

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES EN NÉPHROLOGIE : 10 ANS D'AVANCÉES

BOVY C (1), DELANAYE P (1, 2), JOURET F (1, 4), KRZESINSKI JM (1, 4)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale chronique (IRC) altère la qualité de vie, expose à une morbi-mortalité cardiovasculaire majorée, et peut conduire à la dialyse chronique et/ou la transplantation rénale. Tout progrès qui freinerait le développement et la progression de cette IRC est le bienvenu. Au cours de ces dernières années, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies glomérulaires a permis l'utilisation d'un traitement plus ciblé, le rituximab, qui apporte une nouvelle option dans des situations difficiles. Des progrès ont également été faits dans la compréhension des mécanismes expliquant la perte de fonction rénale chez le patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante, la maladie rénale génétique la plus fréquente. Les études cliniques ont permis de démontrer la néphro-protection du tolvaptan, un antagoniste des récepteurs V2 de l'hormone antidiurétique. Dans le domaine du diabète de type 2, première cause mondiale de prise en charge en dialyse, l'avènement des gliflozines (inhibiteurs de la réabsorption tubulaire rénale de glucose et de sodium) a été une réelle révolution thérapeutique pour freiner l'évolution de l'insuffisance rénale chronique et limiter le risque cardiovasculaire (surtout la décompensation cardiaque) de ces patients. Enfin, une meilleure estimation de la fonction rénale a permis de mieux situer le patient dans sa vitesse de progression à travers les différents stades de l'IRC. Ce faisant, la gestion des anomalies métaboliques rencontrées au cours de celle-ci, telles qu'anémie, hyperkaliémie, acidose, troubles du métabolisme phosphocalcique, s'est améliorée. Cette revue fait état des avancées majeures dans le domaine du diagnostic de l'IRC et de ses traitements et envisage le futur de la néphrologie dans les 10 prochaines années.

MOTS-CLÉS : *Maladie rénale chronique - Glomérulonephrite - Rituximab - Polykystose rénale - Tolvaptan - Estimation du débit de filtration glomérulaire - Diabète de type 2 - Gliflozine - Anémie - Acidose métabolique - Hyperkaliémie - Trouble du métabolisme phosphocalcique*

THERAPEUTIC INNOVATION IN NEPHROLOGY : 10 YEARS OF PROGRESS

SUMMARY : Chronic kidney disease (CKD) impairs the quality of life and increases the risk for cardiovascular morbidity. Intensive research is conducted in order to slow down CKD development and progression. During the past decade, a better understanding of the pathophysiological mechanisms of glomerular diseases has highlighted the benefits of rituximab. Progresses have also been made in the understanding of the mechanisms of autosomal polykystic kidney disease, the most frequent inherited kidney disease. These observations led to the discovery and validation of tolvaptan, a blocker of the V2 receptor of the antidiuretic hormone as an innovative treatment. Type 2 diabetic disease is the leading cause worldwide of end-stage kidney disease and dialysis. The development of new drugs, such as the gliflozins (inhibiting the sodium glucose reabsorption in the proximal tubule), has contributed to an improvement in the management of the cardiovascular and renal risks especially reducing congestive heart failure rate. Another important progress in nephrology since the beginning of the new century concerns a more precise estimation of the kidney function, which allows to better evaluate the slope of CKD progression and test the influence of different therapeutic approaches aiming at correcting anemia, hyperkalemia, metabolic acidosis and disturbances of calcium and phosphate. The present review summarizes all of these major advances in the field of CKD diagnosis and treatment, and envisions the future of nephrology for the next decade.

KEYWORDS : *Chronic kidney disease - Glomerulonephritis - Rituximab - Autosomal polykystic kidney disease - Tolvaptan - Type 2 diabetes - Gliflozins - Estimation of the glomerular filtration rate - Anemia - Hyperkalemia - Metabolic acidosis - Calcium and phosphate disturbances*

INTRODUCTION

De nombreux progrès ont été réalisés en néphrologie au cours de ces dernières années, grâce aux avancées en biologie, en immunologie et en génétique. Il a donc fallu faire une sélection. Nous avons retenu cinq domaines qui nous semblent intéressants à partager avec le lecteur : le recours au rituximab en pathologie glomérulaire; l'usage du tolvaptan pour freiner la croissance des kystes et la perte de fonction rénale

chez le patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante (PRAD); le recours à une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliflozines, chez le patient diabétique à risque ou ayant déjà une insuffisance rénale légère à modérée; la recherche d'une meilleure estimation de la fonction rénale, capitale pour le suivi des patients et l'appréciation du bénéfice des mesures thérapeutiques prises; et, enfin, certaines complications de l'insuffisance rénale avec des nouveautés intéressantes pour leur traitement.

