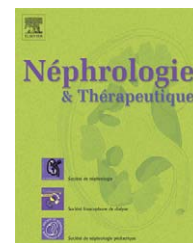


Disponible en ligne sur www.sciencedirect.comjournal homepage: [//france.elsevier.com/direct/nephro/](http://france.elsevier.com/direct/nephro/)

Communications orales

Session 1

001

Session 1 - Néphrologie

Devenir à quatre ans des personnes âgées avec une insuffisance rénale chronique en population générale

B. Stengel ^a, E. Maho ^b, L. Petit ^b, J.-F. Dartigues ^c, C. Helmer ^c^a Service d'épidémiologie et biostatistiques, Inserm U780-ifr69, Villejuif, France^b Service d'épidémiologie et biostatistiques, Inserm U780, Villejuif, France^c Inserm U593, université Bordeaux-II, Bordeaux, France

Introduction. - La prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les plus de 65 ans est élevée, mais on connaît mal le devenir à long terme de ces personnes. Nous avons étudié la mortalité et la progression de l'IRC sur quatre ans dans un échantillon représentatif de la population générale.

Matériels et méthodes. - Dans l'étude des trois cités, 1883 personnes âgées de plus de 65 ans de la ville de Bordeaux, ayant eu une évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'équation du MDRD en 1999-2000 ont été suivies quatre ans. Les décès ont été enregistrés. Le DFG et la présence d'une protéinurie (ratio protéine/creatinine > 200 mg/g) ont été évalués chez 1296 participants suivis. La baisse du DFG a été estimée par régression ajustée sur l'âge, le sexe, l'existence d'un diabète et le DFG moyen au cours de l'étude.

Résultats. - L'âge moyen à l'entrée dans la cohorte était de 74,5 ans, avec 38 % d'hommes, 10,8 % de diabète, 78,9 % d'HTA (traitée ou pression artérielle > 140/90). La prévalence de l'IRC (DFG < 60 ml/min par 1,73 m²) à l'inclusion était de 26,2 % : 21,2 % avec un DFG de 45 à 59 ; 4,1 %, un DFG de 30 à 44 ; et 0,9 %, un DFG < 30. En quatre ans, 137 décès ont été enregistrés : 5,8 % chez les participants avec

un DFG initial supérieur ou égal à 60, et respectivement, 10,0, 15,4, et 25,0 %, pour des DFG de 45-59, 30-44, et inférieur à <30. Le déclin moyen du DFG était de 0,1 et 0,6 ml/min par 1,73 m²/an chez les femmes et les hommes non diabétiques, et de 1,2 et 1,4 respectivement, chez les diabétiques. Par strate de DFG moyen, il était de 0,6 (DFG ≥ 60), 1,3 (45-59), 1,5 (30-45) et 1,7 (< 30). Au suivi à quatre ans, une protéinurie était présente chez 8,0 % des participants avec un DFG supérieur ou égal à 60, et respectivement, 10,5, 26,2 et 66,7 % de ceux avec un DFG de 45-59, 30-44, et inférieur à 30.

Discussion. - La mortalité est très élevée chez les personnes avec un DFG inférieur à 45 ml/min par 1,73 m². La baisse du DFG est en moyenne faible chez les non diabétiques. Elle est plus importante chez l'homme que chez la femme et d'autant plus importante que le DFG moyen est faible. La présence d'une protéinurie est plus de deux fois plus élevée pour les DFG entre 30-44 que pour les DFG supérieur ou égal à 45.

Conclusion. - Chez le sujet âgé, la signification pronostique des seuils de DFG paraît différente de celle proposée par la classification des DOQI. Un seuil inférieur à 45 ml/min par 1,73 m² caractérise des personnes à plus haut risque qui pourraient bénéficier d'un suivi en néphrologie et concerne 5 % des plus de 65 ans.

002

Session 1 - Néphrologie

Effet des solvants organiques sur la progression des maladies rénales chroniques : la cohorte GN-Progress

S. Jacob ^a, M. Héry ^b, J.C. Protois ^b, J. Rossert ^c, B. Stengel ^a^a Service d'épidémiologie, Inserm U780-ifr69, Villejuif, France

^b Service de métrologie des Polluants, Inrs, Nancy, France

^c Service de néphrologie, Inserm U652, Paris, France

Introduction. - Si quelques études cas témoins ont suggéré un rôle des expositions aux solvants dans la progression des néphropathies glomérulaires (NG) primitives vers l'insuffisance rénale terminale, cette hypothèse n'a jamais été testée à partir d'une étude de cohorte.

Patients et méthodes. - L'étude inclut 338 patients atteints de trois types histologiques de NG primitives, biopsiés entre 1994 et 2001 et suivis jusqu'en 2004 : des néphropathies à dépôt mésangial d'IgA-NlgA ($n = 194$) ; des glomérulopathies extramembraneuses-GEM ($n = 75$) et des hyalinoses segmentaires et focales-HSF ($n = 69$). Les expositions aux solvants ont été évaluées par des hygiénistes industriels à partir des histoires professionnelles recueillies par interview. L'événement étudié, l'insuffisance rénale terminale (IRT), était défini par la mise en dialyse ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ (MRC stade 5). Pour chaque type histologique, une modélisation de Cox a permis d'estimer les risques (« hazard ratios »-HR) d'IRT associés aux solvants, en ajustant sur les principaux facteurs de progression de la maladie : l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, et le niveau de protéinurie.

Résultats. - L'âge moyen de la cohorte était de 42 ± 16 ans. Pour la période avant le diagnostic de la néphropathie, 14 % des patients étaient classés exposés à un niveau faible et 25 % à un niveau élevé ; 45 % d'entre eux ont arrêté l'exposition après le diagnostic. Quarante-deux cas de NlgA ont atteint l'IRT, 12 pour les GEM et 22 pour les HSF. L'exposition aux solvants était associée à un excès de risque d'IRT uniquement pour les NlgA et les GEM : HR = 2,0 [95 % IC, 0,8-4,8] pour un niveau faible d'exposition et 1,8 [0,8-3,9] pour un niveau élevé d'exposition dans la NlgA ; HR = 3,1 [0,5-20,0] et 5,5 [1,3-23,9] respectivement, dans la GEM. De plus, dans la NlgA, les HR augmentaient avec la durée de l'exposition : 1,2 [0,4-3,5] en dessous de dix ans et 2,8 [1,1-7,1] au-delà. L'arrêt de l'exposition après le diagnostic tendait à faire diminuer ces risques.

Discussion. - Notre étude a permis de mettre en évidence une association forte entre exposition aux solvants organiques et progression des néphropathies glomérulaires vers l'IRT, au moins pour deux types histologiques.

Conclusion. - Ces résultats incitent au dépistage et à la surveillance accrue des néphropathies glomérulaires en milieu professionnel.

003

Session 1 - Néphrologie

Maladie rénale chronique (MRC) : survenue des complications métaboliques dans une cohorte de 560 patients

O. Moranne ^a, M. Ben Mrad ^b, J.-J. Boffa ^b, M. Essig ^c, M. Froissart ^d, J.P. Haymann ^e, P. Houillier ^d, J. Rossert ^f, B. Stengel ^a, F. Vrtovnik ^c, B. Fouqueray ^e

^a Inserm U780, Villejuif, France

^b Service de néphrologie, hôpital Tenon, Par, France

^c Service de néphrologie, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, Par, France

^d Explorations fonctionnelles, groupe hospitalier HEGP, Broussais, Par, France

^e Explorations fonctionnelles, hôpital Tenon, Par, France

^f Service de néphrologie, groupe hospitalier HEGP-Broussais, Paris, France

Introduction. - The K/DOQI guidelines suggest that evaluation of CKD-related complications should be systematic in all subjects with glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min/ 1.73 m^2 . However, few studies have precisely assessed the levels of GFR at which each of these complications occurs.

Patients et methods. - To address this question, we have analyzed the relationship between GFR (in ml/min/ 1.73 m^2) and occurrence of CKD-related metabolic complications in a cohort of 560 patients who underwent an extensive evaluation, including measurement of ^{51}Cr -EDTA renal clearance. We specifically focused on 4 items : (i) presence of anemia, defined by an hemoglobin concentration below 11 g/dl or treatment with ESA ; (ii) secondary hyperparathyroidism (HPT II) defined by intact PTH levels above 110 pg/mL or a treatment with oral calcium and/or vitamin D ; (iii) metabolic acidosis, defined by a total CO_2 concentration less than 22 mM or treatment by HCO_3Na ; and (iv) hyperkalemia defined by $\text{K}^+ > 5 \text{ mM}$ or treatment with ion exchange resin. ROC curves have been used to define the GFR levels at which these complications occurred with optimal sensitivity (Se) and specificity (Sp).

Results. - Median age of the patients in the cohort was 60 years (IQR 47 to 62), 70% were men and 26% had diabetes. The levels of GFR which provided optimal Se and Sp for detection of CKD-related complications were : 25 for anemia, metabolic acidosis or hyperkalemia and 27.5 for HPT II (Se 73 to 77%, Sp 65 to 74%). The optimal level of GFR for detection of any of these complications was 30 (Se 78% and Sp 75%). The level of GFR that allowed detection of a complication with a Se of 95% and a Sp of 63% was 47.

