

# Glomérulopathies extramembraneuses Mieux comprises, mieux traitées

**Les glomérulopathies extramembraneuses représentées, chez l'adulte, la première cause de syndrome néphrotique et évoluent dans près de 40 % des cas vers l'insuffisance rénale avant 15 ans. Le traitement immunosuppresseur reste controversé. Des progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie et l'introduction du rituximab dans l'arsenal thérapeutique vont peut-être changer la donne.**

PAR LE DR KARINE DAHAN  
ET LE PR PIERRE RONCO\*

LA GLOMÉRULOPATHIE EXTRAMEMBRANEUSE (GEM) est caractérisée par la présence de dépôts immunologiques sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG) constitués d'Ig, de complément et d'antigènes qui sont restés inconnus très longtemps. En 2002, avec Hanna Debiec, nous avons identifié le premier antigène cible des anticorps néphritogènes, l'endopeptidase neutre, chez des nourrissons atteints de GEM anténatale (1). Les mères se sont immunisées pendant la grossesse car elles sont déficientes en endopeptidase neutre dont le gène est muté (2) et les anticorps maternels se fixent sur les podocytes fœtaux après avoir traversé le placenta. Des anticorps circulants anti-NEP et la présence de NEP dans les dépôts sont également détectés chez l'adulte (résultats non publiés).

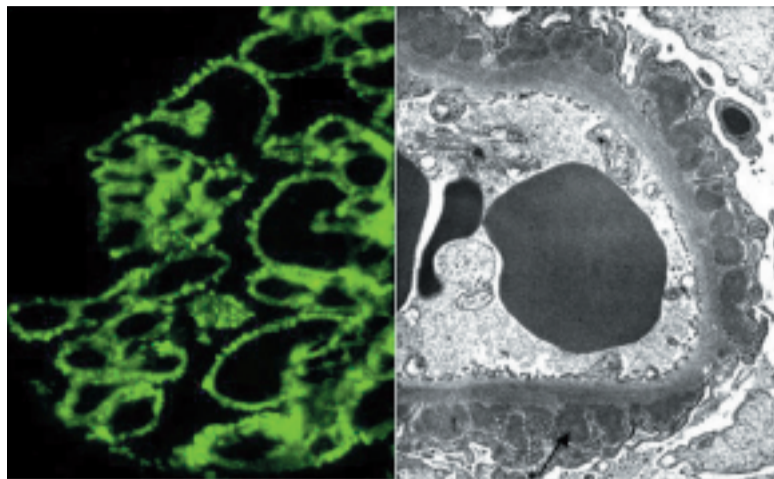
En 2009, un deuxième antigène podocytaire cible, le récepteur de type M. de la phospholipase A2 (PLA2R), a été identifié par une équipe américaine (3). Des anticorps circulants anti-PLA2R ont été détectés chez environ 70 % des patients ayant une GEM dite idiopathique, alors qu'ils sont absents dans les cas de GEM secondaires qui représentent environ 20 % de la totalité des GEM. En outre, l'antigène PLA2R a été identifié dans les dépôts glomérulaires. Plus récemment encore, d'autres antigènes (aldose réductase, superoxyde dismutase-2) ont été impliqués, mais, à la différence des précédents, ils ne sont détectés dans le glomérule que chez les patients atteints de GEM où ils pourraient être induits par les médiateurs produits en réponse à l'activation du complément (4). Ces résultats de la recherche immunologique sont d'un grand intérêt potentiel car ils fournissent des outils pour apprécier l'évolutivité de la maladie.

**La néphroprotection en première intention.** La décision d'initier un traitement spécifique doit tenir compte des connaissances acquises sur l'histoire naturelle de la maladie. Une rémission spontanée survient entre 5 et 30 % des cas selon les études, et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale compliquant une GEM idiopathique se situe entre 30 et 40 % à 10 ans (5, 6). En conséquence, l'intérêt du traitement spécifique ne devra être envisagé que chez des patients présentant des facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale.

La prise en charge initiale, dite néphroprotectrice, associe la prescription d'au moins un bloqueur du

système rénine-angiotensine (IEC et/ou ARA2), d'un diurétique, d'une statine, d'un AVK en cas d'hypoalbuminémie profonde (<20 g/l), d'un régime limité en sel (6 g par jour) et en protéines, et d'une prévention des risques cardio-vasculaires avec un sevrage du tabac et une réduction pondérale si nécessaire. Les objectifs sont la réduction du débit de protéinurie et le maintien des chiffres tensionnels inférieurs à 130/80 mmHg. Cette prise en charge néphroprotectrice exclusive permet d'obtenir des taux de rémissions allant jusqu'à 60 % à 5 ans (7).

