

Néphropathie sicklanémique

Par Prof Dr Makulo Rissassi
Néphrologue

Plan

1. Rappel sur la physiologie et l'histologie du rein
2. Physiopathologie de la Drépanocytose en rapport avec le rein
3. Principales complications rénales et Epidémiologie
4. Prévention et Prise en charge de la Néphropathie sickanémique

1/1. Principales fonctions du rein



Epuration des déchets issus du métabolisme (déchets azotés et autres)

Equilibre hydrique et électrolytique

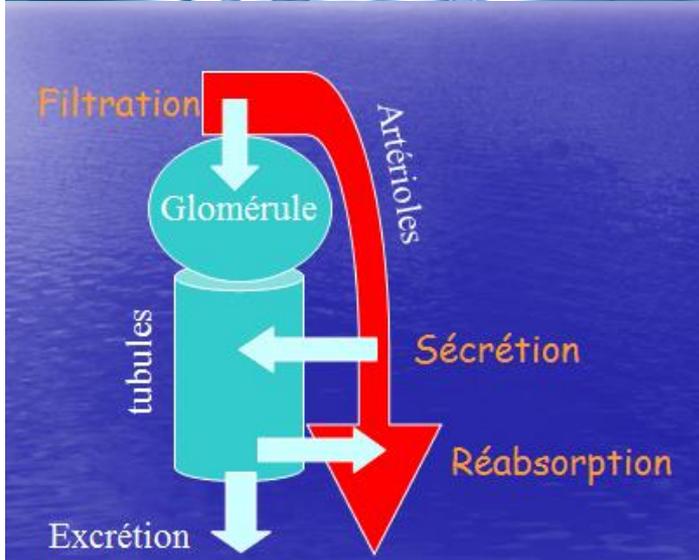
Régulation de la Pression artérielle

Equilibre acido-basique

Métabolisme phosphocalcique et minéralo-osseux, (vitamine D, PTH, FGF-23, Klotho etc)

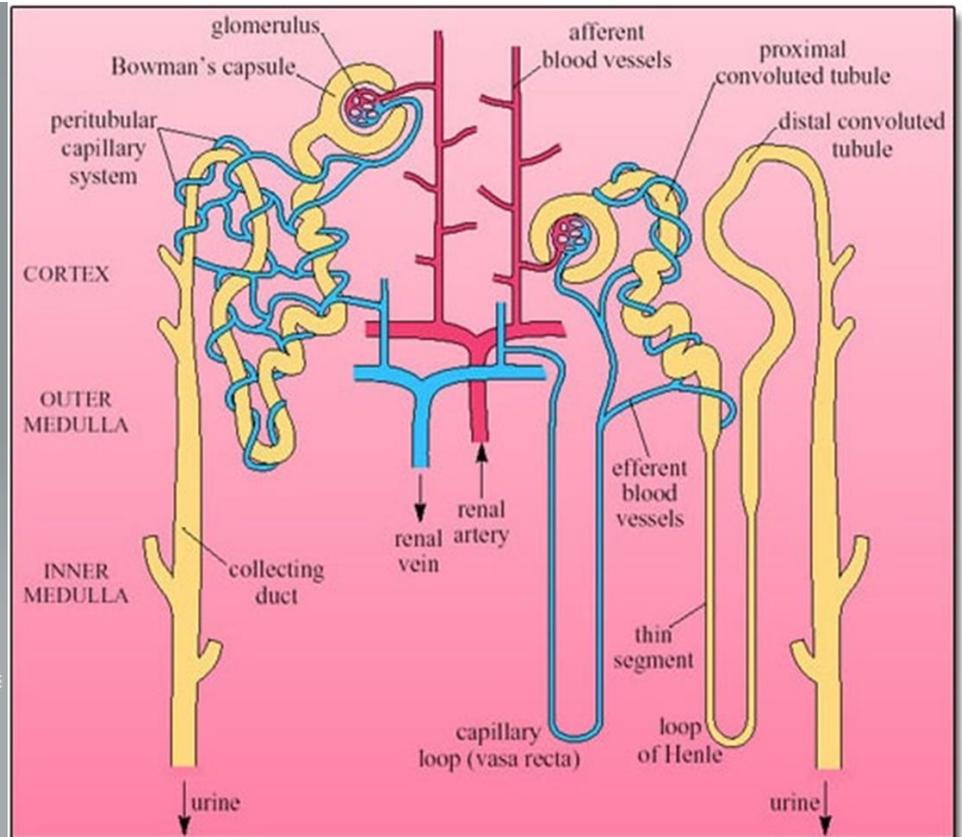
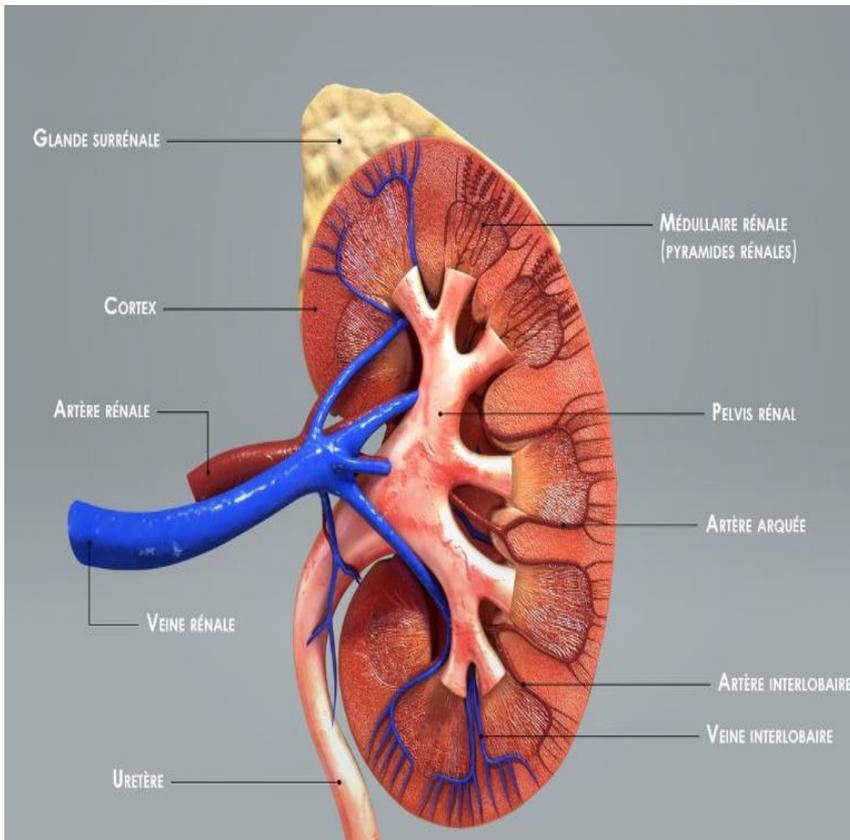
Fonctions endocriniennes (érythropoïétine, vitamine D)

Métabolisme du glucose (néoglucogenèse 10-20 %, clairance de l'insuline)



1/2. Néphrons corticaux (capillaires péri tubulaires) et néphrons juxtamédullaires (vasa recta)

