



Communications orales

Session 3

O54

Session 3 - Dialyse

Nicotinamide et thrombopénie chez les patients dialysés

C. Lecomte ^a, B. Vendrely ^b, F. Haramburu ^a, J.-P. Bourdenx ^c, A. Pommereau ^c, N. Larroumet ^d, F. de Groc ^e, C. Combe ^b, Association aquitaine de néphrologie

^a Service de pharmacovigilance, université Bordeaux-II, Bordeaux, France

^b Département de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

^c Service d'hémodialyse, centre de traitement des maladies rénales, Bordeaux, France

^d Service d'hémodialyse, Aurad-Aquitaine, Bordeaux, France

^e Service d'hémodialyse, clinique Delay, Bayonne, France

Introduction. - Le nicotinamide (Nicobion®) a été proposé comme traitement hypophosphorémiant chez les patients dialysés à la suite d'une publication récente. Des cas de thrombopénies ont été rapportés comme effet secondaire du traitement mais le rôle du nicotinamide dans la survenue de ces thrombopénies reste discuté.

Patients et méthodes. - Nous avons étudié la survenue de thrombopénie chez 108 patients dialysés traités par nicotinamide. Un questionnaire a été envoyé à l'ensemble des néphrologues d'Aquitaine portant sur le nombre de malades traités, la durée de traitement, l'existence d'une thrombopénie (taux de plaquettes < 150G/L ou diminution du taux de plaquettes supérieure à 25%).

Résultats. - Cent-huit patients avaient été ou étaient traités par nicotinamide ; 3 centres n'avaient aucun patient traité, un centre avait 15 patients traités mais aucune thrombopénie. Sur les 108 patients traités, on retrouvait 20 cas de thrombopénie (18,5%) : 13 hommes et 7 femmes, d'un âge moyen de 55,3 ans (médiane : 57,5 ans ; 24 - 80 ans). 19 patients étaient en hémodialyse et 1 en dialyse péritonéale. Des manifestations cliniques sous forme d'un purpura ont été

observées chez deux patients. La durée médiane de traitement était de 8,25 mois (0,33 - 23 mois). La dose moyenne de traitement était de 857,1 ± 225,9 mg/jour. Le délai de survenue de la thrombopénie était de 2,82 mois (0,23 - 7 mois) après mise en place du traitement. La médiane du taux de plaquettes diminuait de 170G/L (110 - 288) avant traitement ou 3 mois avant l'effet, à 93G/L (24 - 145) au plus bas. Chez 4 patients, une thrombopénie préexistait mais s'est aggravée sous traitement. Chez 3 patients, la thrombopénie a régressé malgré la poursuite du traitement. Chez tous les autres patients, le taux de plaquette avait remonté à l'arrêt du traitement : la médiane du taux de plaquettes 2 mois après l'arrêt était de 211G/L (127 - 376).

Discussion. - La thrombopénie est un effet secondaire fréquent du traitement par nicotinamide chez les patients dialysés. L'identification des facteurs associés à la survenue de thrombopénie est en cours.

Conclusion. - Bien que tous les cas présentés aient eu une évolution favorable, la prudence s'impose, d'autant plus que l'hyperphosphorémie n'est pas une indication officielle du nicotinamide. La surveillance du taux de plaquettes est nécessaire.

O55

Session 3 - Dialyse

Douze mois d'utilisation du cinacalcet en hémodialyse: effets sur les marqueurs osseux et la relation calcium-PTH

G. Jean ^a, D. Attaf ^b

^a Service d'hémodialyse, centre de Rein-Artificiel, Tassin, France

^b Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Amgen France, Neuilly-Sur-Seine, France

Introduction. - L'effet du cinacalcet sur les marqueurs du remodelage osseux et sur la relation Calcium-PTH n'est pas exploré sur le long terme.

Matériels et méthodes. - Tous les patients traités par cinacalcet avaient un taux de PTH >300 pg/ml et une calcémie corrigée >2,4 mmol/L à l'inclusion. Ils ont eu un suivi des marqueurs osseux (Cross Laps CTX et PAL os / 3 mois) et une étude de la relation ca-PTH lors de séances de dialyse utilisant successivement un calcium de 1 mmol (PTH maxi) et de 1,75 mmol/L (PTH mini), initialement et après 12 mois. Nous avons comparé le nombre de cibles biologiques des K/DOQI atteintes.

Résultats. - 16 patients (12 femmes) ont été observés d'âge moyen de $68,6 \pm 10$ ans, en dialyse depuis 79 ± 3 mois, diabétique dans 25% des cas, dialysant avec un calcium du dialysat maintenu à 1,5 mmol/L. La posologie du cinacalcet est restée stable après le 4^{ème} mois (52 ± 26 mg/j), aucun épisode d'hypocalcémie < 2mmol/L n'a été observé alors que le CaCO_3 n'a été prescrit pendant 3 mois que chez 2 patients.

	T0	T12
Calcium corrigé (mmol/l)	$2,59 \pm 0,1$	$2,32 \pm 0,1^{**}$
Pi (mmol/l)	$1,65 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,2^{**}$
$\text{Ca} \times \text{P}$ (mmol ² /l ²)	$4,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,4^{***}$
PTH (pg/ml)	529 ± 132	$196 \pm 102^{***}$
PAL os (µg/l)	$24,5 \pm 15$	$15 \pm 7^*$
CTX (µg/l)	$3 \pm 1,2$	$2,4 \pm 3,5^*$
Un alfa (µg/semaine)	$3,9 \pm 3,5$	$0,85 \pm 1^{**}$
Sevelamer (cp/j)	$4 \pm 3,6$	$2,2 \pm 3,3^*$
Cibles K/DOQI/patient	$1,35 \pm 0,5/4$	$3 \pm 0,5/4^{**}$
PTH mini (Cai 1,45 mmol/l)	192 ± 113	$74 \pm 32^{***}$
PTH maxi (Cai 1 mmol/l)	900 ± 302	$504 \pm 133^{***}$

Discussion. - Si la normalisation de la relation ca-PTH (set-point) apparaît précocement, celle des marqueurs du remodelage osseux nécessite plus de 6 mois (1), elle permet la diminution progressive de la prescription de vitamine D. Le traitement par cinacalcet des patients avec un set-point élevé (calcium >2,4 mmol/L) est très efficace et permet d'éviter les hypocalcémies.

