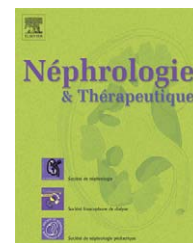




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: [//france.elsevier.com/direct/nephro/](http://france.elsevier.com/direct/nephro/)



Communications orales

Session 2

025

Session 2 - Transplantation

Prévention de la prolifération intinale dans un modèle d'allogreffe aortique chez le rat par un polysaccharide sulfate de bas poids moléculaire de type fucane

C. Freguin ^a, B. Alkhatib ^b, F. Lallemand ^b, C. Thuillez ^b, M. Godin ^a, D. Plissonnier ^b

^a Service de néphrologie, CHU de Rouen, service de néphrologie, dialyse, transplantation, Rouen, France

^b Service de pharmacologie cardiovasculaire, Inserm U644, Rouen, France

Introduction. - L'artériosclérose du transplant est caractérisée par un épaissement intimal et une inflammation périvasculaire. L'hypothèse de notre travail est de cicatrifier de façon précoce la lésion endothéliale induite par le rejet immunitaire, en mobilisant de la moelle osseuse des cellules progénitrices. Le fucane, polysaccharide sulfaté de bas poids moléculaire, augmente les taux plasmatiques de SDF1, de manière dose-dépendante et en corrélation avec la mobilisation de progéniteurs médullaires des cellules vasculaires. Le but de notre étude : Prévenir la réponse intinale proliférative du rejet vasculaire par le fucane dans un modèle d'allogreffe aortique chez le rat.

Matériels et méthodes. - Les allogreffes aortiques sont réalisées entre une souche de rats Brown Norway (BN) donneur et Lewis receveur et les isogreffes entre deux BN. Deux groupes (n = 10/groupe) d'allogreffe et d'isogreffe sont traités ou non par le fucane (5 mg/kg/J intramusculaire) et sacrifiés à 30 jours. Les paramètres structuraux du segment greffé sont évalués par histologie classique, immunohistochimie.

Résultats. - A 30 jours : le fucane réduit la prolifération intinale comparé aux groupes non traités (5.1±2mm versus

87.6±14mm, p<0.001) et diminue le rapport intima/média (0.1±0.1 versus 1.7±0.2, p<0.01). Le fucane préserve l'amincissement de la média (60.8±3µm, versus 57±5µm, p = 0.04). L'intima des allogreffes traitées par le fucane pendant 30 jours, présente une monocouche de cellules marquées par l'immunomarquage eNOS et un immunomarquage fluorescent du facteur VIII à sa surface luminale avec perte de l'alignement dans le sens du flux.

Discussion. - Le fucane mobilise des progéniteurs médullaires des cellules endothéliales, modulant ainsi le chimisme du greffon. Il possède des propriétés antiinflammatoires en réduisant in vivo l'adhésion des neutrophiles. Il est capable d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses. L'efficacité du fucane sur la prolifération intinale semble donc être la résultante de ses effets mobilisateurs de progéniteurs d'une part, antiprolifératifs et antiinflammatoires d'autre part.

Conclusion. - Le fucane prévient la prolifération intinale par une réendothélialisation désorganisée. Les résultats encourageant ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles : mise au point d'une thérapie cellulaire autogénique en transplantation.

026

Session 2 - Transplantation

Étude transcriptomique de la réponse des cellules tubulaires proximales lors de l'exposition à la Ciclosporine et à la Rapamycine

N. Pallet ^a, M. Rabant ^a, S. Imbeaud ^b, C. Legendre ^c, E. Thervet ^c, P.-H. Beaune ^d, D. Anglicheau ^a

^a U775, Inserm, Paris, France

^b Plate-forme de Microarrays, Cnrs, Gif-Sur-Yvette, France

^c Service de néphrologie et transplantation Rénale, hôpital Necker, Paris, France

^d Pôle de biologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

Introduction. - Les mécanismes de la néphrotoxicité de la ciclosporine (CsA) sont mal connus. Des données récentes, bien que contradictoires, suggèrent le rôle protecteur de la rapamycine (Rapa) vis-à-vis de la néphropathie chronique du transplant. Nous avons étudié l'impact de la CsA et de la Rapa sur le transcriptome de cellules tubulaires rénales humaines.

Matériels et Méthodes. - Des cultures primaires de cellules tubulaires humaines provenant de trois reins différents ont été traitées par 2 µM de CsA, 20 nM de Rapa et analysées par micro-arrays pangénomiques *Agilent oligo microarrays 22k* ©. Les gènes régulés avec un ratio >1,5 par rapport à la condition témoin ont été étudiés par analyse de clusters.

Résultats. - La variation d'expression de ces gènes a été validée à plus de 75% en RT PCR quantitative par cartes microfluidiques. Parmi les transcrits régulés avec un ratio supérieur à 1,5 sous CsA, 45% étaient surexprimés et 55% étaient réprimés. Sous Rapa 68 % étaient réprimés et 32% surexprimés. Le regroupement des transcrits en grandes fonctions biologiques n'a pas montré de profil significativement différent selon les traitements. L'analyse par clusters hiérarchiques de gènes impliqués dans les processus de fibrose et dans la transition épithélio-mésenchymateuse a révélé des profils d'expression très différents sous CsA et sous Rapa. Le gène de la sous unité de la procollagène proline 4 hydroxylase (P4HB), qui joue un rôle central dans l'assemblage des fibres de collagène I et III, est surexprimé sous CsA et réprimé sous Rapa ($p < 0,0005$).

Discussion. - Lors d'un traitement par CsA ou par Rapa, le transcriptome des cellules tubulaires rénales est différemment régulé, notamment les gènes impliqués dans les processus de fibrose et de transition épithélio-mésenchymateuse. L'ARN messager de la P4HB est significativement surexprimé sous CsA et réprimé sous Rapa.

Conclusion. - Ces données préliminaires soulignent le rôle de la cellule tubulaire proximale dans la fibrogénèse lors d'un traitement par CsA. La place de la P4HB dans la survenue de la néphropathie chronique liée à la ciclosporine doit être précisée.

027

Session 2 - Transplantation

Sirolimus et Hyalinose Segmentaire et Focale

E. Letavernier ^a, P. Bruneval ^b, C. Mandet ^b, J.-P. Duong Van Huyen ^b, M.-N. Peraldi ^c, I. Helal ^a, L.-H. Noël ^d, C. Legendre ^a

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

^b Inserm, Inserm U652, Paris, France

^c Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^d Inserm U507, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - Le traitement par sirolimus en relais des anticalcineurines chez les patients transplantés rénaux atteints de néphropathie chronique d'allogreffe a été associé à l'apparition d'une protéinurie, parfois de débit néphrotique. Des modifications de l'hémodynamique intraglomérulaire pourraient expliquer pour partie ce phénomène

mais il existe des arguments en faveur d'une toxicité podocytaire du sirolimus. Des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF) ont été décrites chez des patients ayant expérimenté de telles conversions thérapeutiques mais le rôle propre du sirolimus restait douteux au vu des lésions préexistantes du greffon.

Patients et Méthodes. - Nous décrivons 4 cas de patients ayant développé une protéinurie rapidement progressive associée à des lésions de HSF sous traitement par sirolimus « de novo », en l'absence de traitement par anticalcineurines, et sans antécédents de HSF primitive.

Résultats. - Une étude par immunohistochimie a été réalisée sur les biopsies rénales de ces 4 patients et chez 5 patients ayant développé des lésions après une conversion thérapeutique, mettant en évidence dans les glomérules une disparition focale de la synaptopodine, spécifique du podocyte différencié et l'apparition de foyers podocytaires exprimant la cytokératine et PAX-2, habituellement présents dans les cellules épithéliales pariétales et dans les cellules embryonnaires.

Discussion. - Il existe donc chez ces patients une expression de marqueurs de transdifférenciation podocytaire, signant la podocytose. Enfin, une disparition de l'expression du VEGF a été observée dans des lésions en cours de constitution, traduisant soit le mécanisme lésionnel du sirolimus sur les podocytes, soit la perte de différenciation de ces derniers.

Conclusion. - Le sirolimus semble donc favoriser le développement de lésions de HSF chez certains patients.

028

Session 2 - Transplantation

La transition épithélio-mésenchymateuse du greffon est de mauvais pronostic

A. Hertig ^a, D. Anglicheau ^b, C. Legendre ^b, N. Brousse ^b, E. Rondeau ^a, Y.-C. Xu-Dubois ^a

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

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

Introduction. - La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un mécanisme potentiel de fibrogénèse rénale. Absente sur les biopsies implantatoires, mais détectée précocement sur le greffon dans les suites de la transplantation, sa valeur pronostique est actuellement inconnue.

Patients et Méthodes. - Nous avons entrepris l'analyse rétrospective de patients ayant subi une biopsie-protocole à 3 mois (M3) et un an (A1) de leur transplantation rénale. La détection de la TEM a été faite à M3 par immunohistochimie, en quantifiant la proportion de cellules tubulaires au sein desquelles la beta caténine était transloquée dans le cytoplasme, et ayant acquis l'expression de la vimentine, deux événements caractéristiques de l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux. Un greffon était classé TEM+ si plus de 10% des cellules épithéliales tubulaires exprimaient ces deux marqueurs. Les greffons TEM+ et TEM- ont ensuite été comparés pour les variables cliniques et biologiques de routine, ainsi que pour les lésions histologiques selon la classification de Banff, à M3 et A1.

Résultats. - 44 patients ont été inclus. Treize (29%) étaient classés TEM+ à M3. Comparés au groupe TEM-, les TEM+ avaient un donneur plus âgé (54.1 ans vs 45.6, $p = 0.04$), et une ischémie froide plus longue (1459 min vs 980 min, $p = 0.01$); le nombre d'incompatibilités HLA étaient identiques. La TEM à M3 était associée à un score i (infiltrat interstitiel) et t (tubulite) plus élevé à M3 (1.25 vs 0.19, $p < 0.001$, et 1.17 vs 0.26, $p = 0.003$, respectivement). Les patients TEM+ à M3 avaient une fonction rénale moins bonne à A1 (créatininémie 156 $\mu\text{mol/l}$ vs 117, $p = 0.044$); leur protéinurie était comparable. Le stade de néphropathie chronique du greffon, et les scores individuels ci et ct étaient significativement plus élevés chez les TEM+ dès M3 (grade NCT : 1.10 vs 0.29, $p < 0.001$; ci : 1.1 vs 0.29, $p < 0.001$; ct : 1.00 vs 0.35, $p < 0.001$), et de façon persistante à A1 (grade NCT : 1.73 vs 0.69, $p < 0.001$; ci 1.64 vs 0.67, $p = 0.002$; ct 1.64 vs 0.67, $p = 0.002$). La TEM à M3 était significativement associée à la survenue d'un rejet (31% vs 3%, $p = 0.0086$).

