

Néphropathie sicklanémique de l'adulte

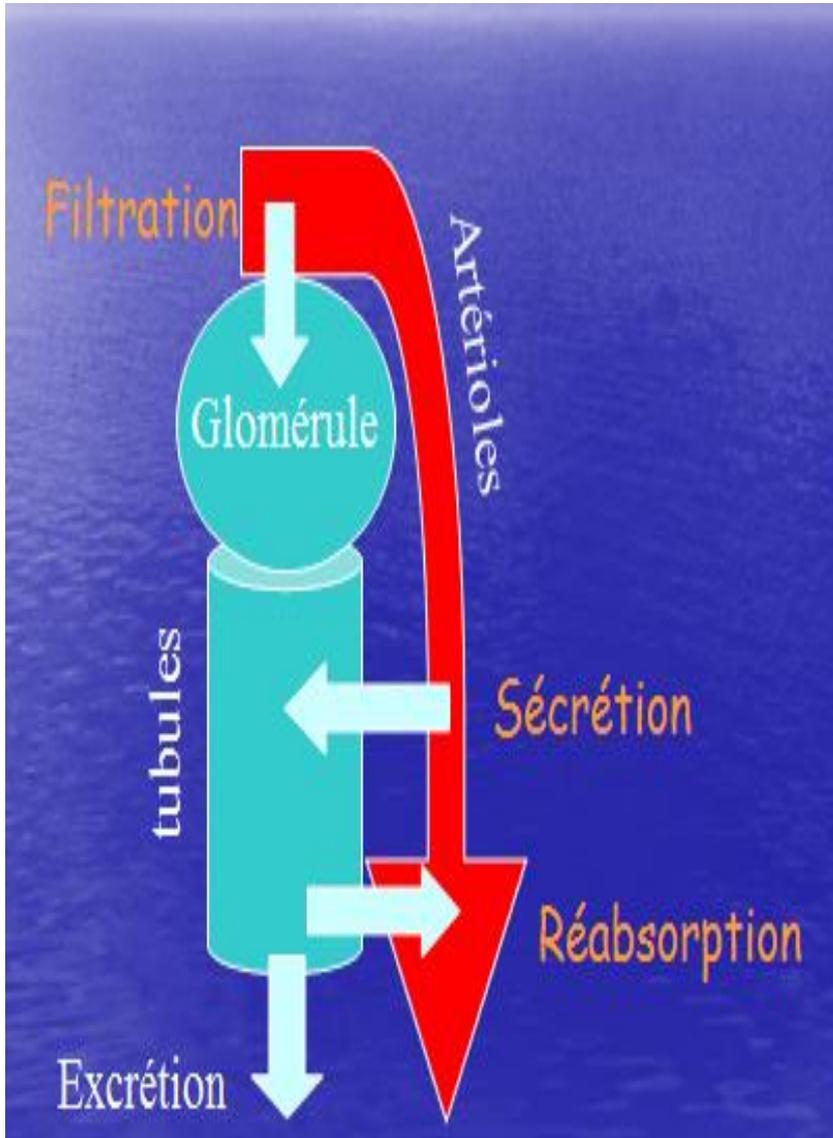
Par Prof Dr Makulo Rissassi
Néphrologue

Plan

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

Conclusion

1/1. Principales fonctions du rein



Epuration des déchets azotés

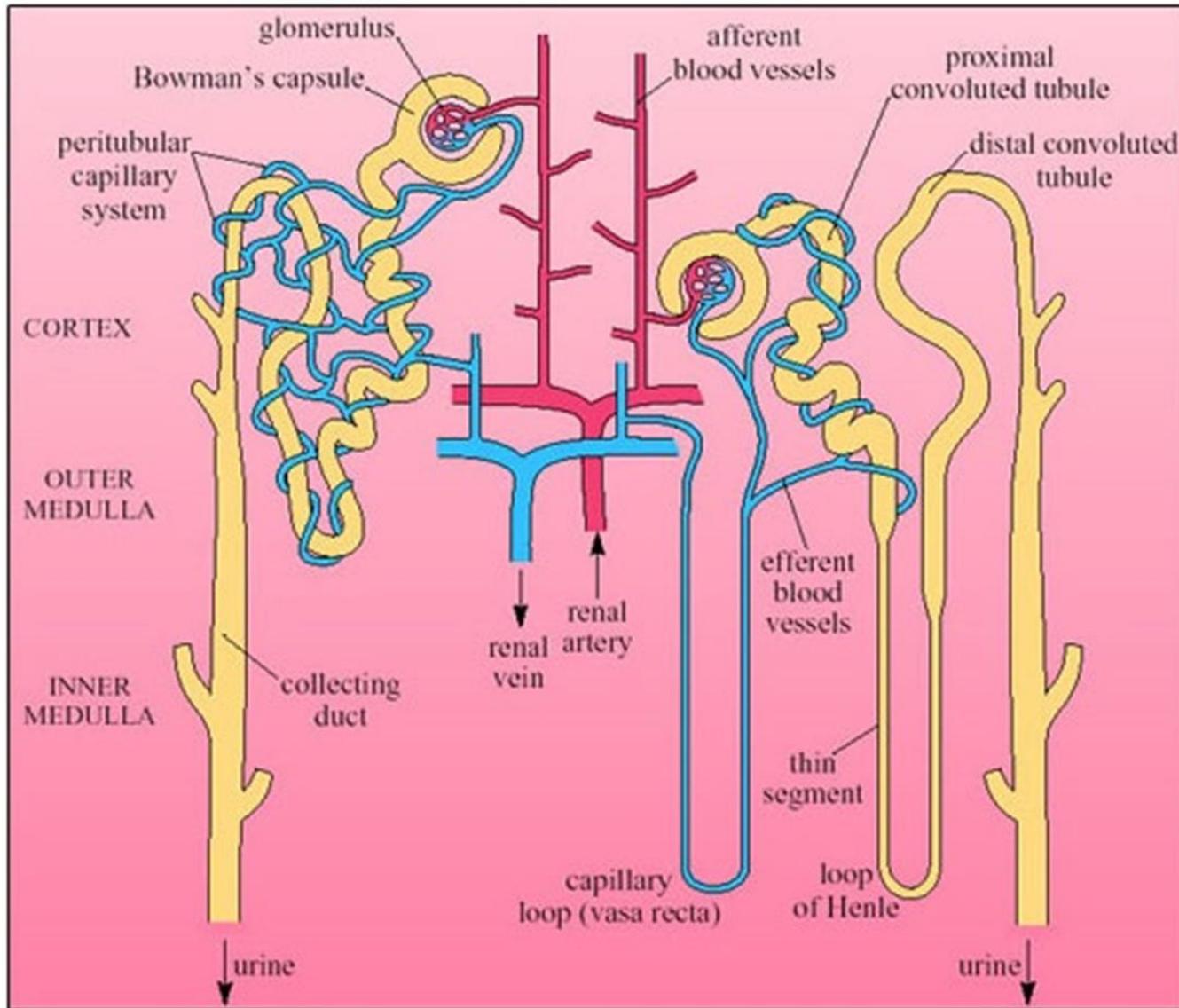
Equilibre hydrique et électrolytique

Equilibre acido-basique

Métabolisme phosphocalcique

Fonctions endocriniennes (érythropoïétine, vitamine D, etc)

