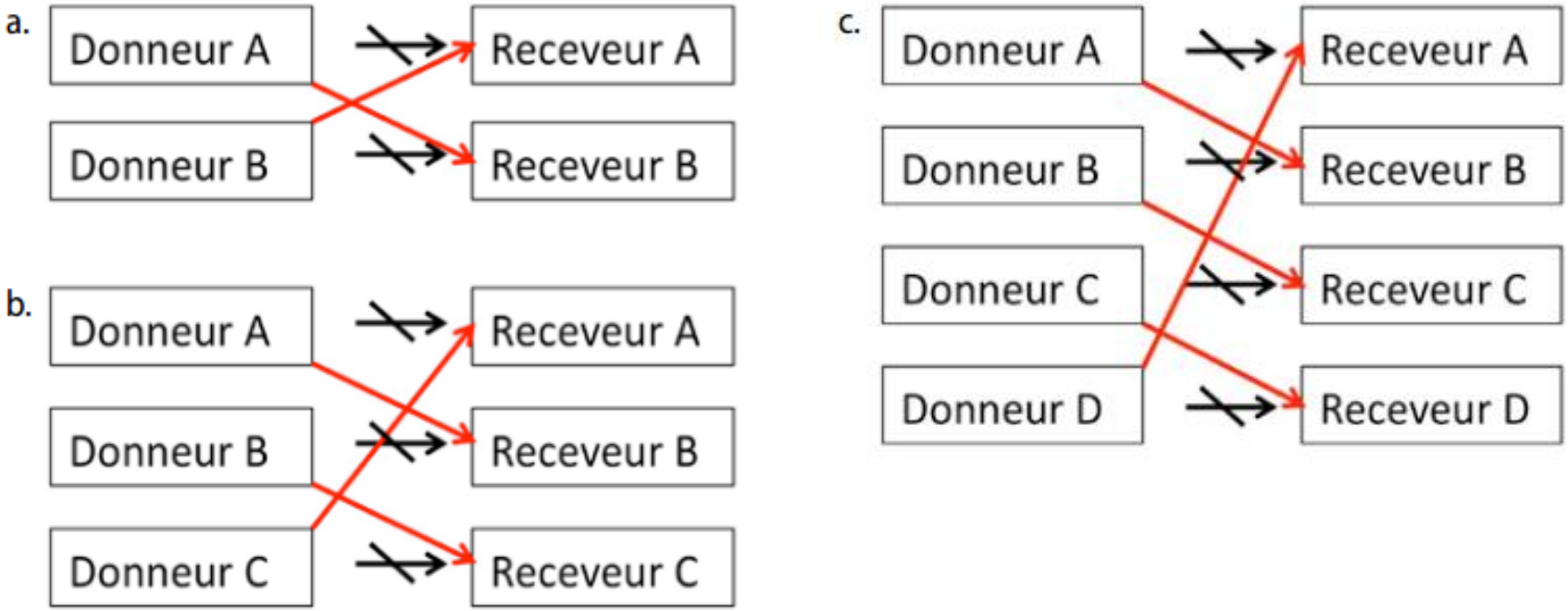
8. PKRAD – Tolvaptan – JINARC°

- ↓° de moitié la progression du VR vs placebo
- ↓° de 30% du déclin de la fonction rénale
- Bénéfices similaires quelque soit le stade d'IRC
- ↓° Douleurs rénales, hématurie, infection
- Effets secondaires :
  - Pollakiurie
  - Nycturie
  - Soif
  - Toxicité hépatique (5%) réversible

9. Programme d'échanges de reins de donneurs vivants pour la transplantation rénale

- Transplantation : traitement de choix de l'IRCT
  - Meilleure qualité de vie
  - Espérance de vie allongée
- Donneurs vivants > donneurs cadavériques
  - Intervention préemptive
  - Qualité du greffon
  - Préparation chirurgicale et immunologique extensive
  - Risque d'incompatibilité ABO ou présence anti-HLA
- Programme d'échanges de reins croisés
  - Simple (entre 2 paires)
  - Complexe (max USA en 2012 → 30 greffes)

9. Le don croisé



9. Le programme belge

- Protocole accepté par les 7 centres belges de transplantation
- En accord total avec la législation sur le don d'organe de donneur vivant
  - anonymat des donneurs et des receveurs
- Depuis 2016 :
  - 3 à 4 échanges par an
  - Expérience encourageante pour augmenter le nombre de greffes en Belgique

NEPHROLOGIE
IMMUNO-INFECTIOLOGIE
MÉDECINE INTERNE
CITADELLE WWW.NEPHRO-LIEGE-CHR.BE

CITADELLE
CHATEAU
ROUGE
SAINTE
ROSALIE

VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

MERCI DE VOTRE ATTENTION