Discussion. - La TEM est un phénomène précoce, associée au rejet et à l'ischémie froide. Sa présence dès M3 influence l'apparition de lésions chroniques et compromet la fonction du greffon à moyen terme.

Conclusion. - La TEM est probablement un mécanisme de fibrogénèse du greffon rénal et pourrait constituer un marqueur très précoce de dysfonction chronique.

029

Session 2 - Transplantation

Suivi thérapeutique du MMF : résultats à un an d'une étude multicentrique randomisée comparant concentration contrôlée à dose fixe en transplantation rénale

Y. Le Meur ^a, M. Büchler ^b, S. Lavaud ^c, I. Etienne ^d, P.-F. Westeel ^e, A. Thierry ^f, S. Caillard ^g, F. Villemain ^h, C. Allard ⁱ, L. Rostaing ^j, E. Thervet ^k, G. Touchard ^f

^a Service de néphrologie, hôpital universitaire Dupuytren, Limoges, France

^b Service de néphrologie, centre hospitalier régional et universitaire, Tours, France

^c Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Reims, France

^d Service de néphrologie, CHU, hôpitaux de Rouen, Rouen, France

^e Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire d'Amiens, Amiens, France

^f Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Poitiers, France

^g Service de néphrologie, hôpitaux universitaires, Strasbourg, France

^h Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Angers, France

ⁱ Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Caen, France

^j Service de néphrologie, CHU Rangueil, néphrologie, Toulouse, France

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

Introduction. - Le MMF est aujourd'hui prescrit à dose fixe mais de nombreux arguments plaident pour un suivi

thérapeutique pharmacologique basé sur le dosage de son métabolite actif l'acide mycophénolique (MPA).

Patients et Méthodes. - Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique (11 centres) incluant 137 transplantés rénaux à faible risque immunologique. Le traitement comprenait basiliximab, ciclosporine, MMF et 4 mois de stéroïdes. Le groupe à dose fixe (FD) a reçu 2 grammes de MMF par jour. Le groupe à concentration contrôlée (CC) a reçu une dose de MMF adaptée à l'aire sous la courbe (AUC) du MPA avec une cible de 40 mg.h/L. Les AUC étaient calculées grâce à un estimateur bayésien à partir d'un nombre limité de prélèvements (3 points) aux jours 7, 14 et mois 1,3,6 après transplantation (les valeurs n'étaient pas communiquées au clinicien dans le groupe FD).

Résultats. - Les résultats à un an chez 130 patients (65 par groupe) sont analysés. L'exposition moyenne a été significativement supérieure dans le groupe CC à J14, M1 et M3 (34 vs 27, 45 vs 34, 45 vs 37, mg.h/L, $p < 0.01$). Ceci est dû à une augmentation de posologie importante : 2.7g, 2.9g, 2.3g de MMF respectivement à J14, M1, et M3. Passé M3 les expositions au MPA et les doses de MMF étaient identiques dans les deux groupes. Il y a eu moins de rejets aigus prouvés par biopsie dans le groupe CC (5 vs 16, $p = 0.02$). Il n'y a pas eu de différence en nombre d'effets secondaires entre les deux groupes : infections bactériennes (43 CC vs 49 FD, infections à CMV (23 vs 27), troubles digestifs 27 vs 24), leucopénie (34 vs 32), ou anémie (57 vs 53).

Discussion. - Le suivi thérapeutique du MMF basé sur un estimateur bayésien est réalisable en pratique clinique, il est efficace et n'entraîne pas d'augmentation des effets secondaires.

Conclusion. - Le suivi thérapeutique du MMF devrait prendre sa place en tant qu'outil d'individualisation du traitement immunosuppresseur pour un grand nombre de patients.

030

Session 2 - Transplantation

Résultats à quatre ans de l'étude « REFERENCE ». Bénéfice de l'introduction de MMF avec réduction de dose de ciclosporine chez des patients transplantés rénaux présentant une fonction rénale altérée

M Kessler ^a, L Frimat ^a, E Cassuto ^b, B Charpentier ^c, C Noel ^d, L Rostaing ^e, D Glotz ^f, K Akposso ^g, B Bourbigot ^h, B Moulin ⁱ, S Girardot-Seguin ^j, L Bergougnoux ^k

^a Service de néphrologie, hôpital Brabois, Nancy, France

^b Service de néphrologie, groupe hospitalier Saint-Roch-Pasteur, hôpital Pasteur, Nice, France

^c Service de néphrologie, hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris, France

^d Service de néphrologie, hôpital Calmette, Lille, France

^e Service de néphrologie, hémodialyse, CHU Rangueil, unité de transplantation d'organes, Toulouse, France

^f Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Saint-Louis, Paris, France

^g Service de néphrologie, hôpital Tenon, Paris, France

^h Service de néphrologie et transplantation rénale, Brest, France

ⁱ Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital civil, Strasbourg, France

^j Gmo Anémie transplantation, Roche, Neuilly-Sur-Seine, France

^k Direction médicale, département biostatistiques, opérations cliniques, Roche, Neuilly-Sur-Seine, France

Objectif. - l'évolution à long terme de la transplantation rénale est largement affectée par la néphropathie chronique d'allogreffe (CAN), pour laquelle les inhibiteurs de la calcineurine jouent un rôle important. Mycophenolate Mofetil (MMF) est un immunosuppresseur puissant, sans toxicité rénale ou métabolique connue. Dans l'étude princeps, multicentrique, prospective, randomisée et contrôlée conduite chez 103 patients ayant une fonction rénale altérée de façon stable, nous avons montré que l'introduction de MMF avec diminution de 50% de la dose de Ciclosporine (CsA) avait un effet bénéfique sur la fonction rénale à 2 ans. Un suivi observationnel de 3 ans a été mis en place afin d'évaluer l'impact à 5 ans de cette stratégie thérapeutique.

Patients et Méthodes. - 70 patients sur les 80 patients ayant participé aux 2 ans d'étude (48 groupe MMF et 22 groupe contrôle) ont été inclus dans le suivi observationnel.

Résultats. - 90% des patients (44 dans le groupe MMF et 19 dans le groupe contrôle) ont été suivis pendant 2 ans. Le MMF a été stoppé chez 1 patient du groupe MMF et introduit chez 7 (32%) du groupe contrôle. La dose médiane de MMF à la fin des 2 ans est de 2000 mg et celle de CsA similaire à la dose fixée par le protocole. Le ratio 1/SeCr et la ClCr à 2 ans sont respectivement de 0.0067 $\mu\text{mol/l}$ (0.0014) et 56.9 \pm 16.7 mL/min dans le groupe MMF et de 0.0058 $\mu\text{mol/l}$ (0.0011) et 44.2 \pm 14.6 mL/min dans le groupe contrôle. Après 4 ans de suivi, le ratio 1/SeCr et la ClCr sont respectivement de 0.0062 $\mu\text{mol/l}$ (+/- 0.0014) et 50.6 \pm 15.7 mL/min dans le groupe MMF et 0.0057 $\mu\text{mol/l}$ (+/- 0.0011) et 41.3 \pm 12.5 mL/min dans le groupe contrôle. Aucun décès n'est survenu en 4 ans. Aucun greffon n'a été perdu dans le groupe MMF versus 2 dans le groupe contrôle. La tolérance globale a été similaire entre les 2 groupes.

Discussion. - Ces données sont comparables entre les patients traités par MMF durant 4 ans ou traités par MMF durant la période de suivi (52 patients) par rapport aux patients ayant continué une immunosuppression sans MMF ou arrêté le traitement par MMF durant le suivi (14 patients).

Conclusion. - ces résultats viennent compléter ceux de récentes études et montrent que l'amélioration de la fonction rénale observée au cours des 2 ans de l'étude princeps dans le groupe MMF, est maintenue 4 ans après la transplantation.

^f Service de néphrologie et transplantation rénale, CHU La-
peyronie, Montpellier, France

Introduction. - Une transplantation rénale réalisée avant la mise en route de la dialyse (TRP) prévient les complications et les risques en rapport avec la dialyse, favorise la réinsertion socioprofessionnelle et donne d'excellents résultats en terme de survie des patients et des greffons. L'objectif de l'étude est de comparer dans la base DIVAT (Nantes, Nancy, Necker, Toulouse, Montpellier) les greffes réalisées avant et après dialyse et d'évaluer l'impact de la greffe préemptive sur la survie des patients et des greffons.

Patients et Méthodes. - 261 (6%) des 4463 premières greffes rénales réalisées du 1/1/1990 au 31/12/2004 chez des patients de plus de 18 ans ont été réalisées de façon préemptive (TRP).

Résultats. - En régression logistique les facteurs associés à la TRP sont le sexe féminin : OR 1,454 [1,098-1,924], un donneur vivant : OR 3,440 [2,351-5,034], l'âge du receveur : OR 0,983 [0,973-0,994], le nombre d'incompatibilités HLA : OR 1,136 [1,028-1,257], une absence d'induction : OR 0,604 [0,438-0,834], de retard à la reprise de fonction : OR 0,583 [0,344-0,990] et de dialyse après la greffe : OR 0,219 [0,104-0,459]. L'analyse selon Kaplan Meier ne montre aucune différence dans la survie des patients à 5 ans : 96,7% vs 93,5%, par contre la survie des greffons à 5 ans est meilleure en cas de TRP : 91 vs 83% ($p = 0,0004$) (décès = événement) et 93 vs 87,7% ($p = 0,03$) (décès censuré). Dans un modèle multivarié de Cox la TRP n'est pas significativement associée à la survie du greffon ($p = 0,45$). Les facteurs prédictifs de perte de greffon sont le sexe masculin RR 1,157 [1,003-1,335], l'âge du donneur RR 1,012 [1,007-1,018] et celui du receveur 1,013 [1,007-1,019], l'existence d'un diabète chez le receveur 1,417 [1,046-1,921], le rejet aigu 2,020 [1,658-2,463], le nombre de dialyses après la greffe 1,370 [1,188-1,579] et l'année de greffe 0,924 [0,906-0,942].

Discussion. - Les raisons exactes du bénéfice de la TRP sont mal connues et nos résultats suggèrent qu'elles ne sont pas directement liées à la dialyse.

Conclusion. - Le fait d'être dialysé ou pas avant la greffe n'influence pas en soi les résultats de la greffe. Les meilleurs résultats de la TRP s'expliquent par la sélection des donneurs et la typologie des receveurs qui en bénéficient.