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



1/3. TCP, gros travail de réabsorption

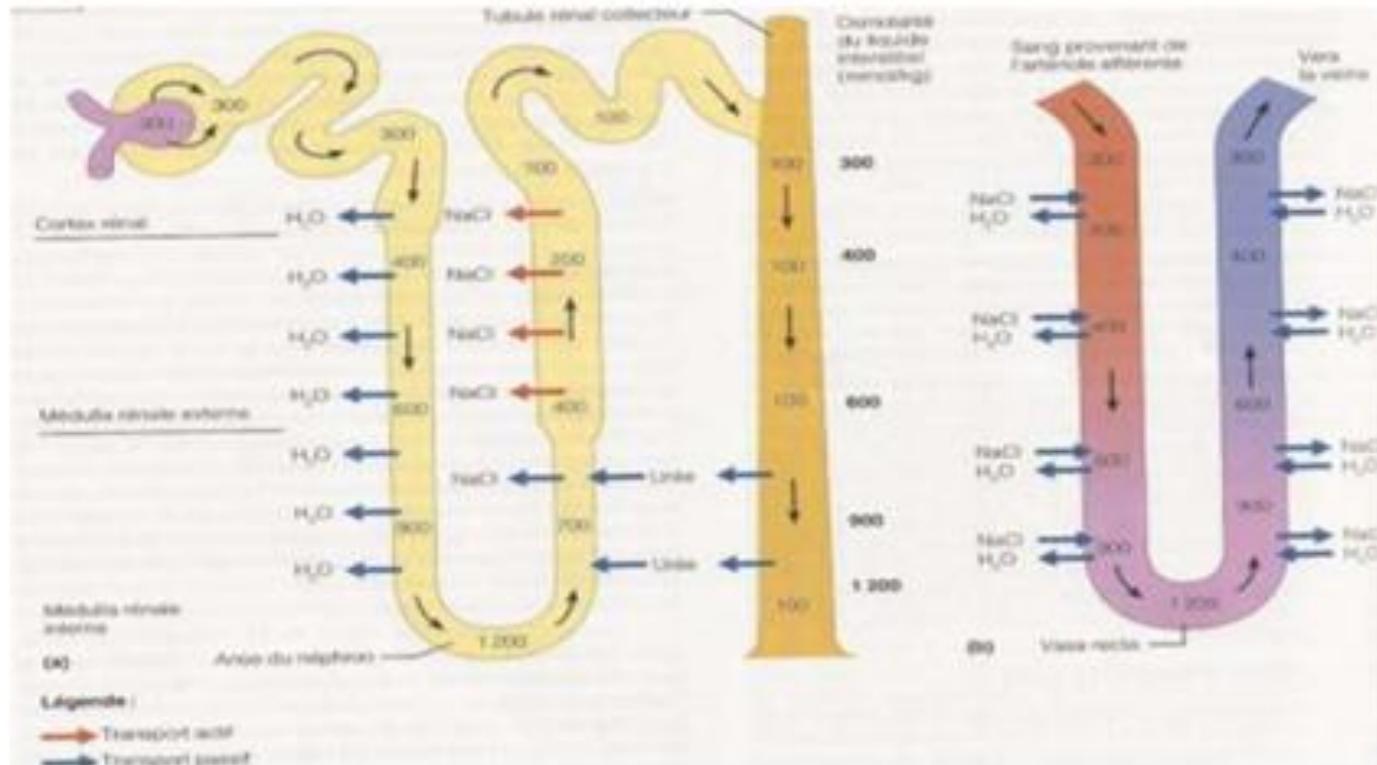
- 100% du bicarbonate, du glucose, des acides aminés, des protéines de bas poids moléculaire (BPM) et des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées
- 90% de l'acide urique
- 85% des phosphates
- 65% de l'eau, du sodium et du calcium
- 10% du magnésium