Parmi les avancées en pathologie glomérulaire, la dernière décade a été marquée par une meilleure compréhension physiopathologique de différentes pathologies glomérulaires, comme les vascularites à anticorps anti-cytoplasme de neutrophiles (ANCA), la glomérulonephrite proliférative lupique, ou encore, la glomérulonephrite membraneuse. Au niveau thérapeutique, un traitement dirigé contre les lymphocytes B, le rituximab (RTX, MabThera®), s'est avéré très

(1) Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Universitaire Caremeau, Nîmes, France.

(3) Groupe de recherche Interdisciplinaire de Génomique Appliquée (GIGA), ULiège, Belgique.

(4) Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

efficace dans les pathologies où des anticorps circulants pathogènes ont été produits.

Le RTX est une immunoglobuline chimérique (humain/souris) glycosylée, avec une affinité spécifique pour la protéine transmembranaire, CD20, exprimée par les lymphocytes B (mais pas par les cellules souches, les cellules pro-B et les plasmocytes). Ce traitement, administré par voie intraveineuse, entraîne une déplétion des lymphocytes B à mémoire, avec, secondairement, une diminution de la production des anticorps et des cytokines. Il apparaît donc séduisant d'utiliser ce traitement dans les pathologies dans lesquelles un auto-anticorps est impliqué.

LES VASCULARITES ANCA-POSITIVES

Les syndromes néphritiques associent insuffisance rénale à progression rapide, hématurie, protéinurie et hypertension. Ils sont typiques des glomérulonéphrites rapidement progressives. Dans cette entité, les vascularites à ANCA, si elles sont rares (20 cas par an par million d'habitants), constituent des urgences néphrologiques. Elles nécessitent un diagnostic et une prise en charge rapides (biopsie rénale, bilan biologique immunitaire avec les recherches d'auto-anticorps) pour éviter une perte définitive de fonction rénale, voire un décès. Elles comprennent la polyangéite microscopique avec granulomatoses (anciennement appelée «Wegener»), la polyangéite microscopique et la glomérulonéphrite granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de «Churg-Strauss»). Ces pathologies ont, habituellement, d'autres signes d'accompagnement que les signes rénaux, avec atteintes cutanée, respiratoire, digestive et/ou musculaire. Elles sont dites pauci-immunes car les anticorps ne sont pas détectés dans les glomérules. Ceux-ci présentent, histologiquement, une prolifération extra-capillaire (formation de croissants glomérulaires), mais pas de prolifération endo-capillaire, contrairement à la néphrite lupique.

Les vascularites ANCA-positives bénéficient d'un traitement immunosuppresseur d'induction, suivi d'un traitement de maintenance. Ils ont modifié le pronostic, mais au prix d'effets secondaires. L'avènement du RTX tend à modifier cette approche thérapeutique.

En ce qui concerne le traitement d'induction, deux essais randomisés et contrôlés (RCT) ont démontré une efficacité similaire du RTX comparé au cyclophosphamide (CYC). L'étude RITUXVAS a évalué des patients nouvellement diagnostiqués recevant, soit du RTX avec du cyclophosphamide (CYC), soit du CYC suivi

d'azathioprine (AZA). L'étude RAVE a comparé l'administration intraveineuse de RTX à celle, orale, de CYC à 2 mg/kg/jour chez des patients nouvellement diagnostiqués souffrant de vascularite à ANCA ou en rechute de celle-ci (1, 2). De ces deux études, il est ressorti que le RTX est intéressant lors de rechutes de la vascularite ou en cas de résistance ou contre-indication au traitement par CYC.

En ce qui concerne le traitement de maintenance, un seul RCT, MAINRITSAN, a comparé deux injections de 500 mg de RTX à 14 jours d'intervalle tous les 6 mois (jusqu'à 18 mois) à l'AZA jusqu'au mois 22. Les rechutes ont été moins fréquentes sous RTX (5 %) par rapport à l'AZA (29 %) ($p = 0,002$). Il n'y avait pas de différence en termes d'effets secondaires (3).

Notons que la meilleure manière d'administrer ce RTX fait toujours l'objet de plusieurs études, lors de l'induction comme lors du traitement de maintenance.

NÉPHROPATHIE LUPIQUE

L'atteinte rénale du lupus érythémateux systémique touche environ un tiers des patients lupiques au moment du diagnostic et constitue un facteur de mauvais pronostic. Ses mécanismes pathogéniques sont, entre autres, liés à l'interaction entre anticorps, cellules inflammatoires et cytokines (4). L'étude histologique du rein est incontournable en présence de signes biologiques d'atteinte glomérulaire. L'atteinte proliférative glomérulaire lupique est une urgence néphrologique.

Cette analyse histologique permet de choisir le traitement et, ainsi, d'améliorer le pronostic, préservant les patients d'une insuffisance rénale à court ou moyen terme. Les corticostéroïdes (CS) sont toujours la base du traitement immunosuppresseur, mais d'autres approches ont été testées avec succès, dont le CYC et le mycophénolate mofétil (MMF). Ici aussi, le RTX a été testé, vu la pathogénie de la néphrite associée au lupus avec auto-anticorps circulants.

