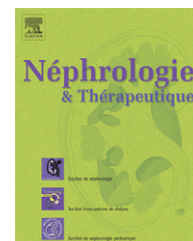




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



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



Communications orales

Session 2

027

Session 2 - Dialyse

Le déficit des cellules Natural Killer observé chez les patients urémiques est corrélé à la fonction rénale et à la durée de dialyse

H. Vacher-Coponat ^{a,*}, C. Brunet ^b, V. Moal ^a, P. Brunet ^a, F. Dignat-George ^c, Y. Berland ^a, P. Paul ^d

^a Centre de néphrologie et transplantation rénale, hôpital La Conception, Assistance publique de Marseille, Marseille, France ; ^b Laboratoire d'hématologie, hôpital La Conception, Assistance publique de Marseille, Marseille, France ; ^c Service d'hématologie et Umr-S608, faculté de pharmacie, hôpital La Conception, Assistance publique de Marseille, Marseille, France ; ^d Laboratoire d'hématologie, unité d'exploration Nk, et Umr-S 608, Inserm, université de la Méditerranée, Aix-Marseille-2, hôpital La Conception, Assistance publique de Marseille, Marseille, France

Introduction. - L'insuffisance rénale est associée à un déficit immunitaire et une augmentation d'incidence des cancers et infections. Parmi les sous-populations lymphocytaires, les cellules Natural Killer (NK) fournissent la 1^{re} ligne de défense immune contre les infections et les tumeurs. Leurs altérations sont peu documentées chez les patients urémiques.

Patients et méthodes. - Nous avons réalisé une analyse multivariée et comparative des sous-populations lymphocytaires chez des patients urémiques hémodialysés (HD, n = 210), et non dialysés (NonHD, n = 39) en les comparant à des volontaires sains (VS, n = 88). Ont été évaluées les capacités fonctionnelles NK par cytotoxicité, dégranulation, sécrétion d'interféron ainsi que le pourcentage d'expression de plusieurs récepteurs membranaires NK (CD158/KIRs, CD85j/ILT-2, CD94/NKG2A, CD337/NKp30, CD335/NKp46,

CD314/NKG2D, CD226/DNAM1, CD161/NKRP-1, CD244/2B4, CCR5, CCR7, CD62L et CD122, CD335/NKp44, CD69, CD94/NKG2, CX3CR1) dans un sous-groupe d'HD et de VS comparables en nombre de NK.

Résultats. - L'évaluation du nombre de NK chez les HD montre qu'ils diminuent de 20 % comparativement aux sujets sains (176 versus 226/mm³, p = 0,004). Un déficit B et CD8 est confirmé lorsque les groupes sont matchés pour le sexe et l'âge (n = 88x2). Les fonctions NK sont similaires entre les groupes HD et VS ayant le même nombre de lymphocytes NK. Une durée prolongée de dialyse est associée à une amélioration des fonctions NK. Alors que les récepteurs membranaires modulant la cytotoxicité NK ne sont pas modifiées, les marqueurs d'activation NKp44 et CD69 sont augmentés et l'expression des récepteurs aux chemokines CX3CR1 et CXCR4 est perturbée. Chez les NonHD l'analyse multivariée associe la baisse du nombre de NK (médiane = 200/mm³) à la diminution de la clairance de la créatinine, au sexe féminin et à un jeune âge.

Discussion. - Cette analyse étendue du compartiment NK sur une importante cohorte de patients montre que le déficit NK des patients hémodialysés est lié à une baisse du nombre de cellules NK, plutôt qu'à un déficit fonctionnel intrinsèque. Ce déficit associé au déficit B et CD8 caractérise le déficit immunitaire des HD. La dialyse active certaines caractéristiques fonctionnelles et phénotypiques des cellules NK. Cette étude est la 1^{re} à corrélérer la baisse des cellules NK à la dégradation de la fonction rénale suggérant un effet des toxines urémiques.

Conclusion. - L'insuffisance rénale chronique est responsable d'un déficit NK quantitatif apparaissant progressivement durant la période de pré-dialyse et s'associant à un état d'activation NK au stade d'hémodialyse.

O28

Session 2 - Dialyse

Traitement de l'hépatite C avec une faible dose de peginterféron alfa-2a chez les malades ayant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse : analyse intermédiaire

A. Durrbach ^{a,*}, L. Rostaing ^b, P. Brunet ^c, B. Moulin ^d, M. Peck-Radosavljevic ^e

^a Service de néphrologie, CHU, Kremlin-Bicêtre, France ; ^b Service de néphrologie et d'hémodialyse, CHU de Rangueil, Toulouse, France ; ^c Service de néphrologie et d'hémodialyse, hôpital La Conception, Assistance publique de Marseille, Marseille, France ; ^d Service de néphrologie et d'hémodialyse, hôpital civil, Strasbourg, France ; ^e Service d'hépatologie, université, Vienne, Autriche

Introduction. - Au décours de la transplantation rénale, l'existence d'une hépatite chronique C (HCV) est associée avec une moins bonne évolution. L'éradication de l'HCV obtenue avant la transplantation rénale au cours de la dialyse pourrait améliorer la survie du malade et du greffon rénal, comme cela a déjà été suggéré par les études antérieures qui avaient utilisé l'interféron standard. Dans cette étude internationale, randomisée, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance de faibles doses d'interféron alfa-2a pegylé (PegIFN) chez ces malades.

Patients et méthodes. - 85 malades hémodialysés ayant une HCV répliquante ont été randomisés et ont reçu pendant 48 semaines soit PegIFN 135 µg/semaine soit PegIFN 90 µg/semaine. Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique prolongée (RVP) définie par une absence de l'ARN du VHC par PCR (Roche Amplicor, < 50UI/ml) 6 mois après l'arrêt du traitement. Une évaluation a été réalisée aux semaines 12, 24, 48 (diminution de l'ARN VHC $\geq 2\log_{10}$ ou ARN VHC indétectable (<50UI/ml). Nous présentons les résultats intermédiaires (semaine 12).