Conclusion. - These data support a systematic screening for metabolic complications in all patients with CKD stage 4. They suggest that such a screening may also be worth in CKD stage 3 patients with GFR between 30 and 45 but not in those with higher values.

004

Session 1 - Néphrologie

Performance du DFG estimé (DFGe) comparé à la mesure du DFG (DFGm) pour évaluer la progression de la maladie rénale chronique (MRC)

O. Moranne ^a, B. Fouqueray ^b, C. Gauci ^b, J.-J. Boffa ^b, R. de la Faille ^b, C. Jacquot ^b, J.-P. Haymann ^b, F. Vrtovnik ^b, P. Houillier ^b, B. Stengel ^a, J. Rossert ^b, M. Froissart ^b

^a Inserm U780, Paris, France

^b Unités de néphrologie et de physiologie rénale de HEGP, Tenon et Bichat, APHP, Paris, France

Introduction. - L'analyse de la performance instantanée des formules de DFGe (MDRD abrégé, Cockcroft et Gault) a fait récemment l'objet de plusieurs publications en terme de justesse et de précision par rapport à la mesure du DFG par une méthode de référence. La performance du DFGe pour la caractérisation de la progression de la MRC reste encore mal connue. L'objectif de notre étude est de com-

parer l'estimation de la progression de la MRC calculée avec le MDRD, et l'inverse de la créatininémie ($1/\text{Cr}$), par rapport à une mesure de référence du DFGm (clairance urinaire du 51 Cr-EDTA).

Patients et méthodes. - Les patients MRC selon les critères KDIGO 2005 ayant un DFGm initial inférieur à 90 ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ ont été suivis dans une cohorte prospective (initiative Nephrotest). Deux cent sept patients ayant bénéficié d'au moins trois mesures de DFGm sur une base annuelle ont été inclus dans l'analyse. L'estimation de l'évolution du DFG a été réalisée avec le modèle mixte linéaire à effet fixe et aléatoire. L'hypothèse de linéarité de la progression a été testée et vérifiée. Nous avons comparé la progression moyenne de la MRC selon la méthode d'évaluation de la fonction rénale utilisée ainsi que la concordance individuelle entre ces méthodes (Kappa). La précision de la mesure pour chaque méthode a été évaluée par la variation intra-individuelle et exprimée par sa racine carrée.

Résultats. - À l'inclusion les patients avaient un âge moyen de 58 ± 15 ans, le rapport homme/femme était de 2,3 et le DFGm moyen de 38 ± 16 ml/min par $1,73 \text{ m}^2$. Le suivi médian est de quatre ans (extrêmes : 2-6 ans). La pente moyenne de progression est significative pour les méthodes suivantes soit : $-2,2 \pm 0,2$ ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ /an pour le DFGm, $-0,9 \pm 0,2$ ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ /an pour le MDRD et de $-1,1 \pm 0,26$ ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ /an pour $1/\text{Cr}$. Le coefficient kappa entre les méthodes estimées et le DFGe est de $0,36 \pm 0,04$ pour le MDRD et de $0,34 \pm 0,03$ pour $1/\text{Cr}$. Le biais d'estimation de la pente est de $+1,3$ ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ /an pour le MDRD ($p < 0,01$) et de $+1,1$ ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ /an pour $1/\text{Cr}$ ($p < 0,01$). La racine carrée de la variabilité intra-individuelle est de 5,4, 4,5 et 5,9 ml/min par $1,73 \text{ m}^2$ respectivement pour le DFGm, le MDRD et $1/\text{Cr}$.

Discussion. - La sous-estimation de la pente de progression de la MRC par le DFGe est observée parallèlement à l'obtention d'une meilleure précision de l'estimation que pour l'indicateur $1/\text{Cr}$. La prise en compte des paramètres propres au patient (âge sexe) explique cette précision, mais une révision de la pondération de ces facteurs serait souhaitable pour améliorer l'estimation de la pente.

Conclusion. - L'utilisation du DFGe par MDRD abrégé ou par l'indicateur $1/\text{Cr}$ sous-évalue la pente de progression de la MRC par rapport à la mesure de référence du DFG. Néanmoins le DFGe par MDRD apporte une meilleure précision de la pente.

O05

Session 1 - Néphrologie

Étude PLURIAL : prévention de la lithiase urinaire par l'alimentation

B. Dussol ^a, A. Saveanu ^a, C. Iovanna ^b, S. Morange ^c, F. Leonetti ^d, M. Rotily ^e, Y. Berland ^a

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^b Inserm, centre d'investigation clinique, Marseille, France

^c Service de biostatistiques, centre d'investigation clinique, Marseille, France

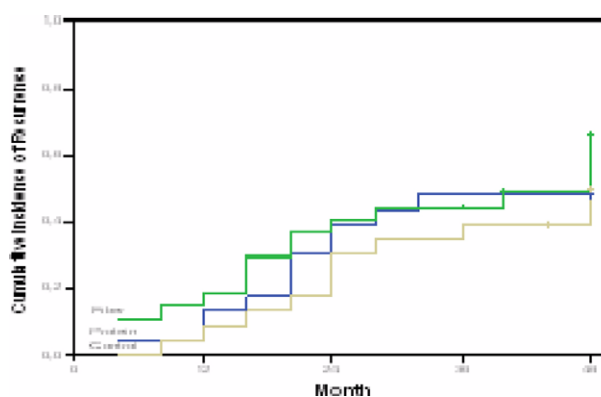
^d Service de néphrologie, centre hospitalier, Saint-Brieuc, France

^e Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Ors, Marseille, France

Introduction. - La faisabilité et l'efficacité d'un régime restreint en protéine ou enrichi en fibres en prévention secondaire de la lithiase urinaire calcique idiopathique ne sont pas connus.

Matériels et méthodes. - PLURIAL est un essai prospectif, contrôlé et randomisé, ouvert dont le but était d'évaluer la récurrence (nouveau calcul ou doublement de taille d'un calcul) et l'évolution des paramètres urinaires impliqués dans la lithiase calcique idiopathique chez 73 patients suivis pendant quatre ans (48 H et 25 F, âge 55 ± 11 ans, poids 70 ± 12 kg). Les patients ont été randomisés dans trois groupes : hypoprotidique (HypoP < 10 % des calories) $n = 23$, groupe fibres (F, +30 g/j) $n = 27$, et contrôle (C) $n = 23$. Tous les malades ont reçu des conseils diététiques réguliers (hyperhydratation et apport en Ca^{++} 1g/j).

Résultats. - À quatre ans, le pourcentage de récurrence était de 48 % dans le groupe hypoP, 63 % dans le groupe F et 48 % dans le groupe C ($p = \text{NS}$).



Discussion. - L'urée urinaire, dosée au quatrième mois puis tous les ans est restée stable dans le group HypoP. Aucune modification significative des paramètres urinaires impliqués dans la lithiase (calciurie, oxalurie, citraturie, natriurèse) n'est apparue dans les groupes HypoP et F. Dans un sous-groupe de malades compliants au régime hypoprotidique, le pourcentage de récurrence et les paramètres urinaires n'étaient pas différents en comparaison avec le groupe C.

Conclusion. - Le régime HypoP est difficilement faisable et est inefficace en prévention secondaire de la lithiase calcique idiopathique. Il en est de même pour le régime enrichi en fibres.

Référence

[1] Rotily M et al. Kidney Int. 2000; 57: 1115-23.

006

Session 1 - Transplantation

Cancers vésicaux tardifs dans la néphropathie terminale aux acides aristolochiques (NTAA) traitée par transplantation rénale

A. Lemy^a, S. Rorive^b, A. Zlotta^c, T. Roumeguere^c, M. Wissing^a, J.-L. Vanherweghem^a, J. Nortier^a

^a Service de néphrologie, hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

^b Service d'anatomie pathologique, hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

^c Service d'urologie, hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

Introduction. - Une prévalence élevée de carcinomes urothéliaux a été rapportée dans la NTAA. Aux patients atteints de NTAA traités par transplantation rénale, nous avons proposé une urétéronéphrectomie bilatérale prophylactique ainsi qu'un suivi par cystoscopie semestrielle. Nous rapportons ici le résultat d'un suivi de huit ans.

Patients et méthodes. - Les résultats des examens anatomopathologiques des voies urinaires de 38 patientes avec NTAA réalisés entre février 1998 et décembre 2005 ont été collectés. Pour étudier le rôle éventuel de l'immunosuppression, un groupe témoin de 28 patients a été sélectionné parmi notre population de patients greffés atteints d'une autre néphropathie sur base d'une similitude avec le groupe NTAA concernant le sexe, l'âge, l'année de transplantation et l'immunosuppression.