Le seul RCT qui a analysé les effets du RTX sur l'atteinte rénale du lupus est l'étude LUNAR (5). Cent quarante-quatre patients, tous traités par CS et MMF, ont été randomisés dans un groupe placebo ou un groupe recevant du RTX. Dans le groupe RTX, on retrouvait 26,4 % de rémissions complètes (RC) et 30 % de réponses partielles (RP). Dans le groupe placebo, ces taux étaient, respectivement, de 30,6 % et 15 %. Les réponses rénales (RC+RP) étaient, respectivement, 56,9 % et 45,8 % sous RTX et sous placebo. Ces différences n'atteignaient pas le seuil de signification statistique.

L'étude RITUXILUP est, de son côté, non contrôlée (6). Elle incluait 50 patients présentant une néphrite lupique proliférative. Dans cette étude, les patients étaient traités par 1 g de RTX et 500 mg de méthylprednisolone aux jours 1 et 15, suivis de MMF sans CS. Les résultats étaient très positifs à 52 semaines : 52 % de RC et 34 % de RP.

Actuellement, tant les directives néphrologiques du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) que celles des rhumatologues européens (European League Against Rheumatism ou EULAR) ne recommandent l'utilisation du RTX dans la néphropathie lupique qu'après échec des traitements immunosuppresseurs classiques.

GLOMÉRULONÉPHRITE MEMBRANEUSE (GEM)

A côté des formes d'atteintes glomérulaires prolifératives avec syndrome néphritique, il y a des atteintes glomérulaires caractérisées par un syndrome néphrotique où les œdèmes diffus et une protéinurie très sévère dominent le tableau. Ce syndrome est, potentiellement, lié à diverses atteintes du podocyte du glomérule, mais c'est l'atteinte glomérulaire extra-membraneuse qui est la plus fréquente chez l'adulte. La compréhension de la pathogénie de cette GEM a été grandement améliorée suite à la découverte de plusieurs auto-anticorps circulants. Le plus intéressant de ces auto-anticorps est dirigé contre le récepteur 1 de la phospholipase A2 (PLA2R) du podocyte. D'autres auto-anticorps ont ensuite été identifiés, rendant le développement de cette GEM de moins en moins mystérieux (7). Cette découverte a ouvert la porte au RTX dans le traitement de cette pathologie. Nous nous concentrons sur deux RCT publiés sur le sujet.

L'étude GEMRITUX a comparé un traitement anti-protéinurique, non-immunosuppresseur comprenant des bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA) au RTX et n'a observé aucune différence statistique entre les deux bras thérapeutique (8). Par contre, l'étude MENTOR (9) ouvre réellement la voie au RTX comme traitement de première ligne dans la GEM. Le RTX a été comparé à la ciclosporine (CSA) (inhibiteur des calcineurines) administrée oralement. Si aucune différence de réponse n'est démontrée à 12 mois, par contre à 24 mois, les auteurs observent 60 % de rémissions complètes dans le groupe RTX et seulement 20 % de rémissions partielles dans le groupe CSA, sans aucune rémission complète.

Il apparaît donc que le RTX renforce l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement des néphropathies glomérulaires, dont les méca-

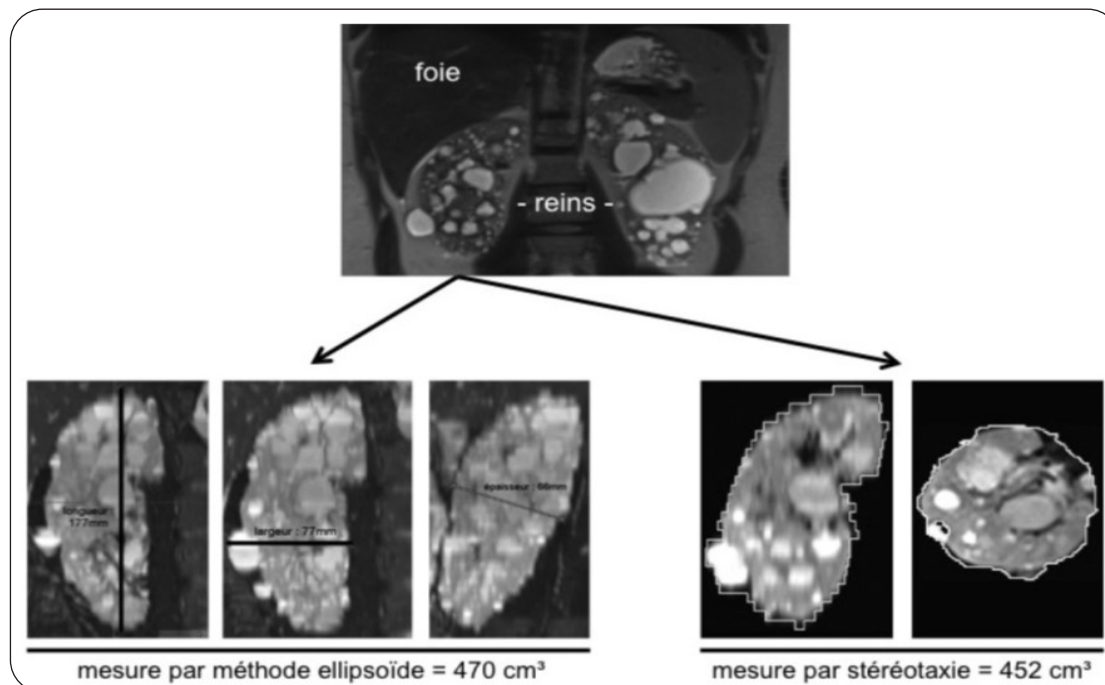
nismes physiopathologiques sont de mieux en mieux compris. Ce médicament est, maintenant, clairement indiqué dans le traitement des vascularites ANCA-positives et la GEM. Bien que son efficacité n'ait pas encore été démontrée dans les autres pathologies, il pourrait être utile dans le traitement de pathologies réfractaires aux traitements conventionnels, avec un profil de sécurité rassurant.

LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (PRAD)

La PRAD est la maladie rénale génétique la plus fréquente, avec une prévalence estimée à 1/1.000 naissances (10). C'est une maladie génétiquement hétérogène, causée dans ~80 % des cas par une mutation du gène Polycystic Kidney Disease (PKD) 1 et dans ~15 % par une mutation du gène PKD2. Certains cas de PRAD atypiques ont été associés à une mutation des gènes GANAB ou DNAJB11 (11, 12). La PRAD se caractérise par le développement précoce et bilatéral d'innombrables kystes rénaux, induisant progressivement une augmentation du volume rénal et l'altération de la fonction rénale. Une insuffisance rénale terminale (IRT) est observée dans 50 % des cas dès l'âge de 50 ans. Néanmoins, la sévérité clinique de la PRAD est extrêmement variable, non seulement en inter-familial, mais également en intra-familial. Les causes de cette variabilité phénotypique restent peu claires. Les mutations – *a fortiori* tronquantes – de PKD1 induisent un phénotype plus sévère que les mutations de PKD2 (13). Le sexe masculin, l'apparition d'une hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans et une complication urologique précoce telle qu'une infection ou une crise de colique néphrétique, sont également des facteurs de risque de déclin rapide de la fonction rénale (13). Pour mémoire, la PRAD peut s'accompagner de manifestations extra-rénales telles que la présence d'anévrismes intracérébraux, de kystes hépatiques, d'anomalies cardiaques et de diverticulose colique.

En pratique clinique, le diagnostic de la PRAD est posé sur base d'une échographie abdominale montrant la présence de kystes rénaux dans un contexte familial compatible. Ces critères ont, récemment, été affinés grâce à la résonance magnétique nucléaire (RMN) : la présence de 10 kystes rénaux chez un sujet âgé de moins de 30 ans signe le diagnostic de PRAD avec une sensibilité et une spécificité de 100 % (14). Parmi cette population polykystique, identifier les patients à risque de progression rapide vers l'IRT représente un réel défi (15) !

Figure 1. Volumétrie rénale par résonance magnétique. La mesure du volume rénal (droit dans le cas présent) peut se faire par méthode ellipsoïde (selon la mesure des 3 axes et l'équation $[TKVe = (\text{longueur} \times \text{largeur} \times \text{épaisseur}) \times (\pi/6)]$ ou selon la méthode stéréotaxique (par mesure en 3D du contour rénal). D'après Bodson et coll. (15).



Le volume rénal total (VRT), dont la technique de mesure est illustrée dans la **Figure 1**, est un excellent indicateur de l'agressivité de la maladie (16).

Plus précisément, la classification MAYO basée sur la RMN (<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification>) stratifie les patients en cinq classes (de 1A à 1E) selon leur VRT ajusté à l'âge et à la taille. Les catégories $\geq 1C$ ont un risque accru de progression rapide vers l'IRT (16).

Dans l'attente d'essais cliniques, les conseils de prise en charge pour ralentir la perte néphronique étaient (i) l'hyperhydratation, (ii) la correction des facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypertension artérielle (fréquente) et (iii) l'éviction de néphrotoxiques (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Dans ce contexte, plusieurs études de grande envergure ont été initialement menées dans le domaine de la PRAD portant sur les inhibiteurs de la voie mTOR, tels que le sirolimus ou l'évérolimus, ou les analogues de la somatostatine, tels que l'octréotide et le lanréotide, mais sans aucun succès cliniquement relevant (10).

