

Néphrologie

Pr SOPHIE DE SEIGNEUX^a et Dr PATRICK SAUDAN^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 58-61

Aux soins intensifs, le NaCl 0,9% et une solution cristalloïde pauvre en chlore auraient un risque semblable d'insuffisance rénale aiguë. Chez les hémodialysés, les bêtabloquants seraient inégaux dans la prévention de la mortalité, une température abaissée du bain de dialyse préserve la matière cérébrale blanche et trop de fer parentéral nuit. Une percée dans le traitement des dépôts d'amyloïde? Un traitement de l'hyperkaliémie qui est mieux toléré. Un magnésium sérique bas et une excrétion insuffisante du phosphate sont associés avec une progression plus rapide de la maladie rénale chronique. L'hyponatrémie même modérée est probablement un risque de santé publique.

Nephrology: what's new in 2015?

Isotonic saline and buffered crystalloid solutions may carry an equivalent risk of acute kidney injury in critically ill patients. In hemodialyzed patients, highly dialyzable beta-blockers are less cardioprotective than non-dialyzable beta-blockers, cooling the dialyzer may protect their cerebral white matter and too much parenteral iron may be deleterious. A promising treatment for amyloid deposits is underway. A well tolerated treatment for hyperkalemia has emerged. Low serum magnesium and diminished phosphaturia may be associated with an increased risk of chronic kidney disease. Moderate hyponatremia should be considered as a serious public health problem.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Le chlore non délétère pour les reins?

Les solutions riches en chlore, telles que le NaCl 0,9%, ont été incriminées dans la survenue ou l'aggravation d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), en particulier chez les patients des soins intensifs. En effet, un remplissage intempestif par ce type de solution peut provoquer une acidose hyperchlorémique, avec des effets hémodynamiques potentiellement néfastes sur les reins. Une étude prospective observationnelle séquentielle avait mis en évidence un rôle particulièrement délétère (48% de risque d'IRA surajouté) de ces solutions en 2012.¹ Ces résultats ont motivé l'élaboration d'un essai clinique dans lequel 2278 patients provenant de quatre unités de soins intensifs ont donc reçu du NaCl 0,9% ou une solution de cristalloïde pauvre en chlore.² Les solutions ont été données en double aveugle, le choix de la solution dépendant de la randomisation de périodes de sept semaines durant lesquelles un seul type de solution était donc administré dans l'unité de soins intensifs. Le critère de jugement clinique principal était la survenue d'une IRA (basée sur les critères classiques RIFLE). Aucune différence ne fut trouvée entre les deux groupes. Les patients ont développé une IRA dans 9,6%

des cas dans le groupe NaCl 0,9% et dans 9,2% dans l'autre groupe. Le pourcentage de patients nécessitant une épuration extrarénale terminale a été de 3,3% dans le groupe NaCl 0,9% et de 3,4% dans le groupe cristalloïde pauvre en chlore. La mortalité globale a été relativement faible dans cet essai clinique (8,6% dans le groupe NaCl 0,9% et 7,6% dans l'autre groupe). L'absence de différence dans ces résultats ne nous permet pas de conclure définitivement car cet essai clinique a eu une faible incidence d'IRA et le volume de cristalloïde administré chez les patients était relativement faible, entre 1000 et 1200 ml/jour. De surcroît, ces patients avaient peu de critères de sévérité comme le démontre un score moyen APACHE II à 14,1. Des études randomisées de plus grande ampleur sont donc nécessaires avant de dédouaner définitivement le rôle potentiellement délétère du NaCl 0,9% dans la survenue ou l'aggravation d'une IRA.

HÉMODIALYSE

Bêtabloquants en hémodialyse? Oui mais pas tous...