Résultats. - Les 38 urétéronéphrectomies prophylactiques avec biopsies vésicales simultanées ont montré la présence d'urothéliomes du tractus urinaire supérieur dans 17 cas (groupe C⁺) et un urothélium normal ou légèrement dysplasique dans 21 cas (groupe C⁻). Le suivi endovésical ultérieur a conduit à la découverte d'un urothéliome vésical dans 14 cas (11/17 dans le groupe C⁺ et 3/21 dans le groupe C⁻) à une distance de $69,5 \pm 32,5$ mois de la transplantation. Malgré les résections endoscopiques et la chimiothérapie intravésicale, trois patientes sont décédées en généralisation (deux C⁺, une C⁻) et deux cystectomies radicales (groupe C⁺) ont dû être réalisées. En terme d'immunosuppression, 13/20 patientes NTAA avec urothéliomes (17 C⁺ + 3 cancers vésicaux du groupe C⁻), 12/20 patientes NTAA sans urothéliome ($p = \text{NS}$) et 17/28 témoins ont reçu l'association OKT3, azathioprine, corticoïdes, cyclosporine. Aucun des patients témoins n'a développé de signes cliniques d'un cancer. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme de durée de la dialyse avant la transplantation, du nombre de rejets aigus et de la prévalence du tabagisme.

Discussion. - Alors que le cancer vésical est rare en greffe rénale, sa prévalence est élevée ($14/40 = 35\%$) chez les patients greffés pour NTAA. La carcinogénicité des AA en est le facteur déterminant plutôt que l'immunosuppression.

Conclusion. - Un dépistage régulier par cystoscopie doit être réalisé chez les transplantés pour NTAA, en complément de la bi-urétéronéphrectomie.

Référence

[1] Nortier J et al. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1686.

007

Session 1 - Transplantation

Efficacité du leflunomide dans le traitement de la néphropathie à BK virus chez le transplanté rénal

S. Faguer^a, N. Kamar^a, D. Ribes^a, C. Guilbeaud-Frugier^b, J. Guitard^a, L. Esposito^a, A. Modesto^b, D. Durand^a, L. Rostaing^a

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, CHU Rangueil, Toulouse, France

^b Service d'anatomopathologie, CHU Rangueil, Toulouse, France

Introduction. - En post-transplantation rénale, l'infection à BK virus peut se compliquer d'une néphropathie (NBKV) responsable d'une perte du greffon à un an dans près de 60 % des cas. L'introduction d'un traitement par leflunomide (LF), en association avec une réduction de l'immunosuppression, pourrait améliorer le pronostic de la NBKV.

Patients et méthodes. - Dans le cadre d'une étude prospective ouverte, 13 transplantés rénaux avec une NBKV ont reçus du LF (100 mg/j pendant cinq jours, puis adaptation des doses pour un taux sanguin résiduel entre 40 et 80 mg/l), associé à une diminution des doses d'anticalcineurines et un arrêt du mycophénolate mofetil.

Résultats. - Le délai médian entre la transplantation rénale et la NBKV était de 5,5 mois (3-192). La biopsie rénale initiale montrait des signes typiques d'une NBKV chez dix patients et un rejet aigu chez trois patients. La créatininémie médiane au diagnostic de NBKV (BL) était de 156 $\mu\text{mol/l}$ (92-235), soit une clairance de la créatinine de 39 ml/min (20-91), tandis que trois mois auparavant, la créatininémie était de 130 $\mu\text{mol/l}$ (72-183) ; $p = 0,014$, soit une clairance calculée de 71 ml/min (23-99) ($p = 0,0002$). Après un suivi médian de six mois (1-45). La survie des patients et des greffons est de 100 et 92 % respectivement. Une patiente a perdu son greffon par néphropathie obstructive (sténose urétérale). Au dernier suivi, la créatininémie était de 150 $\mu\text{mol/l}$ (79-305) ($p = \text{ns vs BL}$), soit une clairance calculée de 44 ml/min (13-106) ($p = \text{ns vs BL}$). En fait, la fonction rénale s'est améliorée ou stabilisée chez neuf patients, et s'est dégradée chez quatre.

Au cours du suivi, la négativation de la virémie BK a été obtenue chez six patients. Le traitement par LF s'est compliqué de thrombopénie (cinq cas), d'anémie (deux cas) et d'augmentation des gGT (un cas), nécessitant alors une simple diminution de la posologie.

Discussion. - Plusieurs études in vitro et in vivo indiquent une action antivirale du leflunomide, en particuliers sur le BK virus, ainsi qu'une activité immunosuppressive. Notre étude confirme ces données, avec une perte du greffon dans seulement 8 % des cas grâce au leflunomide et la stabilisation de la fonction rénale dans 70 % des cas.

Conclusion. - Le traitement d'une NBKV par leflunomide, en association à la réduction de l'immunosuppression, permet la stabilisation de la fonction rénale sans effets secondaires notables.

008

Session 1 - Transplantation

Incidence et facteurs de risque des infections urinaires précoces après transplantation rénale

M.-F. Mamzer Bruneel^a, A. Rymarz^a, P. Taupin^b, L. Tricot^c, A. Méjean^d, M.-A. Lequintrec^a, D. Anglicheau^a, J. Zuber^a, F. Martinez^a, C.-H. Legendre^a

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France

^b Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, hôpital Necker, Paris, France

^c Service de néphrologie et de greffe rénale, hôpital Foch, Suresnes, France

^d Service d'urologie, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - Alors que la pyélonéphrite aiguë (PNA) précoce du greffon semble associée à une augmentation du risque de perte du greffon, il n'existe que peu de données sur l'incidence et la signification des bactériuries asymptomatiques dans les trois premiers mois suivant la transplantation.

Patients et méthodes. - Nous avons étudiés rétrospectivement 161 patients transplantés rénaux entre septembre 2004 et septembre 2005. Les paramètres analysés incluaient l'âge du receveur, le sexe, la néphropathie initiale, le diabète, la durée de sondage vésical et de cathétérisme urétéral par sonde JJ.

Résultats. - 42,85 % des patients (69/161) avaient au moins un épisode de bactériurie au cours des trois premiers mois, en moyenne au 20^e jour, malgré une prophylaxie par Bactrim®. Plus de neuf fois sur dix (61/69) la bactériurie était initialement asymptomatique, associée à une leucocyturie dans un tiers des cas. Dans 8,7 % des cas (6/69), la bactériurie s'associait d'emblée à une PNA du greffon. Les facteurs de risque étaient : le sexe féminin [RR : 2,11 (95 % CI 1,33 ; 3,34), $p = 0,00093$] ; les complications urologiques [RR : 1,77 (95 % CI 1,13 ; 2,78), $p = 0,0127$] ; la durée de sondage vésical [RR 1,23 (95 % CI 1,04 ; 1,45) par semaine $p = 0,018$] ; la présence d'une sonde JJ [RR 1,19 par mois (95 % CI 1,02 ; 1,39), $p = 0,026$]. 9,3 % (15/161) des patients développaient une PNA greffon au cours des trois premiers mois post-transplantation. Ces PNA n'étaient précédées d'une bactériurie asymptomatique pour le germe en cause qu'une fois sur quatre. Les seuls facteurs de risque identifiés de PNA étaient les complications urologiques [RR 3,33 (95 % CI 1,23 ; 9, $p = 0,012$) et la durée de sondage vésical [RR 1,33 (95 % CI 1,14 ; 1,54 par semaine $p = 0,00022$].

Discussion. - Les bactériuries asymptomatiques sont fréquentes au cours des trois premiers mois suivant la transplantation rénale et leur incidence augmente avec la durée du sondage urinaire. La signification clinique de ces bactériuries reste cependant incertaine puisque seules 5 % d'entre elles se compliquent de PNA, et que les trois quarts des PNA sont inaugurales.

Conclusion. - La prévention de la PNA précoce du greffon pourrait reposer plus sur une diminution des durées de sondages vésicaux que sur le traitement des colonisations bactériennes urinaires précoces. Une réflexion sur les indications du traitement antibiotique des bactériuries

asymptomatiques dans les trois mois suivant la transplantation est souhaitable.

009

Session 1 - Transplantation

Étude prospective de l'impact de la thrombophilie en transplantation rénale : suivi de 204 patients à un an

J. Mbaba, N. Broeders, M. Wissing, W. Wijns, O. Pradier, AD. Hoang, P. Cochaux, L. Ghisdal, P. Vereerstraeten, M. Abramowicz, D. Abramowicz

Service de néphrologie, hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

Introduction. - Des travaux antérieurs suggèrent que la thrombophilie représente un facteur prédictif de rejet aigu et de perte de greffe rénale chez des patients traités par CsA-Sandimmun et AZA. Le but de notre étude est d'analyser prospectivement, dans une cohorte récente, l'impact des facteurs thrombophiliques les mieux caractérisés sur : 1) les taux de rejet ; 2) l'incidence des événements thromboemboliques artériels ou veineux ; et 3) la survie des patients et des greffons.

Patients et méthodes. - Tous les patients consécutifs transplantés depuis septembre 2001 qui ont accompli un an de suivi ($n = 204$) ont été analysés. Les facteurs de thrombophilie ont été testés juste avant la transplantation. De l'aspirine (100 mg/j) était prescrite au jour 2 chez tous les patients. L'association Tacrolimus et MMF ont été utilisés chez 72 % des patients.