Par contre, la prise en charge du patient polykystique a été fondamentalement modifiée par la démonstration de l'effet néphroprotecteur du tolvaptan (Jinarc®) (10). Le tolvaptan est un

antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine. Sur base de données précliniques convaincantes, l'étude TEMPO (n = 1.445 patients âgés de 18 à 50 ans avec un VRT ≥ 750 ml et un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 60 ml/min/1,73m²) a été initiée (10). L'augmentation du VRT était statistiquement moindre dans le groupe traité par tolvaptan par rapport au placebo, avec une décélération significative du déclin du DFG après 3 ans de suivi. Bien plus, les patients traités par tolvaptan présentaient moins de complications kystiques telles que douleur, infection et hématurie. L'étude REPRISE (n = 1.370 patients âgés de 18 à 65 ans avec un DFG ≥ 25 ml/min/1,73 m²) a confirmé les conclusions de TEMPO, avec un ralentissement statistiquement significatif du déclin rénal à 12 mois (10). Selon les projections mathématiques, l'IRT serait postposée, en moyenne, de 1 an par 4,9 années de traitement par tolvaptan. Néanmoins, ce médicament présente, par son action aquarétique, des effets indésirables majeurs, tels que polyurie, pollakiurie, nycturie et soif, difficilement supportables chez plus d'un quart des patients. Une altération des tests hépatiques a été observée chez ~5 % des patients, ce qui rend obligatoire un contrôle biologique mensuel durant les 18 premiers mois de traitement (10). En mai 2015, l'Agence Européenne du Médicament a autorisé la mise sur

le marché européen du tolvaptan à visée thérapeutique chez le patient atteint de PRAD (17). En Belgique, les critères de remboursement du tolvaptan (Jinarc®) chez le patient polykystique sont : âge entre 18 et 55 ans; VRT $\geq$ 750 ml; classe MAYO $\geq$ 1C; DFG $\geq$ 25 ml/min/1,73 m²; absence d'hépatopathie. Sur la logique d'une prise en charge précoce de la PRAD (18), un essai clinique international, randomisé, multicentrique et en double aveugle comparant l'effet du tolvaptan *versus* placebo est en cours chez l'enfant atteint d'une PRAD (NCT02442674).

En guise de perspectives pour les dix prochaines années, mentionnons la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de la PRAD. De récentes observations suggèrent que le métabolisme cellulaire est fortement perturbé en cas de perte fonctionnelle des polycystines 1 et 2 (19). La glycolyse aérobie («effet Warburg») semble privilégiée, ce qui induit l'accumulation intracellulaire de lactate. L'intérêt thérapeutique d'inhiber cette voie métabolique, notamment par le 2-déoxyglucose ou la metformine (NCT02656017) dans la PRAD, sera l'objet d'essais cliniques. Par ailleurs, l'impact d'une inhibition de la voie de synthèse des glycosphingolipides par le venglustat (NCT03523728) est en cours d'évaluation, tout comme le rôle anti-inflammatoire et anti-oxydant de la méthyl-bardoloxone (NCT03918447). Enfin, la thérapie génique, dont la technicité et l'efficacité ont été démontrées dans d'autres maladies génétiques (notamment neuro-musculaires), fera peut-être un jour partie de l'arsenal thérapeutique de la PRAD.

LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Le diabète constitue la première cause mondiale de prise en charge en dialyse. L'atteinte rénale peut être liée à une atteinte du glomérule avec passages successifs par les stades d'hyperfiltration glomérulaire, d'apparition de microalbuminurie (non détectée à la tigelette urinaire et donc uniquement identifiée par un dosage quantitatif, à ajuster par gramme de créatinine urinaire), puis de macroprotéinurie (albumine alors détectée à la tigelette), puis fléchissement du DFG. C'est la forme classiquement rencontrée dans l'évolution au long cours de la néphropathie du diabète de type 1 mal équilibré. Dans le diabète de type 2, caractérisé par une insulino-résistance, des troubles lipidiques et une hypertension artérielle associés, cette évolution est moins typique avec de plus en plus de baisse du DFG, sans passer par les stades d'albuminurie, explicable notam-

ment par une athéromasie diffuse des grosses artères (allant parfois jusqu'au développement de la sténose des artères rénales). On peut aussi découvrir, chez le patient diabétique de type 2 prédisposé à des infections urinaires, une atteinte rénale tubulo-interstitielle, avec élévation urinaire de l'alpha1 microglobuline, liée à des séquelles de type pyélonéphrite chronique avec des reins aux contours bosselés. Cette atteinte interstitielle se voit aussi, souvent, suite à la prise chronique d'anti-inflammatoires à visée antalgique. Dans ce type d'atteinte rénale tubulo-interstitielle, avec tigelette urinaire souvent négative, une tendance à une hyperkaliémie biologique est constatée précocement qui génère le recours aux bloqueurs du SRA (20).