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



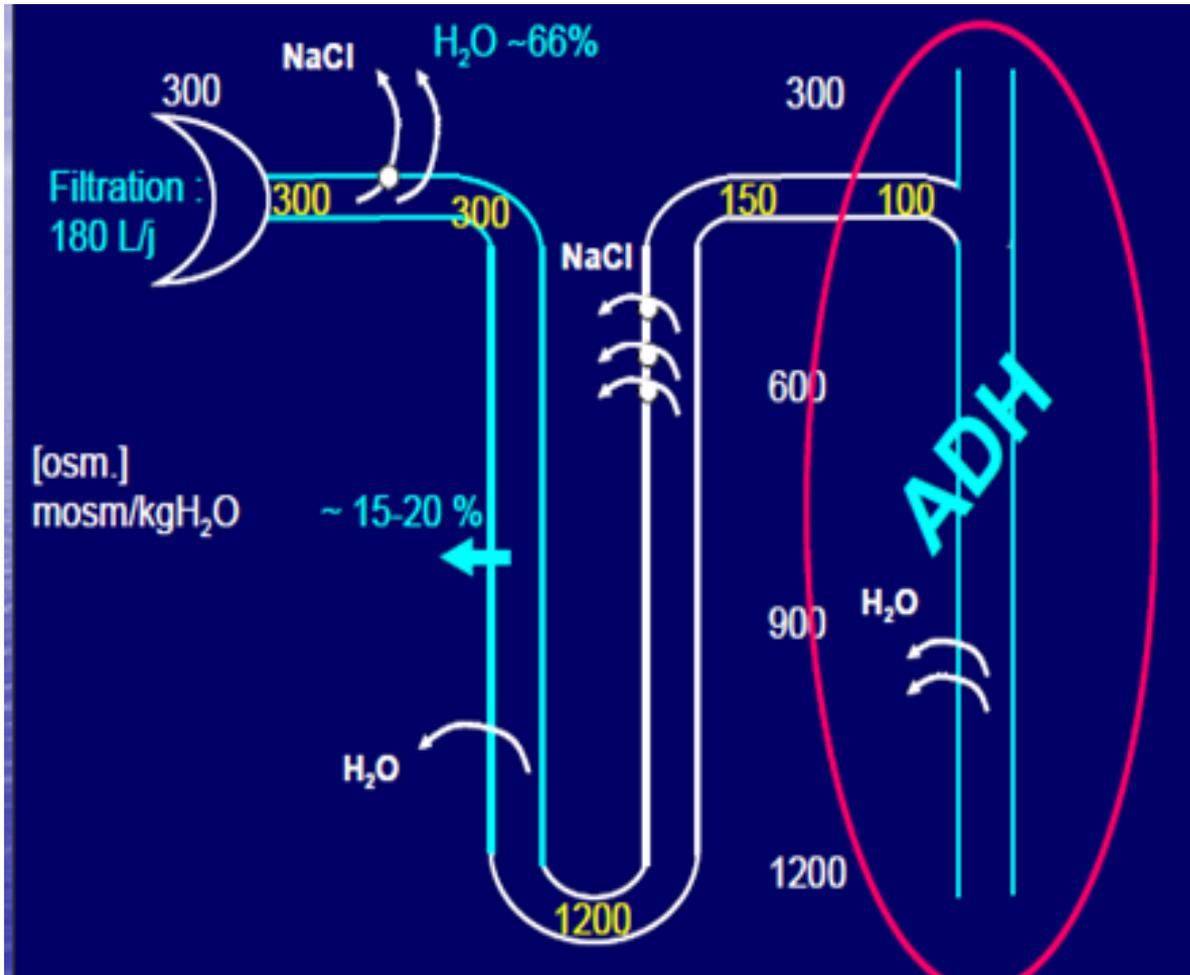
1.6.Importance du mécanisme de contre-courant

- Osmolarité urinaire varie entre 100 mosmol/L (urines diluées) et 1000 mosmol/L (urines concentrées)
- ceci donne une grande liberté en terme d'hydratation sans que cela n'ait de 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).

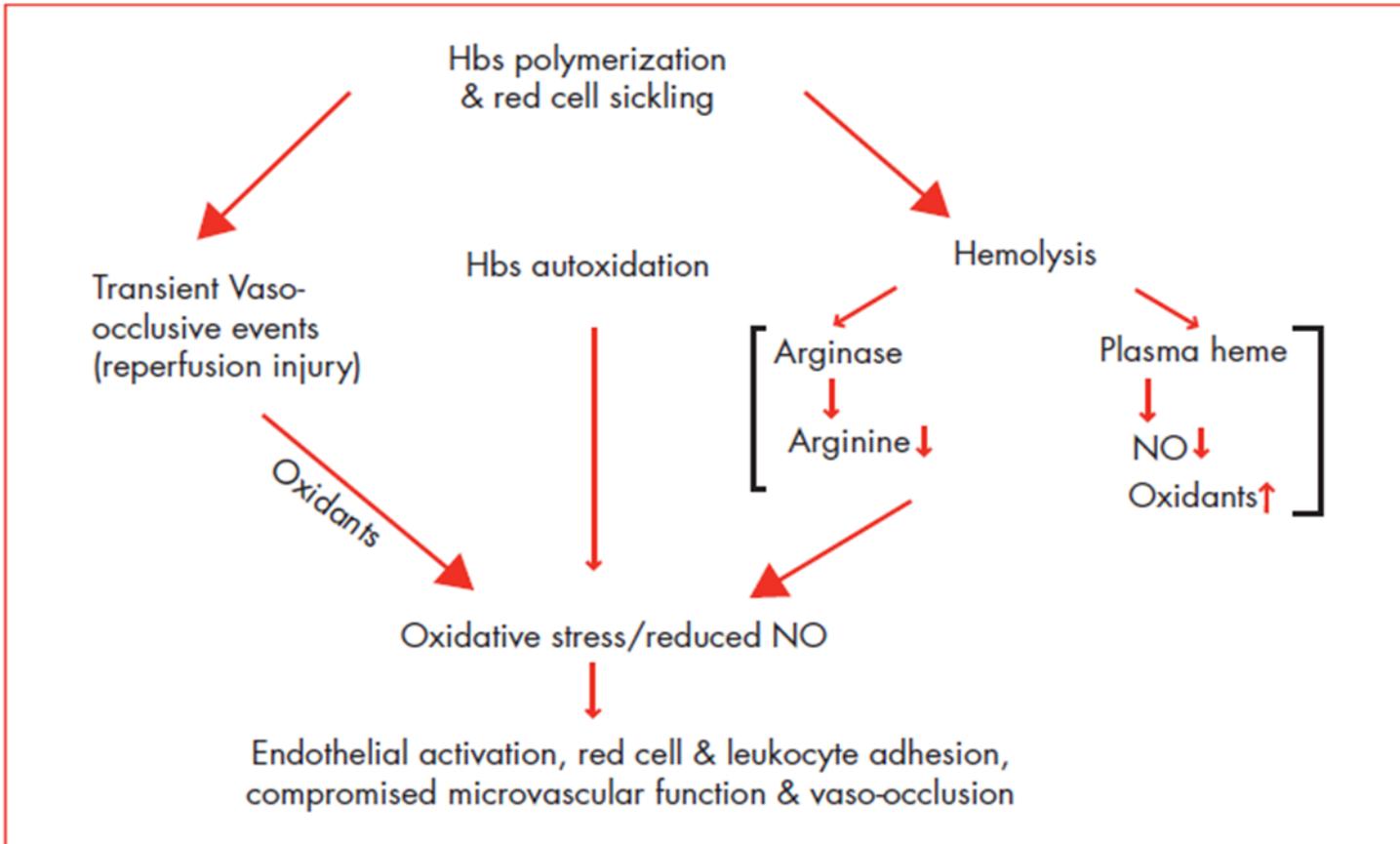
1.7. Modulation de l'osmolarité urinaire