Résultats. - La prévalence des facteurs thrombophiliques était : taux bas d'antithrombin III, de protéine C, et de protéine S : 3,6, 7,7 et 5,1 % ; présence de l'anticoagulant lupique et des anticorps antiphospholipides : 23 et 27 % ; taux élevés du facteur VIII : 25 % ; et présence de mutations hétérozygotes pour le facteur-V Leyden, le gène de la prothrombine G21020, et le gène du récepteur plaquettaire glycoprotéine d'IIB-IIIa : 2,8, 20 et 10 % respectivement. 33,3 % des patients ne présentaient aucun facteur de thrombophilie, 35,3 % en présentaient un, et 32,4 % en présentaient deux ou plus. À un an, pour la cohorte globale, l'incidence de rejet aigu, des événements thromboemboliques, et la thrombose des vaisseaux du greffon était de 12, 6,5, et 0,5 % respectivement. Les patients thrombophiliques n'étaient pas à risque accru de présenter un épisode de rejet aigu ($p = 0,44$) ou d'événements thromboemboliques ($p = 0,74$). À 4 ans, la survie actuarielle chez les patients avec ou sans thrombophilie était respectivement de 96,4 vs 93,6 % pour la survie patients ($p = 0,86$), et 93,2 vs 74 % ($p = 0,07$) pour la survie des greffons.

Discussion. - Contrairement aux études antérieures, nous n'avons pas confirmé l'influence délétère des facteurs thrombophiliques sur les événements indésirables en greffe rénale.

Conclusion. - Dans notre série, 1) la majorité des patients présentent au moins un trait thrombophilique lors de la greffe ; 2) la présence d'un trait thrombophilique ne représente pas un facteur de risque de rejet, d'événements thromboemboliques, ou de perte de greffe.

O10

Session 1 - Transplantation

Résultats à un an du programme « antigènes permis » en transplantation rénale

C. Antoine ^a, C. Suberbielle ^b, J.-D. Bignon ^c, M. Abbal ^d, J. Cohen ^e, A. Cesbron ^c, J.-M. Rebibou ^a, B. Loty ^a, Groupe d'experts en histocompatibilité

^a Département médical et scientifique, agence de la biomédecine, Saint-Denis-la-Plaine, France

^b Laboratoire d'histocompatibilité, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^c Laboratoire d'histocompatibilité, centre hospitalier universitaire, Nantes, France

^d Laboratoire d'histocompatibilité, CHU Rangueil, Toulouse, France

^e Laboratoire d'histocompatibilité, centre hospitalier universitaire, Reims, France

Introduction. - Le programme « Antigènes permis », en place depuis le 3 avril 2005 en France, est inspiré du programme « Acceptable mis-match » en place depuis dix ans à Eurotransplant.

Patients et méthodes. - Le programme « Antigènes permis » donne droit à une priorité nationale à tout patient hyperimmunisé (taux d'anticorps anti-HLA classe I IgG-T supérieur à 80 %) ayant des antigènes (Ag) permis définis selon les recommandations des experts en histocompatibilité si le donneur ne présente aucune incompatibilité entre les antigènes HLA classe I du donneur et ceux du receveur complétés des antigènes permis et pas plus d'une incompatibilité DR avec prise en compte bien sûr des Ag interdits.

Résultats. - Entre le 6/04/2005 et le 6/04/2006, 152 propositions de greffons dans le cadre de la priorité nationale du programme « Antigènes permis » ont abouti à une demande de cross-match. Soixante-dix-huit patients ont pu être greffés, 74 cross-matches ont été rendus positifs. Pour ces deux groupes de patients, la durée d'attente moyenne est de plus de 4 ans et l'âge médian du donneur est similaire entre 48 et 50 ans. Le groupe des patients présentant un cross-match positif, se distingue par un taux plus élevé de retransplantation (88 % vs 72 %) et la présence d'un taux élevé d'anticorps anti-HLA de classe II (médiane à 90%). Les patients greffés dans le cadre du programme HAP présentent en moyenne 2,7 incompatibilités HLA (sur la base du groupe HLA propre du patient) et 32 % des patients n'avaient aucune incompatibilité DR. 25% des patients hyper-immunisés ont accédé à la greffe cette année contre moins de 10 % les années précédentes et la durée médiane d'attente est passée de 51 mois pour la cohorte 1993-2000 à 24 mois pour la cohorte 2002-2005.

Discussion. - Le taux d'inscription des patients hyper-immunisés dans le cadre du programme « Antigènes permis » est variable d'un centre à l'autre, reflétant des difficultés de financement des techniques « haute définition » par le laboratoire d'histocompatibilité.

Conclusion. - Après un an de fonctionnement, ce programme a rempli son objectif d'amélioration d'accès à la greffe pour les patients hyperimmunisés mais il reste à réduire le taux de cross-match positif probablement par la diffusion des techniques d'identification d'antigènes permis de classe II.

Référence

[1] Claas F et al. Transplantation 2004; 78 : 190-193.

O11

Session 1 - Transplantation

Détection du C4d érythrocytaire en transplantation rénale : un marqueur sanguin non invasif témoin d'une participation humorale au rejet aigu ?

F. Haidar ^a, B. Donvito ^b, A. Kisserli ^b, L.-H. Noel ^c, B. Mc Gregor ^d, F. Fadel ^a, E. Morelon ^e, E. Thervet ^f, P.-H. Rieu ^a, C.-H. Legendre ^f, J.-L. Touraine ^e, J.-H. Cohen ^b

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, CHU, Reims, France

^b Service d'immunologie, CHU, Reims, France

^c Service d'anatomopathologie, hôpital Necker, Paris, France

^d Service d'anatomopathologie, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France

^e Service de néphrologie et de greffe rénale, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France

^f Service de transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - Le diagnostic de rejet est souvent difficile du fait des nombreux facteurs d'agression du transplant. Le dépôt linéaire de C4d autour des capillaires péri-tubulaires (HC4d) constitue un critère diagnostique du rejet humoral aigu. Le dépôt de C4d sur les érythrocytes (EC4d) n'a été jamais étudié chez le greffé rénal. Une série de 63 patients greffés rénaux biopsiés (en raison le plus souvent d'une dysfonction aiguë du greffon) a été prélevée simultanément pour réaliser un marquage EC4d.

Patients et méthodes. - Pour mesurer le EC4d, les globules rouges prélevés en EDTA sont incubés avec un anticorps monoclonal anti-C4d biotinylé (Quidel). L'antiC4d est révélé par amplification Phycoérythrine, Streptavidine et antistreptavidine. L'intensité de fluorescence a été mesurée par cytométrie de flux en utilisant une échelle linéaire (FacStar Becton Dickinson®). Le marquage érythrocytaire C4d était défini comme positif lorsque la fluorescence était supérieure ou égale à 105 % de la valeur d'un témoin sain unique.

Résultats. - Après marquage par l'antiC4d, les globules rouges des greffés avec rejet aigu humoral présentent une fluorescence d'aspect granulaire. Les marquages EC4d et HC4d étaient concordants dans 51 paires et discordants dans 12 paires. Les concordants comportaient 10 paires de EC4d+ HC4d+ et 41 paires de EC4d- HC4d-. Les discordants comportaient 10 EC4d+ HC4d- et deux EC4d- HC4d+. Il n'a été observé aucune augmentation du dépôt d'EC4d dans une autre série de 60 patients transplantés rénaux évoluant favorablement non biopsiés.

Discussion. - La physiopathologie du dépôt de HC4d n'est pas bien connue. Bien que le dépôt de HC4d en situation de rejet soit souvent associé à la détection d'anticorps circulants spécifiquement dirigés contre des antigènes du donneur, ils sont beaucoup moins fréquemment retrouvés in situ. La codétection récemment mise en évidence et inattendue de la H-Ficoline, protéine activatrice du complément par la voie des Lectines, indique un mécanisme plus complexe que la simple activation du complément par la voie classique.

Conclusion. - Le C4d érythrocytaire semble être un marqueur non invasif assez sensible et spécifique pour le diagnostic de rejet aigu d'organe à médiation humorale.

012 Session 1 - Transplantation

Désensibilisation par immunoglobulines intraveineuses de transplantés rénaux à haut risque immunologique en post-transplantation

D. Anglicheau^a, C. Suberbielle^b, A. Loupy^a, F. Martinez^a, M.-F. Mamzer-Bruneel^a, E. Thervet^a, C. Legendre^a

^a Service de transplantation rénale et soins intensifs, hôpital Necker, Paris, France

^b Laboratoire d'histocompatibilité, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - Les immunoglobulines (IgIV) ont été employées avec succès dans la désensibilisation avant transplantation rénale. Nous avons étudié l'influence de 4 cures d'IgIV débutées le jour de la greffe sur le taux d'anticorps (Ac) anti-HLA chez des patients à haut risque immunologique.

