



**HAL**  
open science

## **Toxines urémiques de moyen poids moléculaire : un véritable regain d'intérêt**

Yannick Nlandu, Michael Padden, Alexandre Seidowsky, Sarah Hamaz, Éve Vilaine, Lynda Cheddani, Marie Essig, Ziad A. Massy

### ► To cite this version:

Yannick Nlandu, Michael Padden, Alexandre Seidowsky, Sarah Hamaz, Éve Vilaine, et al.. Toxines urémiques de moyen poids moléculaire : un véritable regain d'intérêt. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2019, 15, pp.82 - 90. 10.1016/j.nephro.2018.09.003 . hal-03486337

**HAL Id: hal-03486337**

**<https://hal.science/hal-03486337v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Toxines urémiques de moyen poids moléculaire : un véritable regain d'intérêt Middle-molecule uremic toxins: A renewed interest**

**Yannick Nlandu<sup>a,\*,\*\*</sup>, Michaël Padden<sup>a,\*\*</sup>, Alexandre Seidowsky<sup>a,b</sup>, Sarah Hamaz<sup>a</sup>, Éve Vilaine<sup>a</sup>, Lynda Cheddani<sup>a</sup>, Marie Essig<sup>a,c</sup>, Ziad A. Massy<sup>a,d</sup>**

<sup>a</sup> Service de néphrologie-hémodialyse, hôpital Ambroise Paré, APHP, 9 avenue du Général de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt, France

<sup>b</sup> Service de néphrologie-hémodialyse, hôpital Américain de Paris, 63 boulevard Victor Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

<sup>c</sup> Université de Limoges, Inserm UMR 1248, 2 rue du Docteur Raymond Marcland, 87025 Limoges cedex, France

<sup>d</sup> Inserm U1018 Equipe 5 CESP, UVSQ, Paris Saclay, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

\* Les auteurs ont contribué de façon égale à la rédaction de cet article.

**\*\* Auteur correspondant**

yannicknlandu@yahoo.fr

## **Introduction**

Au cours de la maladie rénale chronique (MRC), la mortalité globale et cardiovasculaire s'accroît proportionnellement à la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG), avec un risque de mortalité 10 à 100 fois plus élevé chez les patients hémodialysés par rapport à une population contrôle appariée [1]. Cette augmentation de la mortalité n'est pas totalement expliquée par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire « classiques », et est très probablement d'origine plurifactorielle. Plusieurs biomarqueurs, dits « non traditionnels » car relativement propres à la MRC, ont d'ailleurs été associés à la mortalité globale et cardiovasculaire des patients au stade de MRC terminale [2]. Il est maintenant reconnu que l'accumulation des toxines urémiques joue un rôle important dans cette surmortalité, avec des mécanismes de toxicité de mieux en mieux élucidés [3]. Une molécule est en général considérée comme une toxine urémique si elle remplit deux conditions, l'une liée au mécanisme causant son accumulation dans la MRC, l'autre liée à sa contribution aux manifestations de la MRC [4]. Il s'agit donc d'une molécule à excrétion rénale, qui s'accumule donc au cours de la MRC, et qui interagit négativement avec les systèmes biologiques. Si la molécule n'est pas reconnue comme ayant des conséquences négatives sur les fonctions de l'organisme, elle est considérée comme une simple molécule de rétention urémique.

Cette revue a pour but de faire un état des lieux sur les toxines urémiques de moyen poids moléculaire, leur contribution à l'inflammation systémique et à la morbi-mortalité associée à la MRC, ainsi que les interventions thérapeutiques potentiellement intéressantes dans ce contexte. Afin de réaliser cette revue, une sélection des articles référencés au sein de la base de données *PubMed* (travaux originaux, revues de la littérature ou méta-analyses) a été réalisée à partir des mots clés suivants : *toxines urémiques/moyennes molécules, inflammation et maladie rénale chronique*.

## **Maladie rénale chronique, toxines de poids moléculaire moyen et inflammation**

Certaines moyennes molécules (chaînes légères d'immunoglobulines, beta-2 microglobuline, FGF-23, ainsi que des marqueurs de l'inflammation, tels que les cytokines, la pentraxine-3..., ne sont pas épurés de façon satisfaisante par la dialyse, quelle qu'en soit la technique, et s'accumulent ainsi chez le patient dialysé.

Au regard de leur poids moléculaire (~5-20 kDa), les cytokines inflammatoires sont filtrées par le glomérule, puis réabsorbées et dégradées par les cellules tubulaires proximales. Leur concentration est élevée au cours de la MRC suite à une augmentation directe de leur production, ainsi qu'à une accumulation du fait de la diminution de leur dégradation tubulaire. Plusieurs cytokines sont citées parmi les 130 toxines urémiques et molécules de rétention urémique par le groupe de travail européen sur les toxines urémiques (EUTOX), la source actuellement la plus exhaustive sur le sujet [4]. Quatre d'entre elles sont des cytokines inflammatoires (IL-1B, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ), les autres sont des chémokines (IL-8), et des cytokines de sécrétion majoritairement adipocytaires (adiponectine, résistine, leptine).

Dans les études observationnelles, les concentrations circulantes de diverses cytokines sont associées à des événements cliniques défavorables chez les patients MRC, incluant la mortalité globale et cardiovasculaire, la progression de la MRC, la dénutrition et la dépense énergétique de repos, la résistance à l'insuline, l'anémie et la résistance à l'érythropoïétine [5-7].

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'inflammation chronique est fréquente. Elle est multifactorielle, apparaît bien avant le stade terminal de la MRC et est maximale chez les patients hémodialysés [8,9]. Ainsi, 30 à 50 % des patients en pré-dialyse, en dialyse péritonéale ou en hémodialyse ont des stigmates biologiques d'activation de réponses inflammatoires [10,11]. Cette inflammation peut être liée soit à l'accumulation des toxines urémiques (p-cresol sulfate et indoxyl sulfate) associée à la baisse du DFG, soit à la

dialyse (bio-incompatibilité du circuit extracorporel [membranes de dialyse, lignes de dialyse], contamination du dialysat, infection et/ou thrombose des accès vasculaires...) qui peuvent induire une activation du système du complément et même augmenter le niveau de transcription de plusieurs cytokines pro-inflammatoires [12]. Les facteurs non directement liés à la dialyse incluent la baisse de la clairance des cytokines et l'augmentation de leur production, la néphropathie causale, le stress oxydatif et la carbamylation des protéines, les facteurs génétiques et épigénétiques, l'état buccodentaire, la carence en Vitamine D et l'acidose métabolique, ainsi que les comorbidités des patients (athérosclérose, obésité et résistance à l'insuline [7,13-19]. Un rôle catalyseur de cette inflammation de bas grade est impliqué dans le sur-risque cardiovasculaire associé à la MRC [13]. En effet, de nombreuses données suggèrent que l'inflammation chronique associée à la MRC promeut l'induction de lésions cardiovasculaires, avec certaines spécificités propres à l'état urémique, en comparaison à d'autres situations d'inflammation chronique (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, maladies de systèmes ou néoplasies...) [13]. À l'échelle cellulaire, les cytokines inflammatoires ont été impliquées dans la dysfonction endothéliale, la prolifération et la modification du phénotype des cellules musculaires lisses, l'apoptose et le remodelage des cardiomyocytes, les calcifications vasculaires, la déstabilisation de plaques athéromateuses et le catabolisme protéique [20-23].