Conclusion. - Après 12 mois de traitement, le cinacalcet permet de diminuer les valeurs de PTH de -60%, celles du $\text{Ca} \times \text{P}$ de -30%, d'augmenter de 55% les cibles des K/DOQI atteintes, de normaliser la relation ca-PTH ainsi que les marqueurs du remodelage osseux.

Référence

[1] Jean G et al. ASN 2005.

^b Service d'hémodialyse, centre de traitement des maladies rénales, Bordeaux, France

^c Service d'hémodialyse, Aurad-Aquitaine, Bordeaux, France

^d Service d'hémodialyse, centre hospitalier, Libourne, France

^e Service d'hémodialyse, centre hospitalier, Mont-de-Marsan, France

^f Service de néphrologie-hémodialyse, centre hospitalier, Saintes, France

^g Service d'hémodialyse, centre hospitalier de la Côte-Basque, Bayonne, France

Objectif. - Le but de ce travail est d'évaluer l'impact d'une étude multicentrique observationnelle sur les pratiques médicales au cours du traitement des désordres phospho-calciques (PxCa) en se basant sur les KDOQI (Am J Kid Dis 03).

Patients et méthodes. - 7 centres Aquitains ont participé à l'étude. Les paramètres PxCa et le traitement des patients prévalents ont été recueillis en Mars 2004, Juin et Décembre 2005 (500 à 720 patients).

Résultats. - La prescription de carbonate de calcium oral a baissé passant de 63,3% à 40,4% de patients traités avec une posologie moyenne diminuant de $1,91 \pm 1,61$ g/jour à $1,59 \pm 0,99$ g/j chez les patients traités. Le pourcentage de patients recevant du sevelamer a augmenté de 29,9% à 45,2% avec une posologie moyenne initialement de 2822 ± 1604 mg/j puis 4063 ± 1960 mg/j. La teneur du bain en calcium a diminué avec 57,3% des bains à 1,75 mmol/l initialement et une augmentation de la prescription de bains à 1,25 mmol/l de calcium (de 1,4% à 11,4% entre mars 2004 et décembre 2005). Le nombre de patients dans les cibles des recommandations DOQI a augmenté pour la calcémie de 51% à 60%. Il est demeuré stable pour les autres paramètres biologiques : phosphorémie = 51%, parathormonémie (PTH) = 26%. La calcémie a diminué de $2,32 \pm 0,19$ à $2,23 \pm 0,17$ mmol/l ($p < 0,001$) et la phosphorémie n'a pas été modifiée ($1,62 \pm 1,58$ mmol/l, $p = \text{NS}$). Le produit phosphocalcique moyen a diminué de $3,76$ mmol²/l² à $3,51$ mmol²/l² ($p < 0,01$). La médiane de PTH a augmenté de 158 à 203 pg/ml ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients ayant une PTH supérieure à 300 pg/ml était de 23,4% initialement contre 34,8 % en décembre 2005. La prescription de traitements calcimimétiques inexistante initialement a augmenté avec 25% de patients traités parmi les patients ayant une PTH élevée supérieure à 300 pg/ml.

Discussion. - Après la publication des recommandations sur le métabolisme phosphocalcique et l'arrivée de chélateurs du phosphore non calciques, les prescripteurs ont été sensibilisés à la diminution de la charge calcique chez les patients dialysés avec comme conséquence une diminution de la calcémie et du produit phosphocalcique, une stabilité de la phosphorémie et une augmentation des taux de PTH chez les patients hémodialysés.

Conclusion. - Le recueil et l'analyse de base de données régionale permettent aux néphrologues de confronter leurs pratiques et d'améliorer la qualité du traitement en référence aux KDOQI.

056

Session 3 - Dialyse

Évolution et conséquences de la prise en charge thérapeutique des désordres du métabolisme minéral en Aquitaine

B. Vendrely ^a, A. Pommereau ^b, P. Chauveau ^c, C. Delclaux ^d, Y. Turpin ^e, J.-S. Borde ^f, S. Bénichou ^g, V. de Précigout ^a, C. Combe ^a, Association aquitaine de néphrologie

^a Département de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

O57

Session 3 - Dialyse

**Hyperparathyroïdie secondaire et anémie.
Effets d'un calcimimétique sur le contrôle
de l'anémie par les agents stimulants
l'érythropoïèse chez les hémodialysés chroniques**

I. Mpio, N. Boumendjel, H. Karaaslan, R. Sibai Galland, W. Arkouche, J. Traeger, M. Laville
Service d'hémodialyse, Aural, Lyon, France

Objectif. - Le facteur principal de résistance aux agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) est la carence martiale. Parmi les autres facteurs, le rôle de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les hémodialysés chroniques (HDC) a été rapporté. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la correction de l'HPTS sévère par le cinacalcet sur la réponse aux ASE chez les HDC.