**Un algorithme thérapeutique.** Cependant, la prescription d'un traitement spécifique doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale, tels qu'une dégradation de la fonction rénale et/ou un syndrome néphrotique persistant plus de 6 mois malgré un traitement néphroprotecteur bien conduit (8, 9). Malheureusement, à l'heure actuelle, rares sont les études randomisées contrôlées ayant évalué le traitement optimal de la GEM idiopathique. Plusieurs essais ont démontré l'inefficacité de la corticothérapie exclusive (10). L'efficacité des inhibiteurs de la synthèse d'ADN comme l'azathioprine et le mycophénolate mofétil n'est également pas convaincante (11, 12). En revanche, des études prospectives randomisées ont montré que l'association d'immunosuppresseurs de type alkylant et de corticoïdes apporte une amélioration significative du pronostic rénal (13, 14). Une al-



Glomérule contenant des dépôts extramembraneux constitués d'IgG [détectée en immunofluorescence à l'aide d'un serum anti-IgG sur la photo de gauche], donnant un aspect dense aux électrons à l'examen au microscope électronique [photo de droite].

ternative est la prescription d'anti-calcineurines (ciclosporine ou tacrolimus), qui ont montré une efficacité significative sur le débit de protéinurie, mais les récurrences de syndrome néphrotique sont fréquentes à l'arrêt du traitement et leur néphrotoxicité n'est pas négligeable (15, 16). Enfin, le rituximab a récemment été évalué dans la GEM par deux équipes distinctes qui rapportent des taux de rémissions de plus de 60 % à un an (17, 18, 19). Ces résultats restent limités à deux petites cohortes de patients (n = 20 et n = 15). Cependant, au regard des avancées récentes sur la compréhension de la physiopathologie de la maladie, le rituximab pourrait représenter une première étape pour une thérapeutique ciblée de la GEM et le dosage des anticorps anti-PLA2R pourrait permettre d'évaluer l'efficacité de ce traitement. Ainsi, au dernier

congrès de la Société américaine de néphrologie à San Diego, David Salant (3) proposait un nouvel algorithme thérapeutique : 1) traitement néphroprotecteur classique, 2) en cas d'échec, prescription d'un traitement par rituximab, 3) en deuxième intention, en cas d'absence de réponse au rituximab, traitement par alkylant et corticoïdes.

En conclusion, même s'il n'existe pas, actuellement, d'attitude consensuelle concernant le traitement spécifique de la GEM, l'association d'alkylants et corticoïdes est bien souvent considéré comme un traitement de référence, mais il reste discutable en raison de sa toxicité potentielle (neutropénies, infections, syndromes cushingoides, néoplasies) et de la publication de plusieurs métaanalyses infirmant le bénéfice significatif en termes de fonction rénale à moyen et long

terme (20). Les alternatives actuelles sont la prescription d'un inhibiteur de la calcineurine avec son potentiel de toxicité rénale et les rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement ou la prescription de rituximab. Actuellement, la réalisation d'études randomisées contrôlées comparant ces différentes stratégies reste éminemment nécessaire.

\* Service de néphrologie et dialyses, hôpital Tenon, Paris, université Paris-VI, UPMC.

- (1) Debiec H. *N Engl J Med* 2002 Jun 27;346(26):2053-60.
- (2) Debiec H. *Lancet* 2004 -8;364(9441):1252-9.
- (3) Beck LH Jr. *N Engl J Med* 2009; 361(1):11-21.
- (4) Prunotto M. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3):507-19.
- (5) Cattran D. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5):1188-94.
- (6) Polanco N. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4):697-704.
- (7) Schieppati A. *N Engl J Med* 1993; 329:85-89.
- (8) Cattran DC. *Kidney Int* 1997; 51(3):901-7.
- (9) Glassock RJ. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3):562-6.
- (10) Cattran DC. *N Engl J Med* 1989; 320(4):210-5.
- (11) Miller G. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):250-6.
- (12) Choi MJ. *Kidney Int* 2002; 61(3):1098-114.
- (13) Ponticelli N. *Engl J Med* 1989; 320(1):8-13.
- (14) Ponticelli C. *Kidney Int* 1995; 48(5):1600-4.
- (15) Cattran DC. *Kidney Int* 1995; 47(4):1130-5.
- (16) Praga M. *Kidney Int* 2007; 71(9):924-30.
- (17) Remuzzi G. *Lancet* 2002; 360(9337):923-4. et Ruggenenti P. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1851-7.
- (18) Cravedi P. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):932-7.
- (19) Fervenza FC. *Kidney Int* 2008; 73(1):117-25.
- (20) Schieppati A. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004293.