O31 Session 2 - Transplantation

La transplantation rénale préemptive dans DIVAT

M. Kessler ^a, F. Alla ^b, M. Giral ^c, F. Martinez ^d, D. Ribes ^e, V. Guarrigue ^f, J.-P. Souillou ^c, DIVAT

^a Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

^b Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

^c Département de néphrologie immunologie, centre hospitalier universitaire, Nantes, France

^d Service de transplantation et soins intensifs néphrologiques, hôpital Necker, Paris, France

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

O32 Session 2 - Néphrologie

Comparaison d'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches sanguines et d'un traitement oral par melphalan et dexaméthasone dans l'amylose AL : résultats de l'essai randomisé multicentrique français (intergroupe MAG et IFM)

A. Jaccard ^a, P. Moreau ^b, G. Deray ^c, F. Bridoux ^d, X. Leleu ^e, F. Ducret ^f, L. Benboubker ^g, C. Recher ^h, L. Moulouguet ⁱ, J.-C. Aldigier ^j, P. Ronco ^k, J.-P. Fermand ^l

^a Service d'hématologie clinique, hôpital universitaire Dupuytren, Limoges, France

^b Service d'hématologie clinique, centre hospitalier universitaire, Nantes, France

^c Service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^d Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Poitiers, France

^e Service d'hématologie clinique, centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

^f Service de néphrologie, centre hospitalier de la région d'Annecy, Annecy, France

^g Service d'hématologie clinique, centre hospitalier régional et universitaire, Tours, France

^h Service d'hématologie clinique, centre hospitalier régional et universitaire, Toulouse, France

ⁱ Service de néphrologie et de médecine interne, CCPRB Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

^j Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Limoges, France

^k Service de néphrologie, hôpital Tenon, Paris, France

^l Département d'immunohématologie clinique, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. - L'amylose AL est une pathologie rare et sévère liée aux dépôts dans différents organes de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines. Les traitements (tt) du myélome sont efficaces en faisant diminuer le taux de la protéine monoclonale pathogène mais la place respective des chimiothérapies conventionnelles et des tt intensifs n'est pas bien définie.

Patients et Méthodes. - Nous avons réalisé un essai multicentrique randomisé comparant un tt intensif (melphalan 140 ou 200 mg/m² suivant l'âge et la sévérité des atteintes) suivi d'autogreffe de cellules souches périphériques et le tt oral M-Dex (melphalan 10 mg/m² et dexaméthasone 40 mg 4 jours par mois jusqu'à 18 mois). Les objectifs étaient de comparer, en intention de traiter, la survie (critère principal) et les réponses hématologiques et cliniques. Entre janvier 2000 et janvier 2005 100 patients (pts) (56 hommes) âgés de moins de 70 ans, avec une amylose AL systémique prouvée par biopsie et un performans status < 3, ont été inclus, dans 29 centres français. L'âge moyen était 58 ans (40 à 69), le nombre médian d'organes atteints était 2 (1-5), 63 pts avaient une atteinte rénale (biopsie rénale positive chez 39 pts et/ou albuminurie > 0.5 gr/24h), isolée chez 20 pts ou associée à d'autres atteintes chez 43 pts, 46 pts avaient une atteinte cardiaque.

Résultats. - Dans le bras intensif 37 pts (74%) ont reçu le tt prévu. La mortalité après tt intensif, avant J100, est de 24 % (9 pts). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 bras pour les réponses hématologiques (66% dans le bras M-Dex parmi 39 pts évaluable) ou cliniques (21/44 pts évaluable (47%) dans le bras M-Dex et 15/29 (52%) dans le bras intensif). Le suivi médian est de 3 ans pour les pts vivants ; 47 pts sont décédés, 28 dans le bras intensif et 19 dans le bras M-Dex. La médiane de survie est de 56.6 mois pour le bras M-Dex et 23,9 mois pour le bras intensif (p = 0.07). Les pts ayant une atteinte rénale ont une survie estimée à 3 ans de 70% dans le bras M-Dex versus 40% dans le bras intensif (p < 0.015), chez 6/30 pts dans le bras intensif et 10/33 dans le bras M-Dex la protéinurie a diminué d'au moins 50%.

Discussion. - Notre étude confirme l'efficacité du M-Dex dans l'amylose AL et ne montre pas de supériorité, dans le cadre d'une étude multicentrique, du tt intensif par rapport au traitement conventionnel. Les patients ayant une

atteinte rénale ont une survie significativement meilleure dans le bras M-Dex.

Conclusion. - Cette étude favorise le M-Dex comme tt de première ligne de l'amylose AL et incite à ne proposer un tt intensif qu'aux seuls pts réfractaires.

O33

Session 2 - Néphrologie

Un essai randomisé de traitement par MMF de la glomérulopathie extramembraneuse idiopathique avec syndrome néphrotique

B. Dussol ^a, E. Cassuto ^b, S. Burtey ^c, H. Sichez ^c, H. Kaaralan ^d, E. Villar ^e, C. Lasseur ^f, G. Mourad ^g, Y. Berland ^c, Y. Delmas ^f, M.-B. Nogier ^h, S. Morange ⁱ

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

^b Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Nice, France

^c Service de néphrologie et de greffe rénale, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^d Service de néphrologie, E.-Herriot, Lyon, France

^e Service de néphrologie, hospices civils de Lyon, Lyon, France

^f Service de néphrologie, département de Néphrologie, centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

^g Service de néphrologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

^h Service de néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse, France

ⁱ Service de biostatistiques, centre d'investigation clinique, Marseille, France

Introduction. - L'efficacité du traitement immunosuppresseur est discuté au cours des glomérulopathies extramembraneuses idiopathiques (GEMi). Le mycophénolate mofétil (MMF) a diminué le débit de la protéinurie dans des études non contrôlées de GEMi.

Patients et Méthodes. - Nous avons conduit une étude pilote multicentrique pour évaluer l'efficacité et la sûreté du MMF chez 31 adultes avec GEMi récemment diagnostiquée et porteurs d'un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement symptomatique (IEC ou ARA2 + diurétiques + statines + régime hyposodé) (groupe A, n = 16) soit le même traitement symptomatique plus MMF (2 g/j) durant 1 an (groupe B, n = 15). Le principal critère de jugement était l'évolution du rapport protéinurie sur créatinurie (Pu/créat, g/mmol) avec le temps. Les rémissions complètes (RC, Pu < 0,3 g/j) et les rémissions partielles (RP, Pu < 3g/j avec créatinémie stable) ont aussi été colligées à 1 an.

Les malades étaient 29 H, 2F, âgés de 51±15 ans, IMC 26±3, Pu/créat à l'entrée 0,74±0.75, albuminémie 21±7 g/L, créatinémie 95±33 µmol/L. 9 malades étaient hypertendus et 4 avaient un diabète de type 2.

Résultats. - Le rapport Pu/créat n'était pas significativement différent entre les 2 groupes avec le temps (-0,25±0,47 dans le groupe A, +0,01±0,31 dans le groupe B, p = ns). Dans le groupe A, 1 RC et 1 RP ont été notés contre 1 RC et 3 RP dans le groupe B (p = ns). La fonction rénale est restée normale et équivalente dans les 2 groupes.

Discussion. - Deux malades du groupe B ont dû arrêter le traitement par MMF du fait d'effets secondaires.

Conclusion. - Chez des malades porteurs d'une GEMi avec syndrome néphrotique, un traitement par MMF pendant 1 an ne modifie ni le débit de la protéinurie rapportée à la créatinurie ni le nombre de RC et de RP en comparaison avec un traitement symptomatique bien conduit.

O34

Session 2 - Néphrologie

Aspects thérapeutiques du syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimes ou avec hyalinose segmentaire et focale

A. Seba, A. Benziane, M. Saidani, M. Benabadji

Service de néphrologie-hémodialyse, Hôpital Issaad-Hassani CHU Beni-Messous, Alger, Algérie

Introduction. - Les lésions glomérulaires minimes (LGM) ainsi que la hyalinose segmentaire et focale (HSF) représentent dans notre recrutement, les glomérulopathies les plus fréquentes du syndrome néphrotique de l'adulte.

Matériels et Méthodes. - Notre travail porte sur 172 patients adultes, âgés de 16 à 58 ans, ayant subi une biopsie rénale dans le cadre d'un syndrome néphrotique idiopathique (SNI), le type histologique était une LGM : 92 cas, HSF : 80 cas, initialement tous les patients ont eu de la prednisone, 1 mg/kg/jour, en traitement d'attaque durant 8 semaines, puis en traitement alterne à doses dégressives durant 6 mois. Selon la réponse à ce traitement, certaines formes corticorésistantes ou corticodépendantes ont été traitées par du cyclophosphamide. Le test statistique utilisé est le Khi 2.

Résultats. - Le taux de rémission complète (RC) ou partielle (RP) était : dans le groupe LGM, 74% de RC, 16% de RP, et dans le groupe de patients ayant initialement une HSF, 61% de RC, 14% de RP. Le taux de corticodépendance (CD) était de 19%, des rechutes corticorésistantes de 2%, des corticorésistances (CR) de 16%, la LGM-CD : (19%), la HSF-CD : (20%), la LGM-CR : (10%), la HSF-CR : (25%). Les résultats obtenus par le cyclophosphamide ont montré, dans le groupe CD, 86% de rémission, dans le groupe CR, 42% de rémission. Dans les formes corticorésistantes, selon les sous groupes histologiques, LGM- CR : 60% de rémission, HSF-CR : 37% de rémission. A la fin de l'étude, le taux d'IRC est de 12%, suivi moyen : 5.7 ± 2.5 ans.

Discussion. - Les résultats de notre étude sont comparables à ceux de la littérature, le taux de rémission sous prednisone est de 90% dans le groupe LGM et de 75% dans le groupe HSF, avec un meilleur taux de réponse sous cyclophosphamide dans le SNI-CD.

Conclusion. - Notre série s'ajoute aux études disponibles qui suggèrent que le pronostic rénal du syndrome néphrotique corticorésistant de l'adulte peut être influencé favorablement par le cyclophosphamide.

O35

Session 2 - Néphrologie

Expression rénale d'endothéline-1 dans la crise aiguë sclérodermique

M. Mehrenberger ^a, L. Teixeira ^b, F. Fakhouri ^a, N. Patey-Mariaud de Serre ^c, L. Guillemin ^b, L. Mouthon ^b, L.-H. Noël ^d

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

^b Service de médecine interne, centre de référence national « Sclérodermies Systémiques », hôpital Cochin, Paris, France

^c Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Necker, Paris, France

^d Service d'anatomie et cytologie pathologiques, service de Néphrologie, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - La crise rénale sclérodermique survient chez environ 10% des patients ayant une sclérodermie systémique, et se caractérise par une insuffisance rénale aiguë souvent associée à une hypertension artérielle et un syndrome hémolytique et urémique, proche du syndrome d'hypertension maligne. La pathogénie de cette crise rénale est peu connue, et pourrait impliquer l'endothéline-1, peptide vasoconstricteur dont la synthèse par les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires est stimulée en cas de dysfonction endothéliale.

Matériels et Méthodes. - 14 biopsies rénales de crises aiguës sclérodermiques ont été étudiées en immunohistochimie, avec un Ac anti-ET-1 et un Ac anti-vWF, et comparées aux pathologies suivantes : SHU, SAPL, néphropathies diabétiques, lésions glomérulaires minimes avec ciclotoxité, ischémie (biopsies de déclampage sur greffon rénal avec néphro-angiosclérose).