Néphrons juxtamédullaires cfr vasa recta



1/3. TCP, gros travail de réabsorption

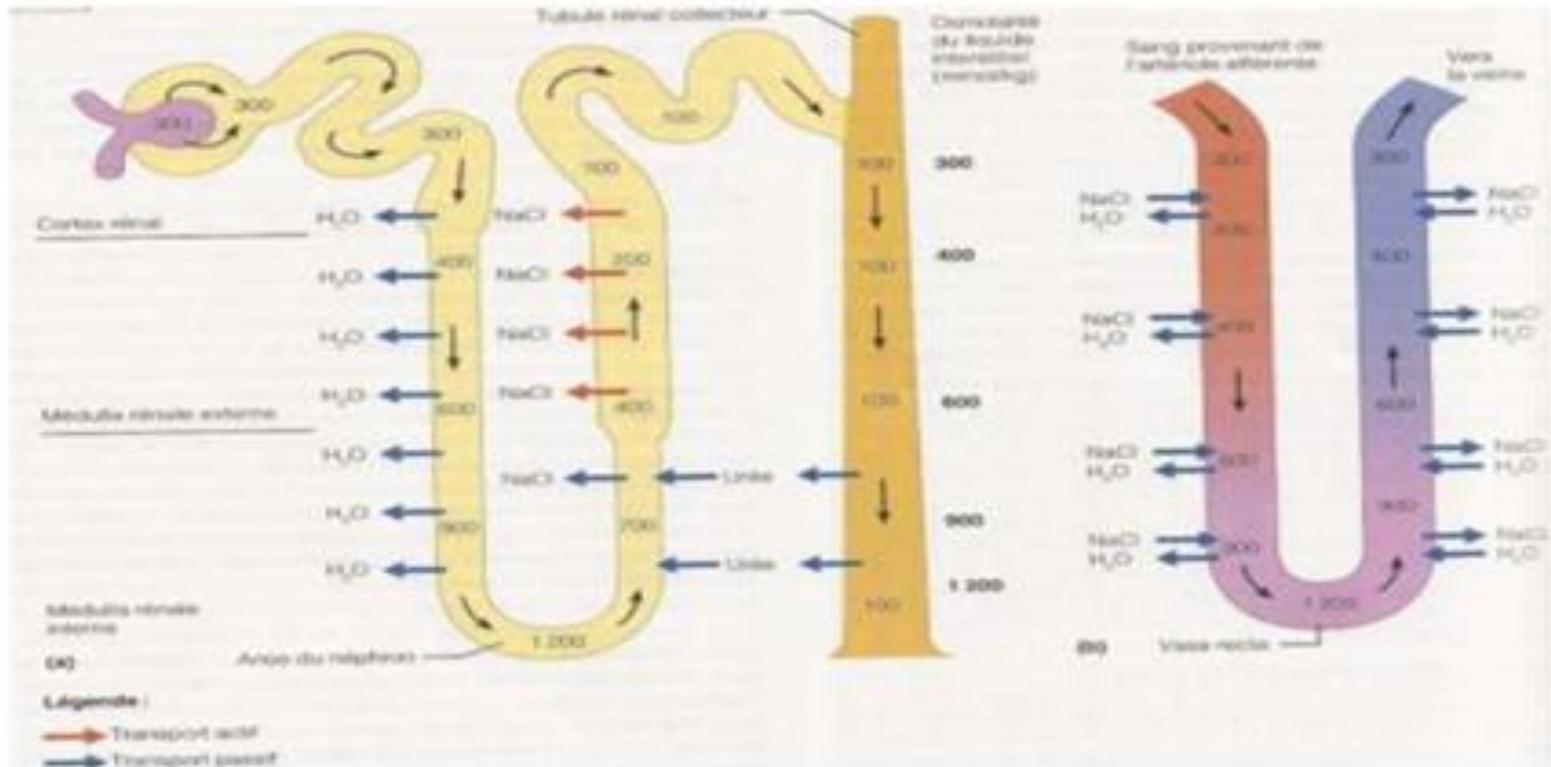
- 100% du bicarbonate, du glucose, des acides aminés, des protéines de bas poids moléculaire (BPM) et des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées
- 90% de l'acide urique
- 85% des phosphates
- 65% de l'eau, du sodium et du calcium
- 10% du magnésium

1.4. TCP, secrète aussi et a d'autres fonctions

- sécrétion d'acide urique couplée à sa réabsorption
- sécrétion de créatinine (variable et significative en cas de baisse du DFG)
- lieu d'hydroxylation de la 25OH-vitamine D sous l'effet de la 1-alpha hydroxylase
- ammoniogenèse (à partir de la glutamine) permettant la sécrétion dans la lumière tubulaire d'ions NH_4^+ qui seront réabsorbés plus en aval dans l'anse de Henlé et qui diffuseront dans l'interstitium rénal sous forme de tampon NH_3 jusqu'au tube collecteur cortical (lieu de sécrétion des protons)

1.5. Anse de Henlé et TCD: importance du mécanisme de contre-courant

Formation du gradient cortico-médullaire



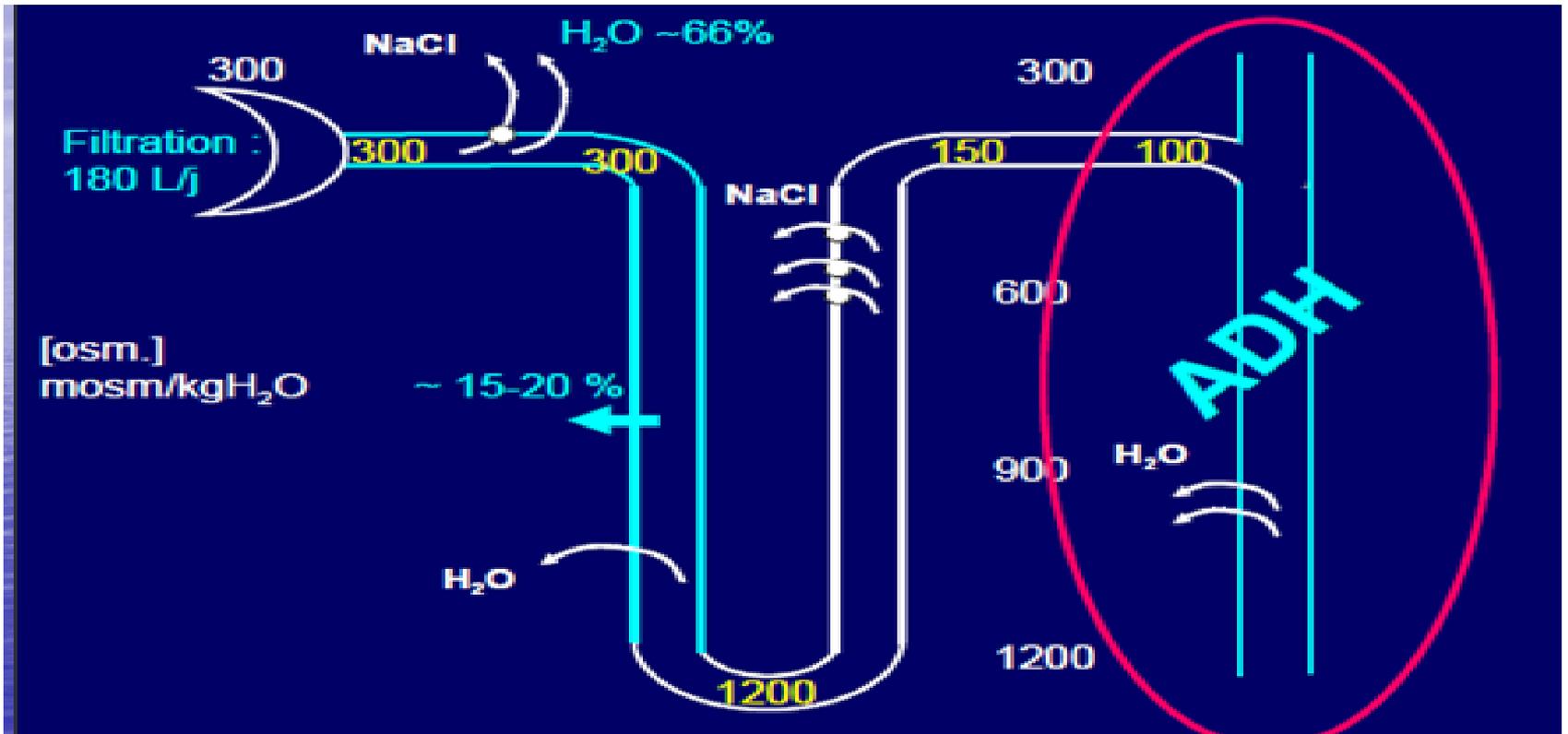
1.6.Importance du mécanisme de contre-courant

- Osmolarité urinaire varie entre 100 mosmol/L (urines diluées) et 1.000 mosmol/L (urines concentrées)
- ceci donne une grande liberté en terme d'hydratation sans conséquence sur l'osmolarité plasmatique puisque le rein s'adapte
- Exemple, pour éliminer 600 mosmoles absorbées/j (alimentation standard), le rein s'adapte aux apports hydriques et peut éliminer cette charge osmotique aussi bien dans un grand volume urinaire (au maximum 6L/j d'urines diluées à 100 mosmol/L) que dans un petit volume (au minimum 600 ml/j d'urines très concentrées à 1000 mosmol/L).