- 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 médullaire rénale (vers la papille)

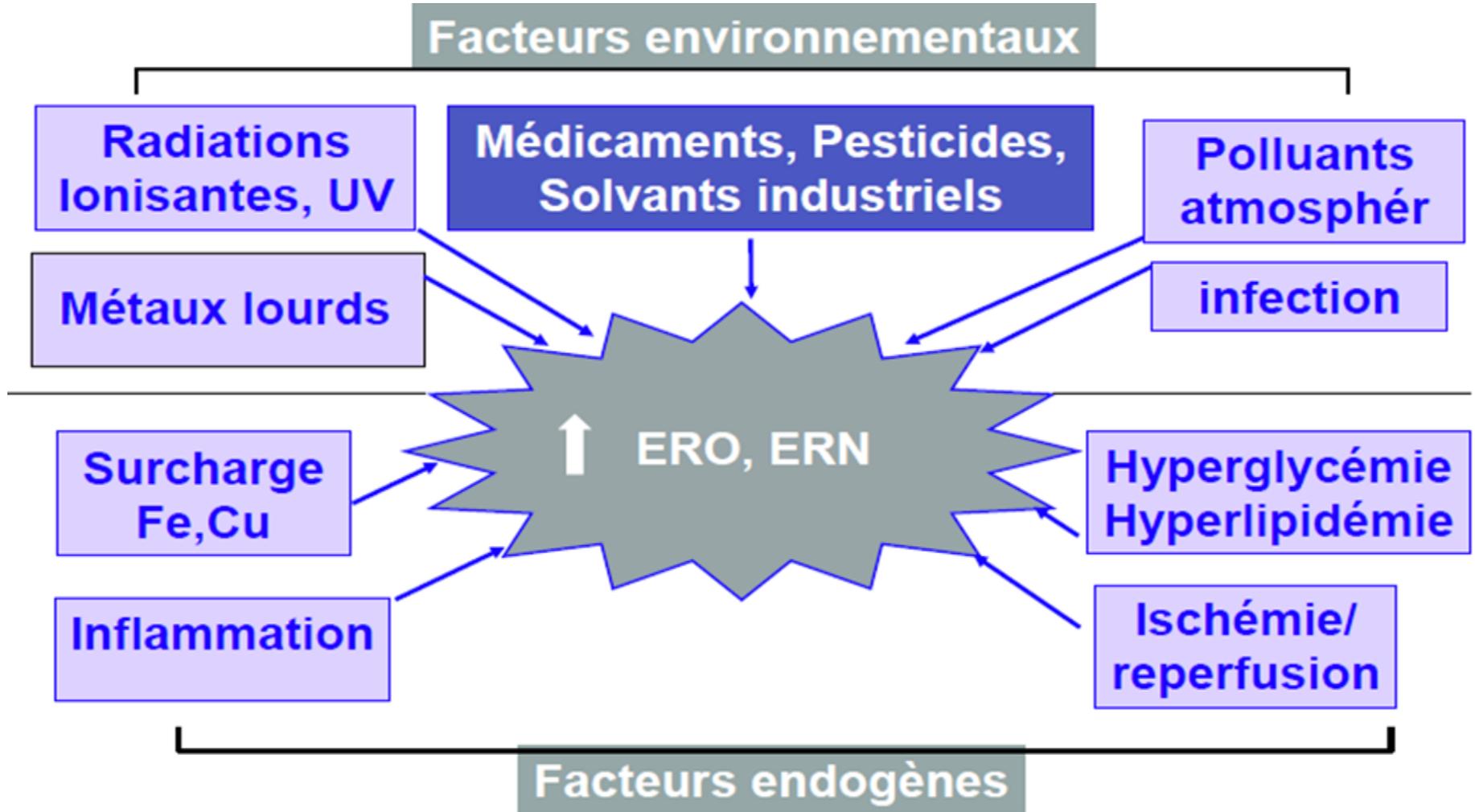
1.8. Rôle de l'ADH dans la concentration des urines