A côté d'un risque d'insuffisance rénale progressive, il y a celui lié à un événement cardiovasculaire, dès que le DFG s'approche de la barre des 60 ml/min/1,73 m², encore plus présent si une albuminurie y est associée. Le risque de mourir précocement augmente alors de façon exponentielle (21). Il faut donc gérer en parallèle ce double risque.

Les freins classiques à cette progression de la maladie rénale sont le bon contrôle du diabète avec la diététique et la metformine en premier lieu et une cible en hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) < 7 %, une cible de la pression artérielle < 130/80 mmHg et une optimisation du bilan lipidique (statine à utiliser pour réduire le risque cardiovasculaire élevé chez un patient insuffisant rénal et diabétique). L'usage, en plus, d'un inhibiteur du SRA à posologie élevée si pas de contre-indication et sans double blocage IEC-ARAI, est certes utile mais, malgré cela, un risque résiduel persiste.

L'avènement de deux nouvelles catégories de médicaments antidiabétiques, les gliflozines ou inhibiteurs rénaux de la réabsorption du sodium-glucose (SGLT2), ainsi que les agonistes des récepteurs du GLP1 (glucagon-like peptide-1), mais dans une moindre mesure, amène un nouvel espoir dans la possibilité de mieux freiner l'épidémie d'insuffisance rénale liée à la néphropathie diabétique et ses conséquences redoutables (22). Nous ne parlerons ici que des inhibiteurs SGLT2 car ils ont démontré un réel avantage dans le domaine à la fois de la cardio-protection (surtout par le biais de la réduction de la survenue de la décompensation cardiaque) et de la néphroprotection (23-25). Ils apparaissent fort intéressants en complément de la metformine et des inhibiteurs du SRA chez les patients à haut risque cardiovasculaire et/ou avec néphropathie. Les effets positifs rénaux comprennent la prévention du développement de la macroprotéinurie (et sa diminution si déjà

Tableau I. Mécanismes principaux de néphroprotection des gliflozines (inhibiteurs de la réabsorption tubulaire proximale de glucose et de sodium).

Baisse de :	Augmentation de :
Glycémie, pression artérielle, pression intra-glomérulaire, acide urique, stress oxydant, inflammation rénale, consommation tubulaire en oxygène	Hématocrite et oxygénation rénale Bêta-hydroxybutyrate comme substrat énergétique

présente), la réduction du doublement du taux de créatinine, de la nécessité de dialyse ou encore de la survenue du décès d'origine rénale. Leur administration est donc néphroprotectrice, même si on observe, à l'initiation et ce, pendant quelques semaines, une légère baisse du DFG, à la manière de ce qui avait été noté pour les inhibiteurs du SRA lors de leur prescription. Cet effet n'a pas eu de conséquence fâcheuse, au contraire même pour des DFG aussi bas que 30 ml/min/1,73 m², comme observé dans l'étude CREDENCE chez des patients majoritairement macroprotéinuriques (26). L'essai rénal CREDENCE avec la canagliflozine a été rapporté en détail dans un article récent de la revue (27). Le bénéfice des gliflozines sur le plan rénal passe par différentes voies, partiellement comprises, dont la réduction de la pression glomérulaire (phénomène hémodynamique) (Tableau I).

Les effets secondaires sont des infections génitales mycotiques. Une méta-analyse des effets favorables rénaux de ces gliflozines a été récemment publiée, confirmant un effet de classe et encourageant leur utilisation à visée de protection rénale, même pour des DFG aussi bas que 30 ml/min/1,73 m² (28).

En Belgique, le seuil de DFG qui permet l'accès à ces médicaments est fixé, pour l'instant, à 60 ml/min/1,73 m². Au vu des derniers résultats, ceci devrait changer, avec extension des possibilités de leur prescription pour des DFG plus bas. La prescription doit répondre aux critères de remboursement actuels (HbA_{1c} entre 7 et 9 % et prise de metformine). La révolution apportée par les inhibiteurs des SGLT2 est abordée en détail dans un autre article de ce numéro thématique (29).

NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE (MRC)

AVANCÉES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de MRC reste basé sur l'estimation du DFG (en cinq stades), et sur la mesure de la protéinurie ou de l'albuminurie (en trois stades) (30) (Tableau II).

Cette estimation permet d'identifier, avec plus de certitude, les patients atteints de MRC et d'agir, le plus tôt possible, pour en identifier les causes et en minimiser les conséquences. Rappelons l'importance d'un dépistage de la MRC pour le patient hypertendu et/ou diabétique.