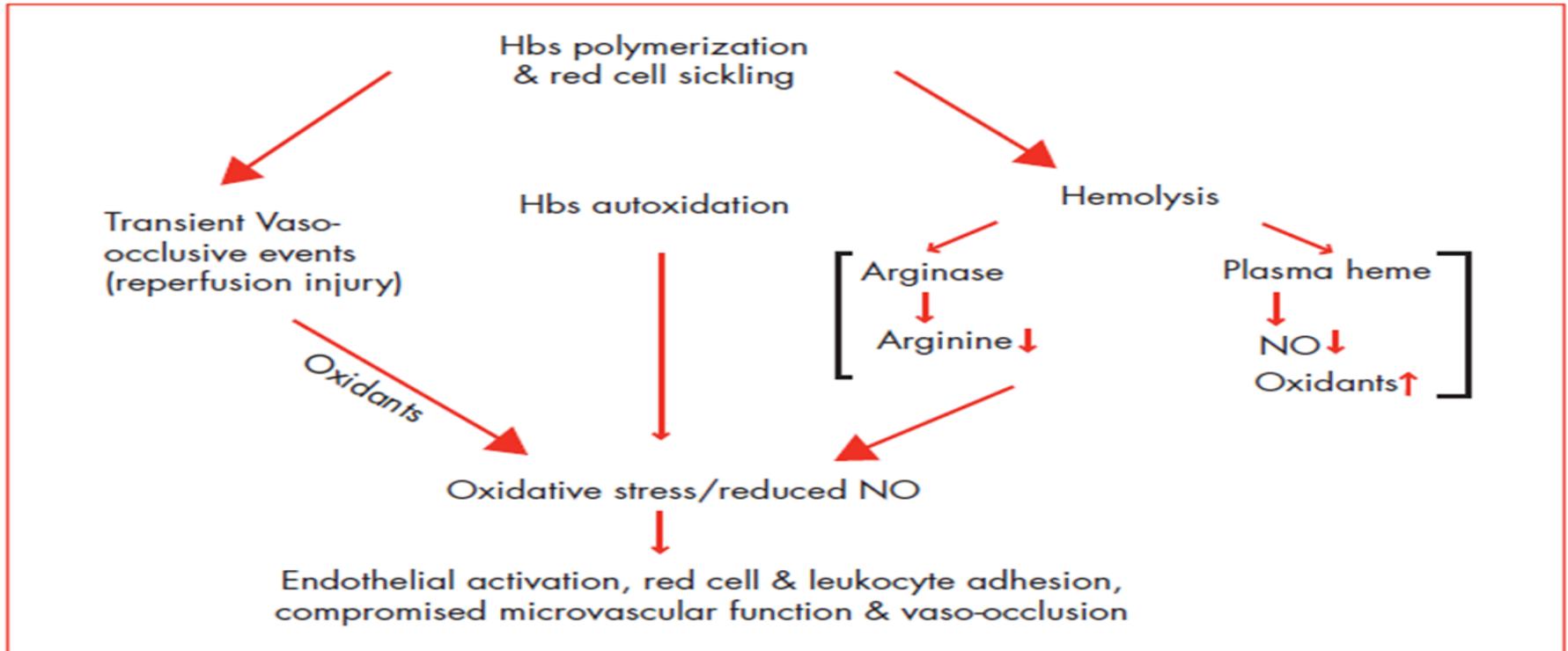
1.7. Modulation de l'osmolarité urinaire

- Les urines sont hypotoniques (environ 100 mosmol/L) à la fin du tube contourné distal (réabsorption de nombreux électrolytes en amont dans le tubule, cfr récepteurs NKCC)
- la concentration des urines a lieu dans la dernière partie du néphron = tube collecteur grâce à l'ADH (hormone anti-diurétique)
- En présence d'ADH, des aquaporines de type 2 sont insérées dans la membrane apicale des cellules du tube collecteur et rendent celui-ci perméable à l'eau.
- L'ADH permet ainsi la réabsorption d'eau à travers l'épithélium tubulaire et la concentration des urines de façon passive à la condition qu'une force osmotique attire cette eau libre vers l'interstitium et permette ainsi son extraction du compartiment urinaire.
- Cette force osmotique est permise par le gradient cortico-papillaire, c'est-à-dire le fait que l'osmolarité interstitielle augmente vers la profondeur de la médulla rénale (vers la papille)

1.8. Rôle de l'ADH dans la concentration des urines



2/1. Conséquences de la Falciformation et de l'hémolyse chronique



L'hème libéré lors de l'hémolyse réagit avec le NO et le détourne de son action en rapport avec la vasomotricité

De même l'arginase hydrolise l'arginine et le transforme en ornithine puis en urée or l'arginine, en situation normale, est le substrat de NO synthétase

2/2. Conséquences de la Falciformation et de l'hémolyse chronique

3 principaux syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) : **homozygote SS, hétérozygote composite SC et S β thalassémie (β^+ ou β^0).**

La sévérité de la forme S β thalassémique dépend de la sévérité de la mutation β thalassémique, S β^0 étant la plus sévère

La sévérité de la maladie est médiée par le polymorphisme génétique BCL11a, HBS11-myb 37, HBG2, HMOX 1 et 2, APOL1, déficit en G6PD et déterminants α -thalassémiques