Patients et méthodes. - 34 patients (44±12 ans) ont bénéficié d'une 1^{ère} (n = 12), 2^{ème} (n = 17) ou 3^{ème} (n = 5) transplantation rénale d'origine cadavérique. Tous avaient un crossmatch historique positif (n = 22) et/ou un PRA≥80% (n = 15) et/ou des anticorps spécifiques du donneur (n = 7). Le traitement a comporté 4 cures d'IgIV (2g/kg à J0, 21, 42, 63), associées aux stéroïdes, au basiliximab (n = 15) ou à l'ATG (n = 19), à un anticalcineurine (ciclosporine, n = 20 ou tacrolimus, n = 14), et au mycophénolate mofétil. Les taux d'anticorps anti-HLA (PRA) ont été évalués par lymphocytotoxicité en classe I et II avant chaque cure d'IgIV et un mois après la dernière cure.

Discussion. - Neuf des 34 pts n'ont pas reçu la totalité des 4 cures (infection, n = 4 ; non-fonction primaire, n = 1 ; rejet humoral, n = 1 ; autre, n = 3). Parmi les 25 pts restants, 6 n'avaient pas d'Ac le jour de la greffe et n'en ont pas développé après les 4 cures. Parmi les 19 autres pts, 2 ont augmenté leurs titres d'Ac anti-classe I et 2 leurs titres d'Ac anti-classe II. Finalement, au terme des 4 cures, 86% et 77% des pts n'avaient pas d'Ac anti-classe I et anti-classe II respectivement. Aucun des patients totalement déplétés en Ac n'a présenté de rejet humoral. Parmi les 3 patients présentant des Ac anti-classe I après les 4 cures, 1 rejet humoral est survenu à 5 mois de greffe. Parmi les 5 patients présentant des Ac anti-classe II au terme des 4 cures, 2 rejets humoraux ont été observés après les 4 cures. Le titre moyen d'Ac anti-HLA a diminué de 24±23% à 8±17% pour les Ac anti-classe I et de 51±25% à 12±22% pour les Ac anti-classe II après les 4 cures d'IgIV (p<0,05). Après un suivi moyen de 18 mois, la survie des patients et des greffons était de 97% et 91%. La créatininémie était de 144±70 mmol/l à 1 an.

Conclusion. - L'administration d'IgIV prophylactiques chez les patients à haut risque immunologique conduit à une forte diminution du titre d'Ac anti-HLA, associée à une

fonction satisfaisante du greffon à 1 an sans perte de greffon d'origine immunologique.

013 Session 1 - Dialyse

Mesure de la vitesse diastolique (VD) au doppler continu : premier signe de dysfonction d'une fistule artérioveineuse (FAV) chez l'hémodialysé

J.-P. Patrier^a, G. Coulibaly^b, J.-P. Coindre^b, A. Crémault^c, A. Laradi^c, D. Simonin^c, H. Nzeyimana^c, F. Babinet^b

^a Angéiologie, cliniques médicochirurgicales du Maine, Le Mans, France

^b Service de néphrologie, centre hospitalier, Le Mans, France

^c Service d'hémodialyse, Echo, Le Mans, France

Introduction. - La qualité et la surveillance d'une FAV sont un point fondamental de la prise en charge en hémodialyse. La mise en place d'une FAV crée un flux diastolique dans la veine artérialisée qui peut être mesuré par une sonde doppler continu au niveau de la veine sous clavière en aval de la crosse de la veine céphalique. L'hypothèse est une diminution de la VD proportionnelle au degré d'une sténose, quelque soit son siège.

Patients et méthodes. - 100 patients consécutifs de 32 à 85 ans (38F, 34H) ont été étudiés entre septembre 2004 et septembre 2005 avec la mesure de la VD suivi d'un examen écho-doppler complet avec mesure du débit de la FAV. Il s'agissait de 33 FAV radiales (R), 45 huméro-céphaliques (HC), 15 humérobasiliques (HB), 5 PTFE et 2 FAV thrombosées.

Résultats. - Le tableau donne les valeurs de VD en cm/sec en fonction du résultat de l'examen écho-doppler avec le nombre (n) de patients :

	FAV normale	Sténose modérée	Sténose serrée
R	>30 (6)	<25 (27)	
HC	>45 (14)	25 à 60 (14)	<25 (17)
HB	>40 (4)	33-35 (2)	<25 (9)
PTFE	>40 (3)		<20 (2)

La VD était nulle dans les 2 FAV thrombosées.

Discussion. - En dehors de 2 faux positifs, le débit de fistule mesuré par écho-doppler était corrélé à la VD dans tous les cas. La VD supérieure à 40 cm/s signe un fonctionnement normal de la FAV, inférieure à 25 cm/s une sténose menaçant sa perméabilité, de 25 à 40 cm/s une invite à une surveillance rapprochée. La mesure de la VD est simple, réalisable par le néphrologue après un court apprentissage avec une sonde « stylo » positionnée en sus-claviculaire, et peu onéreuse. L'examen est fiable, reproductible et ne dépend pas de l'opérateur. La VD pourrait être comparée à la surveillance du débit par méthode de dilution considérée comme la référence par les guides de bonnes pratiques.

Conclusion. - Complétant l'examen clinique soigneux, nous proposons cette méthode nouvelle pour la surveillance néphrologique de routine des FAV.

O14

Session 1 - Dialyse

Hémodiafiltration en mode prédilution et performances d'épuration

J.-D. Potier^a, V. Oyeux^a, P. Fergelot^b, A. Haddj-Elmrabet^a, J. Bouet^a, T. Frouget^a, P. Le Pogamp^a

^a Service de néphrologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

^b Service de génétique moléculaire et hormonologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

Introduction. - L'hémodiafiltration (HDF) en mode prédilution a été proposée comme alternative à l'HDF en mode postdilution souvent techniquement limitée par le débit sang (DS). Il n'y a pas de consensus quant au volume à infuser afin d'optimiser les performances d'épuration qu'il s'agisse des moyennes et des petites molécules.

Patients et méthodes. - 68 séances d'HDF sur AK200 ultraS ont été réalisées chez 17 patients avec pour chacun d'entre eux 4 modalités randomisées selon le débit d'infusion : HDF postdilution à 20% DS, HDF prédilution à 25% DS, 50% DS, et 75% DS. Aucun autre paramètre du traitement dialytique n'a par ailleurs été modifié. Les pourcentages de réduction (%réd.) d'urée, créatinine, b2 microglobuline (b2) et cystatine C (cyst.C) ont été mesurés ainsi que le transfert de masse (Tm) sur recueil à débit constant du dialysat effluent. Une analyse statistique sur séries appariées a ainsi pu être conduite.

Résultats. - Les corrélations enregistrées sont extrêmement fortes (r^2 entre 0,6 et 0,9 ; $p < 0,000$) dans les différents niveaux d'analyse.

Discussion. - En prédilution, très logiquement, l'épuration des petites molécules essentiellement liée aux phénomènes diffusifs diminue parallèlement à la réduction du gradient de concentration proportionnelle du débit d'infusion. Pour l'épuration des moyennes molécules bien que le phénomène convectif soit réputé primordial, il apparaît ici que la diminution du gradient de concentration en cas de prédilution à des débits de 25 et 50% DS a un effet négatif qui annule l'effet positif de la majoration de la convection. Ce n'est qu'à partir d'un débit de 75% DS que les performances sont comparables avec l'HDF postdilution à un débit de 20% DS tout particulièrement pour le Tm de la cystatine C. Ces résultats seront détaillés et commentés.

Conclusion. - En HDF si le mode prédilution est indiqué, il convient d'utiliser un débit d'infusion au moins égal à 75% du débit sanguin.

O15

Session 1 - Dialyse

Étude de l'intégrité chimique et ultrastructurale du cathéter de dialyse en silicone exposé à une solution d'éthanol

A.-E. Heng^a, S. Guenu^b, F. Charbonne^c, F. Charles^d, C. Lartigue^b, D. Jaubert^a, B. Souweine^a, P. Deteix^a

^a Service de néphrologie et réanimation médicale, CHU, Clermont-Ferrand, France

^b Laboratoire de chimie analytique, faculté de pharmacie, université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^c Laboratoire de virologie, faculté de médecine, université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^d Jeol Europe, Jeol Europe Sas, Croissy-Sur-Seine, France

Introduction. - Depuis quelques années, l'utilisation de verrous antiseptiques se développe en dialyse pour prévenir ou contrôler les infections liées aux cathéters. L'éthanol concentré est un antiseptique à forte bactéricidie qui n'induit pas de résistance microbienne. Son instillation dans la lumière du cathéter est bien tolérée (Johnston DA). Les caractéristiques mécaniques du cathéter en silicone exposé à l'éthanol seraient préservées (Crnich CJ). L'impact de l'éthanol sur l'intégrité ultrastructurale et chimique du cathéter en silicone reste à étudier.

Matériels et méthodes. - Le cathéter Dual Cath® (Hemotech) est immergé à 37°C pendant 4 h, 15 jours et 4 h plus lavage plus 15 jours dans trois solutions différentes : NaCl 0,9%, éthanol à 60% ou éthanol à 95%. L'ultrastructure du cathéter est analysée au microscope électronique (JSM-6060 et JSM-7401F, JEOL), l'intégrité chimique est évaluée par l'analyse en spectrométrie de masse des substances relarguées dans la solution (chromatographie en phase gazeuse (HP 5890 series II instrument, Agilent) et MALDITOF (Voyager DE-PRO TOF, Applied Biosystems).