Résultats. - L'expression d'ET-1 est augmentée au niveau des lésions glomérulaires de type « micro-angiopathie thrombotique » des sclérodermies et des SHU. En cas de sclérodermie, elle est également augmentée au niveau des vaisseaux lésés (endartérite mucoïde, artères « en bulbe d'oignon »).

Discussion. - Dans les autres pathologies étudiées, l'expression d'ET-1 sur les vaisseaux est plus discrètement augmentée, voire au contraire diminuée par rapport aux témoins en cas de SHU.

Conclusion. - Cette étude met pour la première fois en évidence une surexpression rénale d'ET-1 en cas de crise aiguë sclérodermique. L'ET-1 pourrait donc être une cible potentielle dans le traitement des atteintes rénales de la sclérodermie, comme elle l'est déjà dans l'hypertension pulmonaire sclérodermique, actuellement traitée par antagoniste des récepteurs de l'endothéline (Tracleer® *bosentan*).

O36

Session 2 - Néphrologie

Analyse des facteurs de risque de lithiase calcique par les réseaux de neurones

B. Dussol ^a, J.-M. Verdier ^b, J.-M. Le Goff ^c, P. Berthezene ^d, Y. Berland ^a

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

^b Université Montpellier-II, école pratique des hautes études, Montpellier, France

^c Service de biostatistiques, société Aventi, Marseille, France

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

But. - Dans un travail précédent, nous avons analysé les facteurs de risque (FdR) de lithiase calcique idiopathique par réseaux de neurones (RN) et montré que cette méthode statistique était plus performante que les méthodes statistiques classiques (Dussol B et coll, Urol Res 2006).

Matériels et Méthodes. - Nous avons comparé les FdR de lithiase calcique idiopathique (âge, IMC, calcémie, diurèse des 24H, sursaturation pour l'oxalate de calcium, calciurie, oxalurie, uricurie, citraturie, urée urinaire et natriurèse des 24H) dans 4 populations : hommes (H) et femmes (F) avec et sans antécédent familial de lithiase (AFL). 119 H (58 avec AFL, 61 sans AFL) et 59 F (30 avec AFL, 29 sans AFL) ont été comparés à des témoins exempts de toute pathologie convoqués à un bilan médical par un centre de Sécurité Sociale (96 H, 114 F). Pour chaque variable, l'indice Receiver Operating Characteristic (ROC) a été calculé en utilisant les RN.

Résultats. - Chez les H sans AFL, les facteurs discriminants sont l'urée urinaire (ROC 0,76), la sursaturation (ROC 0,72), la calciurie (ROC 0,68), l'uricurie (ROC 0,64), l'oxalurie (ROC 0,63), la natriurèse (ROC 0,62) et la calcémie (ROC 0,6). Pour les H avec AFL, seule la sursaturation est discriminante (ROC 0,67) par rapport aux témoins.

Chez les F sans AFL, les facteurs discriminants sont la calcémie (ROC 0,67), la calciurie (ROC 0,64) et l'uricurie (ROC 0,62). Pour les F avec AFL, la sursaturation (ROC 0,70), l'uricurie (ROC 0,69), l'urée urinaire (ROC 0,68) et la calciurie (ROC 0,67) sont discriminantes par rapport aux témoins.

Discussion. - Les FdR de lithiase calcique sont globalement comparables chez les H avec ou sans AFL et chez les F avec AFL. La sursaturation et l'urée urinaire sont les FdR les plus discriminants. Ce résultat est en accord avec la physiopathologie de la lithiase et le rôle important de l'apport protéique. Par contre chez les F sans AFL, les anomalies du calcium (calcémie, calciurie) sont prédominantes.

Conclusion. - Une lithiase calcique chez une F sans AFL doit faire suspecter en premier lieu une anomalie du métabolisme du calcium et en particulier un hyperparathyroïdisme frustre.

Référence

[1] Dussol B et al. Urol Res 2006; 34: 17-25.

037

Session 2 - Néphrologie

Répartition de la masse grasse chez les patients avec une maladie rénale chronique débutante à modérée : un nouveau facteur de risque cardiovasculaire ?

M. Essig^a, B. Escoubet^b, F. Blanchet^b, E. Dupuis^a, C. Michel^c, F. Mignon^a, C. Clerici^b, F. Vrtovnik^a

^a Service de néphrologie-hémodialyse, hôpital Bichat, Paris, France

^b Service physiologie, explorations fonctionnelles, hôpital Bichat, Paris, France

^c Service d'hémodialyse, Aura, Paris, France

Introduction. - La MRC a été identifiée dès ses stades initiaux comme un facteur de risque cardiovasculaire (CV) mais les mécanismes en sont mal connus. La redistribution viscérale de la masse grasse est un facteur de risque CV indépendant dans le syndrome métabolique, et a été corrélée à l'athérosclérose carotidienne chez des patients (pts) hémodialysés. Nous avons étudié la relation entre les anomalies du remodelage CV dans la MRC débutante et les modifications de la composition corporelle.

Patients et Méthodes. - La composition corporelle a été analysée par impédancemétrie BIS/DEXA chez 196 pts (âge : 53+/-1, 65F/131H, IMC : 26,6+/-0,3kg/m², tour de taille : 97+/-1 cm) ayant une MRC débutante à modérée (DOQI-1 n = 18, DOQI-2 n = 63, DOQI-3 n = 115, DFG_{lohexol} : 59+/-2 mL/min/1,73m²). La masse grasse viscérale (ViscMG) a été estimée par le rapport MG_{tronc}/MG_{totale}. Le remodelage CV a été évalué chez 135 pts par échographie-doppler cardiaque et des troncs supra-aortiques.

Résultats. - Les stades précoces de la MRC sont associés à une augmentation significative de l'eau extra- et intracellulaire, et de la ViscMG avec une relation inverse entre DFG et ViscMG (p = 0.0002). En régression ajustée sur l'âge et le DFG, la ViscMG est un facteur indépendant de plusieurs paramètres CV modifiés de façon significative aux stades précoces de la MRC : diamètres de l'aorte ascendante (p<0.0001) et de la carotide (p = 0.045), élastance artérielle effective (p<0.0001), volume de l'oreillette gauche (p = 0.019) et masse du ventricule gauche (p = 0.035).

Discussion. - La mise en évidence d'une redistribution de la masse grasse dès les stades précoces de la MRC apporte une information originale dans la compréhension du risque CV de ces pts. Les mécanismes de la répartition tronculaire de la MG ne sont pas connus ; des modifications des concentrations de leptine, ghreline ou adiponectine ont été observées au stade terminal de la MRC et leur rôle peut être discuté. Certaines de ces molécules ont montré des propriétés anti-ou proathérogènes. Cela explique en partie le lien que nous observons entre la ViscMG et le remodelage CV mais d'autres mécanismes ne sont pas exclus.

Conclusion. - L'analyse BIS/DEXA montre qu'il existe dès les stades précoces de la MRC une redistribution viscérale de la masse grasse. Cette redistribution est corrélée à un remodelage cardiaque et vasculaire et pourrait participer au sur-risque CV documenté chez ces pts.

038

Session 2 - Néphrologie

Estimation du débit de filtration glomérulaire par les formules fondées sur la créatinine et la cystatine C en cas d'anorexie mentale

P. Delanaye^a, E. Cavalier^b, R.-P. Radermecker^c, N. Paquot^c, G. Depas^d, J.-P. Chapelle^b, J.-M. Krzesinski^a

^a Hémodialyse, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

^b Biologie Clinique, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

^c Diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

^d Médecine nucléaire, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

Introduction. - L'insuffisance rénale chronique est une complication fréquemment rencontrée chez les patients souffrant d'anorexie mentale. La perte de masse musculaire a des implications sur les valeurs de créatinine sérique. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est donc surestimé dans cette pathologie. Le but de ce travail est d'illustrer cette surestimation et d'étudier l'intérêt de la cystatine C, nouveau marqueur du DFG indépendant de la masse musculaire.

Patients et Méthodes. - 25 patients (2 hommes) anorexiques ont été étudiés. Le DFG a été déterminé par une méthode isotopique de référence (injection unique de ⁵¹Cr-

EDTA, clairance plasmatique). Les résultats ne sont pas corrigés par la surface corporelle. La formule simplifiée du MDRD (1) a été utilisée pour l'estimation du DFG. La cystatine C est mesurée par technique immunonéphélométrique. La formule de Rule (2) basée sur la cystatine C a été étudiée.

Résultats. - L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de notre population est de 15 ± 2 kg/m². Le DFG moyen est de 65 ± 27 ml/min. Les résultats ne démontrent aucune différence significative entre les deux formules. Les corrélations entre le DFG et la formule MDRD ou la formule basée sur la cystatine sont comparables (0,49 versus 0,57). Le biais et la précision (moyenne des différences et déviation standard) des deux formules sont superposables (24 ± 27 ml/min pour MDRD et 19 ± 24 pour la formule avec la cystatine C).

Discussion. - Nous confirmons la nette surestimation du DFG par la formule MDRD dans une population anorexique. La précision de la formule est aussi insuffisante. 75% des résultats donnés par MDRD surestiment le DFG de plus de 30% de sa valeur. La formule basée sur la cystatine C n'est statistiquement pas meilleure même si une tendance à de meilleurs résultats peut être observée (52% des résultats estimés surestiment le DFG de plus de 30% de sa valeur). Certains auteurs ont rapporté une corrélation positive entre le poids et la cystatine C. Ceci pourrait expliquer la surestimation observée avec la formule basée sur la cystatine C.

Conclusion. - Les formules basées sur la créatinine et sur la cystatine C étudiées dans ce travail surestiment largement le DFG. Leur précision est également insuffisante. Ces résultats devront être confirmés sur un plus grand échantillon mais, à ce jour, seul le DFG mesuré par une méthode de référence doit être recommandé pour évaluer la fonction rénale chez un patient anorexique.

Références

- [1] Levey AS et al. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 461-70.
- [2] Rule AD et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 399-405.

O39

Session 2 - Dialyse

Dialyse péritonéale après échec de transplantation. Données du registre de dialyse péritonéale de langue française (RDPLF)

A. Lecouf^a, T.-H. Lobbedez^a, C. Verger^b, J.-P. Ryckelynck^a
^a Service de néphrologie, hôpital Clemenceau, Caen, France
^b Service de néphrologie, centre hospitalier René-Dubos, Pontoise, France

Introduction. - Il existe peu de données concernant les patients traités par dialyse péritonéale (DP) après échec de greffe (TR). L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques des patients en DP après échec de TR et leur devenir en dialyse.

Patients et Méthodes. - Patients traités par DP après échec de transplantation du 01/01/98 au 31/05/05 enregistrés dans la base du RDPLF. Etude des données du module de base registre (survie et infections). Questionnaire additionnel envoyé à chaque centre.