L'estimation du DFG repose sur la mesure de la créatinine sérique et l'utilisation de la formule CKD-EPI (pour «Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration»). La mesure de l'albuminurie est, le plus souvent, réalisée à partir d'un échantillon, le résultat étant rapporté à la créatinine urinaire. Ces recommandations n'ont plus évolué depuis 2012. Cela ne signifie pas pour autant que des progrès n'ont pas été effectués au cours de ces dernières années. Tout d'abord, la mesure de la créatinine est maintenant standardisée, en tout cas pour ce qui est des méthodes enzymatiques, ce qui est un grand progrès. Tous les laboratoires utilisant une méthode enzymatique rendent donc, maintenant, le même résultat de créatinine (31). D'autres biomarqueurs ont été proposés pour l'estimation du DFG, dont le principal est certainement la cystatine C. Ce biomarqueur est plus performant pour prédire le devenir cardiovasculaire du patient et, dans certaines situations, il est plus performant également pour estimer le DFG. Les formules combinant la créatinine et la cystatine C sont les plus précises, mais le problème du surcoût de ce dernier marqueur n'est pas entièrement réglé (32). D'autres formules d'estimation basées sur la créatinine ont été proposées depuis 2012, et leurs performances semblent prometteuses (33). Enfin, dans le domaine de l'estimation du DFG, la métabolomique émerge, ces dernières années, comme une voie de recherche intéressante (34). Les estimateurs basés sur la créatinine et la cystatine C restent des estimations et le recours à des techniques plus précises, comme la clai-

Tableau II. Classification de la MRC (anomalies > 3 mois).

DFG (ml/min/1,73 m ²)		Albuminurie (A) (ARC, mg/g)	
G1	≥ 90	A1	< 30 Tigette -
G2	60-89		
G3a	45-59	A2	30-299 Tigette souvent - ou ±
G3b	30-44		
G4	15-29	A3	≥ 300 Tigette +
GR	< 15		

DFG : débit de filtration glomérulaire. G : stades.
ACR : rapport albumine/créatinine urinaires

rance plasmatique de l'iohexol, est maintenant souvent proposé. Ses indications et la standardisation des méthodes doivent encore faire l'objet de progrès (35).

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

Les complications classiques de la MRC, y compris dans sa forme terminale, sont bien connues : anémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, hyperphosphatémie et hyperparathyroïdie. L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de ces complications s'est nettement développé au cours des 10 dernières années. Si l'érythropoïétine a révolutionné, il y a 30 ans, la prise en charge de l'anémie rénale, un nouveau traitement, oral, est maintenant à l'étude. Les premiers résultats avec les stabilisateurs de HIF (pour «Hypoxemia Inducible Factor») semblent intéressants, mais doivent cependant être confirmés (36). L'hyperkaliémie reste la complication la plus redoutée de la MRC sévère. Deux nouveaux traitements concurrent, ces dernières années, le Kayexalate®. Cette résine échangeuse de potassium contre du sodium ou du calcium est souvent mal tolérée au niveau digestif et n'est pas dénuée d'effets secondaires graves. Les nouveaux chélateurs du potassium semblent mieux tolérés et comprennent le patiromer (Veltassa®), disponible en Belgique sous conditions de remboursement, et le cyclosilicate de zirconium sodique (Lokelma®), qui n'est pas encore sur le marché dans notre pays (37). L'utilisation du patiromer est dédiée au patient diabétique et/ou insuffisant cardiaque avec une MRC et une hyperkaliémie. Le but est de pouvoir poursuivre le traitement par inhibiteur du SRA chez ces patients, sans les exposer à une hyperkaliémie sévère (38).

L'acidose métabolique de la MRC a longtemps été négligée. Le traitement de cette complication repose principalement sur l'ingestion de bicarbonate de sodium. Des données préliminaires laissent penser que le traitement de l'acidose pourrait améliorer, non seulement le pH et le potassium sanguin du patient, mais également le fonctionnement musculaire ou osseux. Certains auteurs évoquent le fait que le traitement de l'acidose pourrait ralentir la progression de la MRC en elle-même (39, 40). Le rôle néfaste de l'hyperphosphatémie chez le patient néphrologique est bien documenté. Elle joue un rôle majeur dans le développement et la progression des calcifications vasculaires du patient dialysé, calcifications qui expliqueraient, du moins en partie, la surmortalité cardiovasculaire extraordinaire observée chez ces patients. La révolution de la prise en charge de l'hyperphosphatémie réside sur la mise sur le mar-

ché de nouvelles molécules chélatrices qui ne contiennent pas, ou peu, de calcium, le calcium pouvant peut-être participer à la progression desdites calcifications. Les molécules les plus utilisées, dans ce contexte, sont le sévélamer sous ses différentes formes (Renagel®, Renvela®), le carbonate de lanthane (Fosrenol®), et l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (Velphoro®) (41).