Le rôle de la dysbiose intestinale a été plus récemment soulevé [24]. Le concept de dysbiose intestinale regroupe les situations où l'homéostasie du microbiote et du système immunitaire associée à la muqueuse digestive (flore intestinale symbiotique, intégrité de la muqueuse intestinale, production de mucus et de défensives, sécrétion d'IgA...) est compromise, incluant la MRC [24,25]. Il a été récemment suggéré que dans la MRC, certaines toxines urémiques, l'utilisation d'antibiotiques ou de fer par voie orale, ainsi que la surcharge volémique et la congestion de la muqueuse intestinale puissent contribuer à l'augmentation de la perméabilité intestinale, à la modification du microbiote et de l'immunité digestive, puis à la translocation digestive de bactéries ou de leurs fragments (comme le LPS ou d'autres constituants élémentaires), qui, à leur tour, activent des réponses pro-inflammatoires par le biais de l'immunité innée TLR [24, 26-28]. Par ailleurs, les études récentes montrent que certaines toxines urémiques de haut poids moléculaire telles que l'indoxyl sulfate et la p-cresyl sulfate sont produites par le microbiote dysbiotique associé à la MRC, et sont associées à des biomarqueurs clés de l'inflammation [29-31]. De plus, certaines interventions thérapeutiques dirigées sur le microbiote ont montré un effet bénéfique sur la progression de la MRC. Par exemple, la chélation orale de l'indoxyl-sulfate ralentit la progression de la MRC et les événements cardiovasculaires dans un modèle de rats urémiques, et permet une amélioration de la survie à 5 ans chez des patients MRC en pré-dialyse [32-36].

Certains biomarqueurs des troubles du métabolisme phosphocalcique de la MRC comme la PTH, le FGF-23, les phosphatases alcalines ou les calcifications vasculaires, sont également associés à la mortalité des patients MRC. Dans un modèle animal de MRC, la supplémentation en phosphates induit une élévation sérique et tissulaire du TNF $\alpha$  ainsi qu'une diminution de la Fétuine-A [37]. Le phosphate est également susceptible d'induire une transition ostéogénique des cellules musculaires lisses, phase clé du processus de calcifications vasculaires, processus en lui-même promoteur de réponses inflammatoires [38,39]. L'interaction entre inflammation et métabolisme phosphocalcique est complexe. Ainsi, l'action du FGF-23 sur les cellules tubulaires proximales requiert la présence de son co-récepteur Klotho, dont l'expression est diminuée par certaines cytokines inflammatoires [40]. Par ailleurs, les concentrations de plusieurs cytokines inflammatoires sont fortement corrélées aux concentrations de FGF23 chez les patients MRC [41].

Les liens multiples et complexes entre MRC, toxines urémiques, inflammation et morbi-mortalité sont schématisés sur la *Figure 1*.

## Rôle spécifique de certaines toxines urémiques

### **Chaînes légères d'immunoglobulines**

Les chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines de type kappa ( $\kappa$ ) et lambda ( $\lambda$ ) sont synthétisées par les lymphocytes B, légèrement en excès (500 mg par jour) comparativement aux chaînes lourdes des immunoglobulines [42]. Dans le plasma des sujets sains, il existe des chaînes légères sous formes de monomères (25 KD,  $\kappa$ ) et de dimères (50 KD,  $\lambda$ ) à de faibles concentrations, avec une demi-vie seulement de 2 à 4 heures [43]. Après filtration glomérulaire, les CLL sont réabsorbées par les cellules tubulaires proximales, après liaison à la cubiline, puis internalisation par la mégaline [44]. La réduction de l'excrétion au cours de l'insuffisance rénale est responsable d'une augmentation de la concentration des chaînes légères, sans augmentation significative de la concentration des immunoglobulines intactes [43]. À la différence d'une hyperproduction des CLL secondaire à une pathologie monoclonale proliférative, le rapport kappa/lambda dans l'insuffisance rénale reste inchangé [45].

Les chaînes légères libres sont responsables d'un état pro-inflammatoire chez l'insuffisant rénal. Les travaux de Cohen et al. ont montré que les chaînes légères libres inhibent l'apoptose, par la modulation de l'activité de la caspase 3, et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles par le biais d'un tri-peptide, la formylméthionyl-leucyl-phénylalanine (fMLP) [46-48]. Les CLL augmentent le niveau du métabolisme oxydatif et réduisent également la capture de glucose par les neutrophiles, marqueur de l'état d'activation des cellules phagocytaires, sans pour autant influencer la fonction phagocytaire des polynucléaires neutrophiles [46-48]. L'ensemble de ces modifications semble correspondre à un état de pré-stimulation des neutrophiles par les CLL contribuant au statut pro-inflammatoire des patients urémiques [49]. L'augmentation de la concentration des CLL au cours de la maladie rénale terminale peut être impliquée dans l'état pro-inflammatoire de ces patients. La perturbation de la fonction des neutrophiles pourrait jouer un rôle clé dans l'augmentation du risque d'infection bactérienne chez le patient MRC.

Des études récentes ont rapporté une association entre l'augmentation de la concentration des CLL polyclonales et la mortalité cardiovasculaire non seulement dans la population générale, mais également au cours de la MRC [50-53]. Au sein d'une cohorte de 848 patients, Hutchison et al. rapportaient que les CLL (pris séparément ou non) prédisaient la mortalité toute cause, indépendamment de tous les autres facteurs étudiés, y compris la fonction rénale et la CRP ultrasensible [50]. Dans cette étude, les principales causes de mortalité associées à des concentrations élevées en chaînes légères étaient constituées par les maladies cardiovasculaires, les infections et le cancer [50]. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de Desjardins et al., où la corrélation entre les concentrations élevées en CLL et la mortalité disparaissaient après ajustement sur la fonction rénale et sur un score de propension incluant divers paramètres (l'âge, le stade de la MRC et un score de calcification) [51]. Au sein de cette cohorte, le taux de CLL était corrélé positivement avec la présence de calcifications aortiques et non coronariennes [51]. À noter que Desjardins et al. avaient rapporté une corrélation puissante et positive entre les CLL et le niveau de certaines toxines urémiques incluant les petites molécules (phosphate, PTH et urée), les moyennes molécules (B2-microglobuline et IL-6) et les toxines liées aux protéines (indoxyl sulfate et p-cresyl sulfate) [51].

Par ailleurs, Cohen et al. ont montré que les techniques d'hémodialyse ou d'hémodiafiltration classiques ne permettaient pas de normaliser le niveau élevé des CLL chez le patient avec insuffisance rénale terminale [54]. En 2006, Hutchison et al. rapportaient pour la première fois une élimination efficace des chaînes légères Kappa et Lambda par des dialyseurs ayant une capacité d'adsorption importante des protéines [50].