Résultats. - 154 patients traités par DP après échec de TR, sex ratio de 84/70, âge moyen de 46 ans \pm 13 ans et Charlson moyen de $3,5 \pm 1,8$. Taux de réponse au question-

naire de 83/154. La survie actuarielle des patients et de la méthode (décès censuré) à 1 an, et 2 ans, est respectivement de 93% et 87,8% et de 79% et 65,4%. La survie sans péritonite est de 75% à 1 an et de 56% à 2 ans. L'incidence des infections péritonéales est de 0,40 épisodes/an/patient. Le taux de transplantectomie (Txie) est de 28% (20/71), 8 ont été effectuée avant la DP. La Txie semble avoir un impact défavorable sur la survie de la méthode à 2 ans que l'intervention ait lieu avant la mise en DP (90 vs 70%) ou après le début de la dialyse (90 vs 72%, $p = 0,09$). La Txie est associée à un arrêt précoce des immunosuppresseurs (IS) (13/20 vs 11/51, $p < 0,001$). Cette association disparaît en excluant les patients ayant eu une Txie précoce. L'arrêt précoce des IS semble avoir un impact sur la survie sans péritonite (84% vs 58% $p = 0,088$). La pente de dégradation de la fonction rénale résiduelle au cours des 6 premiers mois est de 0,57 ml/m/mois en cas d'arrêt précoce des IS contre 0,43 ml/m/mois si arrêt tardif ($p = \text{NS}$).

Discussion. - Bien que non comparative cette étude montre que la survie du patient, de la méthode et la survie sans péritonite sont compatibles avec l'utilisation de la DP chez le patient en échec de greffe. Le maintien des IS après le retour en dialyse expose le patient au risque d'infection mais pourrait permettre de maintenir la fonction rénale résiduelle. Cela ne peut être confirmé par ce travail qui montre tout de même que la transplantectomie pourrait avoir un effet sur la survie de la méthode.

Conclusion. - La DP peut être utilisée chez le patient en échec de transplantation rénale avec des résultats satisfaisants. La transplantectomie et l'arrêt des IS pourrait avoir un impact sur le taux d'infection péritonéale et la survie de la méthode.

O40

Session 2 - Dialyse

Impact du codage de la néphropathie initiale dans les comparaisons d'incidence des causes de l'insuffisance rénale terminale (IRT) : exemple de la néphropathie associée à un diabète

C Couchoud, Réseau épidémiologie et information en néphrologie

Programme rein, département médical et scientifique, agence de la biomédecine, Saint-Denis-la-Plaine

Introduction. - Les comparaisons interrégionales des causes de l'IRT se heurtent souvent à l'hétérogénéité des pratiques de codage de la néphropathie initiale. Au stade terminal, il faut souvent assumer un diagnostic de présomption qui est susceptible d'engendrer un biais de classement. Le but de cette étude est de décrire l'impact du codage de la néphropathie chez les diabétiques dans les comparaisons d'incidence spécifique entre régions.

Patients et Méthodes. - La néphropathie initiale et la comorbidité « diabète » ont été analysées pour l'ensemble des 3470 patients, résidents dans 9 régions françaises ayant débuté un premier traitement de suppléance pour une IRC en 2004 (patients incidents). Ont été considérés comme ayant un diagnostic de certitude les patients ayant eu une PBR ou étant porteur d'une polykystose rénale. Les autres cas ont été considérés comme des diagnostics de présomption. Les patients avec un codage de néphropathie initiale

inconnue sont analysés séparément. Les 445 patients dont la néphropathie ou la comorbidité n'était pas renseignée ont été exclus. Les taux d'incidence régionaux ont été standardisés sur l'âge et le sexe.

Résultats. - Parmi les 1081 (36%) patients incidents diabétiques, 5% ont une néphropathie diabétique avec certitude, 51% une néphropathie diabétique présumée, 7% une autre néphropathie avec certitude, 30% une autre néphropathie présumée et 7% un diagnostic inconnu. 6 à 18% selon les régions ont eu une PBR. Il existe des différences régionales importantes de la répartition des néphropathies initiales chez les diabétiques ($p < 0,001$). L'incidence standardisée de l'IRT associée à un diabète varie de 14 pmh à 62 pmh. L'incidence standardisée de la néphropathie diabétique comme cause d'IRT varie de 0 pmh à 6 pmh (diagnostic de certitude) et de 5 pmh à 44 pmh (certitude + présomption). Dans un classement par taux d'incidence croissant, les régions voient leur positionnement par rapport aux autres régions modifié selon l'un ou l'autre de ces 3 indicateurs utilisés.

Discussion. - La propension à obtenir un diagnostic de certitude de néphropathie varie d'une région à l'autre.

Conclusion. - Cela doit nous conduire à étudier plusieurs types de solutions : (1) qualifier explicitement le degré de confiance dans le diagnostic ; (2) réviser de manière réaliste les items raisonnablement utilisables pour coder des néphropathies au stade terminal ; (3) proposer une définition opérationnelle (heuristique) pour le codage de la néphropathie initiale, basée sur des éléments cliniques et/ou radiologiques.

041

Session 2 - Dialyse

Traitement par érythropoïétine des patients en insuffisance rénale terminale lors de la première dialyse et après un an de suppléance

N. Thilly ^a, B. Stengel ^b, S. Boini ^a, E. Villar ^c, C. Couchoud ^d, L. Frimat ^e

^a Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

^b Service de biostatistiques et d'épidémiologie, Inserm U780-ifr69, Villejuif, France

^c Service de néphrologie, centre hospitalier et universitaire laboratoires intégrés, Lyon, France

^d Registre Rein, agence de la biomédecine, La Plaine-Saint-Denis, France

^e Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

Introduction. - Les recommandations sur l'anémie des insuffisants rénaux chroniques (IRC) préconisent une cible d'hémoglobine (Hb) > 11 g/dL. La correction de l'anémie améliore la morbi-mortalité cardiovasculaire et la qualité de vie de ces patients. Les études internationales objectivent une sous-prescription d'érythropoïétine (EPO) dans ce contexte avec des variations géographiques d'accès au traitement antianémique. Aucune analyse l'évolution du taux d'Hb avant et après début de la dialyse chronique.

Patients et Méthodes. - La prise en charge par EPO avant dialyse et les déterminants d'une prise en charge inappropriée (pas d'EPO et Hb < 11 g/dL) ont été étudiés chez les

patients débutant une dialyse chronique en 2003 et 2004 dans l'une des 7 régions françaises participant au registre REIN. La prise en charge par EPO un an après 1^{ère} dialyse a été étudiée chez les patients démarrant une dialyse en 2003 dans les 4 régions ayant instauré un suivi annuel des patients dès 2003.

Résultats. - Le caractère approprié ou non du traitement par EPO avant dialyse a été défini chez 2876 patients ; la prise en charge était inappropriée pour 993 (34.5%) d'entre eux. Elle était associée à une dialyse débutée en urgence ($p < 0.0001$), un débit de filtration glomérulaire à la mise en dialyse inférieur à 10 mL/min/1.73m² ($p = 0.003$), une albuminémie inférieure à 35 g/L ($p < 0.0001$) et à la région de dialyse ($p < 0.0001$). Un an après 1^{ère} dialyse, la prise en charge par EPO était inappropriée pour 6 des 313 patients évaluable (1.9%). Les 616 patients non évaluable (décédés ou transplantés dans l'année ou dont fiche de point non remplie) ne différaient pas des patients évaluable en ce qui concerne la qualité de la prise en charge par EPO avant dialyse. Les taux moyens d'Hb sont passés de 10.1 \pm 1.7 g/dL avant dialyse à 11.7 \pm 1.5 g/dL un an plus tard ($p < 0.0001$).

Discussion. - La prise en charge inappropriée de l'anémie à la 1^{ère} dialyse semble liée à une orientation tardive des patients vers les néphrologues : celle-ci est associée aux dialyses débutées en urgence, de manière tardive et chez des patients dénutris.

Conclusion. - Cette étude souligne les déficiences de la prise en charge des patients avant dialyse et objective une variabilité géographique pouvant être liée à une variabilité d'accès aux soins spécialisés. Elle montre l'amélioration de la prise en charge de l'anémie entre la période pré-dialytique et dialytique.

042

Session 2 - Dialyse

Impact potentiel du suivi des recommandations sur la survie des patients (pts) hémodialisés (HD) : application à la France à partir de DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)

C. Combe ^a, B. Canaud ^b, J.-L. Bragg-Gresham ^c, M.-A. Eischleay ^c, R.-L. Pisoni ^c, F.-K. Port ^c

^a Département de néphrologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

^b Service de néphrologie dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

^c Urea, University Renal Research & Education Association, Ann Arbor, USA

Introduction. - Des recommandations pour la prise en charge des pts HD ont été publiées en Europe et aux Etats-Unis. DOPPS a montré des associations entre mortalité et 6 paramètres **modifiables** : dose de dialyse, phosphorémie (P), calcémie (Ca), albuminémie (alb), hémoglobine (Hb), et utilisation de cathéters. A partir des données DOPPS France, nous avons extrapolé le nombre d'années-pts (an-pts) potentiellement sauvées en fonction du respect des recommandations.

Patients et Méthodes. - Le % de pts dans les cibles a été estimé à partir des pts HD prévalents en France dans DOPPS II en 2002-2004, les valeurs retenues étant : dose d'HD Kt/Vsp \geq

1,2, Hb ≥ 11 g/dL, alb ≥ 40 g/L, P 1,1 à 1,8 mmol/L, Ca 2,1 à 2,4 mmol/L et utilisation des cathéters $\leq 10\%$ dans le centre. L'influence de ces variables sur la survie a été évaluée par des modèles de Cox ajustés en fonction des caractéristiques des pts. En fonction du risque relatif de mortalité (RR), du % de pts en dehors des cibles, et de la population totale de pts HD en France, nous avons estimé les an-pts potentiellement sauvées en 2006-2010 si les cibles étaient atteintes.

Résultats. - Le % de pts en dehors des cibles a été calculé à partir des 532 pts HD prévalents de DOPPS II et le RR à partir de tout DOPPS I et II. Pour chaque variable les données sont RR, p, % pts en dehors des cibles : Kt/V $< 1,2$, 1,13, 0,0023, 15,5% ; Hb < 11 g/dL, 1,20, $< 0,0001$, 40,5% ; P $> 1,8$ mmol/L, 1,14, $< 0,0001$, 39,6% ; Ca $> 2,4$ mmol/L, 1,16, $< 0,0001$, 59,4% ; alb < 40 g/L, 1,46, $< 0,0001$, 70,5% ; utilisation cathéter/centre $> 10\%$, 1,20, $< 0,0001$, 33,4%.

La population des pts HD en France a été extrapolée à partir de l'étude CNAM 2003, en appliquant une croissance de 5,3%/an. A partir d'une mortalité annuelle de 0,171, d'un taux de sortie de 0,053 (Tx et DP), le nombre d' an-pts pour 2006-2010 est de 150 374.