Patients et méthodes. - Vingt-deux HDC avec une HPTS sévère (PTH > 800 pg/ml) sont inclus dans cette étude prospective après consentement libre ; l'âge médian est de 46 ans, sexe masculin 73% (16/22 cas), ancienneté en dialyse 29 mois, KT/V 1,4, nPCR 1,05g/kg/j. Cinq explorations phosphocalciques et d'anémie ont été réalisées avant cinacalcet et pendant 6 mois de traitement (J0, M1, M2, M3, M6). Le contrôle de l'anémie est évalué par l'index de résistance à l'érythropoïèse (IRE) défini par la dose hebdomadaire d'ASE divisée par le taux d'Hb, et par les variations de l'Hb et des réticulocytes.

Résultats. - On note une diminution (J0 vs M6) de PTH de 48% (1302 vs 674 pg/ml, $p = 0,006$), de la calcémie (2,39 vs 2,15 mmol/l), de la phosphorémie (2 vs 1,7 mmol/l), du produit phosphocalcique (4,8 vs 3,8 mmol²/l²) et du nombre de patients avec valeur > 4,4 mmol²/l² (64 vs 32 % ; $p < 0,05$) ; le taux médian d'Hb augmente (11 vs 11,4 g/dl) et le taux de patients avec Hb cible ≥ 11 g/dl (50 vs 70 %, $p < 0,05$), réticulocytes (44000 vs 52000 /mm³) ($p < 0,05$) avec 1 dose constante hebdomadaire d'ASE (30 µg) chez 81% ($p < 0,05$). Chez les HDC ayant une baisse de PTH > 400 pg/ml (groupe 1 ; $n = 10$) la dose d'ASE reste stable à 25 µg/sem, l'Hb augmente de 10,7 à 11,5 g/dl, l'IRE varie peu (2,2 à J0 et delta médian de 0,1). Si baisse de PTH < 400 pg/ml (groupe 2 ; $n = 12$), pas d'augmentation significative ($p = ns$) de la dose d'ASE (10 µg/sem), Hb de 10,7 à 12,2 g/dl ($p = 0,04$) avec IRE qui ne s'aggrave pas (3,5 à J0 et delta médian de - 0,5), sans différence significative avec groupe 1.

Discussion. - L'effet du cinacalcet engendre une amélioration des paramètres d'anémie et s'accompagne d'une absence de péjoration de l'IRE, même en cas de faible diminution du taux de PTH.

Conclusion. - Les calcimimétiques contribuent au bon contrôle de l'anémie des HDC par les ASE et pourraient interférer sur la résistance érythropoïétique.

O58

Session 3 - Dialyse

**La prescription martiale en dialyse : encore des efforts pour atteindre les cibles recommandées.
Résultat d'une enquête multicentrique
transversale dans 20 centres en France**

T. Cao Huu^a, J. Chanliau^b, R. Montagnac^c, M. Kessler^d
^a Service de néphrologie-hémodialyse, hôpital d'adultes, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
^b Service d'hémodialyse, ALTIR, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France
^c Service de néphrologie-hémodialyse, ANE, Troyes, France
^d Service de néphrologie, hôpital d'adultes, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

But. - Notre étude transversale multi-centrique évalue l'incidence de la carence martiale chez les patients traités par dialyse et ASE.

Patients et méthodes. - 1822 patients de 20 centres en France ont été observés à partir d'un de leur bilan mensuel. Les valeurs de : l'Hb (g/dl), le coefficient de saturation (SAT %), la ferritine (µg/L), les doses d'ASE, de Fer intraveineux (FeIV en mg/2 sem.) et de Fer oral (en mg/j) de chaque patient ont été et analysées à partir des logiciels Excel et Statview.

Résultats. - 89% des patients sont traités par l'hémodialyse (HD), 11% par la dialyse péritonéale (AP) et 10% de patients n'ont pas reçu d'ASE. La dose d'ASE est de 7936 ± 6478 ui/sem avec une Hb à $11,5 \pm 1,4$ g/dl, SAT à $26,9 \pm 13\%$ et ferritine à 385 ± 335 µg/L. 52% de patients ont reçu le Fe-IV à 89 ± 116 mg/2sem et 4% traités par le Fer oral à $7,3 \pm 44$ mg/j. 31% de patients ont une Hb < 11 g/dl ($9,9 \pm 0,9$ g/dl) et leurs SAT sont nettement inférieurs à ceux des 65,3% des patients avec Hb > 11-14 g/dl ($12,2 \pm 0,8$ g/dl) et ceux des 3,6% avec Hb à $14,7 \pm 0,7$ g/dl (respectivement : SAT à 25 ± 14 vs 27 ± 12 vs $31 \pm 17\%$) et associé à des doses plus élevées d'ASE (10663 ± 7457 vs 6797 ± 5535 vs 5100 ± 5795 ui/sem) et de FeIV (101 ± 126 vs 84 ± 111 vs 88 ± 111 mg/2sem) alors que la ferritine n'est pas différente (386 ± 366 ns 387 ± 316 ns 342 ± 387 mg/L). L'incidence de la carence SAT < 20% ($14 \pm 4\%$, ferritine : 265 ± 264 mg/L) est élevée (29%) avec un besoin d'ASE (12152 ± 8464 ui/sem) et de FeIV (137 ± 139 mg/2sem) plus élevé chez les patients Hb < 11 g/dl versus Hb > 11 g/dl (7790 ui/sem et 112 ± 136 mg/2sem respectivement). L'incidence SAT < 30% ($19 \pm 6\%$, ferritine : 319 ± 292 mg/L) est plus forte (63,4%) et un besoin plus élevé d'ASE (11218 ± 7700 ui/sem) et de FeIV (121 ± 134 mg/2sem) chez les patients Hb < 11 g/dl (versus 7300 ± 6035 ui/sem et 99 ± 120 mg/2sem chez les patients Hb > 11 g/dl). Les patients en DP ont 2 fois moins de besoin que l'HD d'ASE (4263 ± 6035 vs 8385 ± 6592 ui/sem) et en FeIV ($15,6 \pm 50$ vs 98 ± 118 mg/2sem).