Résultats. - L'étude en microscopie électronique (grossissement x 1000 à x 20000) ne montre pas de modification ultrastructurale du cathéter après exposition pendant 15 jours à l'éthanol 60% ou 95%. L'analyse chimique révèle des polymères de silicone (polydiméthylsiloxanes cycliques) dans les 3 solutions, sans différence qualitative ou quantitative entre le NaCl 0,9% et l'éthanol 60% quelle que soit la durée d'exposition du cathéter. Un relargage plus important de silicone est observé dans la solution d'éthanol à 95% essentiellement après les 4 premières heures d'exposition.

Discussion. - L'exposition à une solution d'éthanol 60% pendant 4 h ou 15 jours n'altère pas l'intégrité d'un cathéter de dialyse en silicone. Ces résultats suggèrent qu'il est envisageable d'utiliser une solution d'éthanol 60% comme verrou antiseptique en hémodialyse.

Conclusion. - Des études cliniques sont maintenant nécessaires pour évaluer la tolérance et l'efficacité du verrou éthanol à 60% utilisé pour prévenir ou traiter les infections liées aux cathéters de dialyse en silicone.

Références

- [1] Johnston DA, Walker K, Richards J, et al. Ethanol flush for the prevention of catheter occlusion. Clin Nutr 11:97-100, 1992.
- [2] Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, et al: The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. Infect Control Hosp Epidemiol 26:708-714, 2005.

O16

Session 1 - Dialyse

Biocompatibilité in-vitro d'une solution de dialyse péritonéale tamponnée au bicarbonate

N. Grossin^a, M.-P. Wautier^b, J.-L. Wautier^a, P. Gane^b, R. Taamma^c, E. Boulanger^d

^a Laboratoire de biologie vasculaire et cellulaire, Institut national de la transfusion sanguine, Paris, France

^b U665, Inserm, Paris, France

^c Département médical, Fresenius-Medical-Care, Fresnes, France

^d Clinique de néphrologie, centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

Introduction. - Les solutions de dialyse péritonéale (DP) conventionnelles altèrent le mésothélium et provoquent une fibrose péritonéale et une néoangiogénèse. Les solutions de DP de nouvelle génération qui possèdent un pH physiologique et des taux diminués de produits de dégradation du glucose (GDP), précurseurs de produits de glycation avancée (AGE), sont disponibles. La biocompatibilité de deux solutions de DP de nouvelle génération (Balance[®] et Bicavera[®]) a été testée sur les cellules mésothéliales et comparé avec les résultats obtenus avec une solution conventionnelle (Stay-Safe[®]).

Matériels et méthodes. - Les effets des solutions Stay-Safe[®], Balance[®] et Bicavera[®] ont été testés sur la viabilité des cellules mésothéliales péritonéales humaines (HPMC) en mesurant la prolifération cellulaire par incorporation de thymidine tritiée, ainsi que l'induction d'apoptose et d'oncose, par la mesure de la fluorescence du DiOC₆- (3) et de l'iodure de propidium. La formation d'AGE a été mesurée par immunochimie. Les concentrations de transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) et de vascular endothelial growth factor (VEGF) ont été mesurées par des tests immunologiques dans les surnageants de culture des HPMC exposées aux solutions de DP.

Résultats. - L'addition de Bicavera[®] (glucose 15g/L) ne réduit pas significativement la prolifération des HPMC qui est supérieure à celle observée lorsque Balance[®] ($p < 0,001$) ou Stay-Safe[®] ($p < 0,001$) est ajouté au milieu de culture. Bicavera[®] n'induit pas d'apoptose et la mort cellulaire par oncose est plus faible que celle induite par Balance[®] ou Stay-Safe[®] ($p < 0,05$). Parallèlement, Bicavera[®], contenant moins de GDP, résulte en une moindre formation d'AGE et induit une plus faible production de VEGF et de TGF- β 1.

Discussion. - Les solutions de DP de nouvelle génération à pH physiologique et contenant moins de GDP, en particuliers Bicavera[®], ont une cytotoxicité réduite pour les cellules mésothéliales.

Conclusion. - Les solutions de nouvelle génération pourraient contribuer à préserver l'intégrité de la barrière péritonéale et ainsi améliorer le traitement à long terme des patients en DP.

017

Session 1 - Dialyse

Une méthode simple pour calculer le volume de distribution de l'urée à l'aide de la dialysance ionique

M. Sallée, P. Brunet, V. Faure, D. Bouchouareb, A. Opris-Saveanu, P. Ramanarivo, Y. Berland
Centre de néphrologie et transplantation rénale, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Introduction. - La dialysance ionique a montré son utilité pour quantifier la dialyse. La dialysance moyenne de la séance D et le temps de dialyse T permettent de calculer la dose de dialyse (DT) reçue au cours d'une séance. L'introduction du volume de distribution de l'urée (V) dans l'appareil permet de calculer un DT/V par séance. Le V est géné-

ralement calculé à l'aide de la formule de Watson. Or celle-ci donne une estimation imparfaite du V. Dans ce travail, nous proposons de déterminer le V à partir de la dialysance ionique (V DI) en utilisant le DT et le KT/V équilibré (eKT/V), calculé par la formule de Daugirdas à partir de l'urée plasmatique avant et après dialyse.

Patients et méthodes. - L'étude a été faite chez 47 hémodialysés chroniques (HD) stables, porteurs d'une fistule artérioveineuse (43) ou d'un cathéter (4). L'âge moyen était de 64 ans, l'ancienneté de dialyse était de 5,5 ans. Durant 3 semaines, au cours de la séance du milieu de semaine, nous avons recueilli les taux plasmatiques d'urée avant et après la séance ainsi que le DT donné par la dialysance ionique (Diascan, générateurs Gambro AK200). À chaque séance, nous avons calculé un V (appelé V DI) à partir de la formule $V = DT / eKT/V$. À la séance suivante (séance test), la dose de dialyse a été calculée selon trois méthodes : (1) le eKT/V ; (2) le DT/V DI, obtenu en utilisant le V DI moyen calculé à partir des trois séances antérieures ; (3) le DT/V Watson, utilisant le V estimé par la formule de Watson.

Résultats. - Le V DI moyen est de $29,4 \pm 6,3$ L. Son coefficient de variation est de $0,07 \pm 0,05$. Le V DI et le V Watson représentent respectivement $44 \pm 8\%$ et $51 \pm 9\%$ du poids corporel. Au cours de la séance test, le eKT/V est de $1,44 \pm 0,29$, le DT/V DI est de $1,46 \pm 0,32$, et le DT/V Watson est de $1,26 \pm 0,35$. La différence moyenne entre eKT/V et DT/V DI est de $-0,02$ (IC 95% $[-0,06 ; 0,02]$; $p = 0,27$). Celle entre eKT/V et DT/V Watson est de $0,17$ (IC 95% $[0,07 ; 0,28]$; $p = 0,002$).

Discussion. - Le V DI calculé à partir de la dialysance ionique et de la formule de Daugirdas présente un faible coefficient de variation qui rend possible son utilisation pour le calcul du DT/V. Lors de la séance test, le DT/V DI s'avère non différent du eKT/V, alors que le DT/V Watson sous estime significativement le eKT/V.

Conclusion. - Le calcul du volume de distribution de l'urée à l'aide de la dialysance ionique est simple et peut être appliqué en routine. Les valeurs de DT/V obtenues sont très proches de celles du eKT/V et sont par conséquent très facilement interprétables par le clinicien.

018

Session 1 - Dialyse

Facteurs prédictifs de diminution de l'index cardiaque en hémodialyse chronique

C. Humbrecht, S. Edet, V. Planquois, C. Bessin

Service de néphrologie-hémodialyse, centre hospitalier, Dieppe, France

Introduction. - La tolérance hémodynamique per dialytique est habituellement évaluée par des critères cliniques. Cependant, des modifications importantes de l'index cardiaque (IC) peuvent passer inaperçues et accroître le risque de complications aiguës.

Matériels et méthodes. - Ce travail propose de rechercher des facteurs prédictifs de survenue d'un IC critique ($< 2l/mn/m^2$), pour des patients en hémodialyse chronique. Les paramètres hémodynamiques per dialytiques sont évalués, sur une séance, toutes les heures, par méthode ultrasonique et hémodilution (Transonic[®]).