Influence du taux d'HbF

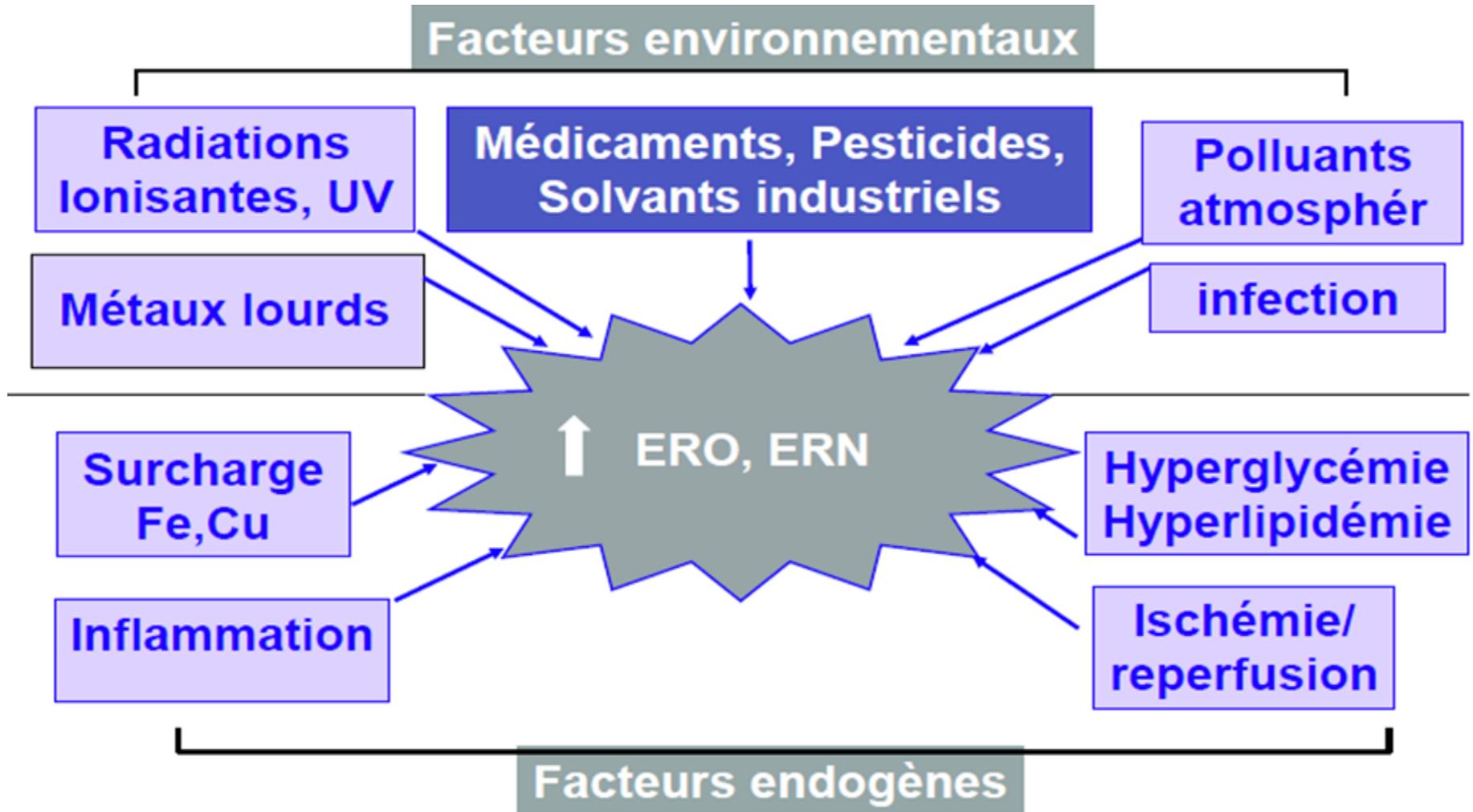
- variants des gènes BCL11a, HBS11-myb 37
- HBG2, cfr « single nucleotide polymorphism » (SNP) = sites dans lesquels la séquence ADN génomique d'un certain pourcentage d'individu de la population diffère d'une seule base

HMOX = facteur limitant du catabolisme de l'hème et rôle dans la cytoprotection

Déficit en G6PD → accentuation de l'hémolyse

Variants APOL1: G1G1, G2G2 et G1G2 ont un risque plus accru que G0G0, G1G0 et G2G0

2/3. Facteurs qui augmentent la production des radicaux libres



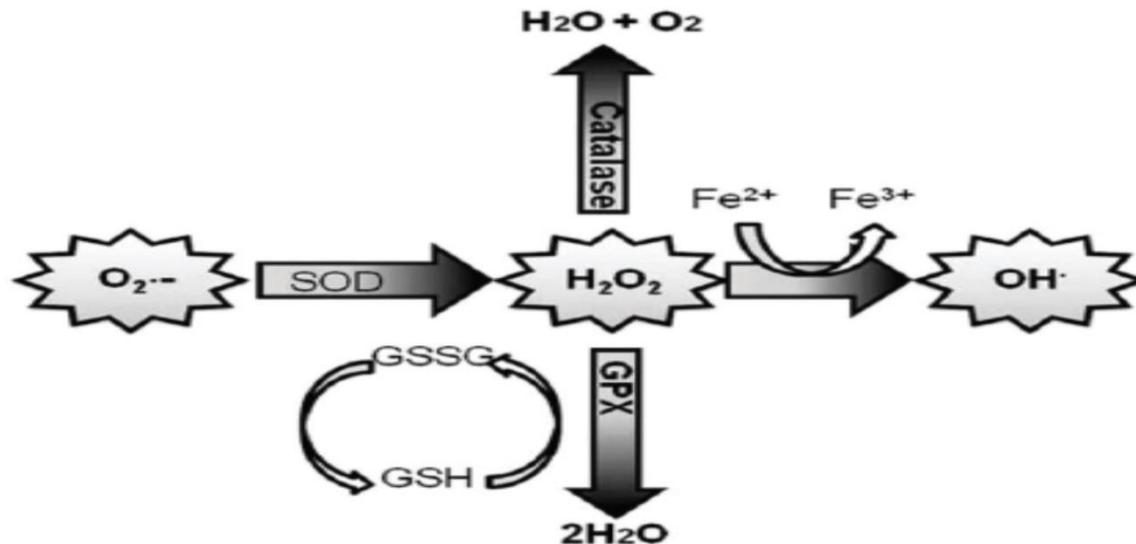
2/5. Réaction de Fenton



Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) oxyde le fer ferreux (Fe²⁺) et se décompose en espèces radicalaires HO⁻, HO•

Le radical hydroxyle HO• est le deuxième oxydant le plus puissant présent dans la nature après le fluor.

2/6. Mécanismes du stress oxydatif



Le mécanisme de défense antioxydante est réduit car le H_2O_2 réagit avec le fer (réaction de Fenton) au lieu d'être utilisé par la catalase et la GPX → production du radical hydroxyl

Ce stress oxydatif est majoré dans la drépanocytose du fait de l'hémolyse qui libère de fer, entretenant ainsi un cercle vicieux

3/1. Signes d'appel de la Néphropathie sickanémique

- Hyperfiltration glomérulaire (seuil DFG \geq 140 ml/min)
- Microalbuminurie ou Protéinurie
- Insuffisance rénale chronique

Sur base de ces critères: prévalence estimée à 80 % chez les Drépanocytaires adultes