Au vu du risque important de troubles du rythme chez les patients en dialyse, l'indication à être traité par un bêtabloquant semble a priori justifiée. Une étude randomisée contrôlée avait d'ailleurs déjà démontré l'effet bénéfique du carvedilol chez les patients en hémodialyse avec cardiopathie dilatée.³ Néanmoins, certains bêtabloquants sont plus dialysés que d'autres, et une étude publiée en 2015, rétrospective mais portant sur plus de 6500 patients hémodialysés en Ontario et traités par bêtabloquants, a mis en évidence une association d'une meilleure survie avec l'utilisation de bêtabloquants pas ou faiblement dialysables.⁴ Dans cette étude, les auteurs ont utilisé des scores de propensité pour diminuer au maximum les biais et deux groupes de 3294 patients avec bêtabloquants soit faiblement, soit fortement dialysables ont été analysés. A noter que les auteurs de l'étude ont effectué également et durant la même période le même type d'analyse chez des patients non dialysés qui recevaient également ces bêtabloquants en identifiant deux groupes de 13586 patients avec bêtabloquants soit faiblement, soit fortement dialysables. Les bêtabloquants analysés dans cette étude étaient l'aténolol et le métoprolol dans le groupe hautement dialysable et le bisoprolol principalement dans le groupe faiblement dialysable. A noter que le carvedilol, qui n'est pas dialysable, n'est pas prescrit dans cette catégorie de patients en Ontario pour des questions asséurologiques. Durant les 180 jours suivant l'initiation de la dialyse, les patients avec un bêtabloquant hautement dialysable avaient un risque relatif supérieur de 40% de décéder par rapport à l'autre groupe. Ce résultat n'était pas retrouvé dans la cohorte de patients non dialysés, où la mortalité était semblable quel que soit le type de bêtabloquant prescrit. La différence de mortalité serait due à une chute rapide de la concentration sanguine de certains bêtabloquants en dialyse qui induirait une prédisposition

^a Service de néphrologie, Département des spécialités médicales, HUG, 1211 Genève 14
sophie.deseigneux@hcuge.ch | patrick.saudan@hcuge.ch

aux arythmies.⁵ Il paraît donc actuellement légitime de maintenir nos patients en hémodialyse sous un traitement de bêta-bloquants pas ou peu dialysés tels que le carvedilol ou le bisoprolol.

Refroidir légèrement les patients par le bain de dialyse: bon pour leur cerveau?

Les patients en hémodialyse ont souvent besoin durant leur séance de dialyse d'une ultrafiltration (retrait du surplus d'eau plasmatique accumulé durant la période interdialytique), qui peut induire un stress circulatoire pouvant provoquer des atteintes d'organes, d'autant plus si des épisodes d'hypotension surviennent. Il est connu de longue date que la baisse de la température du dialysat à 36,5° permet d'améliorer la tolérance hémodynamique durant la séance de dialyse. Selon les résultats d'un essai clinique publié cette année, la température du dialysat à 36,5° permet également de protéger la matière blanche cérébrale chez ces patients.⁶ Les auteurs de cette étude ont randomisé 76 patients à être hémodialysés avec des bains de dialyse à 37° ou à 36,5° et ont utilisé des techniques complexes de résonance magnétique pour étudier l'intégrité structurelle de la matière blanche. Les imageries par résonances magnétiques cérébrales ont été effectuées au début de l'étude et à une année. La technique utilisée permet d'étudier la diffusion des molécules d'eau dans la matière cérébrale blanche. Plus cette diffusion est augmentée et plus elle est corrélée avec des anomalies ultrastructurelles dans la matière cérébrale blanche. A noter que cette technique a déjà été validée dans d'autres maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques, les troubles bipolaires et les vasculites cérébrales. Seulement 38 patients ont pu aller au bout de l'essai clinique, le taux de sortie de l'étude étant très important mais pour des raisons indépendantes du dessein de l'étude (décès, transplantations, imagerie peu interprétable). Les IRM étaient effectuées lors du jour suivant la dialyse. Des changements ont été observés à une année dans les IRM cérébrales dans le groupe dialysé à 37° (corrélés avec une altération des tests de cognition) et qui étaient absents dans le groupe dialysé à 36,5°. Cette température du dialysat entraîne, en plus d'une meilleure stabilité hémodynamique durant l'hémodialyse, également une préservation de la microstructure de la matière blanche cérébrale. Bien que cette étude souffre de la petite taille de l'échantillon étudié, la facilité à mettre en place cette intervention et la très bonne tolérance des patients à une température du dialysat à 36,5° doit nous pousser à appliquer cette mesure chez tous nos patients.