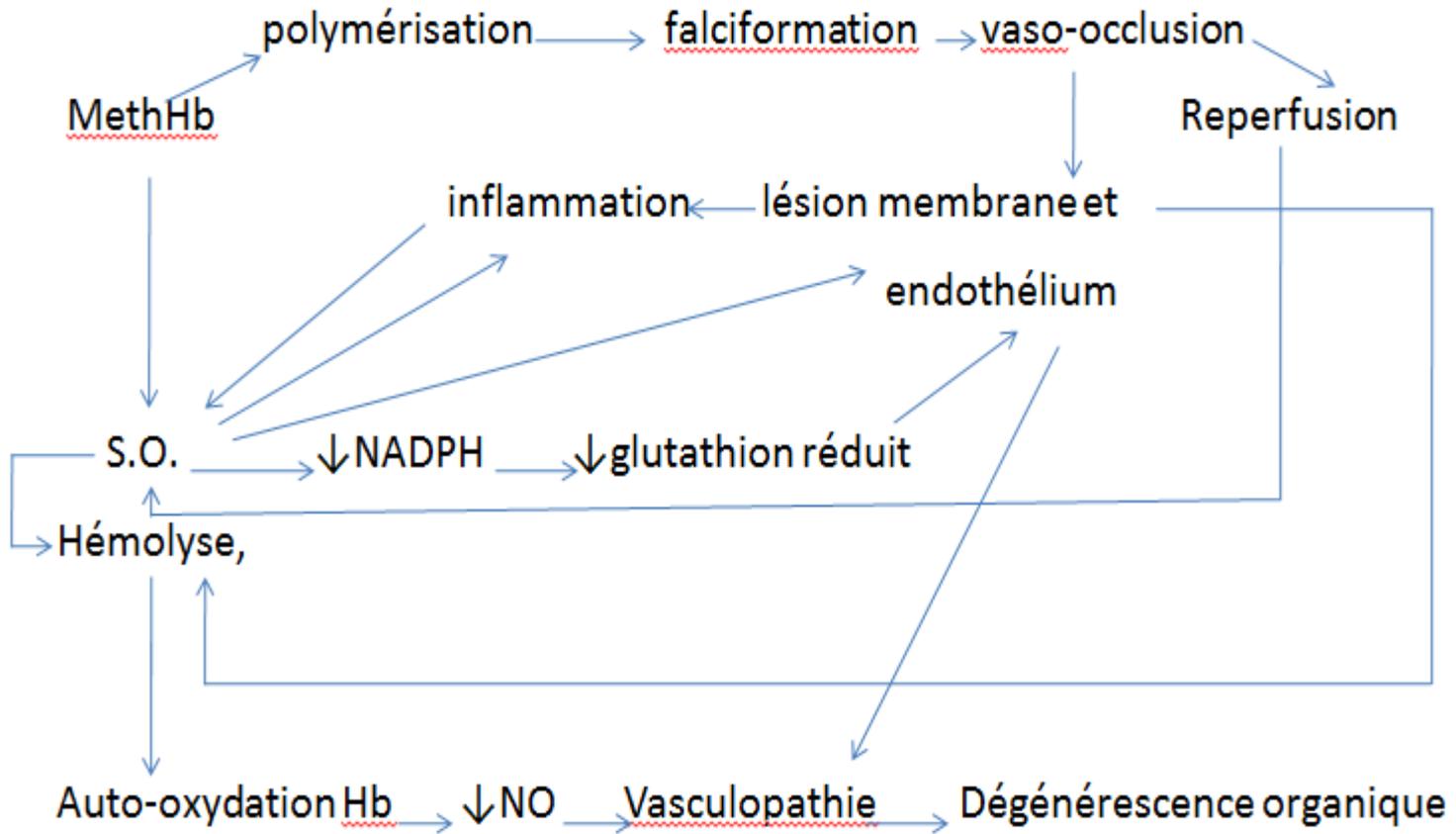
2/1. Conséquences de la Falciformation et de l'hémolyse chronique



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



2/3. Pathogénie du stress oxydatif dans la drépanocytose



2/4. Réaction de Fenton

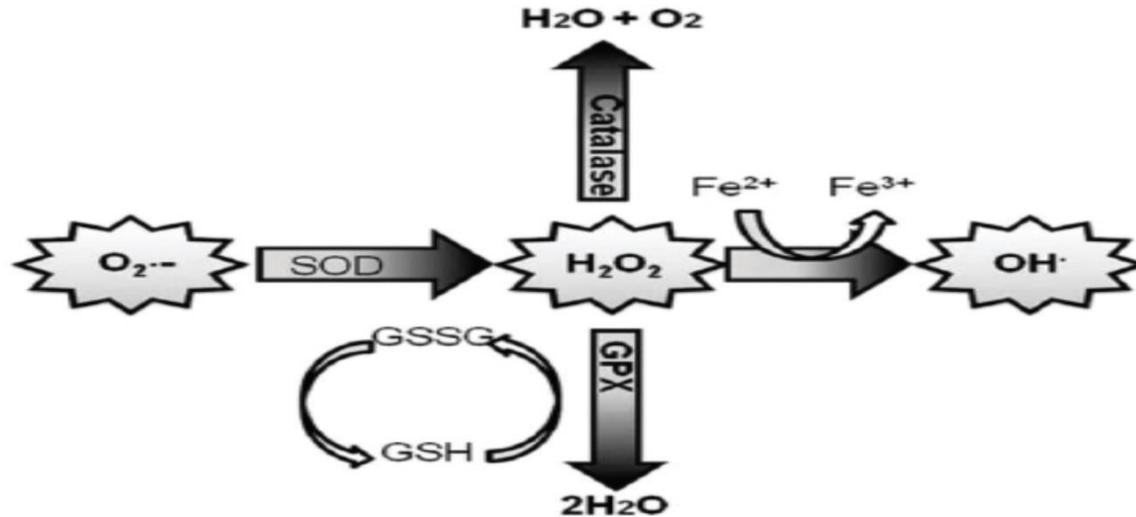


Le peroxyde d'hydrogène oxyde le fer ferreux (Fe^{2+})

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est décomposé en espèces radicalaires HO^- , $\text{HO}\cdot$

Le radical hydroxyle $\text{HO}\cdot$ est le deuxième oxydant le plus puissant présent dans la nature après le fluor.