Sachant que la microalbuminurie est très précoce, bien avant l'âge de 10 ans

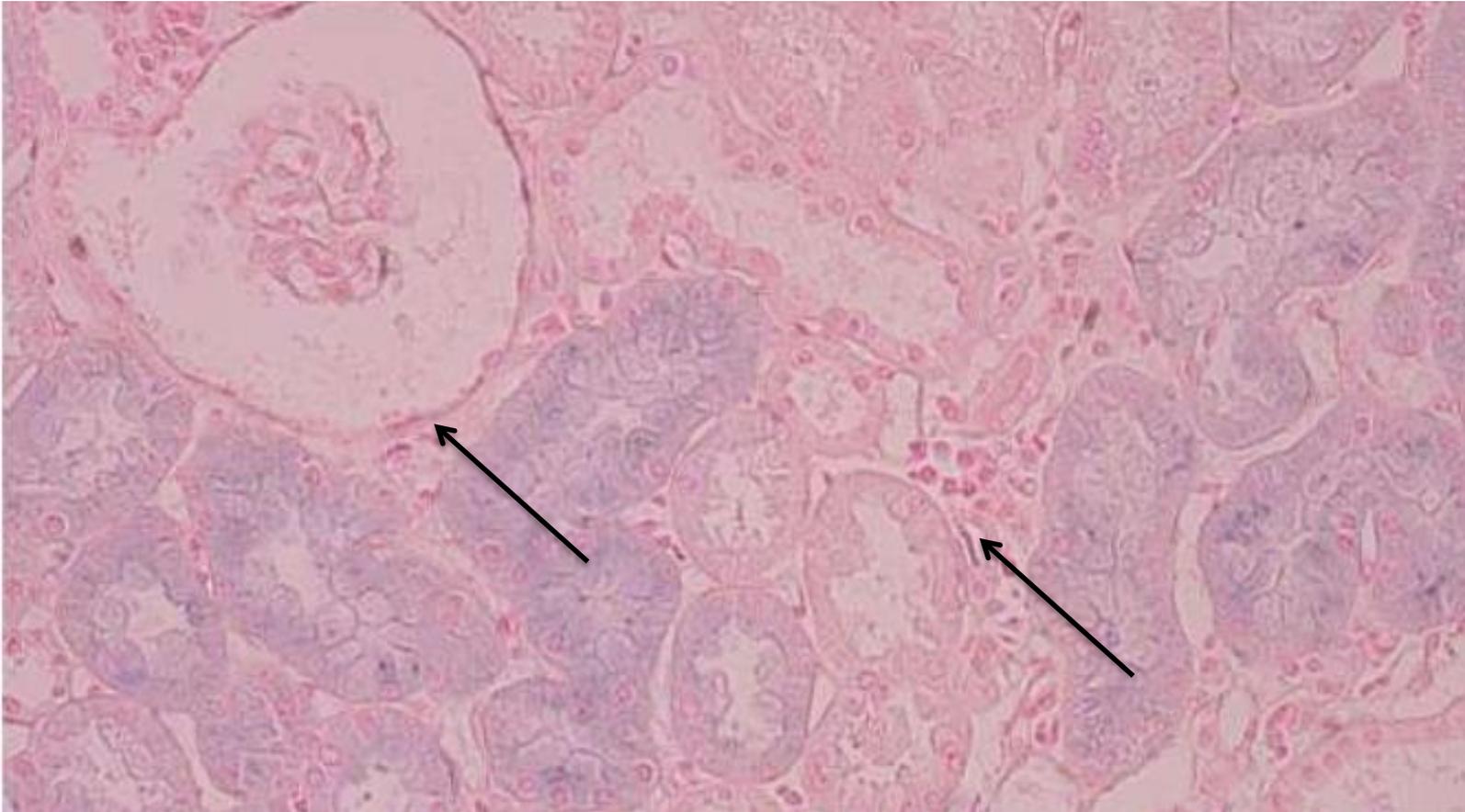
- Contrairement à la plupart de maladies rénales chroniques, la PA reste souvent basse

Certains marqueurs d'atteinte rénale plus précoces tels que Nephtrin, KIM-1, VGFs, SRAA, sont parfois évalués dans certaines études

3/2. Histoire naturelle, similitudes avec la Néphropathie diabétique

Clinique	Histologie
Hyperfiltration glomérulaire	Glomérulomégalie (reins de taille augmentée)
Microalbuminurie	Lésions glomérulaires débutantes
Hématurie	Nécrose papillaire? Carcinome papillaire? Pyélonéphrite?
Protéinurie avec insuffisance rénale débutante	Lésions glomérulaires établies Glomérulosclérose focale et segmentaire Glomérulonéphrite membrano-proliférative Microangiopathie thrombotique
Maladie rénale au stade 5 (DFG < 15 ml/min)	Glomérulosclérose diffuse

3/3. Microscopie optique d'une néphropathie sicklanémique:
glomérulomégalie + dépôt de fer dans les tubules proximaux
(coloration de Perls)



3/4. Lésions tubulo-interstitielles

Concernent les sujets homozygotes SS et dans une certaine mesure les hétérozygotes AS

Mécanismes:

- crises vaso-occlusives répétées → troubles de la microcirculation

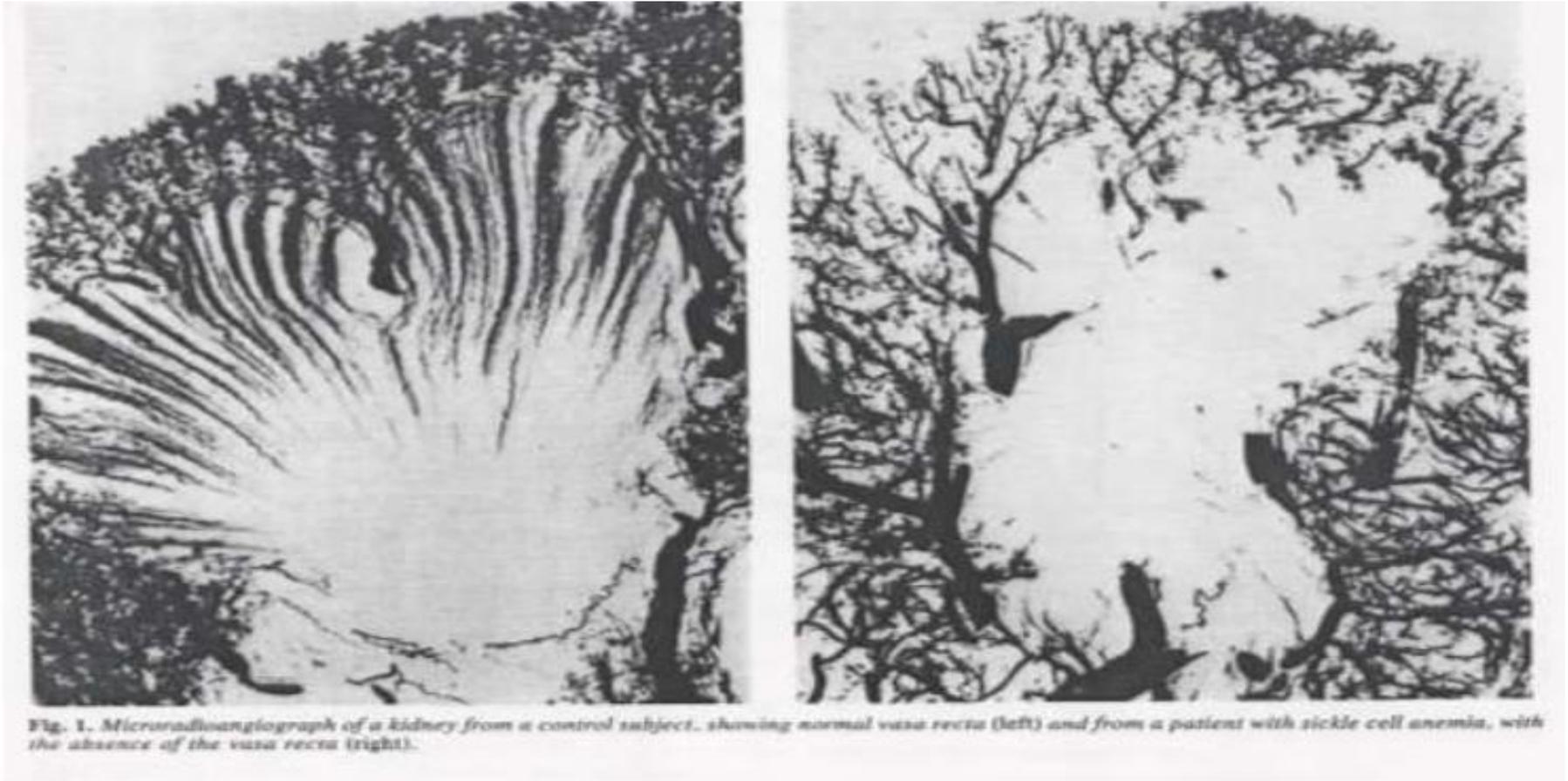
cfr hypoxémie, hyperosmolarité et déshydratation de la médullaire profonde par rapport au cortex rénal

- Hémolyse chronique → dépôt d'hémosidérine et de fer au niveau interstitiel → altération du métabolisme des cellules tubulaires.