Résultats. - 20 patients ont été étudiés (âge moyen 70,2 ans, 55 % femmes, 35 % diabétiques, 75 % traitement anti-hypertenseur). Certains patients présentent une altération des paramètres hémodynamiques initiaux (t_0) : IC $t_0 < 2,5$ l/mn/m² (40 %), index de volume sanguin central (IVSC) $t_0 < 11$ ml/kg (40%), résistances vasculaires périphériques (RP) $t_0 > 20$ mmHg/l/mn (20%). Un IC critique est observé au cours de la séance chez 5 patients (25%). Aucun facteur clinique (âge, sexe, poids, comorbidités), cardiologique connu (fraction d'éjection, hypertrophie ventriculaire, coronaropathie) ou de stratégie de dialyse (conductivité plasmatique, ultrafiltration horaire et totale, température) ne semble être prédictif d'un tel événement. Les profils tensionnels basaux et perdialectiques sont comparables, à l'opposé de IC (t_0), IVSC (t_0) et RP (t_0). Parmi les patients avec IC (t_0) et/ou IVSC (t_0) diminués, 62,5 % présentent un IC perdialectique critique, versus 0% parmi ceux avec profil hémodynamique basal normal ($p = 0.036$). Par ailleurs, la prescription d'anti-calciques et vasodilatateurs favorise la baisse de l'IC : 75 % vs 12,5% ($p = 0.03$) et 100 % vs 11,8% ($p = 0.011$). Ces constatations ne sont pas observées pour les traitements b bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et antihypertenseurs centraux.

Discussion. - Ces résultats sont en faveur d'un pourcentage non négligeable de patients asymptomatiques avec un IC critique perdialectique (25%). Contre toute attente, les patients diabétiques, polyvasculaires ne seraient pas plus à risque, notamment s'ils ont une hémodynamique basale normale.

Conclusion. - Ainsi, une analyse hémodynamique par Tranonic®, à l'initiation de la dialyse, pourrait permettre de dépister les patients à risque d'IC critique perdialectique. Pour ce type de patients, l'impact de l'arrêt des traitements anti-calciques et vasodilatateurs devrait être évalué.

O19

Session 1 - Dialyse

Évaluation de différents marqueurs de la dénutrition en hémodialyse : intérêt du grip test

F. Glowacki^a, H. Verkindt^a, F. Provot^a, M. Hoffmann^a, D. Seguy^b, C. Noel^a, M. Dracon^a

^a Service de néphrologie, CHRU-clinique de néphrologie, Lille, France

^b Service de nutrition, hôpital Claude-Huriez, Lille, France

Introduction. - L'hémodialyse s'associe fréquemment à une dénutrition dont on sait qu'elle génère un surcroît de morbidité et de mortalité. Les marqueurs qui la définissent peuvent être biologiques (albumine, pré-albumine...), anthropométriques (index de masse corporelle (IMC), amaigrissement...) ou appartenir à des scores composites (malnutrition inflammation score...). Nous avons, parmi notre population d'insuffisants rénaux chroniques dialysés en centre lourd, analysé différents marqueurs de dénutrition afin d'évaluer leur pertinence.

Patients et méthodes. - Après une étude transversale, notre population d'hémodialysée ($n = 53$, 30 hommes, 23 femmes, âge moyen : 58 ans), est stratifiée en deux groupes en fonction de leur état nutritionnel. Selon les données de la littérature, sont considérés comme dénutris les patients présentant une albuminémie inférieure à 35 g/l,

et/ou une pré-albuminémie inférieure à 300 mg/l, et/ou un IMC $< 18,5$ kg/m² avant l'âge de 70 ans (et < 21 kg/m² après 70 ans), et/ou un amaigrissement de plus de 5% en un an.

Résultats. - Trente patients (56,6%) appartiennent au groupe dénutri. Par comparaison à la population non dénutrie ($n = 23$, 43,4%), ces patients ont une albuminémie ($34,6 \pm 3,7$ vs $38,1 \pm 2,9$ g/l) et une pré-albuminémie ($0,29 \pm 0,06$ vs $0,35 \pm 0,004$ g/l) plus basse. Aucune différence sur les paramètres anthropométriques (pli tricipital, circonférence brachiale, perte de poids en un an) n'est notée entre les deux groupes. La force de préhension musculaire, étudiée par le grip test, est par contre significativement plus faible pour les patients dénutris ($20,8 \pm 10,9$ kg vs $29,4 \pm 10,4$ kg, $p = 0.01$). La créatininémie (reflet de la masse musculaire) est également plus basse (87 ± 24 vs 104 ± 30 mg/l, $p = 0.04$) en cas de dénutrition. Parmi les critères composites étudiant la dénutrition le score d'évaluation globale subjective (SGA) n'apparaît pas contributif. Par contre, le MIS (malnutrition inflammation score) est significativement plus élevé en cas de dénutrition ($12,04 \pm 3,3$ vs $7,45 \pm 2,9$). Enfin, quel que soit l'état nutritionnel nous observons un même niveau de co-morbidités (score de Charlson : $6 \pm 2,5$ vs $5,04 \pm 2$) et de qualité de vie (SF36-pcs 37 ± 11 vs 32 ± 9 $p = 0.23$).

Discussion. - Parmi les différents marqueurs de dénutrition que nous avons évalués, l'étude de la masse musculaire (par la créatininémie) et de la force musculaire (grip test) semble intéressante et peu coûteuse.

Conclusion. - Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer l'intérêt du grip test.

O20

Session 1 - Recherche

Le ramipril protège de la néphropathie du diabète expérimental de type 2 via la mise en jeu du récepteur B2 de la bradykinine

M. Buléon^a, J. Allard^a, F. Praddaude^a, A. Jaafar^a, M.-T. Ranera^a, J.-P. Girolami^b, I. Tack^a

^a Service des explorations fonctionnelles physiologiques, CHU Rangueil, Toulouse, France

^b U388, Inserm U388, Toulouse, France

Introduction. - Les insuffisances rénales terminales dues aux néphropathies diabétiques de type II sont en constante augmentation. À ce jour, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les seuls traitements susceptibles d'en ralentir la progression.

Matériels et méthodes. - Afin de préciser : i) le mécanisme des effets néphroprotecteurs des IEC dans le diabète de type II, ii) la part de ces effets attribuable à la bradykinine (BK), nous avons soumis, pendant 20 semaines des souris C57BLKs db/db (modèle de diabète spontané de type II), à un traitement par un IEC seul ou associé à un antagoniste du récepteur B2 (RB2) de la BK. Les paramètres histomorphologiques et fonctionnels rénaux ont été étudiés. Les expressions glomérulaires i) des voies de l'IGF-1 et du TGF- β , ii) du RAGE, iii) du RB2, iv) des résidus 4-HNE (index de peroxydation lipidique) ont été étudiées par Western Blot.

Résultats. - Les souris diabétiques non traitées présentent une hypertrophie rénale et glomérulaire, une expan-

sion mésangiale ainsi qu'une diminution du DFG. L'expression glomérulaire des récepteurs TGF- β RII, IGF-1R et RAGE ainsi que la peroxydation lipidique sont augmentées. Le traitement des souris diabétiques par l'IEC prévient la glomérulosclérose, mais majore la diminution du DFG chez l'animal anesthésié. L'essentiel des effets des IEC sur les paramètres morphologiques et fonctionnels est attribuable à l'action de la BK sur le RB2 car ils sont abolis par l'antagoniste B2). L'action protectrice des IEC s'accompagne d'une réduction de la surexpression glomérulaire des voies de signalisation impliquées dans la glomérulosclérose (TGF- β , IGF-1), du RAGE et de la peroxydation des lipides qui, à l'exception du RAGE, implique également l'activation du RB2.

Discussion. - Nos résultats confirment l'effet néphroprotecteur des IEC au cours du diabète de type II chez la souris. Ces effets bénéfiques sont au moins en partie médiés par l'activation du récepteur B2 de la bradykinine.

Conclusion. - L'action néphroprotectrice de la BK au cours du diabète mérite d'être étudiée indépendamment de celle des IEC.

021

Session 1 - Recherche

Progression des lésions rénales après réduction néphronique : rôle de la lipocaline

A. Viau, M. Burtin, F. Terzi

Inserm U813, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - Toute réduction néphronique entraîne, indépendamment de sa cause initiale, une hypertrophie des néphrons sains restants qui prélude au développement des lésions rénales. Les mécanismes à l'origine de ce processus sont encore peu connus.

Matériels et méthodes. - Afin d'identifier de nouveaux médiateurs contribuant à la détérioration rénale, nous avons utilisé la stratégie des micropuces ADN (5579 ADNC) pour comparer les gènes différentiellement exprimés entre deux souches de souris qui répondent différemment à la réduction néphronique : une souche (FVB) développe des lésions rénales sévères alors que l'autre (B6D2) est résistante.

Résultats. - Deux mois après la réduction néphronique, 34 gènes sont surexprimés et 46 gènes sont sous exprimés chez les souris sensibles FVB en comparaison aux souris résistantes B6D2. Ces gènes ont été classés en différents groupes fonctionnels et leur expression a été validée par RT-PCR quantitative en temps réel. Parmi l'ensemble de ces gènes, le plus surexprimé (9 fois) est lcn2 codant la lipocaline, petit polypeptide sécrété se liant à un sidérophore et étant impliqué dans une voie d'acquisition du fer, la prolifération et l'apoptose cellulaires. Nous avons confirmé, par RT-PCR quantitative en temps réel et western blot, la surexpression de la lipocaline chez les souris FVB. Par hybridation in situ et immunohistochimie, nous avons montré que la lipocaline est exprimée majoritairement dans les tubules proximaux. De plus, nous avons observé que la surexpression de lipocaline s'accompagne d'une accumulation de fer et d'une prolifération cellulaire accrue. Afin d'élucider si un des deux phénomènes était impliqué dans l'effet délétère de la lipocaline lors du développement des lésions

rénales, nous avons entrepris de chélater le fer avec de la déferroxamine. Comme attendu, l'administration de déferroxamine (100 mg/kg/jour) par des minipompes osmotiques diminue l'accumulation rénale de fer. Cependant, deux mois après réduction néphronique, les souris traitées avec ce chélateur présentent des lésions rénales plus sévères et une surexpression de lipocaline plus importante que les souris placebo.