Résultats. - 80 malades ont reçu le traitement à l'étude. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les 2 groupes. 70 % étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 42 ans et le génotype de l'HCV de type 1 était présent dans 78 % des cas. À la semaine 12, 77 % des malades du groupe PegIFN 135µg/semaine et 75 % dans le groupe PegIFN 90µg/semaine avaient une diminution de l'ARN VHC $\geq 2\log_{10}$ (ns). L'ARN VHC était indétectable chez 61 % des malades du groupe PegIFN 135µg/semaine par rapport à 46 % dans le groupe PegIFN 90µg/semaine ($p = 0,039$). Le pourcentage d'effets secondaires, était comparable : 58 % dans le groupe PegIFN 135 µg et 57 % dans le groupe PegIFN 90µg. La fréquence des neutropénies (entre 500 et 750/mm³) était similaire, de même que la survenue d'une anémie conduisant à une majoration du traitement. La fréquence des thrombopénies (plaquettes < 50000/mm³) était plus élevée dans le bras PegIFN 135 µg/semaine (10 % versus 0 %).

Discussion. - Le traitement optimal de l'hépatite C reste à définir chez les patients hémodialysés.

Conclusion. - Les résultats préliminaires de cette étude montrent que le traitement par PegIFN est efficace et que la tolérance est acceptable chez les malades hémodialysés ayant une hépatite chronique C. Les malades recevant PegIFN 135µg/semaine ont un pourcentage de négativation de l'ARN VHC plus élevé. L'analyse intermédiaire à la semaine 24 est en cours.

Référence

[1] Kamar N et al. Transplantation 2006;82:853-856.

O29

Session 2 - Dialyse

Étude descriptive de l'épidémie à chikungunya chez 81 patients dialysés

T. Bachelet ^a, J. Guiserix ^a, A. Michault ^b

^a Service de néphrologie et dialyse, groupe hospitalier Sud-Réunion (GHSR), Saint-Pierre, France ; ^b Laboratoire de microbiologie, groupe hospitalier Sud-Réunion (GHSR), Saint-Pierre, France

Introduction. - Une épidémie à un alphavirus de la famille des togaviridae, le Chikungunya, a frappé massivement l'île de La Réunion durant l'été austral 2006. Elle a touché près de 300 000 personnes. Si les manifestations articulaires, arthrites à la phase aiguë et arthralgies séquellaires à la phase chronique, étaient connues, la description de formes sévères (néonatales, neurologiques, hépatiques) et des décès (268) a été rapportée au cours de l'infection aiguë. Nous avons voulu évaluer l'impact de l'infection sur une population d'hémodialysés, qui se caractérise par une comorbidité importante et un état d'immunodépression relatif.

Patients et méthodes. - Des sérologies Chikungunya ont été pratiquées chez les patients dialysés, au moment où l'épidémie a été considérée comme terminée, en juillet 2006. Pour chacun d'eux a été relevé s'il avait présenté des symptômes de la maladie et s'il s'agissait d'une forme "typique" (articulaire) exclusive où si elle prenait une forme clinique particulière : digestive, neurologique, dermatologique ou rénale.

Résultats. - La moyenne d'âge des 81 patients était de 64,2 ans +/- 14,4 ans [25,8-91,3], avec un sex-ratio homme-femme de 0,58. 47 patients (58 %) ont une sérologie positive ; 54 % des femmes, 60 % des hommes, et 7 asymptomatiques (15 %). À l'inverse 2 patients ont rapporté des signes cliniques sans confirmation sérologique (5 %). L'atteinte était typique chez 17 patients. On recense 7 atteintes à prédominance neurologique (dont 6 convulsions et un décès), 5 digestives (diarrhées), 4 dermatologiques (dont une dermatose bulleuse) et une douleur thoracique. 6 patients (7 %) en insuffisance rénale préterminale ont été mis en dialyse au cours de l'infection à Chikungunya.

Discussion. - Le taux d'attaque est supérieur à celui retrouvé dans la population générale, extrapolé à partir d'un échantillon représentatif de 2 442 personnes (38,2 %). Corrigée sur la moyenne d'âge, la différence est plus faible (48,4 % chez les 60-69 ans). Les formes justifiant l'hospitalisation semblent également plus sévères et la mortalité de l'ordre de 1 %, soit 10 fois celle rapportée dans la population générale.

Conclusion. - La population d'hémodialysés semble avoir été touchée en plus grande proportion et de façon plus sévère que la population générale, confirmant les observations d'une plus grande gravité de l'infection chez les sujets âgés et polyopathologiques.

Référence

[1] CIC-EC de la Réunion. La Réunion, hiver austral 2006.

O30

Session 2 - Dialyse

Impact des erreurs de posologie des antirétroviraux sur la survie des patients infectés par le VIH et dialysés en France

J. Tourret ^{a,*}, I. Tostivint ^a, S. Tézenas du Montcel ^b, S. Karie ^a, V. Launay-Vacher ^a, C. Vigneau ^c, C. Bessette ^a, G. Deray ^a, C. Isnard Bagnis ^a

^a Service de néphrologie, GHU de la Pitie-Salpêtrière, Paris, France ; ^b Service de biostatistiques et information médicale, GHU de la Pitie-Salpêtrière, Paris, France ; ^c Service de néphrologie, hôpital Ténon, Paris, France

Objectif. - Plusieurs travaux ont montré la fréquence des erreurs de prescription d'antirétroviraux (ARV). Nous avons analysé l'impact de ces erreurs sur le pronostic des patients infectés par le VIH et dialysés en France.

Patients et méthodes. - Les prescriptions d'ARV de la cohorte DIVA (constituée de tous les patients infectés par le VIH et dialysés en France au 1^{er} janvier 2002 et prospectivement suivis jusqu'au 1^{er} janvier 2004) ont été comparées aux recommandations internationales. Le test du Log-rank a été utilisé pour comparer la survie de différents groupes de patients traités.