Discussion. - Dans une hypothèse de causalité (non démontrée), l'atteinte des cibles pour 100% des pts pour les 6 variables permettrait de sauver 20 364 an-pts (13,5%), 10 758 an-pts avec 50% des pts (7,5%). Les deux facteurs majeurs sont alb < 40 g/L (12 041 an-pts, 8,0%) et Ca $> 2,4$ mmol/L (4 106 an-pts, 2,7%).

Conclusion. - L'atteinte des cibles des recommandations, surtout pour l'état nutritionnel et la calcémie, pourrait permettre d'améliorer la survie des pts HD.

O43

Session 2 - Dialyse

Hémodialisés d'un hôpital général et leurs hospitalisations : caractéristiques selon leur modalité de dialyse à partir d'une étude exhaustive menée pendant 6 ans

R. Montagnac^a, M. Benchaib^b, F. Schillinger^a

^a Hémodialyse, centre hospitalier, Troyes, France

^b Laboratoire de biologie de la reproduction, groupement hospitalier Edouard-Herriot, Lyon, France

Introduction. - Nous avons souhaité analyser précisément les caractéristiques de nos patients hémodialisés et de leurs hospitalisations selon leur mode de dialyse, en centre lourd (CHT) ou en auto dialyse (AD).

Patients et Méthodes. - Nous avons ainsi colligé de façon exhaustive pendant 6 ans, du 1^{er} janvier

1999 au 31 décembre 2004, toutes les hospitalisations, leurs motifs, les modes d'entrée et de sortie, leurs durées et déroulements, pour ensuite comparer les 2 groupes (CHT et AD) selon l'âge, la néphropathie initiale, les comorbidités, l'ancienneté de la suppléance rénale, le devenir (et, en cas de décès, sa date et sa cause) et ces hospitalisations.

Résultats. - Durant ces 6 années, 288 patients (110 F et 178 H) ont été inclus (141 dans le groupe CHT et 147 dans le groupe AD) dont 42 seront greffés, 17 transférés, et 119 décéderont. Le temps de présence cumulé dans l'étude est de 14846 mois, soit 1237 ans, ce qui représente une moyenne de $51,6 \pm 23,1$ mois (soit $4,3 \pm 1,9$ ans) par patient. Il y aura 1262 hospitalisations, soit $4,4 \pm 3,9$ par patient,

représentant un total de 11759 jours (32,2 ans) soit, par patient, une durée totale moyenne de $40,8 \pm 39,8$ jours. La durée moyenne de chacune de ces hospitalisations est de $9,6 \pm 9,6$ jours. Leurs causes sont dominées par l'initiation du traitement par hémodialyse, les abords vasculaires et les complications cardio-vasculaires. 1047 de ces 1262 entrées (soit 83%) se sont faites à partir du domicile et 151 (soit 12%) directement à l'issue ou au cours d'une séance de dialyse (109 fois au CHT et 42 dans une unité d'AD). La majorité des hospitalisations a eu lieu dans le service de Néphrologie, soit d'un seul tenant (860 fois soit 68,15% des cas) soit lors d'hospitalisations au cours desquelles le patient a transité, parfois même plusieurs fois, par d'autres services, voire d'autres hôpitaux (137 fois). Sont recensés 104 décès en cours de séjour (soit 8,9%) et 1153 retours à domicile (soit pour 91,4% des hospitalisations).

Discussion. - Nous confirmons la part importante des hospitalisations dans le traitement des hémodialisés et, à la suite de cette étude, discutons quelques stratégies interventionnelles destinées à en diminuer le recours et donc le coût non négligeable de ce volet thérapeutique.

Conclusion. - A partir d'un panel de patients et d'une durée d'étude conséquents, nous avons pu d'une part établir un panorama détaillé des motifs et déroulements des hospitalisations de nos patients hémodialisés et, d'autre part, dresser un constat précis de nos habitudes et de certaines particularités de ces deux groupes aux modalités de dialyse différentes.

O44

Session 2 - Dialyse

La grossesse chez les patientes dialysées : étude régionale rétrospective à propos de 25 cas

V. Samouëlian^a, O. Moranne^b, N. Tillouche^c, Y. Béral^d, M. Boulogne^e, R. Azar^f, B. Guionnet^g, F. Legoueff^g, V. Lemaître^c, H. Le Monies de Sagazan^g, P. Wheatley^h, D. Subtil^a

^a Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

^b Service de néphrologie, centre hospitalier Béthune, Béthune, France

^c Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier, Valenciennes, France

^d Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier général, Calais, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier, Dunkerque

^f Service de néphrologie, centre hospitalier, Dunkerque

^g Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier, Roubaix

^h Service de néphrologie, centre hospitalier général, Calais

Introduction. - La survenue d'une grossesse en dialyse chronique est rare et considérée comme à haut risque. Le but de notre étude est de décrire l'évolution et de déterminer certains facteurs pronostiques de la grossesse en dialyse.

Patients et Méthodes. - Etude rétrospective régionale du devenir de toutes les grossesses observées chez les patientes dialysées dans 5 centres hospitaliers entre 1983 et 2004.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques, les complications, l'issue de la grossesse et leur corrélation au pronostic materno-foetal ont été étudiés. Le critère de «succès» était la naissance d'un enfant vivant à la sortie de l'hôpital.

Résultats. - Nous avons recensé 25 grossesses chez 18 patientes, dont 21 ont évolué après 15 semaines d'aménorrhée (SA). Nous avons observé la naissance de 12 enfants vivants et un décès néonatal. Le poids de naissance moyen était de 1615.8 g et l'âge gestationnel moyen de 32.1 SA. L'issue des 9 autres grossesses était 3 avortements tardifs, 3 interruptions médicales de grossesse et 3 morts in utero. Les principales complications maternelles observées étaient l'hypertension artérielle (57.1%) compliquée d'une prééclampsie dans trois cas et l'anémie (85.7%). Les patientes traitées par érythropoïétine pendant la grossesse étaient moins transfusées. Les complications foeto-maternelles étaient : le retard de croissance intra-utérin (71.4%), l'hydramnios (57.1%), la menace d'accouchement prématuré (38.1%) et la rupture prématurée des membranes (19.1%). Étaient associés à un moins bon pronostic : la grossesse avant 1997, la survenue précoce des complications et un Doppler des artères utérines pathologique. L'apparition d'un hydramnios était significativement plus fréquente en cas d'hyperclarté nucale au premier trimestre. Après l'accouchement, toutes les patientes ont pu revenir au protocole de dialyse antérieur à la grossesse. Dix patientes ont pu être greffées.

Discussion. - Nous rapportons ici une des plus grandes séries européennes de grossesses chez des patientes dialysées. Le taux de succès est de 52.3%. Le pronostic est meilleur depuis 1997, notamment grâce au progrès de la néonatalogie et à l'accès au transfert in utero, dans des maternités de niveau 3 à proximité de centres de dialyse, facilitant ainsi la prise en charge multidisciplinaire.

Conclusion. - Depuis 1997, 69.2% des grossesses chez des patientes dialysées ont permis d'obtenir un enfant vivant après la période néonatale. Les principales complications sont l'hydramnios et les complications vasculaires.

045

Session 2 - Dialyse

Arrêts de dialyse et causes de décès dans REIN Lorraine

C. Loos-Ayav ^a, L. Frimat ^b, S. Briançon ^a, M. Kessler ^b

^a Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Cicéc6, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

^b Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire, Nancy, France

Introduction. - L'arrêt de dialyse est une situation qui n'est pas rare et qui survient le plus souvent dans un contexte de fin de vie. Nous nous sommes intéressés aux causes de décès chez des patients pour lesquels la dialyse avait été interrompue au sein d'une cohorte incidente.

Patients et Méthodes. - La Lorraine fait partie des 1^{ères} régions ayant intégré le registre REIN. Depuis 2001, tous les patients débutant une 1^{ère} dialyse sont inclus dans le registre et sont suivis jusqu'au décès, au déménagement ou à la greffe. Tous les patients incidents du 01/01/2001 au 31/12/2005 ont été inclus. Les causes de décès étaient codées par

le néphrologue au moment de la survenue du décès. L'interruption de la dialyse était également renseignée. Les caractéristiques et les causes du décès des patients ayant arrêté la dialyse ont été comparées à celles des patients l'ayant poursuivie.

Résultats. - 1637 patients incidents lorrains ont été inclus dans le registre REIN. Parmi eux, 617 (37,7%) étaient décédés au 01/05/06 dont 150 (24,3%) étaient en arrêt de dialyse au moment de leur décès depuis un délai médian de 2 mois. Les principales causes de décès étaient cardiaques (32%), vasculaires (23%), et une cachexie progressive (31%). Les motifs d'arrêt de la dialyse étaient médicaux dans 83,8%, un refus du patient dans 13,4% ou une récupération de la fonction rénale dans 2,8%. Comparés aux patients ayant poursuivis la dialyse jusqu'au décès, les patients en arrêt de dialyse étaient plus âgés (77 ans vs 74 ans), avaient un IMC plus bas (25 vs 27). Ils décédaient plus souvent dans un état cachectique (45% vs 27%, $p < 0.0001$), ou démentiel (9,3% vs 0,6%, $p < 0.0001$).

Discussion. - 1/4 des patients incidents dialysés ont une interruption de dialyse. Ce résultat est similaire à celui observé dans la région Centre et dans d'autres pays. Les causes de décès des patients en arrêt de dialyse sont identiques à celles retrouvées dans d'autres études, notamment françaises.

Conclusion. - L'interruption d'un traitement de suppléance rénale par dialyse est fréquente au sein d'une cohorte de patients incidents. Elle survient dans un contexte d'altération importante de l'état général et/ou de complications médicales.

046

Session 2 - Recherche

Analyse de FoxK2, facteur de transcription de la famille Forkhead, spécifiquement exprimé dans les canaux collecteurs

A. Mustel ^a, D. Ribes ^b, A. Calmont ^b, E. Fisher ^c, J.-P. Duong Van Huyen ^d, G. Hamard ^e, P. Bruneval ^d, P. Houillier ^d, J. Rossert ^d

^a Inserm U652, Inserm, U652, Paris, France

^b Inserm, U489, hôpital Tenon, Paris, France

^c Unité d'expression génétique et maladies, institut Pasteur, Paris, France

^d Université Paris-Descartes, Inserm, U652, Paris, France

^e U567, hôpital Cochin, Paris, France

Introduction. - Le développement du bourgeon urétéral est mal connu même si une protéine de la famille Forkhead, Foxi1, a récemment été impliquée dans la différenciation terminale des cellules intercalaires du canal collecteur. Nous avons mis à profit le fait que ces facteurs possèdent tous un domaine de liaison à l'ADN extrêmement conservé, afin de cloner des membres de cette famille, exprimés dans les cellules principales des canaux collecteurs et impliqués dans la régulation de l'expression du récepteur de type 2 à l'arginine vasopressine (V2R), qui peut être considéré comme marqueur de ces cellules.