Conclusion. - L'ensemble de ces résultats suggère que la lipocaline joue un rôle clé au cours de la progression des lésions rénales, en favorisant probablement la prolifération cellulaire. Des études fonctionnelles avec des siRNA *in vivo* et *in vitro* sont en cours afin de valider cette hypothèse.

022

Session 1 - Recherche

Interaction du RAGE avec l'alpha-actinine-4 (ACTN4) : implication dans le signal de transduction du podocyte et la sclérose glomérulaire

E. Boulanger ^a, B. Hudson ^a, M. Del Mar Arriero Sanchez ^a, J. Guo ^a, J.L. Wautier ^b, C. Kennedy ^c, W. Kim ^a, V. d'Agati ^a, A.M. Schmidt ^a

^a College of physicians and surgeons, Columbia University, New York, États-Unis d'Amérique

^b Laboratoire de recherche en biologie vasculaire et cellulaire, Paris-VII, Ints, Paris

^c Kidney Research Center, University, Ottawa, Canada

Introduction. - L'ACTN4 est un composant essentiel de la barrière de filtration glomérulaire. La forme familiale de Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF) est liée à une mutation de gène codant pour cette protéine (ACTN4mut) qui se lie à l'actine. L'activation du RAGE, récepteur aux AGE (advanced glycation end products) est suivie de la mise en jeu de différentes voies de transduction. Nous avons montré que le RAGE se lie à l'ACTN4 dans sa forme non mutée (ACTN4wt). Le but de notre étude est d'évaluer l'impact de l'interaction RAGE-ACTN4 au niveau du podocyte et dans un modèle animal.

Matériels et méthodes. - Des podocytes murins exprimant l'ACTN4wt ont été cultivés et utilisés après 7 jours de différenciation. Les expériences d'immunoprécipitation et l'analyse en microscopie confocale ont été effectuées à l'aide d'anticorps anti-ACTN4 de lapin (IgG) et d'anti-RAGE de poulet (IgY). La colocalisation glomérulaire du RAGE et de l'ACTN4 a été étudiée en microscopie confocale chez des souris ACTN4wt et ACTN4mut. La survenue des lésions d'HSF a été quantifiée en microscopie optique (PAS) chez des souris transgéniques (ACTN4mut) dans deux sous-groupes : RAGE^{+/+} et RAGE^{-/-}.

Résultats. - À partir du lysat des podocytes, nous avons montré par western blot que l'IgG anti-RAGE est capable d'immunoprécipiter l'ACTN4wt. L'activation du RAGE podocytaire par son ligand la S 100b-calgranuline est suivie de la phosphorylation de l'ACTN4wt et d'une colocalisation particulièrement périnucléaire du RAGE et de l'ACTN4.

In vivo, comparativement aux souris ACTN4wt, la colocalisation glomérulaire des épitopes RAGE-ACTN4 est diminuée chez les souris ACTN4mut (A763G) suggérant que l'interaction RAGE-ACTN4wt pourrait être liée à l'homéostasie de la dynamique des podocytes. Comparativement aux

souris RAGE^{+/+}/ACTN4mut, les souris RAGE^{-/-}/ACTN4mut présentent 10 fois plus de glomérules scléreux avec une atrophie tubulaire sévère.

Discussion. - Il existe une interaction RAGE-ACTN4 pouvant moduler le signal de transduction et agir sur le cytosquellette du podocyte.

Conclusion. - Les résultats obtenus à partir des souris RAGE^{-/-} confirment le rôle clef de l'interaction RAGE-ACTN4 dans le maintien de la dynamique podocytaire et la survenue de la sclérose glomérulaire.

Références

- [1] Wendt T et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1383-95.
- [2] Michaud JL et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1200-11.

023

Session 1 - Recherche

La privation en œstrogènes aggrave la néphropathie des souris NOD diabétiques femelles

J. Allard, M. Buléon, F. Pradde, A. Jaafar, M.-T. Ranera, I. Tack

Service des explorations fonctionnelles physiologiques, CHU Rangueil, Toulouse, France

Introduction. - L'augmentation de la fréquence de l'insuffisance rénale terminale chez les femmes ménopausées diabétiques fait suspecter le rôle des œstrogènes dans la progression de l'insuffisance rénale au cours du diabète.

Matériels et méthodes. - Nous avons donc étudié *in vivo* les conséquences rénales, morphologiques et fonctionnelles, d'une déplétion œstrogénique par castration chez des souris NOD rendues diabétiques par l'injection de streptozotocine et supplémentées ou non en 17 β -œstradiol (E2).

Résultats. - Dans notre modèle, le diabète (groupe D) entraîne une hypertrophie rénale et glomérulaire, une glomérulosclérose (Volume mésangial : VM), ainsi qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces changements s'accompagnent d'une surexpression des voies de signalisation de l'IGF-1 et du TGF β . La castration des souris diabétiques (groupe DC) n'aggrave pas le diabète. Par contre, elle majore l'insuffisance rénale et la glomérulosclérose. Ces altérations sont associées au renforcement de l'expression glomérulaire du récepteur de type II du TGF β (TGF β -RII) et à une forte diminution de celle du récepteur de l'IGF-1 (IGF1-R). La substitution par implant d'E2 (groupe DCE) prévient les effets fonctionnels (DFG, μ L/min/65cm² : D = 239 \pm 37, DC = 106 \pm 58, DCE = 280 \pm 45 ; D vs DC : p<0,01 ; D vs DCE : ns) et morphologiques rénaux (VM, % : D = 19 \pm 2, DC = 34 \pm 2, DCE = 20 \pm 4, D vs DC : p<0.001 ; D vs DCE : ns) de la castration. Par contre, elle n'exerce pas d'effet protecteur supplémentaire par rapport aux animaux

diabétiques non castrés. De plus, elle restitue un niveau d'expression protéique glomérulaire de l'IGF-1 et du TGF β -RII sensiblement identique à celui des animaux diabétiques non castrés.

Discussion. - Les œstrogènes protègent les souris diabétiques femelles de la progression de la néphropathie diabétique. L'étude des expressions protéiques glomérulaires suggère qu'ils pourraient agir en modifiant l'équilibre de la balance entre la voie de l'IGF-1 plutôt hypertrophique, et celle, globalement pro-fibrosante, du TGF- β .

Conclusion. - Des travaux complémentaires sont nécessaires pour détailler les mécanismes d'action rénaux des œstrogènes, mais ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques.

024

Session 1 - Recherche

Le système calpaïne/calpastatine est impliqué dans les effets tissulaires de l'angiotensine II

E. Letavernier, J. Perez, A. Bellocq, J.-P. Haymann, L. Baud
Inserm U702, hôpital Tenon, Paris, France

Introduction. - L'angiotensine II joue un rôle dans l'inflammation et la fibrose observées dans les maladies cardiovasculaires et rénales. Les calpaïnes sont des protéases activées par le calcium qui participent à la réponse inflammatoire. Nous avons donc émis l'hypothèse que les calpaïnes pourraient intervenir dans la régulation de l'inflammation et de la fibrose induites par l'angiotensine II.

Matériels et méthodes. - Pour la tester, nous avons généré une souris transgénique sur-exprimant la calpastatine (CT), inhibiteur spécifique des calpaïnes. L'effet d'une perfusion d'angiotensine II durant 28 jours a été évalué sur les reins, le cœur et les vaisseaux.

Discussion. - La pression artérielle systolique s'est élevée de façon similaire chez les souris sauvages (T) et CT (T : 181 \pm 21 et CT : 179 \pm 11 mm Hg). Les lésions tissulaires ont été significativement réduites chez les souris CT par rapport aux souris T, avec moins d'hypertrophie myocardique (poids du cœur 231 \pm 44 et 173 \pm 24 mg pour respectivement les souris T et CT ; P = 0.003), moins d'épaississement de la média aortique (surface de la média 159 621 \pm 55 335 et 105 959 \pm 15 863 μ m² pour respectivement les souris T et CT ; P = 0.016) et moins de fibrose périvasculaire et interstitielle rénale (surface occupée par le collagène fibrillaire évalué par mesure morphométrique du rouge sirius en lumière polarisée 0.42 \pm 0.15 et 0.29 \pm 0.09 % pour respectivement les souris T et CT ; P = 0.048).

Conclusion. - Ces données démontrent que l'activation des calpaïnes médie au moins partiellement les effets tissulaires de l'angiotensine II.