Résultats. - 113 des 135 (84 %) patients de la cohorte recevaient au moins un ARV. Le nombre total d'ARV prescrits était de 339 (soit 3 ARV/patient en moyenne), dont 58 % n'étaient pas prescrits à la bonne dose. La dose prescrite était trop faible dans 18 % des cas et trop élevée dans 38 % des cas. Vingt-huit patients (24 %) recevaient tous leurs ARV à une dose incorrecte. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse étaient fréquemment prescrits à une dose trop élevée et les inhibiteurs de la protéase étaient fréquemment prescrits à une dose trop faible. La « sous-prescription » la plus profonde (8 % de la dose quotidienne recommandée) était observée avec l'indinavir et la « sur-prescription » maximum (10 fois la dose quotidienne recommandée) était observée avec la stavudine. Les patients recevant un ou deux ARV avaient une survie à deux ans inférieure aux patients traités par thérapies hautement active (HAART) : $66,7 \pm 12,2$ % vs. $90,1 \pm 2,7$ % respectivement, $p = 0,003$. Parmi les patients traités par HAART, ceux qui recevaient une dose insuffisante d'inhibiteur de la protéase avaient une survie inférieure aux autres : $78,8 \pm 7,1$ % vs. $95,7 \pm 2,5$ % respectivement, $p = 0,007$. Pour les ARV dialysables, le délai entre la prise des traitements par les patients et les séances de dialyse n'était pas correct dans 9 % des cas et inconnu des néphrologues dans 74 % des cas.

Discussion. - Les recommandations internationales sur l'adaptation des ARV en dialyse reposent le plus souvent sur des données pharmacocinétiques recueillies sur un faible nombre de patients. Notre étude soutient fortement ces recommandations puisqu'elle montre que les patients dont le traitement en tient compte ont une meilleure survie.

Conclusion. - Cette étude montre la grande fréquence des erreurs de prescription des ARV chez les patients dialysés en France et leurs effets délétères sur la survie.

O31

Session 2 - Dialyse

Une baisse de la dialysance ionique est un indicateur précoce d'un risque de thrombose de la fistule artérioveineuse

C. Stanescu ^a, F. Leonetti ^a, B. Béné ^b, M. Moudachirou ^a, KS. Ang ^a, R. Boulahrouz ^a, C. Charasse ^a, P. Le Cacheux ^a, P. Simon ^a

^a Service de néphrologie-dialyse, hôpital Yves-le-Foll, Saint-Brieuc, France ; ^b Applied Research, Gambro Industries, Lyon, France

Introduction. - La mesure mensuelle du débit sanguin (DS) effectif de la fistule artério-veineuse (FAV) est considérée comme la méthode de référence pour la détection précoce d'un dysfonctionnement de la FAV responsable d'un risque de thrombose. Nous proposons une nouvelle méthode reposant sur la surveillance hebdomadaire de la dialysance ionique.

Patients et méthodes. - Parmi les 23 paramètres de surveillance du traitement fournis à chaque séance, en temps réel, par le logiciel exalis qui équipe le générateur intégral (Gambro-Hospal, Lyon), 4 sont choisis pour évaluer le risque de survenue d'une thrombose de l'abord vasculaire : le DS_{av}, la dialysance ionique (DI), les pressions artérielle (P_{art}) et veineuse (P_{vein}). Quatre-vingt-douze patients en hémodialyse conventionnelle (4h, 3 fois/sem) sont étudiés de façon prospective sur une période de 12 mois. Le logiciel QControl reçoit à la fin de chaque séance d'HD les valeurs moyennes des variables analysées par le logiciel exalis. Chaque semaine, le médecin peut ainsi analyser les profils évolutifs des différentes variables sur des graphes historiques (6 mois). L'abord vasculaire des 92 patients est soit une FAV native (n = 59), soit une greffe en PTFE (n = 33). Le risque de thrombose est classé en 3 catégories : aucun risque (A) = aucune anomalie au niveau des 4 paramètres, risque moyen (B) = un ou plusieurs paramètres qui sont en dehors des valeurs normales, risque majeur (C) = détérioration régulière de la DI et écartement des P_{art} et P_{vein} en "Y", alors que le DS_{fav} demeure stable. En présence d'un risque (B) et (C), un doppler de l'abord vasculaire est demandé pour dépister une sténose distale et une angioplastie est éventuellement réalisée pour prévenir la thrombose.

Résultats. - À la fin de la période d'étude, 62 patients (A) ont toujours sans risque, 18 (B) ont développé un risque moyen et 5 (C), un risque majeur. Deux thromboses sont intervenues malgré la procédure hebdomadaire de surveillance. Sur les 23 sténoses suspectées en présence d'un risque moyen et majeur, 20 sont confirmées par le doppler. Le taux de sensibilité de ce protocole de surveillance est de 87 % et celui de spécificité de 97 %.

Discussion. - Ce protocole de surveillance de l'abord vasculaire d'un patient hémodialysé est intégré dans le suivi des paramètres cliniques et biologiques de la dialyse. Les faux positifs de cette méthode sont une diminution de la DI due à un taux d'hémoglobine trop élevé (> 13,5g/dl) et une insuffisance cardiaque avec hypotension chronique.

Conclusion. - Cette méthode basée sur la surveillance de la DI est fiable grâce à un taux de spécificité de 97 %. Elle a de plus un excellent rapport coût/efficacité.

032

Session 2 - Dialyse

Traitement percutané des anomalies artérielles responsables du retard de maturation des fistules de l'avant-bras : étude prospective sur quatre ans

L. Turmel-Rodrigues

Service de radiologie, clinique Saint-Gatien, Tours, France

Objectif. - Les retards de maturation des fistules natives dûs aux insuffisances du réseau artériel sont un problème croissant du fait de l'âge avancé des malades et de l'incidence du diabète. Aucune étude à ce jour n'a rapporté les résultats spécifiques de la dilatation percutanée de ces anomalies artérielles.