Ainsi, les membranes de type polyméthyl-méthacrylate (PMMA), membrane de haute perméabilité, permettent une réduction significative de la concentration des chaînes légères par mécanisme d'adsorption membranaire des CLL [54]. Plus récemment, des membranes de très haute perméabilité (membrane HCO ou MCO) ont montré leur intérêt dans l'épuration per dialytique des CLL [55,56].

### **Beta 2- Microglobuline ( $\beta_2M$ )**

La  $\beta_2M$ , considérée comme la chaîne légère du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, est un polypeptide de 99 acides aminés ayant un poids moléculaire de 11,8 KDa [57]. Elle est exprimée à la surface de toutes les cellules nucléées. La  $\beta_2M$  est liée à la chaîne lourde du CMH par un pont disulfure, dont elle chaperonne ainsi la plicature [57,58]. Lors de son *turn-over* naturel, la molécule du CMH est dissociée et la  $\beta_2M$  est libérée dans le secteur extracellulaire, tandis que la chaîne lourde liée à la membrane cellulaire est internalisée. La  $\beta_2M$  est librement filtrée par le glomérule, puis réabsorbée par le tube contourné proximal où elle est dégradée. En situation physiologique, il existe donc un équilibre entre production et dégradation de la  $\beta_2M$ , permettant ainsi d'avoir des concentrations sanguines comprises entre 1,5 et 3 mg/L pour une production moyenne en  $\beta_2M$  de l'ordre de 2,4 mg/kg/jour [59]. Au cours de l'insuffisance rénale, cette concentration augmente très rapidement en parallèle de la baisse de la filtration glomérulaire. Elle atteint entre 20 et 50 mg/L, exceptionnellement 100 mg/L, avec comme résultat ultime une agrégation et une précipitation de la protéine sous formes de fibrilles amyloïdes, insolubles, dans les articulations. Cette pathologie dénommée amyloïdose associée à la dialyse (AAD) est responsable d'une maladie ostéo-articulaire invalidante avec syndrome du canal carpien, arthropathie amyloïde et destruction osseuse [60]. L'insuffisance rénale a longtemps été considérée comme le principal facteur expliquant la rétention de la  $\beta_2M$ , mais d'autres facteurs comme l'inflammation, l'acidose, le traitement par calcitriol ou les modalités techniques de dialyse sont maintenant incriminés dans cette accumulation de  $\beta_2M$  au cours de la MRC terminale [58]. La  $\beta_2M$  représente le prototype des toxines urémiques de taille moyenne et a été proposée comme marqueur de la qualité de l'épuration des molécules de cette classe de toxines urémiques par les différentes techniques de dialyse [61]. Dans différentes études menées chez les patients MRC dialysés ou non, la  $\beta_2M$  est associée à la mortalité toutes causes confondues [61]. Par ailleurs, aux stades précoces de la MRC (stades 1 et 2), la concentration de  $\beta_2M$  était associée à la sévérité de l'artériopathie des membres inférieurs [62]. Il faut également noter qu'au sein de la population générale, la concentration de  $\beta_2M$  est associée à la rigidité artérielle et à la CRP [63]. Plusieurs études cliniques et expérimentales ont détaillé les effets toxiques de la  $\beta_2M$  qui, via la régulation de l'expression du TNF $\alpha$  et de l'interleukine 1 $\beta$ , induirait une stimulation de l'ostéoclastogenèse [64,65]. Elle entraînerait également une réduction de la viabilité des chondrocytes qui serait impliquée dans la perte du cartilage osseux. La  $\beta_2M$  favoriserait aussi la transition épithélio-mésenchymateuse dans les pathologies cancéreuses et aurait des effets neurotoxiques [66-69]. Cependant, le rôle exclusif de la  $\beta_2M$  dans la genèse de l'AAD est remis en question. Ainsi, Miyata et al. ont montré la nécessité d'une glycosylation préalable de la  $\beta_2M$  pour sa pathogénicité, glycosylation (réaction de Maillard) favorisée par le milieu urémique [70]. Seule la  $\beta_2M$  glycosylée et non la forme naïve serait ainsi impliquée dans le chimiotactisme des monocytes et l'augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, notamment le TNF $\alpha$  et les IL- $\alpha$ , qui conduisent à la destruction ostéo-articulaire [70]. Bien que le rôle causal de la  $\beta_2M$  dans la genèse des complications dans la MRC reste à déterminer, sa place comme marqueur de risque de morbi-mortalité chez les patients en MRC est bien reconnue [71].

### **Interleukine-1 beta (IL-1 beta)**

L'IL-1 $\beta$  est une cytokine fortement pro-inflammatoire de 17 kDa, de régulation complexe, correspondant à la forme majoritaire de l'IL-1 circulante. C'est la première interleukine à avoir été décrite avec une concentration circulante très faible chez le volontaire sain. Les macrophages en constituent la source principale de production [1,72]. Le processus de sécrétion nécessite une augmentation de l'expression de l'ARNm et de la concentration intracellulaire en pro-IL-1 $\beta$ , et l'activation des caspases par l'inflammasome pour cliver les précurseurs en cytokines actives. Plusieurs études suggèrent une activation importante de l'inflammasome au cours de la MRC [73]. L'activité biologique de l'IL-1 $\beta$  dépend cependant aussi des concentrations de l'antagoniste endogène de son récepteur, l'IL-1 $\beta$ ra qui est augmenté au cours de la MRC [74].

La sécrétion excessive d'IL-1 $\beta$  contribue à l'inflammation systémique en induisant notamment la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP, l'activation des cellules endothéliales et la mobilisation des polynucléaires neutrophiles, l'ensemble concourant à un phénotype de vieillissement accéléré [75]. Cependant, dans une large étude observationnelle récente menée chez des patients avec un DFG estimé compris entre 20 et 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les concentrations d'IL-1 $\beta$  n'étaient pas associées à la progression de la MRC [6]. En revanche, dans une étude pilote de phase I menée chez des patients hémodialysés, l'administration d'anakinra (inhibiteur de l'action de l'IL-1 $\beta$ ) pendant 4 semaines, diminuait la CRP ultrasensible de 53 % et l'IL-6 de 40 %, alors qu'une augmentation de 20 % de ces deux molécules était observée dans le bras traité par placebo [76]. L'ensemble de ces résultats supporte le rôle non prédominant de l'IL-1 $\beta$  dans le syndrome inflammatoire chronique observé au cours de la MRC.

### **Interleukine-6 (IL-6)**

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire de 21 kDa, composée de 184 acides aminés, à sécrétion majoritairement macrophagique [77,78]. Les cellules T, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les adipocytes peuvent également participer à cette sécrétion [79] possiblement induite par une multitude de stimuli (TNF $\alpha$ , endotoxines bactériennes, stress oxydatif...). L'IL-6 se fixe à son récepteur (IL-6R) pour activer plusieurs voies de signalisation intracellulaires dont les voies JAK/STAT, MAP-kinases, ainsi que la voie RANK-RANKL [80]. Une augmentation des concentrations d'IL-6 et d'IL-6Rs a été mise en évidence chez les patients hémodialysés [81].