Discussion. - Malgré une incidence élevée de l'Hb < 11g/dl (31,1%), de carence martiale et des doses excessives d'ASE : 42,6% des patients avec SAT < 20% et 42,9% avec SAT < 30% n'ont pas bénéficié de traitement par FerIV.

Conclusion. - L'effort d'une surveillance attentive des paramètres Hb, SAT et ferritine permettrait de mieux prévenir la carence martiale. Un traitement optimisé par FeIV aiderait à mieux corriger l'anémie et économiserait les doses d'ASE. D'autres paramètres de surveillance (%CH, CHr) et la DP peuvent être un alternatif intéressant dans cette recherche.

O59

Session 3 - Dialyse

Intérêt des dosages de PTH de 3 générations dans la pratique clinique

B. Vendrely ^a, P. Chauveau ^b, C. Lasseur ^a, A. Georges ^c, C. Desvergnès ^b, A. Gendrot ^c, V. Depréçigout ^a, C. Combe ^a

^a Service de néphrologie, groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France

^b Hémodialyse, Aurad-Aquitaine, Bordeaux, France

^c Service de médecine nucléaire, hôpital du Haut-Lévêque, Bordeaux, France

Introduction. - Le dosage de la PTH reste le meilleur indicateur de l'ostéodystrophie rénale. La relation entre le taux de PTH selon la méthode de dosage et les lésions histologiques osseuses sont variables et l'on peut s'aider des autres marqueurs du renouvellement osseux. Récemment sont apparus des tests qui mesurent à part la molécule entière (PTH-CAP, cyclase activating PTH) et les autres fragments en particulier 7-84 (PTH-CIP cyclase inactivating PTH). L'utilisation de cette dernière est controversée et n'est pas recommandée par les KDOQI ou KDIGO. Nous avons comparé l'ensemble des marqueurs habituellement disponibles et la PTH 3^e génération chez des patients hémodialisés chroniques stables.

Patients et méthodes. - 133 patients HD (58 ± 15 ans, HD 12 heures/sem depuis plus de 6 mois, bains Ca 1,5 à 1,7 mmol/l) ont été prélevés au laboratoire. Après centrifugation et congélation, les échantillons ont été dosés en double sur le même kit : PTH 2^e génération (IRMA, DiaSorin), 3^e génération (DuoKit CisBio int.). Les marqueurs de l'ostéodystrophie ont été traités immédiatement : calcémie ionisée, phosphorémie, phosphatases alcaline (PA), PA osseuses (PAo, technique IRMA), ostéocalcine et 25-OH Vit D3 (technique RIA, limite 5 ng/ml), 1-25 VitD3 (Nichols institute, limite 7 pg/ml). Les paramètres techniques de la dialyse ont été notés ainsi que le traitement (Vitamine D, CaCO₃, Sevelamer : oui/non).

Résultats. - Les résultats sont (moyenne ± EC (médiane)) : PTH 274 ± 237 pg/ml (201), PTH CAP 189 ± 185 pg/ml (131), PTH CIP 166 ± 165 pg/ml (110), PAo 30 ± 39 ng/ml (16), ostéocalcine 94 ± 94 ng/ml (66), Ca⁺⁺ 1,17 ± 0,09 mmol/l (1,2), P 1,67 ± 0,52 mmol/l (1,6). Il existe une bonne corrélation entre les différents fragments/dosage de PTH (r² = 0,77 à 0,87) entre eux. L'analyse par groupe comparée à la classification KDOQI (PTH intacte < 150, 150-300, > 300 pg/ml) montre qu'à la limite seuil de 73 ng/ml de CAP, les patients sont classés plus souvent remodelage osseux élevé. Le ratio CAP/CIP < 1 (bas remodelage) ou > 1, montre un changement de classes pour 40% des patients. L'analyse des autres marqueurs du remodelage, PAo et ostéocalcine montre une bonne corrélation avec les dosages de PTH. L'analyse par groupes (traitement par la VitD, les chélateurs, teneur du bain en calcium) ne montre pas de différence significative.

Discussion. - Dans cette étude transversale, les tests mesurant les différents fragments de la PTH donnent les mêmes résultats que ceux mesurant la molécule intacte.

Conclusion. - Leur intérêt dans le suivi dynamique du remodelage osseux reste à évaluer.

O60

Session 3 - Dialyse

Comportement des phosphates chez l'insuffisant rénal chronique traité par hémodialyse quotidienne courte

N.-K. Man ^a, J. Traeger ^a, R. Galland ^a, C. Cleaud ^a, B. Béné ^b

^a Service d'hémodialyse, Aural, Lyon, France

^b Service d'hémodialyse, Gambro Applied Research, Lyon, France

Introduction. - L'hyperphosphatémie des patients dialysés 4-h 3 fois/semaine (HDC) pourrait résulter d'une répartition inadéquate du phosphore dans l'organisme, due à un dysfonctionnement des transporteurs des phosphates en milieu urémique. L'hémodialyse quotidienne 2-h 6 fois/semaine (HDQ), en améliorant l'équilibre du "milieu intérieur", pourrait modifier le comportement des phosphates.