Fer: un peu mais pas trop?

Le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux repose principalement sur l'administration d'érythropoïétine et de fer. En raison de la survenue plus importante d'effets indésirables avec l'érythropoïétine, les doses administrées chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) ont diminué ces dernières années, ce qui a poussé à augmenter l'administration de fer parentéral chez les patients en dialyse. L'administration de fer parentéral pourrait occasionner un stress oxydatif plus important, entraînant une dysfonction endothéliale et immunologique. Plusieurs études observationnelles ont décelé une association entre un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire et d'infections avec l'administration de grosses

doses de fer parentéral. La dernière étude prospective observationnelle publiée cette année, et portant sur 32435 patients en hémodialyse entre 2002 et 2011, met en évidence une association claire entre une augmentation de la mortalité globale (principalement de type cardiovasculaire) et une dose de plus de 300 mg de fer parentéral/mois.⁷ Le risque relatif était augmenté de 13% tant pour la mortalité globale que pour le risque d'être hospitalisé en urgence. A noter que ce résultat se retrouvait chez les patients qui avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 100 g/l mais pas chez les patients plus anémiques. Un essai randomisé clinique de large ampleur est actuellement en cours à fin de déterminer la dose et la fréquence d'administration du fer parentéral chez les patients en hémodialyse.⁸

Et qu'en est-il chez les patients en insuffisance rénale chronique non dialysés?

Au vu de la facilité d'administration du fer parentéral et de son efficacité plus rapide pour compléter les stocks de fer, il est devenu relativement fréquent de l'administrer chez ces patients. Néanmoins, aucune comparaison jusqu'à récemment n'avait été effectuée avec l'administration de fer per os sur les critères de jugement clinique que sont l'efficacité mais surtout la sûreté d'emploi. Deux études récemment publiées donnent des résultats très contradictoires et incitent la communauté néphrologique à être également prudente quant à l'administration de fer parentéral chez les patients en pré-dialyse. La première étude (FIND-CKD) est un essai randomisé contrôlé d'une durée d'une année où les auteurs ont randomisé 626 patients à recevoir soit du fer parentéral sous la forme de carboxymaltose de fer en visant une ferritine élevée (400-600 µg/l), soit la même préparation mais en visant une ferritine plus basse (100-200 µg/l) soit, dans le troisième bras, une supplémentation quotidienne per os de 200 mg de sulfate de fer.⁹ Le critère de jugement clinique principal était composite et comportait le temps jusqu'à l'administration d'érythropoïétine, d'un autre type d'administration de fer ou d'une transfusion sanguine, ou la survenue de deux valeurs consécutives d'Hb inférieures à 100 g/l. Le critère de jugement clinique principal est arrivé chez 23,5% des patients dans le groupe avec fer parentéral et ferritine visée entre 400-600 µg/l, chez 32,2% des patients dans le groupe avec fer parentéral et ferritine visée entre 100-200 µg/l, et chez 31,8% des patients dans le groupe qui recevait le fer per os. Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été trouvée dans la toxicité et l'augmentation des risques cardiovasculaire et infectieux.