L'IL-6 joue un rôle majeur dans la coordination de l'activation des réponses immunitaires innées et acquises. L'activation du système immunitaire (réponses dites pro-inflammatoires) par l'IL-6 induit notamment un recrutement des cellules mononucléées, une activation des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses (promotion de la transition ostéochondrogénique qui est une étape clé dans l'induction de calcifications vasculaires) [80]. L'IL-6 a un effet pro-apoptotique, pro-oxydatif, et joue ainsi un rôle important dans les calcifications vasculaires et la dénutrition observées chez les patients MRC et hémodialysés [82-84]. L'IL-6 et IL-6Rs sont aussi des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) [85]. Parmi l'ensemble des cytokines, l'IL-6 est la plus robustement associée à la mortalité globale, aux calcifications vasculaires et à la mortalité cardiovasculaire [23,74,80-86]. Cette interleukine est également fortement corrélée aux paramètres de dénutrition chez les patients hémodialysés. Aucun essai clinique ciblant l'IL-6 dans le but de diminuer la morbi-mortalité chez ces patients n'a été mené à ce jour, bien que des molécules ciblant l'IL-6 (siltuximab, otilizumab) soient disponibles. Chez les patients dialysés, l'utilisation de membranes de dialyse à seuil élevé pourrait constituer un moyen supplémentaire pour éliminer davantage de cytokines inflammatoires et diminuer ainsi la morbi-mortalité [87].

### **Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ )**

Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire clé de 17 kDa, synthétisée en grandes quantités par les macrophages activés et les cellules T, mais également en partie par d'autres cellules en situation de « stress » [88,89]. Le TNF $\alpha$  est synthétisé sous la forme d'une protéine transmembranaire trimérique, qui peut être clivée pour une forme soluble. Les deux formes (transmembranaire et soluble) sont biologiquement actives. Le TNF $\alpha$  peut se lier à deux récepteurs, le TNFR1 et le TNFR2. Le TNFR1 est exprimé sur de grandes variétés de types cellulaires, et son activation conduit à l'activation de réponses inflammatoires. Le TNFR2 est exprimé de façon restreinte par les cellules immunes, et son activation promeut la survie et la prolifération cellulaire [79]. Les formes solubles circulantes de ces récepteurs (TNFR1s et TNFR2s) se comportent comme des inhibiteurs du TNF $\alpha$ , en entrant en compétition avec sa fixation sur le récepteur membranaire. Les données de la littérature soutiennent un rôle rénal important dans la clairance du TNF $\alpha$  et des TNFRs, libres et sous forme complexées au TNF $\alpha$  [80-81].

Cette interleukine a également pour propriété de stimuler le relargage de cytokines inflammatoires (IL-1B, IL-6, IL-8), la régulation positive de l'expression de molécules d'adhésion des cellules endothéliales et de chémokines, et diminue l'expression de Klotho [80]. Elle constitue un promoteur *in vivo* et *in vitro* des calcifications vasculaires [82], et son rôle précis dans les calcifications vasculaires associées à la MRC est de mieux en mieux élucidé [83].

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, les concentrations de TNF $\alpha$  ont été associées à des marqueurs de dénutrition, des paramètres inflammatoires, et à la mortalité globale, mais à des niveaux moins marqués que l'IL-6 [84]. Il faut cependant noter que l'insuffisance rénale est également associée à une augmentation des concentrations sériques des récepteurs solubles du TNF (TNFRs) qui sont corrélées négativement au DFG estimé [90-93]. Ainsi, en situation d'insuffisance rénale chronique, les concentrations des deux récepteurs solubles TNFR1s et TNFR2s qui sont de 90 à 130 fois plus importantes que celles du TNF $\alpha$  sont associées à la progression de la MRC, aux événements cardiovasculaires et à la mortalité, contrastant avec la propriété attendue de ces TNFRs de protéger des lésions tissulaires induites par le TNF $\alpha$ . Au cours de l'insuffisance rénale, l'activité biologique du TNF $\alpha$  pourrait ainsi être neutralisée par cette élévation plus importante des TNFRs. Deux éléments s'opposent cependant à cette hypothèse :

- l'absence de modification notable de la durée de vie du TNF $\alpha$  biologiquement actif chez le rat néphrectomisé alors que les concentrations de TNF $\alpha$  et de TNFRs augmentent parallèlement [94] ;
- l'observation, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par anti-TNF $\alpha$ , d'un déclin plus lent du DFG et de la survenue de moindre calcifications vasculaires [95,96].

De nouveau, aucun essai clinique ciblant le TNF $\alpha$  dans le but de diminuer la morbi-mortalité chez ces patients n'a été mené à ce jour, bien que des molécules ciblant l'IL-6 (infliximab, adalimumab, golinumab, certolizumab, étanercept) soient disponibles.

### ***Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23)***

Le FGF23 est une protéine endocrine de 32 kDa sécrétée par les ostéoblastes et les ostéocytes, et appartenant à la famille des FGF [97,98]. Il est constitué de 251 acides aminés et dispose d'une extrémité N-terminale possédant un domaine de liaison du ligand FGF à son récepteur (FGFR) et une extrémité C-terminale faite d'une séquence unique de 74 acides aminés permettant sa liaison à son co-récepteur,  $\alpha$ -Klotho [98]. L'extrémité C-terminale est impliquée dans l'action systémique du FGF23 [99].  $\alpha$ -Klotho forme un complexe avec le FGFR et agit comme co-récepteur pour recruter la molécule de FGF23 et initier sa signalisation intracellulaire.

La quantité circulante de FGF23 est régulée par des processus translationnels [99]. Le FGF23 peut faire l'objet d'un clivage intracellulaire (FGF23c) qui l'inactive, clivage prévenu par un processus de O-glycosylation. Seule la forme intacte FGF23i possède un effet systémique [99]. En réponse à divers stimuli dont l'inflammation, l'os augmente la production de l'extrémité C-terminale du FGF23, augmentation contrebalancée par un clivage accru permettant une stabilité plasmatique de la concentration du FGF23i, forme biologiquement active [100,101]. Au cours de la maladie rénale chronique, l'accumulation du FGF23c et l'augmentation du ratio FGF23c/FGF23i pourrait être secondaire à une défaillance de ce processus [101].

En conditions physiologiques, le rein constitue le principal site d'action du FGF23 [101]. Cette phosphatonine augmente en réponse à l'hyperphosphatémie et induit l'endocytose des co-transporteurs sodium/phosphate NPT présents au pôle apical des cellules tubulaires proximales [102,103], conduisant à une augmentation l'excrétion rénale de phosphate et une régulation de la phosphatémie.

Le FGF23 inhibe également la synthèse de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D par la 1 alpha-hydroxylase CYP27B1. Il augmente par ailleurs l'expression de la 24 hydroxylase CYP24A1, enzyme essentielle au catabolisme de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D et de la 25(OH)-D. Cette enzyme conduit à la synthèse de la 1,24,25 (OH)<sub>3</sub> vitamine D ou 24,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D, formes inactives de la vitamine D [104,105]. Le FGF23 possède d'autres cibles rénales dont le canal calcique TRPV5 [106] ou le co-transport NCC conduisant à une rétention sodée, à une hypertension artérielle et à une hypertrophie ventriculaire gauche, effets abolis par l'administration d'hydrochlorothiazide [107].