Patients et méthodes. - Un bilan de l'urée et des phosphates a été effectué en HDC et après 3 mois de traitement en HDQ, chez 6 patients, âgés de 39,5 ± 14 ans. Pour chaque période et pendant une semaine, les apports alimentaires sont notés ; l'urée et les phosphates sanguins sont déterminés avant et après chaque séance de dialyse ; le dialysat usé et l'ultrafiltrat sont recueillis en totalité pour la quantification directe.

Résultats. - La ration protidique (1,0±0,2 / 1,1±0,3 g/kg/j), le TAC urée (14.1±3.0 / 13.5±3.5 mmol/L) et le volume de distribution de l'urée (61±5 / 54±8 % poids) ne sont statistiquement pas différents entre HDC et HDQ, alors que la différence est significative (p<0,001) pour le TAD urée (3,9±0,9 / 2,3±0,6 mmol/L). Bien que l'apport en phosphore (172±37 / 205±76 mmol/semaine) et l'extraction des phosphates (110±26 / 103±13 mmol/semaine) soient comparables en HDC et HDQ, la phosphatémie avant dialyse (2,2±0,5 / 1,9±0,3 mmol/L) et le volume de distribution des phosphates (54±9 / 32±8 % poids) sont significativement diminués (p<0,005) en HDQ. Par rapport à HDC, la prescription de chélateurs de phosphates en HDQ a été réduite de 30-50% pour le CaCO₃ et de 50-100% pour le Sevelamer.

Discussion. - Ces résultats suggèrent qu'au cours de la phase interdialytique, les phosphates provenant de l'alimentation sont répartis normalement dans les espaces cellulaire et extracellulaire et que pendant la dialyse, il n'y aurait pas de fuite de phosphates des cellules vers l'espace extracellulaire.

Conclusion. - Comparée à HDC 4-h 3 fois/semaine, HDC 2-h 6 fois/semaine, améliore l'équilibre du "milieu intérieur" Elle procure aux patients une meilleure homéostasie des phosphates, probablement par un bon fonctionnement des transporteurs des phosphates.

O61

Session 3 - Néphrologie

Cystinose juvénile et de l'adulte : présentation clinique, évolution et génotype

A. Servais ^a, V. Morinière ^b, L.-H. Noël ^c, J.-P. Grünfeld ^a, C. Antignac ^b

^a Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris

^b Service de génétique, hôpital Necker, Paris, France

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

Introduction. - La cystinose est une maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation intra-lyso-

somale de cystine. Les individus atteints sont généralement divisés en trois formes cliniques selon l'âge d'apparition et la sévérité des symptômes. A côté de la forme infantile marquée par une tubulopathie proximale et qui, en l'absence de traitement, conduit à l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant 12 ans, on décrit une forme juvénile où l'IR survient entre 12 et 18 ans et une forme de l'adulte dite purement oculaire.

Patients et méthodes. - Nous avons étudié 14 patients (10 familles) atteints de cystinose n'ayant pas de forme infantile et ayant fait l'objet d'une étude du gène CTNS.

Résultats. - Ces patients sont répartis en 2 groupes, juvénile (Juv) et adulte (Ad), tous ayant un taux de cystine intraleucocytaire élevé et une atteinte ophtalmologique, diagnostiquée secondairement dans 4 cas. Dans le groupe Juv (7 patients, 6 familles), le diagnostic a été porté entre 1,2 et 16 ans. Une tubulopathie proximale était présente chez les 6 patients. La créatinine au dernier contrôle, en l'absence de traitement spécifique, était comprise entre 88 et 450 $\mu\text{mol/l}$ (âge entre 12 et 35 ans) et une patiente a évolué vers l'IRT (à 12 ans). Dans le groupe Ad (7 patients, 4 familles), le diagnostic a été porté entre 12 et 50 ans. Une tubulopathie était présente dans 1 seul cas et une protéinurie dans 6 cas. La créatinine au dernier contrôle était comprise entre 59 (56 ans) et 240 $\mu\text{mol/l}$ (48 ans). Deux patients ont évolué vers l'IRT (à 27 et 28 ans). Les patients étaient hétérozygotes composites dans 4 familles, homozygotes dans 2 familles, avec au moins une mutation mineure. Une seule mutation hétérozygote a été identifiée dans 2 familles, aucune dans 2 cas. Des biopsies rénales étaient disponibles pour 4 patients et ont mis en évidence des lésions de type hyalinose segmentaire et focale (2 cas), une atrophie tubulaire (1 cas), un aspect normal en microscopie optique (1 cas) et des cristaux intra-cytoplasmiques en microscopie électronique (3 cas).

Discussion. - Le néphrologue de l'adulte peut être confronté à la cystinose, de présentation parfois trompeuse. Dans les formes juvéniles comme dans les formes dites de l'adulte l'évolution vers l'IR est possible. Se discute alors l'indication du traitement spécifique.

Conclusion. - D'autres gènes candidats pourraient être impliqués dans ces formes cliniques particulières où, contrairement aux formes infantiles, toutes les mutations n'ont pas été identifiées.

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

Introduction. - Les mutations inactivatrices du gène *NPHS2* (codant pour la podocine) sont responsables de formes autosomiques récessives sévères de syndrome néphrotique cortico-résistant diagnostiquées avant l'âge de 5 ans et progressant vers l'IRT avant 10 ans. Des mutations hétérozygotes de *NPHS2* ont également été détectées dans des cas de hyalinose segmentaire et focale (HSF) de révélation tardive, alors fréquemment associées au variant R229Q présent dans 4% de la population générale.

Patients et méthodes. - Nous avons étudié 26 patients (19 familles) avec syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes, porteurs du variant R229Q.