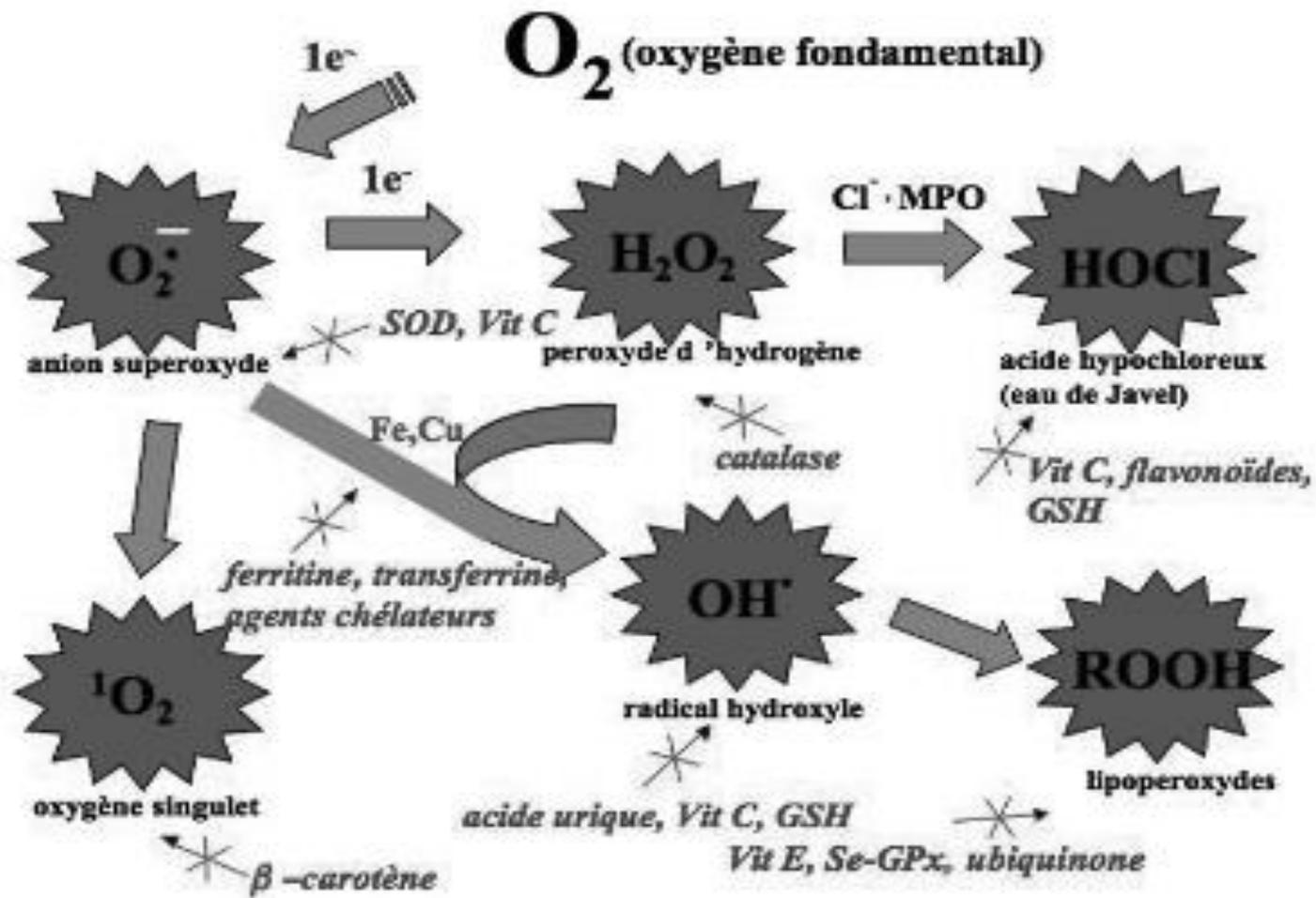
2/5. Mécanismes du stress oxydatif



MYH9 and APOL1 are both associated with sickle cell disease nephropathy

Allison E. Ashley-Koch, PhD¹, Emmanuel C. Okocha, MBBS^{1,2}, Melanie E. Garrett, MS¹, Karen Soldano, BS¹, Laura M. De Castro, MD³, Jude C. Jonassaint, RN³, Eugene P. Orringer, MD⁴, James R. Eckman, MD⁵, and Marilyn J. Telen, MD³

2/6. Différentes EOA et antioxydants régulateurs de leur production



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

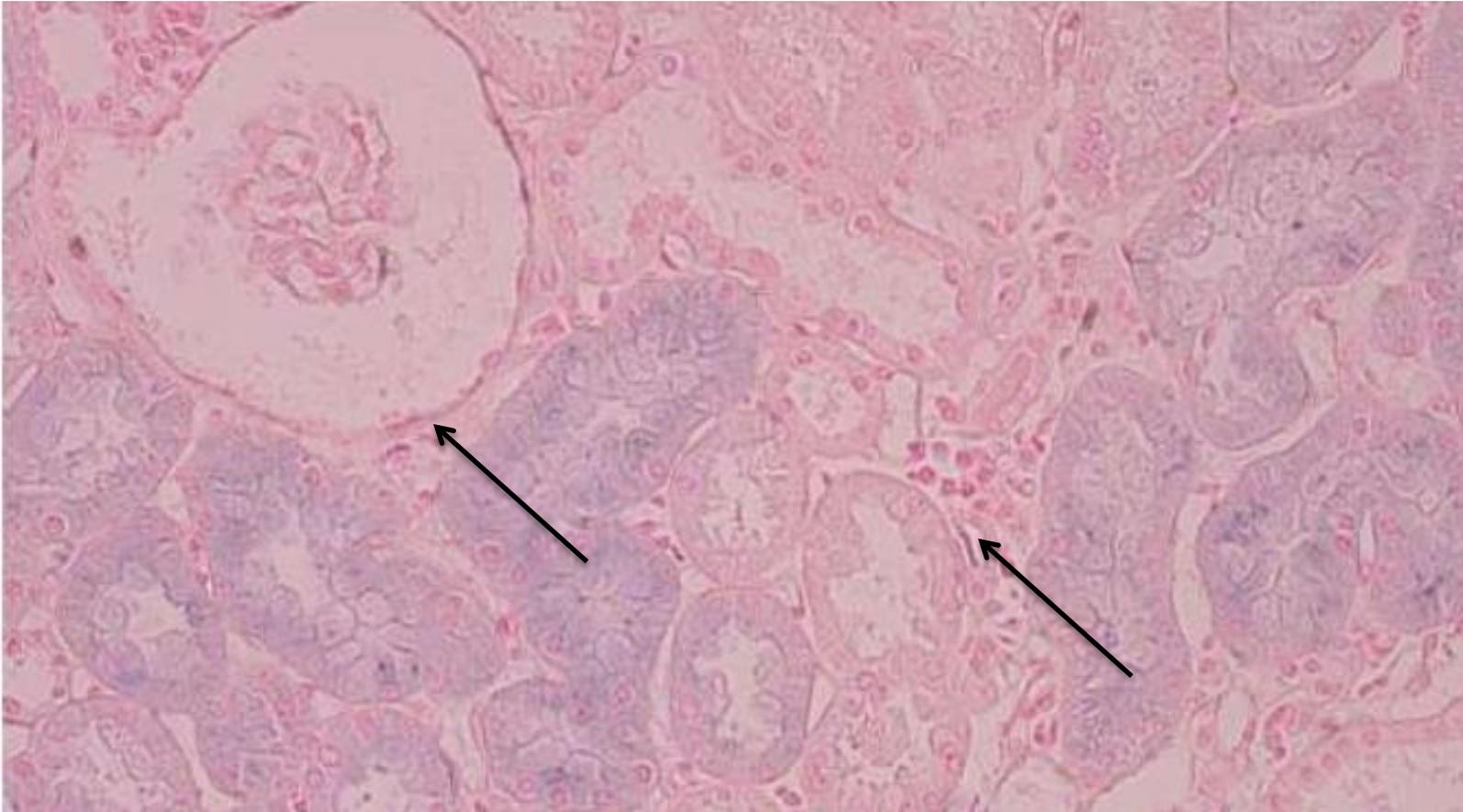
- Contrairement à la plupart de maladies rénales chroniques, la PA reste souvent basse