Patients et méthodes. - Cette étude prospective initiée en janvier 2003 comprend 53 patients explorés par angiographie pour retard de maturation de leur fistule native de l'avant-bras et chez lesquels des anomalies artérielles ont été traitées par dilatation percutanée. L'angiographie a été réalisée par ponction artérielle au coude, sauf chez les malades sous anticoagulants à dose efficace. Le critère d'inclusion a été la mise en évidence d'une sténose significative ou d'une infiltration sténosante diffuse de l'artère afférente expliquant le retard de développement de la fistule. Les sténoses artérielles courtes limitées à l'anastomose elle-même ont cependant été exclues. Il s'agit de fistules radiales dans 47 cas, cubitales dans 6 cas. Les caractéristiques des patients sont : âge moyen 66, femmes 56 %, diabétiques 63 %, fumeurs 17 %, hypertension 61 %, IMC moyen 27,1. L'anomalie artérielle était isolée dans 42 % des cas, associée à une sténose veineuse dans les autres cas. La longueur moyenne de la lésion a été de 33 mm. Les artères ont été dilatées à 4 mm avec un ballon haute pression en utilisant soit une voie veineuse rétrograde soit une ponction rétrograde de l'artère distale. Les sténoses veineuses associées ont été dilatées au minimum à 5 mm.

Résultats. - Le succès technique a été obtenu dans 52/53 cas. Un stent (Wallstent) a dû être mis en place pour contrôle d'une rupture. Les 52 fistules ont ensuite été utilisées dans les 2 mois. Des complications ischémiques non majeures ont été traitées efficacement dans 3 cas par ligature de l'artère radiale distale au ras de l'anastomose. Les taux de perméabilités primaires et secondaires sont de 62 % et 98 % à 1 an, 51 et 94 % à 2 ans.

Discussion. - Certaines publications prétendent qu'une artère calcifiée ou de moins de 1,6 mm de diamètre contre-indique la création d'une fistule. Les artères de l'avant-bras répondent toutefois si bien à la dilatation que ces pré-requis artériels usuels rapportés dans la littérature doivent être reconsidérés.

Conclusion. - Les retards de maturation résultant de sténoses ou de lésions d'infiltration diffuse de l'artère afférente sont traités avec grande efficacité et durabilité par dilatation percutanée.

033

Session 2 - Dialyse

Pronostic à trois ans des patients traités par épuration extrarénale aux soins intensifs

P.-A. Triverio ^{a,*}, P.-Y. Martin ^a, J. Pugin ^b, J. Romand ^b, P. Saudan ^a

^a Service de néphrologie, hopitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse ; ^b Division des soins intensifs de chirurgie

et médecine, hopitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

Introduction. - Le devenir à long terme des patients de soins intensifs ayant nécessité une épuration extra-rénale est peu documenté, en particulier la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'insuffisance rénale terminale (IRT) et la survie.

Patients et méthodes. - Un essai clinique randomisé contrôlé a comparé l'hémodifiltration à l'hémodiafiltration veino-veineuse chez 206 patients de soins intensifs en insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitant une épuration extra-rénale. De ce collectif, 95 patients (46 %) ont survécu à 90 jours. Les données sur la survie à 3 ans ainsi que le niveau de fonction rénale ont été obtenues chez 89 de ces patients (94 %).

Résultats. - La survie globale est de 67 % à 3 ans. Parmi les patients décédés, 62 % avaient une IRC soit antérieure à l'épisode d'IRA soit développée ultérieurement, versus 32 % d'IRC dans le groupe des survivants. En analyse multivariée, la présence d'une IRC est un facteur prédictif de mortalité (HR 2,9, 95 % IC : 1,1-7,9). Sur les 52 patients dont la fonction rénale était considérée comme normale avant l'épisode d'IRA, une IRC s'est développée chez 9 patients avec une seule mise en dialyse chronique (1,9 %), alors qu'une IRT est apparue chez 21 % des patients connus pour une IRC préalablement à l'épisode d'IRA.

Discussion. - Parmi les survivants d'une IRA sévère aux soins intensifs nécessitant une épuration extra-rénale, la progression vers l'IRC à 3 ans est fréquente et constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité.

Conclusion. - Ces données soulignent l'importance du suivi néphrologique dans cette population particulière afin d'éviter l'envoi tardif au néphrologue.

034

Session 2 - Néphrologie

Faut-il utiliser le facteur ethnique dans le calcul de la formule MDRD dans la population noire-européenne ?

M. Flamant ^a, J.-P. Haymann ^b, F. Vrtovnik ^c, J.-J. Boffa ^d, M. Essig ^c, M. Froissart ^e, P. Houillier ^e, B. Fouqueray ^b, et le groupe NephroTest

^a Service de physiologie, hôpital Bichat, Paris, France ;

^b Service de physiologie, hôpital Ténon, Paris, France ;

^c Service de néphrologie, Hôpital Bichat, Paris, France ;

^d Service de néphrologie, hôpital Ténon, Paris, France ;

^e Service de physiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

Introduction. - En pratique clinique courante, le DFG est estimé à partir de formules dérivées de la créatininémie et de paramètres visant à estimer la masse musculaire. Certaines formules prennent en compte le facteur ethnique, d'autres ont été établies directement à partir de populations noires. L'objectif de l'étude est d'évaluer dans la population noire européenne les performances de la formule proposée par l'étude AASK et de la formule MDRD simplifiée calculée avec ou sans l'application du facteur de correction proportionnel lié à l'ethnie (121 %).

Matériels et méthodes. - Cent quatre-vingts patients noirs-européens ayant bénéficié d'une mesure du DFG par

clairance urinaire du 51Cr-EDTA (DFGm) ont été appariés pour l'âge, le sexe, le DFGm et la SC à des sujets caucasiens. Les performances des formules AASK et MDRD simplifiée ont été établies par comparaison au DFGm, à partir du calcul du biais, de la précision intrinsèque relative (PIR) et du pourcentage de DFGe dans les $\pm 15\%$ du DFGm (P30).