Matériels et Méthodes. - Des expériences de RT-PCR avec oligonucléotides dégénérés ont permis de cloner un facteur de transcription de la famille forkhead, appelé FoxK2. Son profil d'expression a été étudié grâce à des

expériences de Northern Blot et d'hybridation *in situ*. Son activité a été analysée par des expériences de transfection et son interaction physique avec le promoteur proximal de V2R a été mise en évidence par des expériences de retard sur gel. Enfin, son rôle *in vivo* est en cours d'étude grâce à la production de souris dont le gène *foxk2* a été floxé par recombinaison homologue. En croisant ces souris avec des souris transgéniques pGKCre, nous avons réalisé une invalidation ubiquitaire de FoxK2.

Résultats. - FoxK2 est composé d'un domaine « Forkhead associated » (FHA), d'un domaine de liaison à l'ADN et d'un signal de localisation nucléaire. Foxk2 est fortement exprimé dans le rein et faiblement dans le cerveau mais pas dans les autres organes. Son expression est spécifique des canaux collecteurs et débute au moment de la différenciation terminale de ces structures. FoxK2 se lie à deux sites consensus pour les protéines de la famille Forkhead au sein du promoteur proximal de V2R avec des affinités différentes. La surexpression de Foxk2 induit une très forte répression de l'activité de ce promoteur. Cette inhibition résulte de la combinaison d'un effet dépendant et d'un effet indépendant de la liaison à l'ADN et elle est indépendante du domaine FHA. Les animaux invalidés n'ont pas de diabète insipide mais les mâles ont une puberté retardée, une diminution de la masse minérale osseuse, une plus faible masse musculaire ainsi qu'une insuffisance rénale.

Conclusion. - FoxK2 est un facteur de transcription qui semble important pour le développement du système urogénital.

O47

Session 2 - Recherche

Transport facilité d'ammonium par les protéines RhBG et RhCG dans des modèles cellulaires rénaux

N. Zidi-Yahiaoui, P. Ripoche, C. Le Van Kim, P. Gane, A.-M. d'Ambrosio, J.-P. Cartron, Y. Colin, I. Mouro-Chanteloup
Inserm U665, Institut national de la transfusion sanguine, Paris

Introduction. - Les protéines Rh (Rhésus) humaines appartiennent à la superfamille Amt/Mep/Rh des transporteurs d'ammonium identifiés chez les bactéries, les levures, les plantes et les animaux. Alors que RhD, RhCE et RhAG sont spécifiquement érythroïdes, deux homologues RhBG et RhCG sont exprimés dans divers organes en particulier le rein et le foie. Nous avons défini la nature de la molécule d'ammonium (NH₃ ou NH₄⁺) transportée par RhBG et RhCG et analysé les propriétés fonctionnelles de ces protéines.

Matériels et Méthodes. - Les protéines recombinantes RhBG et RhCG ont été exprimées dans les lignées cellulaires rénales MDCK et HEK293. Leur fonction de transport d'ammonium a été déterminée par spectrophotométrie en flux interrompu (stopped-flow). L'application d'un gradient d'ammonium aux cellules entraîne des variations du pH intracellulaire qui sont détectées par une sonde fluorescente sensible au pH, le BCECF. Les résidus F74, F235, V137 et H344 de RhCG ont été mutés *in vitro*. Nous avons vérifié l'expression des mutants à la membrane des cellules HEK293 transfectées (cytométrie en flux et microscopie confocale) et analysé leur capacité de transport d'ammonium.

Résultats. - Dans les cellules exprimant RhBG ou RhCG, nous avons observé une phase d'alcalinisation très rapide (<2sec à 15 °C) qui correspond à l'entrée de NH₃ suivie de sa protonation intracellulaire pour former le cation NH₄⁺, démontrant que RhBG et RhCG sont des canaux à NH₃. Les constantes des cinétiques d'alcalinisation des cellules exprimant les mutants F74L et F235V sont considérablement diminuées, comparées à celle de la protéine RhCG sauvage. La mutation V137I affecte modérément le transport de NH₃. La mutation H344F l'abolit complètement.

Discussion. - Dans la protéine RhCG, les résidus localisés à l'entrée du pore (F235) ou à sa sortie (F74) apparaissent importants et montrent le rôle prépondérant de leur caractère aromatique pour la fonction du canal comme démontré auparavant pour l'AmtB (canal NH₃ bactérien). Le résidu H344 localisé au cœur du canal est critique pour la sélection et la translocation de NH₃ à travers le pore.

Conclusion. - Les protéines RhBG et RhCG, en facilitant le transport de NH₃ à travers la membrane des cellules, sont les premiers canaux au gaz NH₃ décrits chez les mammifères. Les résultats obtenus sur les mutants de RhCG par la mesure des variations de pH en flux interrompu permettent d'envisager une étude structure-fonction exhaustive des différentes protéines Rh.

Références

- [1] Zidi-Yahiaoui N et al. Biochem J 2005; 391; 33-40.
- [2] Zidi-Yahiaoui N et al. Trans Clin Biol 2006; 13; 128-131.

O48

Session 2 - Recherche

Rôle des calpaïnes dans le développement de la glomérulonéphrite induite chez la souris par l'injection d'un anticorps antimembrane basale

J. Peltier^a, A. Bellocq^a, J. Perez^a, S. Doublier^b, Y.-C. Xu Dubois^a, J.-P. Haymann^a, G. Camussi^b, L. Baud^b

^a Inserm U702, hôpital Tenon, Paris, France

^b Médecine interne, université, Turin, Italie

Objectif. - Nous avons étudié l'implication des calpaïnes, des protéases à cystéine activées par le calcium, dans le développement de la phase hétérologue de la glomérulonéphrite induite chez la souris par l'injection d'un anticorps anti-membrane basale (GN anti-GBM).

Matériels et Méthodes. - Des souris transgéniques (TG) C57BL/6 qui sur-expriment la calpastatine, un inhibiteur physiologique spécifique des calpaïnes, ont été générées et comparées à des souris sauvages (WT) de même fond génétique. L'activité calpaïne a été quantifiée par analyse en Western blot de produits spécifiques de dégradation de la spectrine et par spectrofluorimétrie. L'expression de la néphrine a été mesurée par immunofluorescence.

Résultats. - Chez les souris WT, après l'induction de la GN anti-GBM, l'activité calpaïne augmente dans le cortex rénal et apparaît dans l'urine, au moment où l'expression de la néphrine à la surface podocytaire diminue et où la protéinurie se développe. L'apparition de calpaïne active dans l'urine résulte de son passage trans-glomérulaire et aussi vraisemblablement de sa sécrétion tubulaire, puisque, *in vitro*, des cellules épithéliales tubulaires exposées à l'albume libèrent cette enzyme. Chez les souris TG néphriti-

ques, l'activité calpaïne est très diminuée dans le cortex et dans l'urine par rapport aux souris WT néphritiques. Cette diminution est associée à des lésions glomérulaires moins sévères (dépôts de fibrine et infiltrats de neutrophiles moindres) et à une protéinurie significativement plus faible. La perte d'expression de la néphrine à la surface des podocytes est limitée. In vitro, l'exposition de podocytes en culture à la calpaïne entraîne une diminution de l'expression de la néphrine ; réciproquement, l'exposition de ces cellules à la calpastatine prévient la disparition de la néphrine induite par le TNF- α .

Discussion. - Les calpaïnes participent au développement de la GN anti-GBM de 2 manières : 1) l'activation intracellulaire des calpaïnes dans le cortex favorise l'extension de la réaction inflammatoire, et 2) la libération de calpaïne dans l'urine amplifie la dégradation de la néphrine et ainsi la protéinurie.

Conclusion. - Les calpaïnes jouent un rôle pathogénique important au cours de la GN anti-GBM et constituent donc une nouvelle cible thérapeutique.

049

Session 2 - Recherche

Rôle de l'O₂ et du CO₂ dans la modulation des voies de survie cellulaire PI3K-Akt et MAPK au cours d'une ischémie froide

D. Dutheil, S. André, T. Hauet, C. Tallineau, G. Mauco, I. Paris Inserm, e0324, université de Poitiers, faculté de médecine et de pharmacie, CHU la Milétrie, faculté de Médecine et Pharmacie, Poitiers, France

Introduction. - La période d'ischémie froide constitue une étape essentielle responsable de modifications cellulaires majeures entraînant notamment une mort cellulaire qui participe à la diminution de la survie de l'organe transplanté. De nombreuses voies de signalisation telles que les voies PI3K-Akt et MAPK sont impliquées dans le processus de mort cellulaire mais leur rôle est peu documenté au cours de la conservation à froid du greffon rénal.

Matériels et Méthodes. - Afin de déterminer leur implication, nous avons mis en place un modèle in vitro de conservation à froid de cellules tubulaires proximales de rein de porc, la lignée LLC-PK1, et nous avons modulé les pressions partielles en O₂ et en CO₂ (O₂/CO₂/N₂ : 20/0/80 i.e. Air libre, 20/5/75, 0/0/100, 0/5/95). Ainsi, nous avons évalué la mort cellulaire induite après 24h à 4°C dans différentes solutions de conservation commerciales et dans des solutions de composition simplifiée de polarité intra- ou extra-cellulaire. Nous avons évalué la peroxydation lipidique et étudié par western-blot l'implication des voies de signalisation PI3K-Akt et MAPK dans ces conditions.

Résultats. - Nous avons montré que, quelle que soit la solution testée, la présence de 5% de CO₂ permet de protéger 60% à 80% des cellules de la mort cellulaire induite par 24h de conservation à froid à l'air libre. La privation en O₂ apporte un effet bénéfique additionnel protégeant la totalité des cellules de la mort cellulaire. Cette protection en présence de la solution de polarité extra-cellulaire est associée, lors de la privation d'O₂ ou de la présence de CO₂, à une diminution de la lipoperoxydation induite par la conservation à froid. L'absence d'O₂ en présence de CO₂ permet

d'inhiber totalement la lipoperoxydation. Cependant, celles que soient les conditions gazeuses, l'activité de la protéine p38 n'est pas modulée. En revanche, la protéine JNK, dont l'activation est en partie responsable de la mort cellulaire induite par la conservation à froid, est inactivée par la présence de CO₂, indépendamment de la présence d'O₂. De plus, la présence de CO₂ permet un maintien de la phosphorylation des voies de survie, Erk et Akt.

Discussion. - Nous avons montré un effet paradoxal de l'O₂ lors de la conservation de cellules cultivées in vitro ainsi qu'une implication du CO₂ dans les voies de survie Erk et Akt. Ces conditions de conservation devront être testées ex vivo dans un modèle de conservation par micro-perfusion de rein de porc.

Conclusion. - Ce travail met en évidence pour la première fois un lien possible entre les quantités d'O₂ et de CO₂ présents dans les milieux de conservation et l'activation des voies de signalisation responsables de la survie cellulaire.