Le FGF 23 et la PTH sont en interactions mutuelles, avec un effet inhibiteur du FGF23 sur la synthèse parathyroïdienne de la PTH [108] et un effet inhibiteur de la PTH sur la production osseuse de FGF23 [109].

Au cours de la MRC, la concentration du FGF23 augmente dès le stade 2 de la maladie en réponse, d'une part, à l'accumulation de phosphate et, d'autre part, à la baisse de l'expression de Klotho concomitamment au déclin du DFG, conduisant à une situation de résistance au FGF23 circulant [104,106]. L'inflammation ainsi que la carence en fer contribueraient également à l'élévation du FGF23 au cours de la maladie rénale chronique.

Il a été rapporté qu'une concentration élevée en FGF23 était indépendamment associée à l'augmentation du risque de progression de la MRC, des complications cardiovasculaires et de la mortalité [110-116]. Gutierrez et al. rapportaient ainsi que des concentrations élevées de FGF23 étaient associées à une augmentation d'un facteur 6 de la mortalité [110], à une augmentation de la masse ventriculaire gauche, à la présence des calcifications valvulaires ainsi qu'à une dysfonction endothéliale [117-122]. L'hypertrophie cardiaque résulterait d'une action directe du FGF23 sur le cardiomyocyte, indépendamment de l'activité de Klotho [122]. L'implication du FGF23 dans le déficit en recrutement des neutrophiles et la défense de l'hôte dans les modèles expérimentaux de la maladie rénale chronique a également été rapportée par Rossiant et al. [123]. Les études fondamentales sur modèle animal visant à évaluer les effets des anticorps anti-FGF conduisent à des résultats discordants. Dans un modèle de rat MRC, au-delà des effets bénéfiques que pouvaient induire les anti-FGF (augmentation de la vitamine D active, réduction de l'hyperparathyroïdie secondaire, amélioration des biomarqueurs osseux associés à l'ostéodystrophie rénale...), ces anticorps étaient associés à une augmentation de la mortalité. En effet, les anti-FGF23 induisent une augmentation de la concentration en phosphate, facteur favorisant et majorant les calcifications vasculaires incluant l'aorte [124,125]. Cependant, aucune étude n'a à ce jour évalué les effets de l'inhibition de l'activité du FGF23 par des anticorps ou des inhibiteurs anti-FGF23 chez les patients hémodialysés. Une réduction des concentrations du FGF23 a été rapportée dans l'étude EVOLVE (*the Evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events*),

évaluant l'efficacité du traitement par chlorhydrate de cinacalcet sur la survenue d'événements cardiovasculaires [124,126].

### **Nouvelles cibles thérapeutiques ?**

L'interruption du cercle vicieux entre la production des toxines urémiques, la génération du stress oxydant et/ou de l'inflammation pourrait donc constituer une cible envisageable afin de réduire la morbi-mortalité du patient MRC. La réduction de la production de ces toxines, et/ou l'amélioration des techniques d'épuration de ces toxines pourraient permettre d'y aboutir. Du fait du rôle central de l'inflammation et du syndrome urémique dans la morbi-mortalité observé chez les patients malades rénaux chroniques, plusieurs interventions thérapeutiques ont été proposées, avec trois grands axes principaux [15] :

- les modifications du mode de vie ;
- les interventions pharmacologiques ;
- l'optimisation des paramètres d'hémodialyse.

La supplémentation orale en certains éléments nutritionnels ainsi que l'exercice physique [127] sont des interventions peu onéreuses et qui pourraient permettre d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients MRC. Différentes supplémentations sont soupçonnées de pouvoir contribuer à diminuer l'inflammation associée à la MRC (acides gras  $\Omega$ -3, jus de grenade, extraits de thé, fibres, vitamine D, probiotiques...). Il a ainsi été montré que la supplémentation en gamma-tocophérol (vitamine E) et en acide docosahaénaïque ou en jus de grenade diminuaient l'incidence des événements infectieux ainsi que les concentrations d'IL-6 et de CRP chez les patients hémodialysés [128,129]. Par ailleurs, une méta-analyse rapportait qu'un régime enrichi en fibres s'associait à une diminution de la CRP, ainsi que de la mortalité [130]. Un intérêt grandissant envers les probiotiques existe depuis quelques années, avec un effet anti-inflammatoire démontré dans les modèles animaux ; néanmoins, les données cliniques demeurent insuffisantes [131-133].

Compte tenu des effets pléiotropes et immuno-modulateurs de la vitamine D, l'effet d'une supplémentation orale en cholécalférol chez les patients hémodialysés ayant une carence en vitamine D a également été évaluée. Les résultats sont controversés. Une diminution des paramètres inflammatoires étaient rapportés par une étude contrastant avec les résultats d'un essai randomisé ne retrouvant pas de différences entre les deux groupes pour les concentrations d'IL-6, de TNF $\alpha$  ou de CRP [134].

L'utilisation de statines chez ces patients à haut risque cardiovasculaire a elle aussi été étudiée. Les résultats sur la mortalité cardiovasculaire sont également controversés, mais il a été montré que les statines avaient un effet anti-inflammatoire chez les patients hémodialysés (réduction de la concentration de TNF $\alpha$ , d'IL-6 et de CRP) [135-137].

Les relations intriquées entre inflammation systémique et troubles minéralo-calciques des patients MRC sont rappelées par les études sur le sévélamer, mettant en évidence des effets bénéfiques sur la progression des calcifications vasculaires, la dysfonction endothéliale, certaines cytokines inflammatoires et toxines urémiques, et le profil lipidique sérique [138,139].

Le ciblage de cytokines spécifiques constitue une approche séduisante sur le plan physiopathologique et accessible compte tenu de la disponibilité de molécules antagonisant spécifiquement l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF $\alpha$ . Néanmoins, comme rapporté précédemment, les études dans la situation de maladie rénale chronique sont peu nombreuses et/ou de faibles effectifs [140]. Les études évaluant ce type de molécules chez des populations à haut risque cardiovasculaire apporteront certainement des informations sur les résultats potentiels attendus chez les patients MRC [141].

Au total, devant le caractère multi-dimensionnel de l'inflammation associé à l'urémie, le seul ciblage de l'effet d'une cytokine ne semble pas pouvoir à lui seul diminuer de façon majeure la morbi-mortalité des patients MRC.

Initialement, les techniques d'épuration extra-rénale, notamment l'hémodialyse, étaient focalisées sur la clairance de petites molécules hydrosolubles telles que la créatinine ou l'urée. L'évaluation de la qualité de la dialyse se basant sur l'épuration de l'urée en constitue un exemple, bien que la cinétique de l'urée soit différente des autres molécules qui peuvent être davantage toxiques. Les membranes de haute perméabilité ont permis d'envisager une épuration efficace de petites et moyennes molécules grâce à l'association des techniques convectives et diffusives. Bien que l'amélioration des propriétés membranaires et le développement des techniques d'hémodiafiltration aient permis d'améliorer l'épuration de la beta 2 microglobuline, il persiste plus d'une vingtaine de moyennes molécules telles que les chaînes légères et d'autres cytokines inflammatoires qui demeurent insuffisamment épurées [142,143].