Résultats. - La formule MDRD appliquée dans la population caucasienne est en moyenne juste alors qu'elle sous estime le DFGm chez les sujets noirs lorsque le facteur ethnique n'est pas pris en compte (biais respectivement à -0,4 et -5,4 ml/min/1,73m² $p < 0,001$), avec une précision inférieure (PIR et P30 à 18 et 48 % vs 16 et 56 % respectivement pour la population noire et caucasienne $p < 0,05$). Les performances de la formule AASK dans cette population sont inférieures à celles de MDRD (Biais à 9,7 ml/min/1,73m², PIR et P30 respectivement à + 9,7, 32 % et 43 %). Le biais entre MDRD et DFGm est corrélé à la valeur du DFGm ($r = -0,25$, $p < 0,05$), ce qui étend à notre population noire la justification de l'utilisation d'un facteur de correction proportionnel direct. Néanmoins, la formule MDRD corrigée par le facteur ethnique (121 %) surestime le DFGm (biais à + 6,5 ml/min/1,73m² $p < 0,001$ vs population caucasienne appariée), sans améliorer la précision globale (PIR à 47 %).

Discussion. - L'utilisation dans notre population noire d'un facteur de correction proportionnel direct de la formule MDRD est justifiée. Cependant, le facteur proposé dans la population noire américaine est excessif, ce qui explique que les performances globales de la formule MDRD ne soient pas améliorées par son utilisation. Le facteur de proportionnalité permettant de rétablir une justesse comparable à la population caucasienne appariée est de 109 %.

Conclusion. - La prise en compte du facteur ethnique (121 %) dans la formule MDRD simplifiée n'améliore pas les performances de cette équation chez le sujet noir européen, et nous proposons pour validation l'utilisation dans cette population d'un facteur correctif spécifique quantitativement inférieur (109 %). La formule AASK ne présente pas d'avantage dans cette population.

O35

Session 2 - Néphrologie

Demi-échec d'une télé expertise médicale

E. Alamartine

Service de néphrologie-dialyse et transplantation rénale, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

Introduction. - Partant des constats habituels 1/ de l'arrivée toujours trop tardive des patients dans le circuit de la néphrologie, 2/ de la non-optimisation des filières de soins (consultations surchargées, hospitalisations en urgence), 3/ de la mauvaise préparation par les médecins traitants de la consultation spécialisée en néphrologie, 4/ des difficultés de communication entre médecins traitants et spécialistes, nous avons développé une Télé Expertise Médicale en néphrologie.

Matériels et méthodes. - La Télé Expertise Médicale repose sur une plateforme Web (www.te-med.com) comportant d'une part un site grand public qui a été confié à une association de malades (AiR) ; d'autre part un site professionnel fait d'un dossier patient et de référentiels professionnels. La plateforme est hébergée par la société Sainteos, et le système est gratuit pour les médecins traitants. Ceux-ci se connectent au

site grâce à un mot de passe ou leur carte CPS, où ils interrogent le médecin expert en renseignant le dossier-patient, dossier construit pour être aussi didactique. Les informations sont cryptées. Le médecin expert est alerté par mail et doit traiter le cas dans les 48H, une bascule entre adresses mail garantit la permanence. La Télé Expertise Médicale n'est ni un réseau, ni une télé-médecine. Elle a une vocation locorégionale et était prévue pour s'ouvrir à d'autres spécialités que la néphrologie afin que chaque médecin traitant trouve sur le site l'expert dont il a besoin. Cette expérience de Télé Expertise Médicale est actuellement évaluée dans le cadre d'un PHRC régional.

Résultats. - Les médecins traitants, généralistes ou spécialistes, ont été informés par un mailing systématique répétitif, lors des réunions habituelles de formation (EPU, soirées sponsorisées), ainsi qu'au cours de séances dédiées en petits groupes avec apprentissage individuel en ligne de la Télé Expertise Médicale. Malgré une écoute très favorable et même un accueil enthousiaste lors de sa présentation, l'utilisation effective du système reste confidentielle après 18 mois de mise en œuvre. Seul un petit nombre de généralistes, toujours les mêmes, utilisent effectivement la Télé Expertise Médicale.

Discussion. - À l'époque où les réseaux clament fort leur succès, nous nous interrogeons sur les raisons de cet échec relatif.

Conclusion. - Le système de Télé Expertise Médicale proposé se voulait un outil souple, surtout plus simple que les traditionnels réseaux. Nous faisons le constat d'une sous-utilisation qui remet en cause sa pérennité.

O36

Session 2 - Néphrologie

L'IRM rénale peut-elle remplacer la biopsie rénale pour le diagnostic de néphropathie au Lithium ?

P. Pointet, F. Ducret, C. Turc-Baron, G. Vernin

Service de néphrologie, CH d'Annecy, Annecy, France

Introduction. - Si les sels de Lithium sont remarquablement efficaces dans la maladie bipolaire, leur utilisation au long cours peut être limitée par la toxicité rénale. ; Le diagnostic de la néphropathie au Lithium repose essentiellement sur le contexte thérapeutique, la polyurie, l'insuffisance rénale de type NIC avec microkystes. Des études ont montré que cette "micropolykystose" pouvait être vue par l'IRM et représente un aspect spécifique de cette néphropathie.

Matériels et méthodes. - Nous avons réalisé systématiquement une IRM chez 19 patients suspects de néphropathie au Lithium au stade d'IRC. Il s'agissait de 11 femmes et 8 hommes, âge moyen $57,3 \pm 5$ ans, prenant du lithium depuis $22,3 \pm 9,7$ années. Leur clairance de la créatinine (UV/P) était à 54 ± 21 ml/mn. Tous sont polyuriques et quatre ont un diabète insipide néphrogénique prouvé (test de restriction hydrique). La protéinurie moyenne est de $0,28 \pm 0,44$ g/24h et cinq ont une leucocyturie ($> 20\,000$ /mn). L'IRM sera jugée positive (innombrables microkystes) dans 12 cas soit 63 %. Si l'on compare les deux populations (IRM + vs IRM -), aucune différence n'est notée sur l'âge, le temps d'exposition au lithium (22 ans pour les deux séries), la protéinurie. Par contre la fonction rénale apparaît statistiquement différente : 49 ml/mn si l'IRM est positive vs 59 ml/mn si l'IRM est négative. Quatre PBR sont réalisées dans la population à IRM négative et quatre fois il s'agit de NIC avec lésions vasculaires.