Discussion. - Aucun de ces patients n'est en IRT avant l'âge de 10 ans. 12 sur 26 progressent vers l'IRT et ce de façon extrêmement rapide, en 2-3 ans. Huit ont été transplantés sans récurrence. Nous les avons classés selon les mutations détectées dans le gène *NPHS2* : Groupe I (10 patients, 6 familles) : variant R229Q et mutation A284V. La protéinurie est découverte entre la naissance et 20 ans. Cinq patients ont atteint l'IRT (entre 10 et 30 ans), 2 patients (23 et 25 ans) ont une fonction rénale normale, 1 patient a une créatininémie à 372 $\mu\text{mol/l}$ au dernier suivi et 2 sont perdus de vue. Tous sauf 2 ont une HSF à la première biopsie. Groupe II (11 patients, 8 familles) : variant R229Q et mutations diverses de *NPHS2*. La protéinurie est découverte entre 6 mois et 24 ans. Cinq ont atteint l'IRT (entre 10 et 34 ans), les 6 autres patients ont des créatininémies au dernier suivi entre 57 et 315 $\mu\text{mol/l}$ (âge de 24 à 40 ans). La biopsie rénale montre une HSF chez 6 et une LGM chez 2. Groupe III (5 patients, 4 familles) : homozygotes R229Q. La protéinurie est découverte entre 1 et 13 ans. Deux progressent vers l'IRT (à 14 et 15 ans), les 3 autres patients ont une créatininémie entre 52 et 110 $\mu\text{mol/l}$ au dernier suivi (10 à 17 ans). Tous ont une LGM, puis chez 2 des 3 patients rebiopsiés une HSF.

Conclusion. - Diverses mutations hétérozygotes de *NPHS2* associées au variant R229Q sont trouvées chez des adolescents et adultes avec HSF familiale ou sporadique. De façon surprenante, l'homozygotie R229Q peut être mise en évidence chez des patients présentant le même phénotype rénal que ceux avec mutations inactivatrices, suggérant la possibilité de mutations dans d'autres gènes jusqu'alors non identifiés associées à ces variations. Ces résultats justifient la recherche systématique du variant R229Q chez tout patient adulte jeune présentant une HSF.

O62

Session 3 - Néphrologie

Les mutations du gène *NPHS2* dans les formes tardives de néphrose corticorésistante

A. Hummel ^a, F. Nevo ^b, J.-P. Grünfeld ^a, V. Baudouin ^c, J. Dantal ^d, F. Martinez ^e, C. Antignac ^b

^a Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris, France

^b Inserm U574, hôpital Necker, Paris

^c Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Paris, France

^d Service de néphrologie et de transplantation rénale, centre hospitalier universitaire, Nantes, France

O63

Session 3 - Néphrologie

Atteintes rénales du syndrome MELAS : à propos de quatre observations

S. Linca ^a, M. Hoffmann ^a, J.-P. Devaux ^b, F. Glowacki ^a, F. Provot ^a, M. Hazzan ^a, M. Dracon ^a, M.-C. Copin ^c, M.-C. Vantyghem ^d, C. Noel ^a

^a Service de néphrologie A, hôpital Calmette, CHRU, Lille, France

^b Service de néphrologie-hémodialyse, polyclinique du Bois, Lille, France

^c Service d'anatomie-pathologique, centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

^d Services d'endocrinologie, centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

Introduction. - Le syndrome MELAS est une cytopathie mitochondriale caractérisée par l'association d'un diabète (D), d'une surdité congénitale (S), et d'une encéphalomyopathie (E). Si des atteintes cardiaques (C) sont décrites, les descriptions d'atteinte rénale liée à ce syndrome sont rares et nous en rapportons quatre observations.

Patients et méthodes. -

	Âge	dia- bète (début)	Melas (date)	Mutation	Clinique	Atteinte rénale	PBR
1	38	2001	2006	A3243G	E,S	IRCT, greffe (04)	-
2	40	-	2000	-	E,S,C	IRCT, greffe (99)	HSF
3	45	2004	2005	A3243G	E,S	protU	HSF
4	23	-	2005	A3243G	S	IRC, protU	«LGM»

Résultats. - Abréviations : IRC (insuffisance rénale chronique) T (terminale) ; LGM (lésions glomérulaires minimes) ; HSF (hyalinose segmentaire et focale) ; protU (protéinurie).

Les patientes 3 et 4 sont apparentées (mère, fille). Seule la patiente 4 a bénéficié d'une étude en microscopie électronique qui retrouve des lésions podocytaires diffuses avec quelques images de reconstruction pariétale. S'y associent des lésions fibreuses interstitielles et une prolifération fibro-élastosique artériolaire. Chez la patiente 2, la recherche de la mutation n'a pas été réalisée. Sous corticothérapie, elle présente une intolérance aux hydrates de carbone.

Discussion. - Si la lésion histologique la plus fréquemment rapportée dans la littérature est celle de HSF, d'autres atteintes sont décrites (néphropathie tubulo-interstitielle ou pathologie macro-kystique). Ces lésions de HSF semblent être associées à d'importantes lésions artériolaires afférentes glomérulaires (pouvant aller jusqu'à une nécrose myocytaire). Ces dernières témoigneraient de l'origine secondaire des lésions de HSF (via un mécanisme classique d'hyperpression puis d'hyperfiltration intra-glomérulaire).

Conclusion. - Les atteintes rénales liées au syndrome MELAS sont rares et méconnues. Elles doivent être évoquées chez des sujets diabétiques atteints de surdité et dont l'évolution néphrologique n'est pas habituelle pour une glomérulosclérose diabétique.

Références

- [1] Doleris LM et al. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1851-8.
[2] Guéry et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14: 2099-2108.