Les membranes et les techniques d'hémodialyse actuelles épurent essentiellement les solutés ayant un poids moléculaire (PM) compris entre 50 Da et 15 KDa. Leur capacité d'épuration reste très limitée pour les molécules ayant un PM supérieur à 50 KDa. L'utilisation des membranes dites HCO (*High Cut-Off*) ont permis une amélioration de l'épuration de ces toxines, associée cependant à une perte accrue d'albumine [144,145], limitant donc leur utilisation en pratique courante. Les progrès récents dans la conception des membranes de dialyse ont conduit à la production de membranes ayant une distribution très étroite, de la taille des pores, permettant de placer le seuil de masse moléculaire relativement proche de l'albumine. Ce réarrangement permet de maintenir une épuration importante des larges et moyennes molécules tout en diminuant les pertes d'albumine [146]. Kirsch et al. rapportaient que les membranes MCO (*Mild Cut-Off*) conduisaient effectivement à une clairance des larges moyennes molécules en comparaison aux membranes standard de haute perméabilité et l'hémodiafiltration chez 39 patients après 4 semaines de dialyse [147]. Une autre étude menée par Zicler et al. décrivait que l'utilisation des membranes MCO en comparaison aux membranes haut flux, réduisait significativement la concentration en TNF $\alpha$  et en IL-6 mRNA des cellules mononucléées périphériques, suggérant donc la capacité des MCO à réduire le degré d'inflammation au cours de la maladie rénale chronique [145]. Bien que les membranes MCO minimisent la perte d'albumine comparativement aux membranes HCO, les pertes albuminiques demeurent tout de même élevées comparativement à l'utilisation d'une technique d'HDF [147]. L'augmentation des concentrations d'albumine observée durant les 4 semaines consécutives à l'utilisation de ce type de membranes est un phénomène intéressant [147], suggérant que la perte albuminique est contrebalancée par l'effet positif de la diminution de l'inflammation. Ces résultats encourageants devront être confirmés par davantage d'études évaluant leur efficacité sur le long terme. De nombreux essais sont actuellement en cours parmi lesquels REMOVAL-HD, initié pour une période de 6 mois, sur des données issues d'un registre australien et néo-zélandais [144].

### **Déclaration d'intérêts**

Ziad A. Massy receipt of grants/research supports from Amgen, Baxter, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme-Chibret, Genzyme/Sanofi, Lilly, Otsuka, and Government support for CKD Rein Project and Experimental Projects and receipt of honoraria or consultation fees to charities from Amgen, Bayer, and Daichii.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

### **Références**

[1] Elewa U, Martin-Cleary C, Fernandez-Fernandez B, Egido J, Ortiz A. Cardiovascular risk biomarkers in CKD: the inflammation. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1731-44.

- [2] De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, Van Dijk PC, Tomas LMJ, Ansel D, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-9.
- [3] Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins* 2018;10:33.
- [4] Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-43.
- [5] Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:237-45.
- [6] Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1546-56.
- [7] Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311:1087-108.
- [8] Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015;39:84-92.
- [9] Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial* 2018;31:388-97.
- [10] Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498-509.
- [11] Carrero JJ†, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:S49-S55.
- [12] Santoro A, Mancini E. Is hemodiafiltration the technical solution to chronic inflammation affecting hemodialysis patients? *Kidney Int* 2014;86:235-7.
- [13] Heine GH, Ortiz A, Massy ZA, Lindholm B, Wiecek A, Martínez-Castelao A, et al. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:362-9.
- [14] Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002;91:594-600.
- [15] Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015;39:84-92.
- [16] Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009;75:746-51.
- [17] Sterling KA, Eftekhari P, Girndt M, Kimmel PL, Raj DS. The immunoregulatory function of vitamin D: implications in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;22:403-12.
- [18] Ori Y, Bergman M, Bessler H, Zingerman B, Levy-Drummer RS, Gafter U, et al. Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2013;35:181-6.
- [19] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- [20] Demetz G, Ott I. The interface between inflammation and coagulation in cardiovascular disease. *Int J Inflamm* 2012. <https://doi:10.1155/2012/860301>.
- [21] Snaedal S, Qureshi AR, Lund SH, Germanis G, Hylander B, Heimbürger O, et al. Dialysis modality and nutritional status are associated with variability of inflammatory markers. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1320-7.
- [22] Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:295-302.

- [23] Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-33.
- [24] Anders HJ, Anders K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:1010-6.
- [25] Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, De Santis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83:308-15.
- [26] Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
- [27] Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic Kidney disease. *Nephron* 2015;130:92-8.
- [28] Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014. <https://doi:10.1155/2014/568571>.
- [29] Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1316-25.
- [30] Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769-76.
- [31] Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Vesey DA, Coombes JS, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res* 2014;45:309-17.
- [32] Niwa T. Role of indoxyl sulfate in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: experimental and clinical effects of oral sorbent AST-120. *Ther Apher Dial* 2011;15:120-4.
- [33] Schulman G, Vanholder R, Toshimitsu N. AST-120 for the management of progression of chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:49-56.
- [34] Sato E, Saigusa D, Mishima E, Uchida T, Miura D, Morikawa-Ichinose T, et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins* 2018;10:19.
- [35] Yamaguchi J, Tanaka T, Inagi R. Effect of AST-120 in chronic kidney disease treatment: Still a controversy? *Nephron* 2017;135:201-6.
- [36] Cha RH, Kang SW, Park CW, Cha DR, Na KY, Kim SG, et al. A randomized, controlled trial of oral intestinal sorbent AST-120 on renal function deterioration in patients with advanced renal dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:559-67.
- [37] Hermans MMH, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Boeschoten EW, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:202-7.
- [38] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:2475-89.
- [39] Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Acikel C, Eyileten T, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:61-8.
- [40] Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Alvarez B, Lopez-Larrea C, Jakubowski A, et al. The inflammatory cytokines TWEAK and TNF $\alpha$  reduce renal klotho expression through NF $\kappa$ B. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1315-25.
- [41] Mendoza MJ, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1155-62.
- [42] Hannam-Harris AC, Gordon J, Smith JL. Immunoglobulin synthesis by neoplastic B lymphocytes: Free light chains synthesis as a marker of B cell differentiation. *J Immunol* 1980;125:2177-81.