## Insuffisance rénale chronique

# Des calcifications coronaires dès un stade précoce

**L'insuffisance rénale chronique (IRC) est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire (CV). Cependant, l'infarctus du myocarde (IDM) n'est pas la cause la plus fréquente de décès d'origine CV dans cette population. La mort subite est néanmoins une cause fréquente mais hétérogène de décès, la coronaropathie en est vraisemblablement un contributeur important.**

PAR LE DR ALAIN GUERIN \*

PLUSIEURS ÉTUDES ont mis en évidence une prévalence et une incidence de calcifications coronaires (CAC) de 60 à 80 % chez les patients hémodialysés. La présence de calcifications de l'arbre vasculaire et des artères coronaires se rencontre chez le sujet jeune insuffisant rénal, comme l'a montré Goodmann, contrairement à ce que l'on constate dans la population sans IR. Par ailleurs, ces CAC sont retrouvées tôt au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique dès que la clairance est inférieure à 60 ml/min. La présence de ces calcifications est observée à la fois au niveau des plaques d'athérome, mais également de façon diffuse au niveau de la média de ces artères. Il semble que les calcifications de la média apparaissent plus tard au cours de

l'évolution de l'IR. Actuellement, la mesure de l'importance quantitative des CAC grâce au scanner ou à l'« Electron Beam Computed Tomography » ne permet pas de distinguer les calcifications de la média de celles de l'intima.

L'augmentation des calcifications au cours du temps est d'autant plus importante que celles-ci étaient présentes à l'entrée dans les études de suivi, et de nombreux travaux ont montré qu'il existe un parallélisme entre la fréquence des lésions calcifiées au niveau coronaire et l'importance de celles-ci au niveau vasculaire, aortique en particulier. Si, dans la population générale, les CAC sont un marqueur de la sévérité et de l'étendue de lésions d'athérosclérose, elles sont peu spécifiques du risque d'occlusion des coronaires et donc d'IDM. Les calcifications auraient plutôt tendance à favoriser la stabilité de la plaque d'athérome mais cela reste un sujet de controverse. Cependant, de larges études ont mis en évidence une amélioration du score de risque de décès ou d'événements cardio-vasculaires lorsqu'on ajoute aux facteurs traditionnels de Framingham la présence de CAC, dans une population asymptomatique. Block a montré dans l'étude RIND que les CAC mesurées chez 127 hémodialysés (HD), à l'entrée de l'étude, sont un facteur prédictif significatif de mortalité après ajustement aux autres facteurs de

risque. De la même façon, Matsuo chez 104 HD et plus récemment Shantouf chez 166 HD traités depuis au moins 2 ans sont parvenus à la même conclusion. Contrairement à ce l'on a longtemps pensé, la calcification des vaisseaux est un mécanisme actif avec, comme dans beaucoup de phénomènes biologiques un déséquilibre entre des facteurs procalcifiants et des facteurs inhibiteurs de la calcification. Dans les plaques athéromateuses, on retrouve de très nombreux facteurs du métabolisme osseux, comme l'ostéopontine, l'ostéoprotégérine, l'ostéocalcine, la Matrix-Carboxy Gentamic Acid Protéine. Il est cependant nécessaire de souligner le rôle essentiel des cellules musculaires lisses vasculaires présentes à la fois dans la média et l'intima des vaisseaux calcifiés qui ont le pouvoir de se transformer, sous l'influence d'un facteur de transcription spécifique, Cbfa1/Runx2, induit par le phosphore, modulé par la présence du calcium et du sérum urémique de produit de la glycation chez les diabétiques, en une cellule ostéoblastique-like. Cette dernière sécrète, entre autres, des phosphatases alcalines osseuses et élabore des vésicules matricielles qui sont essentielles pour l'apparition des calcifications vasculaires. Ces phénomènes sont souvent amplifiés par la présence de facteurs plus traditionnels comme

des lipides oxydés, des cytokines inflammatoires ou la présence de monocytes et de macrophages. L'importance prise par le problème des CAC peut se mesurer à la quantité d'études actuellement planifiées : plus de soixante concernant les calcifications dont une vingtaine d'études interventionnelles avec des traitements extrêmement variés (statine, sevelamer, cinacalcet hydrochloride, sodium thiosulfate...). La première d'entre elles, l'étude Treat to Goal, a montré que l'on pouvait peut-être ralentir la progression des calcifications en utilisant plutôt du sevelamer qu'un chélateur calcique. Cependant, le rôle des traitements calciques reste un objet de débat. Pour le moment, la régression des calcifications coronaires n'a pas été démontrée de façon convaincante *in vivo*. La nature active du processus pourrait permettre néanmoins d'envisager une inversion du processus, hypothèse renforcée par la découverte récente de cellules ostéoclastique-like dans la paroi vasculaire calcifiée. En conclusion, si notre connaissance du mécanisme des calcifications coronaires et vasculaires progresse, nous sommes encore loin d'un schéma explicatif global qui prendrait en compte l'ensemble des facteurs influençant ce processus et l'hétérogénéité du système vasculaire.

\*AURA Fleury-Mérogis