Marqueurs plus précoces? Nephtrin, KIM-1, VGFs, SRAA

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

- crises vaso-occlusives répétées → troubles de la microcirculation

Van Eps, 1970: angiographie montrant une disparition des vasa recta dans la médulla rénale

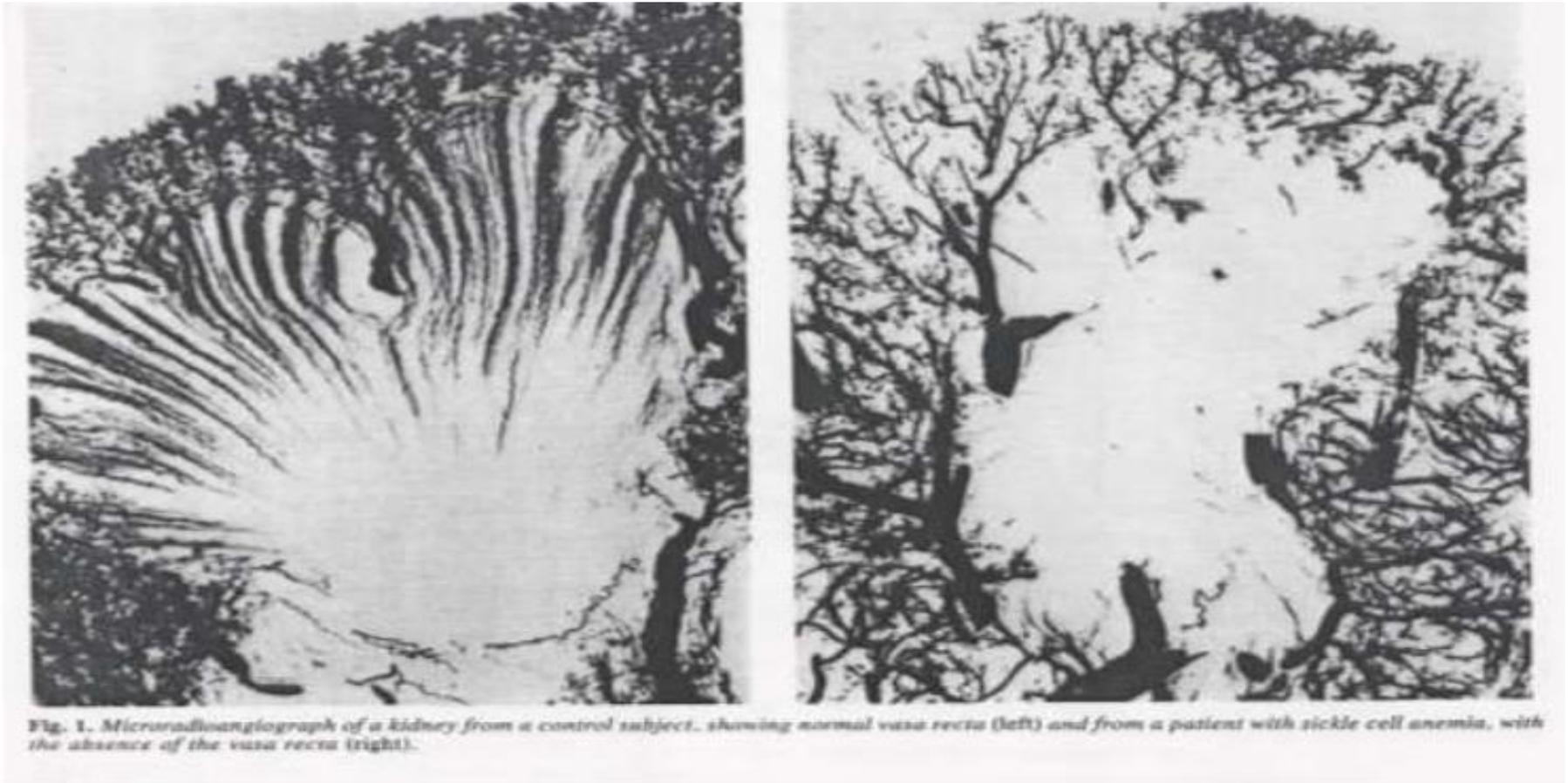
cfr hypoxémie, hyperosmolarité et déshydratation de la médulla profonde par rapport au cortex rénal

- 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
- Néphrocalcinoze
- Autres étiologies d'insuffisance rénale aiguë ou chronique : nécrose tubulaire aiguë sur choc septique, néphropathie aux AINS, néphroangiosclérose

3.8. Fonctions tubulaires proximales

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)