Enfin, l'hyperparathyroïdie du patient dialysé est une complication classique, avec des conséquences néfastes, tant au niveau osseux que vasculaire. Auparavant, seuls les dérivés actifs de la vitamine D (Rocaltrol® et 1-alpha-Leo®) étaient disponibles dans notre pays. Bien qu'efficaces, ces traitements pouvaient s'accompagner d'une hypercalcémie et/ou d'une hyperphosphatémie. Deux nouveaux traitements pour la prise en charge de l'hyperparathyroïdie du patient dialysé sont disponibles. Ces molécules sont des activateurs du récepteur sensible au calcium, notamment au niveau de la glande parathyroïde. Ce leurre, en activant le récepteur, va diminuer la synthèse et la sécrétion de parathormone. La forme *per os*, le cinacalcet (Mimpara®), et la forme intraveineuse, plus récente, l'etelcalcétide (Parsabiv®), sont des médicaments très efficaces pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Ces thérapies peuvent induire une hypocalcémie, qui est attendue, contrôlable et peu dangereuse. On observera aussi, fréquemment, une diminution de la phosphorémie chez les patients traités. Certaines données suggèrent, enfin, que ces médicaments pourraient avoir quelques bénéfices, non seulement sur la santé osseuse, mais également en termes cardiovasculaires (42).

CONCLUSION

Cette revue des avancées en néphrologie des 10 dernières années montre la diversité des progrès réalisés, ce qui offre de belles perspectives de prise en charge à tous les stades de la maladie rénale, qu'elle soit glomérulaire ou tubulaire, et de ses complications. Espérons que les progrès à venir continueront à améliorer la qualité des soins apportés aux patients néphrologiques et freineront toujours mieux l'épidémie d'insuffisance rénale terminale et ses conséquences néfastes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jones RB, Tervaet JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vascularitis. *N Engl J Med* 2010;**363**:211-20.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vascularitis. *N Engl J Med* 2010;**363**:221-32.

3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;**371**:1771-80.
4. Jadot V, Krzesinski JM, Von Frenckell C, et al. La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement. *Néphrologie & Thérapeutique* 2018;**14**:1-12.
5. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:1215-26.
6. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1280-86.
7. Ahmad SB, Appel G. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy : a decade of progress. *Kidney Int* 2020;**97**:29-31.
8. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy : a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:348-58.
9. Fervenza FC, Appel FB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**381**:36-46.
10. Chebib FT, Torres VE. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;**13**:1765-76.
11. Ghuyse C, Neuville M, Krzesinski JM, Joutet F. Diagnostic différentiel des kystes rénaux : importance de l'approche génétique. *Rev Med Liège* 2019;**74**:580-5.
12. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2018;**102**:832-44.
13. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The propk score : a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;**27**:942-51.
14. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:746-53.
15. Bodson A, Meunier P, Krzesinski JM, Joutet F. La polykystose rénale autosomique dominante : comment et pourquoi identifier les patients «rapidement progressifs» vers l'insuffisance rénale terminale ? *Rev Med Liège* 2016;**71**:184-92.
16. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:160-72.
17. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;**31**:337-48.
18. Janssens P, Joutet F, Bammens B, et al. Implications of early diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: A post hoc analysis of the TEMPO 3:4 trial. *Sci Rep* 2020;**10**:4294.
19. Padovano V, Podrini C, Boletta A, Caplan MJ. Metabolism and mitochondria in polycystic kidney disease research and therapy. *Nature Rev Nephrol* 2018;**14**:678-87.
20. Krzesinski JM, Scheen AJ. La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Rev Med Suisse* 2015;**11**:1534-42.
21. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int* 2017;**92**:388-96.
22. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2018;**20**:277-94.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-28.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-57.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.
27. Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liège* 2019;**74**:508-13.
28. Neuen B, Young T, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:845-54.
29. Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liège* 2020;**75**:392-8.
30. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease* 2013;**3**:1-150.
31. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;**412**:2070-5.
32. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;**369**:932-43.
33. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. A new estimating glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;**31**:798-806.
34. Coresh J, Inker LA, Sang Y, et al. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation : a proof-of-concept study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:825-33.
35. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research : a review . Part 1 : How to measure glomerular filtration rate with iohexol ? *Clin Kidney J* 2016;**9**:700-4.
36. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016;**12**:157-68.
37. Palmer BF. Potassium binders for hyperkalemia in chronic kidney disease-diet, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy, and hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2020;**95**:339-54.
38. Krzesinski JM, Vanderschueren T. Gestion de l'hyperkaliémie lors d'un traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Gen* 2020;**369**: 6-11.
39. Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;**74**:263-75.
40. Georges B, Huart J, Krzesinski JM, Joutet F. Interêt du dépistage et du traitement de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique. *Rev Med Suisse* 2018;**14**:1455-8.
41. Vervloet M, Sezer S, Massy Z, et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017;**13**:27-39.
42. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;**367**:2482-94.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr JM Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : Jm.krzesinski@chuliege.be