3.5.Lésions tubulo-interstitielles

- Ischémie de la médullaire profonde → ↓ des vasa recta et des néphrons profonds juxta-médullaires remplacés par de la fibrose interstitielle.
- NB: ces néphrons sont responsables des mécanismes de transfert à contre-courant et donc de la création du gradient osmolaire cortico-médullaire nécessaire à la concentration des urines mais aussi à l'excrétion de la charge acide sous forme de NH_4^+ (ammonium).

3.6. Raréfaction des vasarecta (images angiographie)



Van Eps et al, The Lancet, 1970

3.7. Autres lésions rénales (rares)

- Nécrose papillaire
cfr ischémie de l'extrémité de la pyramide de Malpighi
Signes: hématurie macroscopique, colique néphrétique,
infections urinaires à répétition.
- carcinome papillaire, diagnostic différentiel avec nécrose papillaire
- Néphrocalcinose
- Autres étiologies d'insuffisance rénale aiguë ou chronique : nécrose tubulaire aiguë sur choc septique, néphropathie aux AINS, néphroangiosclérose

3.8. Fonctions tubulaires proximales perturbées

Fonctions tubulaires proximales	Modifications chez le drépanocytaire
Réabsorption des phosphates	Augmentée
Réabsorption et sécrétion d'acide urique	Etudes contradictoires (pour certaines => réabsorption accrue, pour d'autres => sécrétion accrue)
Réabsorption des protéines de BPM	Augmentée
Réabsorption de l'eau et du Na ⁺	Inconnue
Réabsorption du Ca ²⁺	Inconnue
Réabsorption du Mg ²⁺	Inconnue
Réabsorption des bicarbonates	Inconnue
Réabsorption du glucose	Normale ou augmentée
Réabsorption des acides aminés	Normale ou augmentée
Sécrétion de créatinine	Inconnue
Hydroxylation du calcitriol	Normale
Ammoniogenèse	Inconnue

3.9. Troubles d'acidification des urines

- Défaut d'acidification des urines dû à un défaut du tampon ammonium $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$
- les cellules intercalaires alpha du tubule collecteur cortical ont pour rôle de pomper des ions H^+ dans l'urine via la pompe H^+ ATPase située au pôle apical

Ce pompage de H^+ nécessite:

- présence d'anhydrase carbonique intracellulaire
- pompe H^+ ATPase au pôle apical et un échangeur AE1 fonctionnel au pôle basolatéral
- un gradient électrique (électronégativité de la lumière) maintenu par les cellules principales voisines sous l'action de l'aldostérone

3.10. Troubles de la concentration des urines

- la quasi-totalité des adultes drépanocytaires ont un pouvoir de concentration maximal des urines < 400 mosmol/L vs 800 à 1000 mosmol/L chez un sujet sain
- La polyurie ne dépasse que rarement 3 litres probablement du fait d'un gradient cortico-médullaire résiduel, ce qui leur permet d'atteindre en moyenne 400 mosmol/L d'osmolarité urinaire (ce qui limite la diurèse à 2 -3 litres/jour)

Quelques études locales sur Rein et Drépanocytose



Atteinte rénale précoce et variants à risque des gènes d'APOL1 chez les enfants drépanocytaires

Dieu merci Betukumesu¹, Jean-Robert Makulo², Pepe Ekulu¹, Michel Aloni¹, Jean Lambert Gini³, Elena Levtchenko⁴, Bert Van Den⁴

1. Service de Néphrologie pédiatrique, CUK

3. Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, CUK

2. Service de Néphrologie Adulte, CUK

4. Service de Néphrologie pédiatrique, KU LEUVEN

CUK : Cliniques Universitaires de Kinshasa, République Démocratique du Congo

KU LEUVEN : Katholieke Universiteit Leuven, Royaume de Belgique



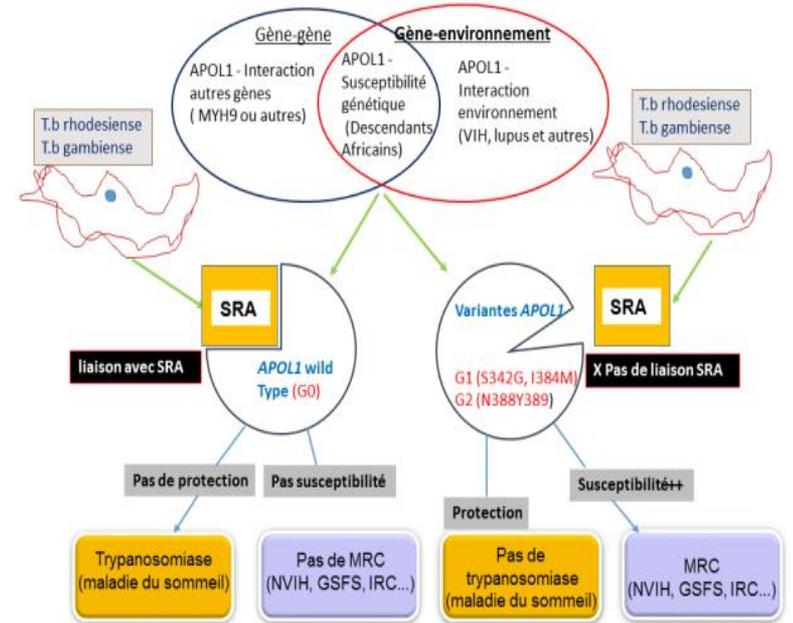
Introduction: La susceptibilité des drépanocytaires à l'atteinte rénale est imputée aux génotypes à haut risque (HRG) du gène d'APOL1

Objectifs: vérifier si les HRG présentait un risque indépendant d'atteinte rénale précoce chez les enfants drépanocytaires en RDC.

Méthodes: Etude menée dans deux hôpitaux. Seuls les enfants drépanocytaires homozygotes < 18 ans en période inter critique ont été sélectionnés. Les résultats de la créatinine sérique et de l'albuminurie (albumine / créatinine urinaire = ACR) ont permis de définir l'atteinte rénale précoce (hyperfiltration glomérulaire = HFG : > 130 ml/min/1,73 m² pour les filles et > 140 ml/min /1,73 m² pour les garçons et/ou une microalbuminurie =ACR 30 – 299 mg/g). L'ADN a été extrait localement sur chaque échantillon de sang total. L'amplification et le séquençage des gènes ont été effectués au laboratoire de la KU Leuven (Belgique). Le génotype à haut risque (HRG) d'APOL1 a été défini par la présence de deux variants G1/G1, G2/G2 ou G1/G2 versus génotype à faible risque (LRG) par G1/G0, G2/G0 ou G0/G0. Les facteurs associés à l'HFG et à la microalbuminurie ont été recherchés par la régression logistique multivariée.

Résultats : Sur 266 patients inclus (âge moyen 9,6±4,2 ans et 43,2% garçons), 51 (19,2%) et (31,2%) ont présenté, respectivement une microalbuminurie et une HFG. Les HRG étaient présents chez 17 patients (6,4 %) avec une fréquence plus élevée de la forme hétérozygote G1/G2 (52%). Les HRG étaient indépendamment associés à la microalbuminurie (ORa 10,1 ; IC95% 2,2 -16,3 ; p=0,003) et à l'HFG (ORa 15,66 [2,98-22,25], p=0,001).

Conclusion : La présente étude a montré que près de 7 enfants drépanocytaires sur 100 sont porteurs d'un HRG d'APOL1 qui est fortement et significativement associé aux marqueurs d'une atteinte rénale précoce.