- [43] Solling K. Free light chains of immunoglobulins. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;157:1-83.
- [44] Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: Synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F562-573.
- [45] Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Hem* 2005;51:805-7.
- [46] Cohen G, Haag-Weber M, Mai B, Deicher R, Hörl WH. Effect of immunoglobulin light chains from hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear leukocyte functions. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1592-9.
- [47] Cohen G, Rudnicki M, Hörl WH. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S48-52.
- [48] Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörl WH. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leukocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2003;33:669-76.
- [49] Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 1994;14:253-60.
- [50] Hutchison CA, Bumeister A, Harding SJ, Basnayake K, Church H, Jeskey MD, et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89:615-22.
- [51] Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A, Lemke HD, Vanholder R, Choukroun G, et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxin* 2013;5:2058-73.
- [52] Haynes R, Hutchison CA, Emberson J, Dasgupta T, Wheeler DC, Townend JN, et al. Serum free light chains and the risk of ESRD and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2829-37.
- [53] Richie J, Assi LK, Burmeister A, Hoefield R, Cockwell P, Kalra RA. Association of serum Ig free light chains with mortality and ESRD among patients with non dialysis – dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:740-9.
- [54] Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S, Hörl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:879-83.
- [55] Curti A, Schwarz A, Trachsler J, Tomonaga Y, Ambühl PM. Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compared to conventional dialysis in patients with cast nephropathy. *PLoS One* 2016;11:e0159942.
- [56] Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165-72.
- [57] Vincent C, Revillard J.  $\beta$ 2-M and HLA-related glycoproteins in human urine and serum. *Contr Nephrol* 1981;26:66-88.
- [58] Winchester JF, Salsberg JA, Levin NW. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-dephreview. *Ad Ren Replace Ther* 2003;10:279-309.
- [59] Floege J, Bartsch A, schulze M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. Clearance and synthesis rates of beta 2-microglobulin in patients undergoing hemodialysis and in normal subjects. *J Lab Clin Med* 1991;118:153-65.
- [60] Hodkinson JP, Radford SE, Ashcroft AE. The role of conformational flexibility in beta2-microglobulin amyloid fibril formation at neutral ph. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2012;26:1783-92.
- [61] Vanholder R, Eloit S, Van Biesen W. Do we need new indicators of dialysis adequacy based on middle-molecule removal? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:174-5.
- [62] Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng XY, et al. beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease-proteomic profiling and clinical studies. *Circulation* 2007;116:1396-403.

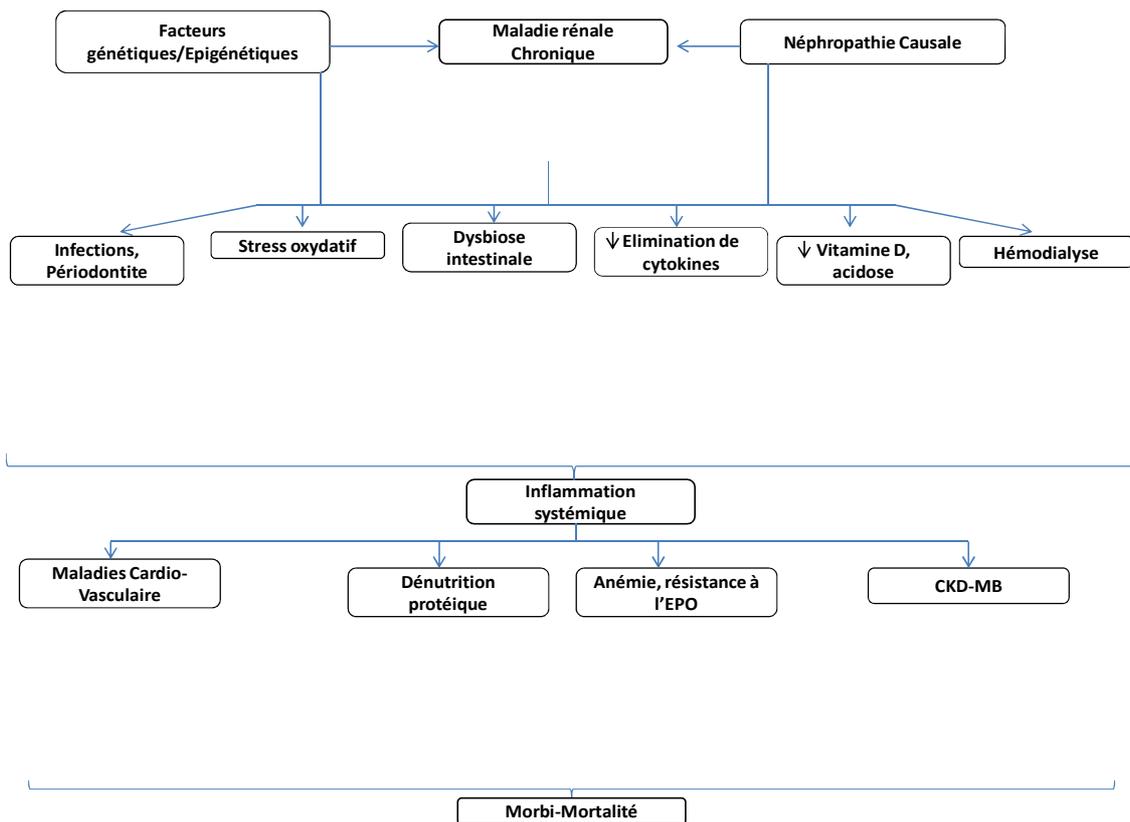
- [63] Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, Kishi R. Relationship of beta 2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2005;28:505-11.
- [64] Mena C, Esser E, Sprague SM. Beta 2-microglobulin stimulates osteoclast formation. *Kidney Int* 2008;73:1275-81.
- [65] Porter MY, Routledge KE, Radford SE, Hewitt EW. Characterization of the response of primary cells relevant to dialysis-related amyloidosis to beta2-microglobulin monomer and fibrils. *PLoS ONE* 6:e27353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027353>
- [66] Pavone B, Bucci S, Sirolli V, Merlini G, Del Boccio P, Di Rienzo M, et al. Beta2-microglobulin causes abnormal phosphatidylserine exposure in human red blood cells. *Mol Bio Syst* 2011;7:651-8.
- [67] Mena C, Esser E, Sprague SM. Beta2-microglobulin stimulates osteoclast formation. *Kidney Int* 2008;73:1275-81.
- [68] Jossen S, Nomura T, Lin JT, Huang WC, Wu D, Zhou HE, et al. Beta2-microglobulin induces epithelial to mesenchymal transition and confers cancer lethality and bone metastasis in human cancer cells. *Cancer Res* 2011;71:2600-10.
- [69] Giorgetti S, Raimondi S, Cassinelli S, Bucciantini M, Stefani M, Gregorini G, et al. Beta2-microglobulin is potentially neurotoxic, but the blood brain barrier is likely to protect the brain from its toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1176-81.
- [70] Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, et al. Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1994;93:521-8.
- [71] Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto*. *Kidney Int* 1999;55:286-93.
- [72] Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Gonzalez-Espinoza L, Uceros AC, Poveda J, et al. Macrophages and recently identified forms of cell death. *Int Rev Immunol* 2014;33:9-22.
- [73] Anders HJ, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1007-18.
- [74] Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1938-46.
- [75] Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, Clarke MC. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 $\alpha$ -dependent senescence-associated secretory phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1963-74.
- [76] Hung MA, Charles ED, Shintani A, Booker C, Ikizler TA. IL-1 receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:437-42.
- [77] Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:535-51.
- [78] Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* 2015;27:21-9.
- [79] Baran P, Nitz R, Grötzinger J, Scheller J, Garbers C. Minimal interleukin 6 (IL-6) receptor stalk composition for IL-6 receptor shedding and IL-6 classic signaling. *J Biol Chem* 2013;288:14756-68.
- [80] Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the Gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998;334:297-314.
- [81] Memoli B, Grandaliano G, Soccio M, Postiglione L, Guida B, Bisesti V, et al. In vivo modulation of soluble "antagonistic" IL-6 receptor synthesis and release in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1099-107.