Le deuxième essai clinique randomisait les patients à recevoir du fer parentéral (sucrose de fer à raison de 200 mg toutes les deux semaines jusqu'à un maximum de 1 g), ou du sulfate de fer à raison de 975 mg/jour. Initialement, les auteurs voulaient recruter 100 patients/bras avec un suivi minimal de deux ans mais l'étude a été arrêtée après l'inclusion de 136 patients en raison de l'augmentation des événements cardiovasculaires et des hospitalisations en urgence dans le bras parentéral. A noter que si la fréquence de ces événements était augmentée avec l'administration de fer par voie intraveineuse, le nombre de participants avec événements n'était pas différent entre les deux groupes. La discordance des résultats quant à la sécurité d'emploi du fer parentéral entre les deux études est explicable par un dessein différent, la longueur du suivi et des populations patients différentes dans la sévérité de leur IRC. Néan-

moins, comme souligné dans l'éditorial accompagnant la dernière étude, il faudra attendre les résultats d'essais cliniques randomisés de plus grande ampleur pour déterminer si un effet délétère du fer est lié à la voie d'administration et à la dose employée.⁸ Dans l'attente de ces résultats, il semble prudent de restreindre l'usage du fer parentéral chez les patients en pré-dialyse à ceux qui ne présentent pas de risques cardiovasculaires ou infectieux trop importants.

GLOMÉRULONÉPHRITES

Enfin une percée thérapeutique dans le traitement des amyloïdoses?

Dans le domaine des glomérulonéphrites, pas de grande nouveauté physiopathologique ou thérapeutique cette année. On notera néanmoins une étude pilote testant un anticorps monoclonal anti-SAP (serum amyloid P component) chez des patients souffrant d'amyloïdose de différents types. Cet essai montre que ce traitement administré pendant six semaines pourrait mener à une diminution des dépôts de cette protéine au niveau hépatique chez certains patients.¹⁰ Les auteurs ont utilisé des techniques d'estimation non invasives des dépôts d'amyloïdose au niveau du foie. Bien que très préliminaire, cette observation va entraîner d'autres études cliniques de plus large ampleur: à l'heure actuelle, si nous pouvons parfois traiter la maladie causale génératrice d'amyloïdose, l'impact sur les dépôts déjà fixés au niveau rénal est très limité.

ÉLECTROLYTES

Contrôler l'hyperkaliémie, compléter en magnésium? Attention au phosphate et à l'hyponatrémie

Sur le plan des électrolytes, plusieurs nouveautés avec notamment l'arrivée d'un nouvel échangeur d'ions pour le traitement de l'hyperkaliémie. Celle-ci est habituellement traitée dans un premier temps par restriction alimentaire et administration per os d'une résine échangeuse d'ions à base de polystyrène de sodium (kayexalate, resonium) échangeant un ion potassium pour un ion sodium au niveau digestif. Cette résine est efficace mais son utilisation peut être grevée d'effets secondaires digestifs sévères. Dans cet essai multicentrique, 753 patients avec hyperkaliémie modérée ont été traités par placebo versus cyclosilicate de zirconium sodé (ZS-9), un cristal échangeant également un potassium pour un sodium ou un autre proton au niveau digestif, pour une durée allant jusqu'à quatorze jours.¹¹ Le ZS-9 s'avère efficace pour réduire la kaliémie dans cette étude. Ce médicament est très bien toléré avec l'absence d'effets secondaires digestifs. Ce médicament pourrait également être utile dans les hyperkaliémies sévères.¹² Ce nouveau médicament semble donc être aussi efficace et mieux toléré que le polystyrène de sodium dans le traitement de l'hyperkaliémie. Un doute existe encore sur les interactions de celui-ci avec l'absorption des médicaments.

Le magnésium, un électrolyte relativement peu étudié jusqu'ici, est de plus en plus mis en lumière. L'association de l'hypomagnésémie avec des complications cardiovasculaires (le magnésium est un inhibiteur des calcifications vasculaires) et avec une progression plus rapide de l'insuffisance rénale lors de diabète et de néphropathies chroniques a été bien étudiée

récemment.¹³⁻¹⁵ Une grande étude observationnelle publiée cette année a démontré que le taux sérique de magnésium est prédictif de la progression et du risque d'insuffisance rénale terminale à vingt ans chez des patients avec fonction rénale initialement conservée.¹⁶ Des études interventionnelles avec substitution en magnésium chez les patients en IRC ou dans la population générale sont espérées dans un futur proche au vu de la simplicité de ce traitement.