Discussion. - La NIC reste un diagnostic histologique mais l'IRM, montrant des images spécifiques, peut valablement remplacer celle-ci pour affirmer le diagnostic de néphropathies au Lithium.

Conclusion. - Il semble donc que la pathologie microkystique spécifique de la néphropathie au Lithium n'apparaît qu'à un certain niveau d'IRC (50 ml/mn).

037

Session 2 - Néphrologie

Efficacité de la surrénalectomie dans l'hyperaldostéronisme primaire

E. Letavernier^a, B. Fiquet^a, S. Peyrard^b, F. Zinzindohoué^c, L. Amar^a, P.F. Plouin^a

^a Service d'hypertension artérielle, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France ; ^b Centre d'investigations cliniques, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France ; ^c Service de chirurgie viscérale, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

Introduction. - L'adénome de Conn et l'hyperplasie unilatérale des surrénales sont considérés comme des formes d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) potentiellement curables par la chirurgie. Le réel bénéfice tensionnel de la surrénalectomie et les facteurs pronostiques pré-opératoires restent à préciser.

Patients et méthodes. - Entre 1993 et 2004, 168 patients atteints d'HAP (Adénome : n = 109 et hyperplasie unilatérale : n = 59) ont été suivis. Le diagnostic d'HAP a été défini dans le service par un ratio aldostérone/rénine plasmatique ≥ 64 pmol/mU à deux reprises et soit une aldostéronémie >555 pmol/L, soit une aldostéronurie >63 nmol/24h. Un scanner a ensuite été réalisé. Un nodule isolé peu dense de 10 mm ou plus a été considéré comme caractérisant l'adénome. Chez les patients n'ayant pas d'adénome isolé et susceptibles d'être opérés (moins de 55 ans ou hypertension artérielle résistante), un cathétérisme des veines surrénales a été effectué et le diagnostic d'hyperplasie unilatérale retenu en cas de latéralisation de sécrétion d'aldostérone. Un bénéfice sur la pression artérielle (PA) a été considéré au moins un mois après la chirurgie et défini par la guérison (PA <140 et 90 mm Hg sans traitement) ou l'amélioration (PA <140 et 90 mm Hg sous traitement ou diminution de 15 mmHg au moins de la PA diastolique avec un traitement identique ou diminué). Les facteurs pronostiques d'amélioration de la PA systolique (PAS) en post-opératoire ont été identifiés par un modèle de régression linéaire ajusté sur la PAS pré-opératoire (ANCOVA).

Résultats. - La prévalence d'hommes, la PA, la durée d'évolution de l'hypertension artérielle, et le score de traitement étaient significativement plus élevés chez les patients ayant une hyperplasie unilatérale que chez ceux ayant un adénome mais la diminution de la PAS et de la PAD, la PAS post-opératoire (135,5 et 133,5 mmHg respectivement, $p = 0,41$), la diminution du score de traitements et l'incrément de la kaliémie étaient identiques dans les deux groupes, et le nombre de patients ayant eu un bénéfice de la chirurgie comparable. L'analyse a identifié 4 facteurs pronostics indépendants : Une aldostéronurie élevée et l'hypokaliémie ont été associées à un meilleur pronostic tensionnel

alors qu'un index de masse corporel et une cortisolumie élevés (en l'absence d'hypercorticisme) étaient péjoratifs.

Discussion. - Les patients ayant un HAP avec une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone objectivée par le cathétérisme des veines surrénales ont le même bénéfice tensionnel que ceux ayant un adénome typique.

Conclusion. - De nombreux patients ayant un HAP sans adénome individualisé et actuellement traités médicalement pourraient bénéficier de la chirurgie. L'aldostéronurie semble être un marqueur pronostique intéressant, ainsi que la kaliémie, l'IMC et la cortisolumie, probable reflet d'un syndrome métabolique.

038

Session 2 - Néphrologie

Évaluation de l'obtention des objectifs thérapeutiques recommandés chez des patients présentant une maladie rénale chronique stade 2 à 5

O. Moranne^{a,*}, B. Fouqueray^b, C. Gauci^c, J.-P. Haymann^b, P. Houillier^d, B. Stengel^e, M. Froissart^d

^a Service d'exploration fonctionnelle et de physiologie, APHP, Inserm, Paris, France ; ^b Service de physiologie, Ténon, Paris, France ; ^c Service de physiologie, HEGP, Paris, France ; ^d Service de physiologie, HEGP, Paris, France ; ^e Service d'épidémiologie et biostatistique, Inserm U780, Villejuif, France

Introduction. - Pour étudier l'obtention des objectifs thérapeutiques recommandés par le plan d'action clinique des K/DOQI, nous avons analysé chez 520 patients, avec une MRC stade 2 à 5, enrôlés de 2001 à 2006, l'évolution des principales cibles thérapeutiques ainsi que celle des traitements entre la première évaluation et après 1 an de suivi.

Patients et méthodes. - La cohorte inclut prospectivement des patients adressés par des néphrologues pour une évaluation annuelle. Les informations analysées regroupent : DFG mesuré, PAS, PAD, traitements anti-hypertenseurs, la protéinurie, PTH, vitamine D et calcitriol, traitements par vitamine D et ses dérivés actifs, hémoglobémie, traitement par EPO et apport martial, LDL-CH et traitement par statine.

Résultats. - À l'inclusion l'âge moyen est de 59 ± 14 ans, 70 % d'hommes, 88 % caucasiens, 23 % de diabétiques, 18,5 % d'obèses et 10,4, 50,2, 33,0 et 6,0 % de MRC stades 2 à 5. La PA $\leq 130/80$ mmHg chez 37 % avec un traitement par IEC et/ou ARA2 chez 77 % et un diurétique chez 39 %. La protéinurie est ≤ 1 g/jour chez 66 %. La PTH est dans les cibles recommandées par les K/DOQI chez 32 %, la vitamine D est prescrite chez 11 % et dérivés actifs chez 9 %. L'Hb ≥ 11 g/dl chez 82 % ; 12 % sont traités par fer oral et 4,4 % par EPO. Le LDL-CH est $<2,5$ mmol/l chez 35 % et 42 % sont traités par statine. Après 1 an de suivi on observe une baisse significative du DFG (34 vs 30 /min/1,73m² ; $p < 0,01$). Une baisse de 1 mmHg en moyenne de la PAS et PAD ($p < 0,01$) avec une augmentation significative des IEC et/ou ARA2. La protéinurie ≤ 1 g/jour est stable. La PTH dans les cibles est stable avec une augmentation significative du traitement par les dérivés actifs et du calcitriol plasmatique. L'Hb ≥ 11 g/dl est stable avec une augmentation significative du traitement par EPO et de l'apport martial. Le LDL dans la cible et le traitement par statine augmentent significativement.