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

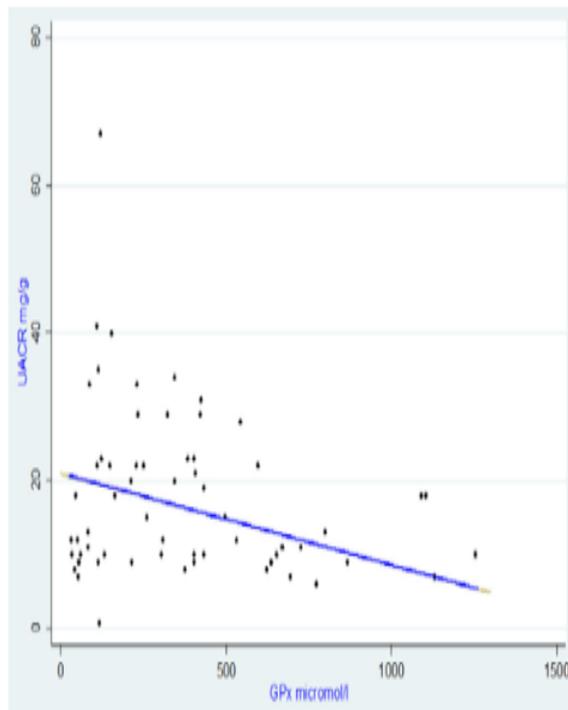


Fig. 1 UACR as a function of GPx

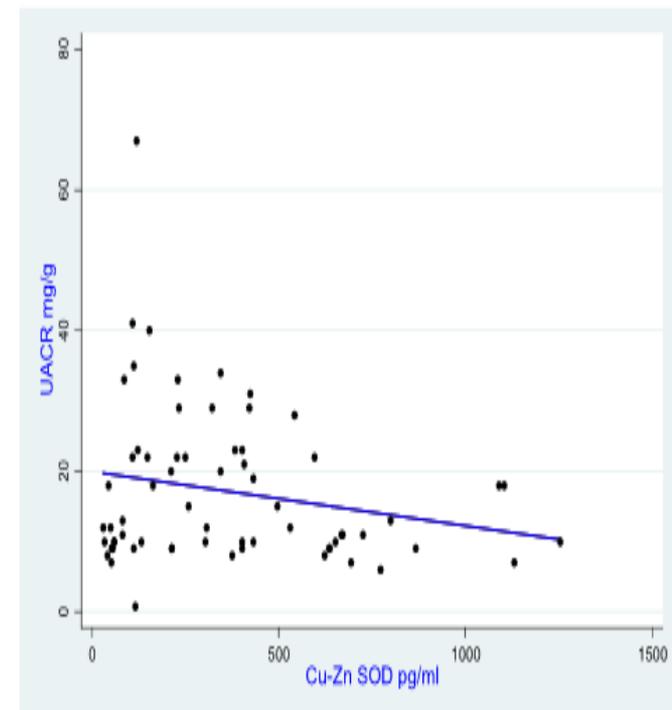


Fig. 2 UACR as a function of Cu-Zn SOD

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.

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,¹² Prasad Devarajan,^{2,13} and Punam Malik^{1,2,14}

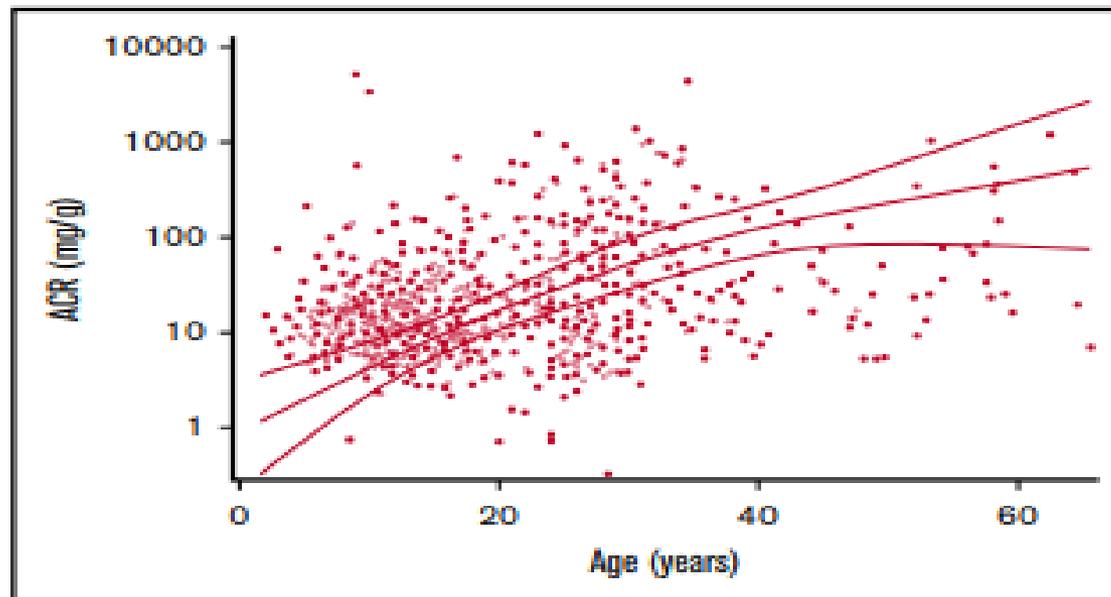


Figure 1. Longitudinal association of ACR with age. ACR progression with age including all participants in the study. Center line is a fitted regression line, with 95% confidence interval [CI] upper and lower bound lines. Each filled circle represents a single time point. Darker-appearing circles are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

3/11. Estimation du DFG, Formule CKD-EPI

Female

$$\text{[If Serum Creat} \leq 0.7 \text{mg/dl]} : \text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$$

$$\text{[If Serum Creat} > 0.7 \text{mg/dl]} : \text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$$

Male

$$\text{[If Serum Creat} \leq 0.9 \text{mg/dl]} : \text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$$

$$\text{[If Serum Creat} > 0.9 \text{mg/dl]} : \text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$$

JSCCS_GFR(Jamaica Sickle Cell Cohort Study GFR Equation)

$$= 192,914.04 \times (\text{Serum Creat in mg/dl})^{-0.425} \times (\text{height})^{-1.533}$$

$\times 1.14$ (if subject is female)

4/1. Aspects thérapeutiques

Problème	Action
Prévention	Transfusions chroniques? Quid surcharge en fer HU?
Hyperfiltration glomérulaire	
Microalbuminurie / Protéinurie	IEC, ARB
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

4/1. Aspects thérapeutiques

Problème	Action
Déshydratation	correction
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