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

^d Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Necker, Paris, France

^e Inserm U574, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - La néphronophtise (NPH) est une néphropathie héréditaire à transmission autosomique récessive, caractérisée par une atteinte tubulo-interstitielle chronique sévère. Chez l'enfant, elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. L'anomalie génétique la plus fréquente, retrouvée dans 30 à 60 % des cas, est une grande délétion homozygote du gène *NPHP1*, codant la néphrocystine. Des atteintes extra-rénales, en particulier rétinienues, peuvent être associées. De très rares cas de NPH de révélation tardive ont été rapportés, le plus souvent associés à des mutations du gène *NPHP3*.

Patients et méthodes. - Nous rapportons 4 cas de NPH liée à *NPHP1* diagnostiqués à l'âge adulte.

Résultats. - Au moment du diagnostic, les patients (2 hommes et 2 femmes) étaient âgés de 19 à 25 ans. Chez 3 sur 4, il existait un antécédent d'énurésie tardive et/ou une polyurie (>3l/j). La créatininémie variait de 225 à 419 µmol/l (DFG calculé de 29 à 12 ml/min selon MDRD). Tous présentaient un tableau de néphropathie tubulo-interstitielle chronique (protéinurie de faible débit, absence d'hématurie). Les anomalies rénales radiologiques étaient non spécifiques (atrophie rénale n = 1, kyste cortical n = 2). La biopsie rénale, réalisée chez 3 patients, montrait des altérations tubulo-interstitielles caractéristiques : épaississement et feuilletage des membranes basales tubulaires, fibrose inflammatoire et sclérose de 30 à 50% des glomérules. Des atteintes extra-rénales ont été diagnostiquées chez 2 patients : une dystrophie rétinienne asymptomatique (n = 2) et une vessie neurologique (n = 1). L'étude en biologie moléculaire a mis en évidence une grande délétion homozygote du gène *NPHP1* chez tous les patients. Au cours du suivi, 3 patients ont atteint l'insuffisance rénale terminale, entre 22 et 25 ans.

Discussion. - Le diagnostic de NPH est très rare à l'âge adulte et peut être difficile en l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques. La biopsie rénale peut orienter le diagnostic, ainsi que l'existence d'une atteinte extra-rénale, notamment rétinienne. La recherche d'une délétion de *NPHP1* par PCR est en revanche relativement simple et rapide.

Conclusion. - Ces cas de NPH à révélation tardive montrent que ce diagnostic doit être évoqué devant une néphropathie tubulo-interstitielle chronique même chez des patients adultes.

O65

Session 3 - Néphrologie

O64

Session 3 - Néphrologie

Diagnostic à l'âge adulte de néphronophtise due à une délétion de *NPHP1*

G. Bollée ^a, F. Fakhouri ^a, A. Karras ^b, L.-H. Noël ^c, R. Salomon ^d, A. Servais ^a, P. Lesavre ^a, C. Antignac ^e, A. Hummel ^a

^a Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris, France

^b Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Foch, Suresnes, France

ST2, nouvelle molécule associée à la récidence du syndrome néphrotique idiopathique après transplantation rénale

C. Herve ^a, M. Kamal ^b, S. Bruneau ^a, J. Naulet ^a, S.-Y. Zhang ^b, J.-P. Soulillou ^a, G. Guellaen ^b, P. Lang ^c, J. Dantal ^d, D. Sahali ^b

^a Inserm U643, Hôtel-Dieu, Nantes, France

^b Service de néphrologie et Inserm U581-Équipe-Avenir, hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

^c Service de néphrologie et de transplantation rénale, Henri-Mondor, Créteil, France

^d Service de néphrologie et de transplantation rénale, Hôtel-Dieu, Nantes, France

Introduction. - Le Syndrome Néphrotique Idiopathique (SNI) apparaît dans un contexte de perturbations des réponses immunitaires selon des mécanismes encore peu élucidés. Après transplantation, 30 à 50 % des patients présentant une forme cortico-résistante de SNI présenteront une récurrence immédiate sur le greffon. Chez ces derniers, la présence d'un facteur sérique délétère pour le rein et probablement produit par les lymphocytes Th2 a été postulé. En se basant sur ces observations, nous nous sommes intéressés à l'étude du récepteur ST2L, marqueur d'une population Th2, ainsi qu'à sa forme soluble dans la récurrence de SNI.

Patients et méthodes. - L'expression de ST2L membranaire a été analysée sur différentes sous populations cellulaires par cytométrie en flux. La concentration de ST2 soluble (sST2) a été mesurée par ELISA dans le sérum de 74 patients transplantés, parmi lesquels 20 ont présenté une récurrence de leur SNI, 37 n'ont pas récidivé (NR) et 17 ont développé une maladie glomérulaire différente sur le rein transplanté (non-SNI). Par ailleurs, l'effet in vitro des sérums et de sST2 a été testé sur une lignée de podocytes murins immortalisés.

Discussion. - Une expression plus importante du marqueur ST2L a été trouvée sur les monocytes, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ des patients présentant une récurrence de SNI en comparaison avec les patients des groupes contrôles, ainsi qu'une concentration statistiquement plus élevée de sST2 après transplantation (552 ± 123 pg/mL vs. 72.5 ± 21 pg/mL (NR) et 71 ± 21 pg/mL (non-SNI), $p < 0,01$). L'incubation des podocytes avec les sérums de patients avec récurrence entraîne des modifications structurales ainsi qu'un décollement des podocytes de leur matrice significativement plus important que ceux incubés avec les mêmes sérums déplétés en sST2 ou avec les sérums des patients contrôles ($p < 0,01$). De plus, le degré de l'atteinte podocytaire est corrélé avec la concentration sérique de sST2 ($r = 0.86$), suggérant un rôle pathogénique de sST2 chez les patients présentant une récurrence de SNI.