Discussion. - La prévalence des valeurs de protéinurie, de PTH et d'Hb dans les cibles reste stable après 1 an ; ceci chez

des patients dont la maladie rénale évolue ce qui devrait s'associer à une baisse naturelle de la prévalence de l'obtention des objectifs thérapeutiques. Seule apparaît significative l'amélioration des résultats sur le LDL et la PA en relation avec un renforcement thérapeutique. La modicité des résultats observés sur les autres variables doit également faire discuter une prise en charge spécialisée déjà instituée avant même l'inclusion.

Conclusion. - À l'inclusion, chez ces patients adressés par des néphrologues, l'obtention des différents objectifs thérapeutiques varie de 32 à 82 %. L'évaluation de ces différents indicateurs d'adéquation aux objectifs recommandés apparaît donc indispensable pour optimiser le plan d'action thérapeutique.

O39

Session 2 - Néphrologie

Baisse de l'hémoglobine glyquée avec le degré d'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2

N. Mayaud ^a, E. Alamartine ^{b,*}, B. Estour ^c, F. Berthoux ^d

^a Service de néphrologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France ; ^b Service de néphrologie-dialyse et transplantation rénale, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France ; ^c Service d'endocrinologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France ; ^d Service de néphrologie-dialyse et transplantation rénale, CHU de Saint-Étienne, France

Introduction. - L'insuffisance rénale (IR) modifie l'équilibre glycémique et les risques d'hypoglycémie des diabétiques. L'augmentation de la demi-vie de l'insuline explique ces besoins réduits dans l'IR. Nous émettons l'hypothèse que l'IR améliore l'équilibre glycémique.

Patients et méthodes. - Il s'agit d'une étude rétrospective de tous les diabétiques de type 2 hospitalisés pendant une période de 5 mois en néphrologie ou en endocrinologie. Tous les paramètres usuels ont été enregistrés. La filtration glomérulaire a été estimée selon Cockcroft et Gault, et l'IR classée en 5 stades, l'HbA1c a été déterminée par HPLC.

Résultats. - L'étude a été réalisée chez 212 patients (67H, 115F) de 64 ± 10 ans, d'IMC de 31 ± 5 Kg/m², dont le diabète évoluait depuis 14 ± 10 ans. La glycémie à jeun et l'HbA1c diminuent avec le stade d'IR, alors que les doses d'insuline administrées sont moindres et que le taux de peptide C augmente (* $P < 0,01$).

En régression multiple les seuls facteurs explicatifs du taux d'HbA1c sont le DFG et la durée d'évolution du diabète. L'âge, l'IMC, la présence d'une rétinopathie et l'hémoglobémie ne sont pas significatifs.

Discussion. - Il est admis que l'équilibre diabétique s'aggrave avec la durée d'évolution du diabète. Malgré une gravité croissante des diabétiques que nous avons étudiés, la réduction du DFG s'accompagne d'une réduction de l'HbA1c, alors que les doses d'insuline sont aussi réduites. Nous suspectons plus une réduction de la production hépatique du glucose qu'une modification de l'insulinorésistance.

Conclusion. - Nous montrons que la réduction du DFG est associée à une réduction de l'HbA1c, témoin d'un meilleur équilibre glycémique.

O40

Session 2 - Néphrologie

Rigidité artérielle et fonction endothéliale chez les patients en insuffisance rénale terminale

C. Bachelet ^a, L. Frimat ^a, A. Kearney-Schwartz ^b, M. Kessler ^a, A. Bénétos ^c

^a Service de néphrologie-dialyse-transplantation rénale, hôpital Brabois, Nancy, France ; ^b Centre d'investigation clinique, hôpital Jeanne-d'Arc, Dommartin-Les-Toul, France ; ^c Service de gériatrie, hôpital Brabois, Nancy, France

Introduction. - Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients insuffisants rénaux terminaux (IRT). En effet, on retrouve souvent des lésions d'athérome (plaques, calcifications), d'artériosclérose (rigidité artérielle, HTA systolique), ainsi qu'une dysfonction endothéliale, marqueur précoce d'athérosclérose. La rigidité artérielle (RA), facteur de risque majeur de mortalité cardiovasculaire dans cette population, dépend à la fois des facteurs structuraux et fonctionnels. La contribution de la dysfonction endothéliale au phénomène de RA est peu décrite.

L'objectif est d'étudier le lien entre fonction endothéliale et RA.

Patients et méthodes. - Notre étude s'appuie sur la cohorte TRANSARTE (rigidité artérielle et transplantation rénale). La RA a été évaluée par mesure de la vélocité d'onde de pouls aorto-fémorale (Pulse Pen®), la fonction endothéliale par test d'ischémie au brassard (déterminant la vasodilatation endothélium-dépendante). La mesure de l'épaisseur Intima Média (EIM) carotidienne a été effectuée par echotracking (WTS2), les mesures de pressions artérielles par l'appareil semi automatique (Criticon®). Les déterminants biologiques comportaient : créatinine, hémoglobine, glycémie, calcémie, phosphorémie, protéine C-réactive.