- [82] Snaedel S, Qureshi AR, Lung SH, Germanis G, Hylander B, Heimbürger A, et al. Dialysis modality and nutritional status are associated with variability of inflammatory markers. *Nephro Dial Transplant* 2016;31:1320-7.
- [83] Hénaut L, Massy ZA. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018. doi:10.1093/ndt/gfx379.
- [84] Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Kilkegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *AJKD* 2003;42:295-302.
- [85] Hénaut L, Massy ZA. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018;doi:10.1093/ndt/gfx379.
- [86] Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:550-6.
- [87] Lee CT, Chua S, Hsu CY, Tsai YC, Ng HY, Kuo CC, et al. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Disease Markers* 2013;34:229-35.
- [88] Kneis C, Beck W, Boenisch O, Klefisch F, Deppisch R, Zickler D, et al. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: a randomized in vivo study. *Blood Purif* 2013;36:287-94.
- [89] Mancusi A, Piccinelli S, Velardi A, Pierini A. The effect of TNF- $\alpha$  on regulatory T cell function in graft-versus-host disease. *Front Immunol* 2018;9:356.
- [90] Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, Scaldaferrì F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF- $\alpha$  agents? *Int J Mol Sci* 2017;pii:E1973.
- [91] Carlsson AC, Nordquist L, Larsson TE, Carrero JJ, Larsson A, Lind L, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is associated with glomerular filtration rate progression and incidence of chronic kidney disease in two community-based cohorts of elderly individuals. *Cardiorenal Med* 2015;5:278-88.
- [92] Carlsson AC, Östgren CJ, Nystrom FH, Länne T, Jennersjö P, Larsson A, et al. Association of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 with nephropathy, cardiovascular events, and total mortality in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:40.
- [93] Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, Verbeke F, Vanholder R. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic kidney disease. *PLoS One* 2015;10:e0122073.
- [94] Xun C, Zhao Y. Potential role of soluble TNF- $\alpha$  receptors in diagnosis of patients with chronic kidney disease. *Ann Clin Lab Sci* 2017;47:310-4.
- [95] Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, Teran FJ, Chen CS, Liu Y, et al. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *BMC Nephrol* 2015;16:77.
- [96] Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1797-804.
- [97] Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int* 2015;35:727-34.
- [98] Meyer RA, Meyer MH, Grayè RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner* 1989;4:493-500.
- [99] Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23, Klotho and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease: Unraveling the intricate tapestry of events and implications for therapy. *J Rn Nutr* 2013;23:250-4.

- [100] Ichikawa S, Sorenson AH, Austin Am, Mackenzie DS, Fritz TA, Moh A, et al. Ablation of the Galnt3 gene leads to low-circulating intact fibroblast growth factor 23 (Fgf23) concentrations and hyperphosphatemia despite increased Fgf23 expression. *Endocrinology* 2009;150:2543-50.
- [101] Farrow EG, Yu X, Summers LJ, Davis SI, Fleet JC, Allen MR, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;108:E1146-E1155.
- [102] Bozentowicz-Wikarek M, Owczarek A, Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Wiecek A, Chudek J. C-terminal to intact fibroblast growth factor 23 ratio in relation to estimated glomerular filtration rate in elderly population. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:519-26.
- [103] Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. FGF23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:409-14.
- [104] Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha 1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004;145:3087-94.
- [105] Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko L, Forester R, Saini R, Hsieh JC, et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:57-69.
- [106] Chanakul A, Zhang MY, Louw A, Armbrrecht HJ, Miller HJ, Portale AA, et al. FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues. *PLoS One* 2013;8.
- [107] Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, ZeitZ U, Goetz R, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* 2014;33:229-46.
- [108] Andrukhova O, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanseke B, Pohl EE, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014;6:744-59.
- [109] Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
- [110] Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards WG, Silver J, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int* 2014;86:1106-15.
- [111] Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
- [112] Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9.
- [113] Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3983-9.
- [114] Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2792-6.
- [115] Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010;152:640-8.

- [116] Brandenburg VM, Kleber ME, Vervloet MG, Tomaschitz A, Pilz S, Stojakovic T, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2014;237:53-9.
- [117] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.
- [118] Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52.
- [119] Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;207:546-51.
- [120] Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, Ikizek M, Aydin M, Eryonucu B, et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1780-6.
- [121] Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3125-31.
- [122] Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009;205:385-90.
- [123] Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab* 2015;22:1020-32.
- [124] Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest* 2016;126:962-74.
- [125] Fukumoto S. Targeting fibroblast growth factor 23 signaling with antibodies and inhibitors, is there a rationale? *Front Endocrinol* 2018;9:48.
- [126] Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism and increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122:2543-53.
- [127] Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Circulation* 2015;132:27-39.
- [128] Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/569831>
- [129] Himmelfarb J, Phinney S, Ikizler TA, Kane J, McMonagle BE. Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. *J Ren* 2007;17:296-304.
- [130] Shema-Didi L, Sela S, Ore L, Shapiro G, Geron R, Moshe G, et al. One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: A randomized placebo-controlled trial. *Free Radical Biol Med* 2012;53:297-304.
- [131] Raj Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Kalani L, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:300-6.
- [132] Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:657-70.
- [133] Wei M, Wang Z, Liu H, Jiang H, Wang M, Liang S, et al. Probiotic bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi-07 alleviates bacterial translocation and ameliorates microinflammation in experimental uraemia. *Nephrology* 2014;19:500-6.

- [134] Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic. *Biomed Res Int* 2014;2014:568571.
- [135] Hansen D, Rasmussen K†, Rasmussen LM†, Bruunsgaard H†, Brandi L†. The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized crossover study. *BMC Nephrology* 2014;15:130.
- [136] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- [137] Baigent C, Landray M, Reith C, Emberson J, Wheeler D, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- [138] Deng J, Wu Q, Liao Y, Huo D, Yang Z. Effect of statins on chronic inflammation and nutrition status in renal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2012;17:545-51.
- [139] Massy ZA, Maizel. [Effets pléiotropes du sévelamer, précurseur d'agent chélateur de la voie intestinale]. *Nephrol Ther* 2014;10:441-50.
- [140] Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Acikel C, Eyileten T, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:61-8.
- [141] Hung AM, Ellis CD, Shintani A, Booker C, Ikizler TP. IL-1 receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:437-42.
- [142] Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:199-211.
- [143] Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO Membranes: Enhanced selectivity in high-flux class. *Sci Rep* 2015;5:18448.
- [144] Krishnasamy R, Hawley CM, Jardive MJ, Roberts MA, Cho YJ, Wong MG, et al. Design and methods of the REMOVAL HD study: a tRial evaluating mid cut-off values membrane clearance of albumin, light chains in haemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2018;19:89.
- [145] Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients – a randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2017;12:e0169024.
- [146] Ronco C. The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif* 2017;44:1-8.
- [147] Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165.



**Figure 1. Inflammation dans la maladie rénale chronique, protagonistes et conséquences.**