050

Session 2 - Recherche

Régulation de la réponse allogénique par TIM-1

C. Mariat^a, N. Degauque^b, J. Kenny^b, X. Zheng^b, T. Strom^b
^a Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, service de néphrologie, avenue Albert-Raymond Saint-Étienne, cedex 02, Saint-Étienne, Boston

^b Service de néphrologie et transplantation rénale, Harvard Medical School, Division of immunology, Boston, Etats-Unis d'Amérique

Introduction. - Les protéines TIM (T cell Immunoglobulin Mucin domain protein) ont été récemment identifiées comme des protéines de la surface des lymphocytes capables de moduler les réponses dépendantes des cellules T.

TIM-2 et TIM-3 ont des effets opposés sur la modulation de la réponse T auxiliaire. L'influence exacte des signaux dépendants de TIM-1 sur la polarisation Th1/Th2 est beaucoup moins claire.

Matériels et Méthodes. - Nous avons étudié l'effet d'un anticorps monoclonal anti-TIM-1 agoniste (clone 3B3) sur le développement de la réponse d'allogreffe.

Résultats. - En réaction leucocytaire mixte, 3B3 amplifie la prolifération et l'expansion des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ isolées de souris C57BL/6 et stimulées par des cellules dendritiques myéloïdes matures de souris DBA/2. Les cellules T ainsi stimulées en présence de l'anticorps anti-TIM-1 sont faiblement marquées par l'annexine V et surexpriment BCL-2. Par ailleurs, ces cellules T sont très fortement polarisées vers un phénotype T auxiliaire de type 1.

Lorsque les cellules régulatrices CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ sont stimulées en présence de 3B3, la transcription des facteurs FoxP3, GITR, IL4 est considérablement diminuée au sein de la sous-population des cellules régulatrices allo-réactives.

Dans un modèle de greffe d'ilôts CMH incompatible (donneur DBA2/receveur C57BL/6), la co-administration de 3B3 empêche l'induction de tolérance par blocage de la costimulation.

Discussion. - En conclusion, nos résultats suggèrent que les signaux dépendants de TIM-1 contribuent à augmenter la réponse inflammatoire d'allogreffe (i) en renforçant la pola-

risation TH-1 et (ii) en désactivant les cellules régulatrices allo-réactives.

Conclusion. - L'inhibition de la voie de signalisation de TIM-1 au cours de la réponse allogénique pourrait faciliter l'induction de tolérance à l'allogreffe.

O51

Session 2 - Recherche

Modulation de l'expression de la PR3, antigène des ANCA, au cours de l'activation et de l'adhérence des neutrophiles dans les vascularites

S. Brachemi ^a, L. Halbwachs-Mecarelli ^b, V. Witko-Sarsat ^c, P. Lesavre ^d

^a Inserm U 507, hôpital Necker, Paris, France

^b Inserm U 507, hôpital Necker, Paris, France

^c Inserm U507, hôpital Necker, Paris, France

^d Service de néphrologie, Inserm U507, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - L'interaction des ANCA avec leur antigène à la surface des neutrophiles (PMN) est une étape cruciale des vascularites. Nous avons étudié la PR3 membranaire (mPR3) de PMN activés par le TNFα au cours de l'adhérence.

Matériels et Méthodes. - Des PMN isolés de donneurs sains ont été incubés avec 20ng/ml de TNFα : 1) En présence d'EDTA pour prévenir toute adhérence, 2) Dans un milieu contenant Ca/Mg++ dans des puits recouverts de gélatine pour permettre l'adhérence de ces PMN, 3) dans les conditions 1 et 2 en présence d'un ac monoclonal anti-PR3 ou d'ANCA anti-PR3 isolés de patients. L'expression de mPR3 est mesurée par fluorocytométrie en flux.

Résultats. - Le niveau de mPR3 des PMN augmente significativement après TNFα sans adhérence. Cette augmentation est partiellement inhibée par l'inhibiteur de la p38 MAPKinase mais pas par son analogue inactif. Après adhérence des PMN sous effet du TNFα, les niveaux de mPR3 augmentent de manière supplémentaire. L'expression de mPR3 la plus importante est observée après adhérence des PMN activés par le TNFα en présence de l'ac anti-PR3 (monoclonal et ANCA). Cette dernière modulation de la mPR3 n'est pas observée avec d'autres anticorps (anti-CD43, anti-MPO). L'expression de CD11b et CD35 augmente parallèlement à la mPR3 dans les conditions 1 et 2. En plus de l'augmentation de CD11b, une faible apparition de CD63 est observée pour les PMN activés par le TNFα ayant adhéré en présence de l'anti-PR3 (3). De plus, en utilisant l'IL8 ou le fMLP, nous avons observé une même up-régulation séquentielle de mPR3 qu'avec le TNFα.

Discussion. - Nous distinguons 4 niveaux croissants de mPR3 : PMN à l'état basal, activés par des stimuli inflammatoires sans adhérence, adhérents et adhérents en présence d'anti-PR3. La mPR3 des PMN soumis au TNFα provient des vésicules de sécrétion, puis des vésicules de sécrétion et des granules secondaires au cours de l'adhérence. La faible dégranulation des azurophiles observée ne peut rendre compte de l'apparition importante de mPR3 sous l'effet de l'adhérence en présence des anticorps anti-PR3

Conclusion. - L'expression des autoantigènes ANCA est induite par leur anticorps respectifs au cours de l'adhérence en l'absence d'apoptose et de dégranulation significative des azurophiles. Elle aboutirait in vivo, en présence d'ANCA

circulants et de TNFα à une amplification des phénomènes inflammatoires observés au niveau des petits vaisseaux au cours des vascularites.

O52

Session 2 - Recherche

Blood pressure is increased by conditional mineralocorticoid receptor overexpression in the endothelium

F. Jaisser ^a, A. Nguyen Dinh Cat ^a, V. Charhbil ^a, M. Muffat-Joly ^a, Y. Xu ^b, E. Rondeau ^b, N. Farman ^a

^a Inserm U772, Inserm U772, Paris, France

^b Service néphrologie B Professeur Ronco, Inserm U702, centre hospitalier Tenon, Paris, France

Objectif. - To address the specific role of the aldosterone (aldo) /glucocorticoid (gluco) or of the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors (MR and GR, respectively) in renal and cardiovascular pathophysiology, we generated several conditional transgenic mouse models that allow in vivo spatio-temporal control of MR or GR expression.

Matériels et Méthodes. - In vivo, MR over-expression has been achieved in endothelial cells **using the tet conditional system to specifically assess its role in the vasculature.**

Résultats. - Transgenic MR expression is observed in all vessels including capacitance and resistance arteries. In the kidney, expression is restricted to glomeruli and vasa recta. Myogenic response analyzed in mesenteric arteries showed an increased sensitivity to vasoconstrictors (epinephrine, endothelin1, thromboxaneA2). In vivo, blood pressure response to Angiotensin II was increased as well as awake blood pressure (tail cuff method) (mmHg : 124± 2 vs 140±5, controls vs Transgenic mice (DT), n = 10, p<0.01). Echo-Doppler analysis of arterial blood flow indicated that mean velocity of the right renal artery was increased, suggesting a decrease in renal vascular resistances (cm.s⁻¹ : 9.7±0.9 vs 14.2±1.0, controls vs DT, n = 7, p<0.004). This was reversed by pharmacological antagonism using canrenoate (cm.s⁻¹ : 8.9±1.6 vs 10.3±1.6 controls vs DT). ENOS mRNA expression was decreased in the kidney while those of markers of inflammation or matrix remodeling was increased (relative ratio controls vs DT : eNOS, 0.91±0.09 vs 0.44±0.04, p<0.02, PAI-1, 1.26±0.13 vs 2.27±0.26, p<0.008, osteopontin, 1.34±0.22 vs 2.33±0.27, p<0.006). Renal structure was not altered in 4 mo old animals as well as Na/K balance (as estimated in metabolic cages).

Discussion. - Taken together these results indicated that MR activation in endothelial cells only is associated with increased blood pressure and altered vascular reactivity, in absence of collecting duct mediated MR effects.

Conclusion. - The ligand (aldo or gluco) responsible for these vascular effects has not yet been identified nor the consequences of prolonged MR overexpression in the vasculature in various organs like brain, heart or kidney.

Références

- [1] Ouvrard-Pascaud A., et al. Circulation 2005 ;111(23):3025-33.
- [2] Nguyen Din Cat A., et al. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 178 , In Press.

053

Session 2 - Recherche

Inhibition par le phosphate inorganique de l'ostéoclastogenèse: rôle potentiel dans la pérennisation des calcifications cardiovasculaires

A. Mozar, N. Haren, M. Chasseraud, L. Louvet, C. Mazière, A. Wattel, R. Mentaverri, P. Morlière, S. Kamel, M. Brazier, J.-C. Mazière, Z. Massy

Affections minéralisantes du système cardiovasculaire, Inserm Eri12, Amiens, France

Introduction. - De nombreuses études in vitro ont déjà démontré que le phosphate inorganique (Pi) stimule la différenciation de cellules musculaires lisses vasculaires en cellules de type «osteoblast-like», et que cette induction de l'ostéoblastogenèse pourrait être responsable de la genèse des calcifications cardiovasculaires. Néanmoins, l'implication éventuelle des ostéoclastes, principales cellules chargées de la dégradation et de la déminéralisation de la matrice osseuse, dans les processus de calcifications cardiovasculaires n'a pas encore été évaluée. Dans ce travail, nous avons étudié les effets du Pi sur la différenciation de précurseurs monocytaires / macrophagiques en cellules de type « osteoclast-like » et avons déterminé les mécanismes impliqués dans ce phénomène.

Matériels et Méthodes. - Pour ces travaux, des monocytes humains d'origine sanguine et des précurseurs de monocyte/macrophage de la lignée cellulaire murine RAW 264.7 sont différenciés vers le phénotype « osteoclast-like » en présence de RANKL et de M-CSF, cytokines déterminantes de la différenciation ostéoclastique.

Discussion. - Résultats et discussion : Nous avons tout d'abord mis en évidence qu'à des concentrations comprises entre 1.5 et 4.5 mM, le Pi inhibe significativement à la fois la différenciation et la résorption ostéoclastique. Cette inhibition a pu être bloquée par l'utilisation du Foscarnet®, un inhibiteur des co-transporteurs Na-Pi. D'autre part, le RANKL active les kinases telles que ERK, p38, Akt, JNK ainsi que les facteurs de transcription tels que AP1 et NF- κ B. Dans cette étude, nous mettons en évidence que le Pi inhibe spécifiquement l'activation de JNK et Akt alors que celles de p38 et de ERK ne sont pas modulées. Enfin, le Pi réduit significativement la liaison de AP1 et de NF- κ B à l'ADN. Ces résultats suggèrent que le Pi inhibe de façon sélective plusieurs voies de signalisation intracellulaires dépendantes de RANKL.

Conclusion. - En conclusion, l'inhibition de l'ostéoclastogenèse induite par le Pi pourrait constituer un mécanisme complémentaire par lequel le Pi pérennise les calcifications cardiovasculaires.