Sur le plan du phosphate, plusieurs études ont mis en évidence une association entre la présence de protéinurie et une altération de l'excrétion du phosphate.¹⁷⁻¹⁹ Ces études ont l'intérêt de faire un lien entre l'albuminurie et la maladie vasculaire par le biais de l'accumulation du phosphate, qui est un ion toxique au point de vue vasculaire en induisant une calcification des parois vasculaires. A noter encore que l'albuminurie et la fonction rénale estimée (eGFR) ont également été mises en évidence comme des facteurs indépendants prédictifs de mortalité et d'événements vasculaires à cinq ans dans une méta-analyse de plus de 600 000 individus sans maladie cardiovasculaire à l'inclusion.²⁰ L'albuminurie était la mesure la plus prédictive dans cette analyse. Ceci reconferme l'importance de ces deux mesures dans la prédiction du risque vasculaire chez les patients en plus des facteurs de risque classiques.

L'hyponatrémie modérée est également de plus en plus systématiquement associée à un risque d'ostéoporose et de fracture. Deux mécanismes sont en cause: une déminéralisation osseuse induite soit par l'hyponatrémie directement, soit par la vasopressine (souvent élevée lors d'hyponatrémie),²¹ et une tendance aux chutes plus importantes avec des troubles de l'équilibre même modérés.²² Une grande étude confirme cette année le lien entre hyponatrémie et ostéoporose dans un registre de 2,9 millions de patients américains.²³ Cette étude conforte les résultats d'études précédentes de plus petite taille et suggère que les hyponatrémies même modestes s'associent à un risque fracturaire augmenté.²⁴ Bien qu'un lien entre la correction de l'hyponatrémie modérée et une diminution du risque fracturaire ne soit pas encore établi, les hyponatrémies même modérées ne doivent cependant pas être banalisées, et leurs causes recherchées et traitées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les bêtabloquants non dialysables semblent prévenir plus efficacement la mortalité en hémodialyse
- Un magnésium sérique bas et une excrétion insuffisante du phosphate sont associés avec une progression plus rapide de la maladie rénale chronique
- L'hyponatrémie même modérée aggrave l'ostéoporose et les risques de chute

- 1 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.
- 2 Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.
- 3 Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438-44.
- 4 Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. Beta-blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:987-96.
- 5 Shroff GR, Herzog CA. Beta-Blockers in dialysis patients : A nephrocardiology perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:774-6.
- 6 Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:957-65.
- 7 * Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the dialysis outcomes and practice patterns study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* 2015;87:162-8.
- 8 Druke TB, Massy ZA. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic kidney disease? *Kidney Int* 2015;88:673-5.
- 9 Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075-84.
- 10 Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015;373:1106-14.
- 11 * Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222-31.
- 12 Kosiborod M, Peacock WF, Packham DK. Sodium zirconium cyclosilicate for urgent therapy of severe hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:1577-8.
- 13 Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:366-73.
- 14 Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med* 2013;126:825-31.
- 15 Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:160-73.
- 16 Tin A, Grams ME, Maruthur NM, et al. Results from the atherosclerosis risk in communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:820-7.
- 17 de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1608-18.
- 18 Karalliedde J, Maltese G, Hill B, Viberti G, Gnudi L. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1899-905.
- 19 Hage V, Pelletier S, Dubourg L, et al. In chronic kidney disease, serum alpha-Klotho is related to serum bicarbonate and proteinuria. *J Ren Nutr* 2014;24:390-4.
- 20 Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes : A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514-25.
- 21 Tamma R, Sun L, Cuscito C, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:18644-9.
- 22 Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71:e1-8.
- 23 * Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, et al. Hyponatremia is associated with increased osteoporosis and bone fractures in a large US health system population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3021-31.
- 24 Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-8.

* à lire

** à lire absolument