Conclusion. - ST2 semble être un bon marqueur de la récurrence de SNI après transplantation et pourrait correspondre à l'un des facteurs glomérulaires tant recherché.

O66

Session 3 - Néphrologie

Hypokaliémie et dysmorphie : un phénotype, deux maladies

S. Burtay ^a, H. Vacher-Coponat ^b, K. Nguyen ^c, N. Philip ^c, Y. Berland ^b, B. Dussol ^b

^a Service de néphrologie-hémodialyse, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

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

^c Service de génétique médicale, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Introduction. - Le diagnostic moléculaire est indispensable pour le diagnostic de certitude des maladies génétiques. Nous rapportons l'association d'une paralysie péri-

dique hypokaliémique familiale (PPHF) et d'un syndrome de DiGeorge responsable de désordres électrolytiques complexes.

Patients et méthodes. - Un homme de 15 ans nous est adressé pour la prise en charge d'un premier épisode de tétraplégie associée à une hypokaliémie. On retrouve la notion d'une hypocalcémie néonatale et de multiples interventions ORL. Deux oncles ont présenté des paralysies hypokaliémiques. L'examen clinique retrouve une tétraplégie flasque et une dysmorphie faciale. La kaliémie à l'entrée est de 1,3 mmol/L. Il n'y a pas de perte rénale de potassium. La kaliémie et la paralysie se corrige rapidement. Il existe une hyperphosphorémie modérée et une discrète hypocalcémie se corrigeant spontanément. La PTH est basse. Devant l'association paralysie hypokaliémique et dysmorphie nous suspectons un syndrome d'Andersen. Il n'y a pas de mutation dans le gène KCNJ2. Il existe une mutation R528H dans le gène CACNA1S classique dans les PPHF (oncles porteurs). La dysmorphie et l'hypoparathyroïdisme nous font suspecter un syndrome microdélétionnel 22q11.2 qui est confirmé en FISH (délétion de novo).

Discussion. - Le diagnostic moléculaire exhaustif de ces désordres électrolytiques permet de guider au mieux la prise en charge (traitement, conseil génétique) et la surveillance.

Conclusion. - L'association de deux maladies génétiques rares peut en mimer une troisième. Devant une suspicion de maladie génétique, il est indispensable d'obtenir une confirmation moléculaire.

O67

Session 3 - Néphrologie

Syndrome de Gitelman de l'adulte : données cliniques, pronostic et place du diagnostic moléculaire

E. Desport ^a, S. Patry ^b, S. Belmouaz ^a, M. Bauwens ^a, A. Kitzis ^b, F. Bridoux ^a, G. Touchard ^a

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, centre hospitalier universitaire, Poitiers, France

^b Laboratoire de génétique cellulaire et moléculaire, centre hospitalier universitaire, Poitiers, France

Introduction. - Le syndrome de Gitelman (SG) est une tubulopathie héréditaire de transmission autosomique récessive responsable d'une alcalose métabolique avec hypokaliémie par fuite urinaire, d'une hypomagnésémie et d'une hypocalciurie. Les patients présentent en général une symptomatologie modérée mais très variable y compris au sein d'une même famille. Ce syndrome est secondaire à une perte de fonction du co-transporteur sodium / chlore (NCCT) sensible aux thiazidiques codé par le gène SCL12A3. Plus de 100 mutations de ce gène ont été décrites dans le SG sans corrélation phénotypique établie à notre connaissance.

Patients et méthodes. - Dans ce travail nous avons étudié 17 patients (10 hommes, 7 femmes, âge moyen au diagnostic : 34 ± 4 ans) avec une hypokaliémie par fuite urinaire associée ou non à une hypomagnésémie ($n = 11$) ou à une hypocalciurie ($n = 12$) et porteurs d'au moins une mutation sur le gène SCL12A3 (10 hétérozygotes composés, 2 homozygotes, 5 hétérozygotes simples). La majorité

des patients est peu ou asymptomatique ($n = 9$), 3 patients ont un retard staturo-pondéral, deux des troubles de repolarisation cardiaque et trois patients une chondrocalcinose. La fonction rénale est normale au diagnostic (clairance de la créatinine à 103 ml/min). Avec un recul de 82 ± 19 mois la kaliémie est corrigée (3.5 ± 0.14 mmol/L) et la fonction rénale reste stable, avec un traitement par supplémentation orale en chlorure de potassium ($n = 15$) et/ou magnésium ($n = 9$) et/ou diurétique épargneur de potassium (amiloride : $n = 7$ ou spironolactone $n = 5$) et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien ($n = 2$).

Résultats. - Dans cette étude le phénotype apparaît plus sévère chez les patients hétérozygotes composites et homozygotes que chez les patients hétérozygotes simples, notamment par la fréquence accrue de retards staturo-pondéraux et par une hypokaliémie plus marquée au diagnostic.

Discussion. - La physiopathologie du SG chez les patients hétérozygotes simples (24% dans notre étude) reste mal comprise mais pourrait être liée à la présence de mutations dans les sites d'épissage ou les promoteurs, à une inactivation de la protéine normale par la protéine mutée....

Conclusion. - Plus récemment il a été décrit des mutations du gène CLCNKB codant pour le canal chlore basolatéral associées à un phénotype de SG. La recherche de ce type de mutations ainsi que la recherche d'anomalies de la régulation intracellulaire du NCCT ou d'autres protéines de transport serait intéressante à l'avenir chez les patients SG hétérozygotes simples.

Références

- [1] Zelikovic I. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1696.
- [2] De Jonc JC et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1442.