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Albuminuria, serum antioxidant enzyme levels and markers of hemolysis and inflammation in steady state children with sickle cell anemia

Karen E. Itokua¹, Jean Robert Makulo^{2,4*}, François B. Lepira², Michel N. Aloni¹, Pépé M. Ekulu¹, Ernest K. Sumaili², Justine B. Bukabau², Vieux M. Mokoli², Augustin L. Longo², François M. Kajingulu², Chantal V. Zinga², Yannick M. Nlandu², Yannick M. Engole², Pierre Z. Akilimali³, René M. Ngiyulu¹, Jean Lambert Gini¹ and Nazaire M. Nseka²

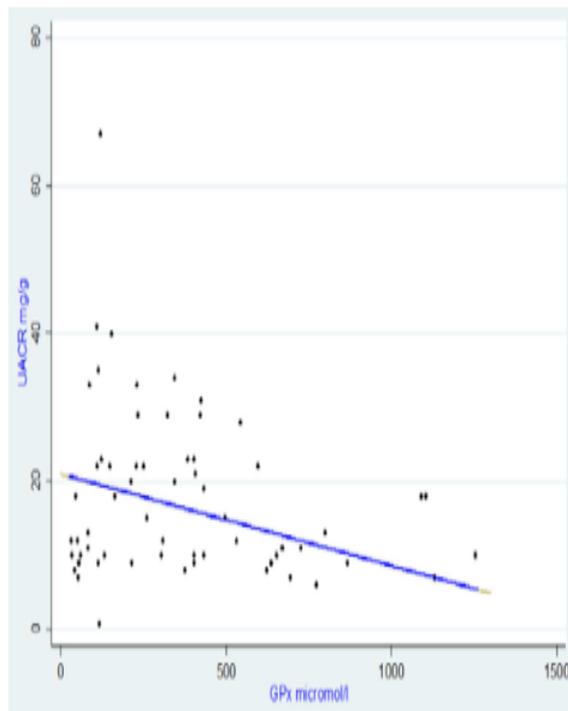


Fig. 1 UACR as a function of GPx

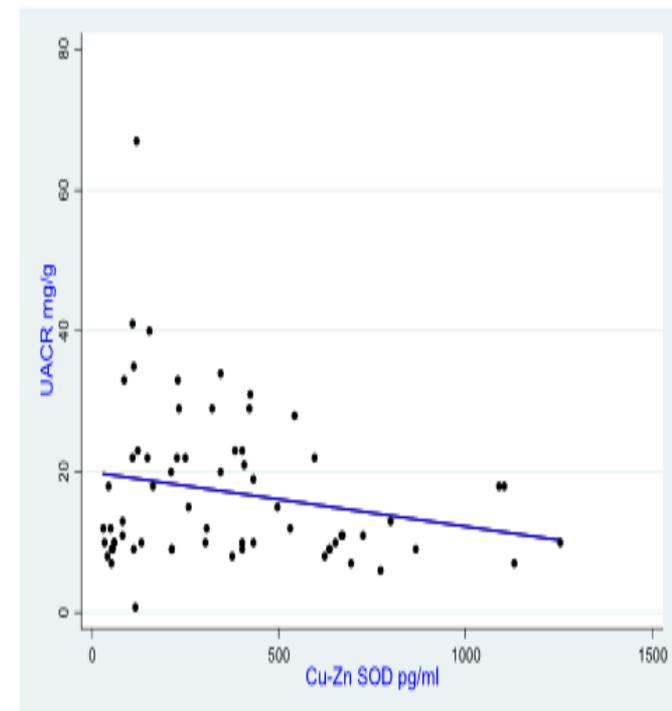


Fig. 2 UACR as a function of Cu-Zn SOD

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Albuminuria, serum antioxidant enzyme levels and markers of hemolysis and inflammation in steady state children with sickle cell anemia

Karen E. Itokua¹, Jean Robert Makulo^{2,4*}, François B. Lepira², Michel N. Aloni¹, Pépé M. Ekulu¹, Ernest K. Sumaili², Justine B. Bukabau², Vieux M. Mokoli², Augustin L. Longo², François M. Kajingulu², Chantal V. Zinga², Yannick M. Nlandu², Yannick M. Engole², Pierre Z. Akilimali³, René M. Ngiyulu¹, Jean Lambert Gini¹ and Nazaire M. Nseka²

Corrélation entre l'Albuminurie et les autres variables d'intérêt

Variables	UACR mg/g	
	r	p value
GPx, micromol/l	-0.328	0.007
Cu-Zn SOD, pg/ml	-0.210	0.091
Age, ans	-0.135	0.271
PAS, mmHg	0.224	0.078
PAD, mmHg	0.110	0.389
Leucocytes, éltts/mm ³	0.264	0.033
HbF, %	-0.011	0.931
LDH, UI/l	0.260	0.033
Hémoglobine libre plasmatique, mg/dl	0.139	0.264
Bilirubine indirecte, mg/dl	-0.016	0.898
CRP, mg/l	-0.002	0.988
Fer sérique, micromol/l	-0.009	0.940
Ferritine, ng/ml	-0.104	0.397

Abréviations : PAS pression artérielle systolique PAD pression artérielle diastolique HbF hémoglobine foetale
LDH lactate déshydrogénase CRP protéine C Réactive

Sickle cell trait is not associated with chronic kidney disease in adult Congolese patients: a clinic-based, cross-sectional study

K Mukendi, FB Lepira, JR Makulo, KE Sumaili, PK Kayembe, MN Nseka

Table 5. Multivariate independent determinants of chronic kidney disease

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
Constant	0.227	0.397	–	–
HbAS vs HbAA	0.953	0.810	0.38 (0.559–1.839)	0.235
DM+ vs DM–	1.343	0.282	2.36 (1.150–4.454)	0.001
HT vs NT	0.771	0.300	2.16 (1.202–3.892)	0.001
MetS+ vs MetS–	0.559	0.269	1.69 (1.033–2.965)	0.04
Hb \geq 12 vs 12 g/dl	–1.015	0.278	0.36 (0.220–0.625)	0.001

B, regression coefficient; SE, standard error; OR, odds ratio; Hb, haemoglobin; HbAS, haemoglobin with sickle cell trait; HbAA, normal haemoglobin; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; NT, normotension; MetS, the metabolic syndrome.

La néphropathie chez les AS est généralement réduite à des anomalies tubulaires

Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study

Omar Niss,^{1,2} Adam Lane,^{2,3} Monika R. Asnani,⁴ Marianne E. Yee,^{5,6} Ashok Raj,⁷ Susan Creary,⁸ Courtney Fitzhugh,⁹ Prasad Bodas,¹⁰ Santosh L. Saraf,¹¹ Sharada Sarnaik,^{1,2} Prasad Devarajan,^{2,13} and Punam Malik^{1,2,14}

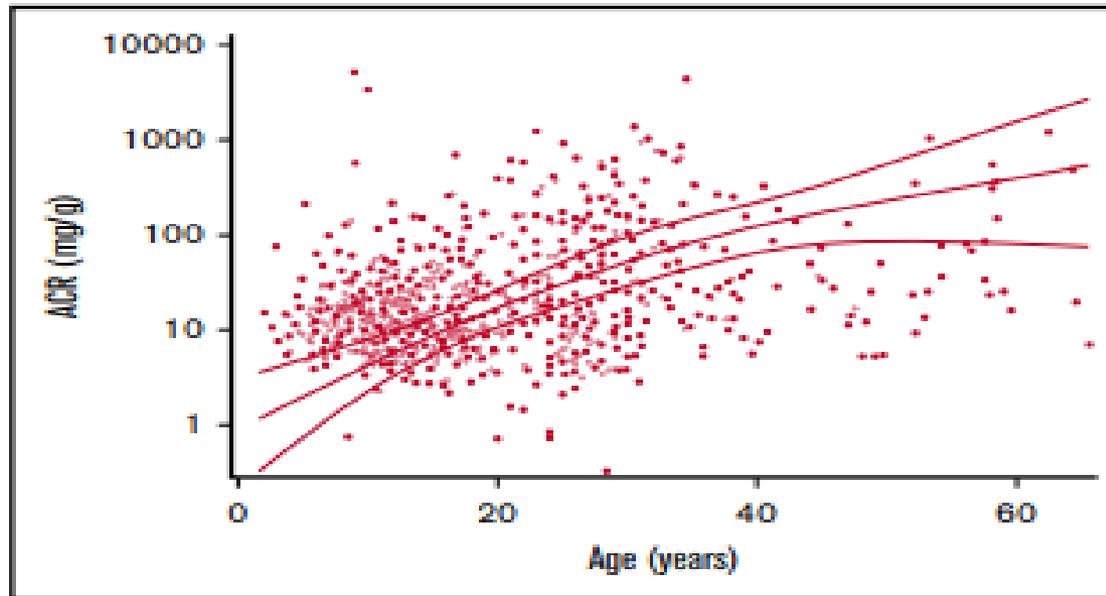


Figure 1. Longitudinal association of ACR with age. ACR progression with age including all participants in the study. Center line is a fitted regression line, with 95% confidence interval [CI] upper and lower bound lines. Each filled circle represents a single time point. Darker-appearing circles are the result of overlaying time points.

Les facteurs de progression de la MRC sont les mêmes vs sujets non drépanocytaires
La vitesse de progression est plus rapide en fonction du polymorphisme génétique du syndrome drépanocytaire

3/11. Estimation du Débit de filtration glomérulaire

Drépanocytose → Débit cardiaque augmenté et une pression PA basse suggérant une faible résistance vasculaire systémique chez la plupart des patients → hyperfiltration glomérulaire (HFG)

HFG peut → hyperfonctionnement tubulaire proximal et une hypersécrétion de créatinine entraînant des faibles taux de créatinine chez les drépanocytaires par rapport aux témoins

Fonte musculaire → baisse de créatinine

Toutes les formules ont des limites, néanmoins **CKD-EPI chez les adultes et Schwartz en pédiatrie sont les plus utilisées dans les études**

Formule spécifique proposée par une équipe jamaïcaine, mais pas de consensus

$$\begin{aligned} & \text{JSCCS_GFR}(\text{Jamaica Sickle Cell Cohort Study GFR Equation}) \\ & = 192,914.04 \times (\text{Serum Creat in mg/dl})^{-0.425} \times (\text{height})^{-1.533} \\ & \times 1.14(\text{if subject is female}) \end{aligned}$$

3/12. Problématique des formules utilisées pour évaluer le DFG chez les drépanocytaires

E. H. M. NDOUR et al. / Int. J. Biol. Chem. Sci. 15(6): 2283-2296, 2021



Figure 1 : Proportions d'hyperfiltration glomérulaire et d'insuffisance rénale selon l'équation utilisée pour déterminer le débit de filtration glomérulaire des adultes drépanocytaires (N = 56).

4/1. Aspects thérapeutiques

Axe	Action
Prévention	Transfusions chroniques? chélateurs de fer en cas de surcharge en fer Hydroxyurée cfr plusieurs essais ouverts
Microalbuminurie / Protéinurie	IEC, sartans ? Efficacité discutable
Insuffisance rénale chronique	Cfr facteurs de progression de l'insuffisance rénale chronique
MRC stade 5	Dialyse, Greffe rénale sous réserve d'une prise en charge multidisciplinaire
Tubulopathies	Correction des troubles au cas par cas



Hydroxyurée et Régression de la Néphropathie Sicklanémique : essai clinique ouvert dans une population pédiatrique en RD Congo

Dieu-merci Betukumesu¹, Jean-Robert Makulo², Jean-Lambert Gini³, Michel Aloni¹, Gloire Mbayabo⁴, Prosper Lukusa⁴

1. Service de Néphrologie pédiatrique

3. Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique

2. Service de Néphrologie Adulte

4. Service de Génétique pédiatrique

Cliniques Universitaires de Kinshasa, République Démocratique du Congo



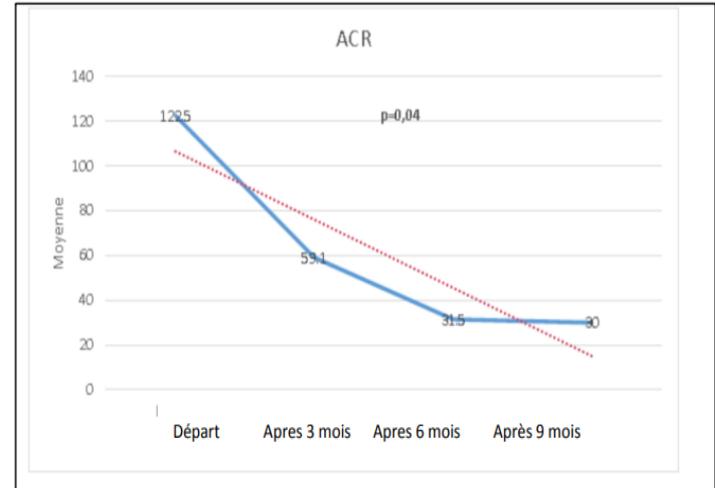
Introduction: les complications rénales de la drépanocytose deviennent très fréquentes et ne répondent généralement pas aux traitements néphroprotecteurs classiques. Parmi les médicaments utilisés, l'hydroxyurée (HU) semble montrer de bons résultats selon certaines études. Cette molécule n'a pas encore été évaluée en RD Congo pour cette indication.

Objectifs: évaluer l'albuminurie et la filtration glomérulaire (FG) après 9 mois de traitement à l'HU dans une population d'enfants suivis pour néphropathie sicklanémique débutante.

Méthodes: essai clinique ouvert ayant inclus des enfants drépanocytaires de moins de 18 ans suivis pour néphropathie sicklanémique débutante (hyperfiltration glomérulaire =HFG et/ou une microalbuminurie). Une dose moyenne d'HU de 20mg/kg/j était administrée à chaque enfant avec des contrôles cliniques et biologiques chaque trimestre.

L'HFG (nouvelle formule de Schwartz) était définie par un taux > 130 ml/min/1,73 m² pour les filles et > 140 ml/min/1,73 m² pour les garçons ; l'albuminurie par le rapport albuminurie / créatininurie (ACR) en mg/g. Les tests de Wilcoxon et de Mac Nemar ont été utilisés pour comparer les résultats à l'admission et au 9ème mois de traitement,

Résultats : Inclusion de 30 enfants (âge moyen $8,9 \pm 4,1$ ans ; 40 % garçons) dont le taux moyen d'hémoglobine foetale (HbF) est passé de $10 \pm 7,4$ à $18,8 \pm 4,9$ % ($p < 0,001$) ; le nombre moyen de transfusions sanguines de $7,4 \pm 6,7$ à $0,1 \pm 0,3$ poche /mois ($p < 0,001$) et le nombre de CVO de $1,8 \pm 1,1$ à $0,2 \pm 0,4$ /mois ($p < 0,03$). On a noté une fréquence d'HFG qui est passée de 30 % à 2,3 %. La moyenne du taux d'albuminurie est passée de $122,5 \pm 16,3$ mg/g à $30 \pm 2,4$ mg/g.



Evolution de l'albuminurie sous HU



Nécessité de confirmer les résultats par un essai randomisé avec un échantillon plus large

Cfr travaux en cours équipe Prof Ekulu

4/2. Aspects thérapeutiques

Complication	Traitement
Déshydratation	Réhydratation
Acidose tubulaire distale (hyperchlorémique)	Bicarbonate ou citrate de Na ⁺ 1-2 méq/kg/j NB: souvent associé à une hypokaliémie (substitution K, citrate de K)
Anémie drépanocytaire dans le contexte de MRC	Cible 8 g/dl? Place de l'EPO
Hématurie	Desmopressine, urée ou l'acide e-aminocaproïque Traitements urologiques
Carcinome papillaire	Néphrectomie

Merci pour votre attention