Résultats. - 32 patients ont été inclus (H : 21, F : 11), âge : 55 ± 7 ans, pression artérielle moyenne : 100 ± 14 mmHg, pression pulsée : 53 ± 15 . L'EIM carotidienne était de $0,66 \pm 0,21$ mm, la vélocité d'onde de pouls de $10,5 \pm 3,5$ m/s (Pulse

Insuffisance rénale	CLASSE 1	CLASSE 2	CLASSE 3	CLASSE 4	CLASSE 5
Nombre	87	43	49	24	9
Durée du diabète (ans) *	4	6	16	14	17
Dose insuline (UI/jour) *	39 ± 11	39 ± 17	32 ± 16	29 ± 11	11 ± 7
peptide c sanguin	$0,77 \pm 0,4$	$0,77 \pm 0,4$	$0,95 \pm 0,6$	$1,16 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,14$
IMC (kg/m ²) *	$32,2 \pm 5,1$	$30,4 \pm 5,2$	$28,9 \pm 4,3$	$27,5 \pm 2,7$	$26,9 \pm 2,3$
HbA1c (%) *	$9,9 \pm 1,7$	$9,3 \pm 1,7$	$8,2 \pm 1,6$	$7,7 \pm 1,5$	6 ± 1

Voir abstract n° O39.

Pen®). Le diamètre basal de l'artère brachiale était mesuré à $3,85 \pm 0,53$ mm, la vasodilatation-endothélium dépendante : $9,6 \pm 4,3$ %, vasodilatation endothélium-indépendante : $16,4 \pm 7,2$ %. On ne retrouve pas de corrélation entre vitesse d'onde de pouls et fonction endothéliale, même après ajustement à l'âge, BMI, sexe, hypercholestérolémie, PAS, PAM, PAD, pression pulsée, phosphorémie.

Discussion. - Il a été récemment démontré chez le sujet sain et le patient insuffisant cardiaque une corrélation entre fonction endothéliale et RA. Dans notre population d'IRT, nous ne confirmons pas ce résultat.

Conclusion. - Chez le patient IRT, la RA pourrait être expliquée en priorité par des facteurs structuraux (plutôt que fonctionnels).

O41 Session 2 - Transplantation

La cyclosporine induit un stress du réticulum endoplasmique : facteur favorisant la transition épithéliomésenchymateuse ?

N. Pallet ^a, M. Rabant ^a, A. Bendjallah ^a, E. Thervet ^b, C. Legendre ^b, P. Beaune ^a, D. Anglicheau ^a

^a U775, Inserm, Paris, France ; ^b Service de transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France

Introduction. - La néphrotoxicité chronique induite par la cyclosporine (CsA) est un facteur essentiel de développement de la néphropathie chronique du transplant mais ses mécanismes sont complexes et incomplètement connus.

Matériels et méthodes. - Compte tenu du rôle central joué par les cellules tubulaires rénales dans le développement des néphropathies chroniques fibrosantes, nous avons étudié la réponse des cellules tubulaires proximales humaines en culture primaire exposées à la CsA par la technique de microarrays.

Résultats. - Parmi les gènes différentiellement régulés, l'expression de la protéine disulfide isomérase (PDI), un marqueur de stress du réticulum endoplasmique (SRE) était augmentée. Nous avons confirmé l'existence d'un SRE en observant l'expression de molécules telles que BIP/GRP78, CHOP et HERP en PCR quantitative et western blot. Par ailleurs, la CsA aux mêmes concentrations et dans les mêmes délais (24-48 heures) induit des altérations cellulaires morphologiques évocatrices de transition épithéliomésenchymateuse (TEM) : allongement des cellules, perte de contact intercellulaire, développement de fibres d'actine de stress et de lamellipodes, répression de la E-Cadherine, induction de HSP47 et d'actine de muscle lisse. Ces caractéristiques sont obtenues également lors d'un traitement par thapsigargine, DTT et A23187, trois inducteurs du SRE. Ces effets sont associés à l'activation précoce de Jun NH2-terminal kinase (JNK) et un prétraitement par un inhibiteur chimique de JNK prévient les altérations morphologiques tubulaires et la répression de E-Cadherine induites par la CsA. Enfin, l'expression de deux facteurs transcriptionnels impliqués dans la TEM, SNAIL-1 et EGR-1, est augmentée lors d'un traitement par CsA de façon dépendante de l'activité de JNK.

Discussion. - Notre travail montre que la CsA induit un stress du réticulum endoplasmique dans les cellules tubulaires rénales. Ce stress, induisant l'activation de JNK, pour-

rait aboutir à des modifications morphologiques cellulaires évocatrices de transition épithéliomésenchymateuse par l'intermédiaire de l'expression des facteurs transcriptionnels SNAIL-1 et EGR-1.

Conclusion. - Cette étude identifie JNK comme un lien potentiel entre un stress cellulaire chimique, le SRE, et le phénomène de transition épithéliomésenchymateuse induite par la CsA.

O42 Session 2 - Transplantation

Anticorps anti-HLA donneur spécifique : valeur prédictive de rejet aigu médié par anticorps dans la transplantation rénale

C. Lefaucheur ^a, C. Suberbielle-Boissel ^b, J. Andrade ^b, C. Antoine ^a, D. Nochy ^c, G.-S. Hill ^c, D. Glotz ^a

^a Service de néphrologie et transplantation rénale, hôpital Saint-Louis, Paris, France ; ^b Service d'immunologie et d'histocompatibilité, hôpital Saint-Louis, Paris, France ; ^c Service d'anatomopathologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

Introduction. - L'objectif de cette étude est : 1) d'évaluer la valeur prédictive du rejet aigu médié par anticorps (AMR) et de la détection des anti-HLA donneur spécifiques (DSA) prétransplantation ; 2) de stratifier ce risque en utilisant de nouvelles techniques d'évaluation quantitative des DSA.

Patients et méthodes. - Nous avons analysé 237 transplantations rénales consécutives de donneurs cadavériques réalisées entre 1998 et 2004 : 219 patients (pts) ont été transplantés sans conditionnement prégreffe (groupe A) et 18 pts après désensibilisation par IVIg (groupe B). Parmi eux, 21 pts (8,9 %) (5 pts groupe A, 16 pts groupe B) ont présenté un épisode d'AMR définit selon la classification de Banff 97. La recherche de DSA, par techniques d'ELISA, a été réalisée rétrospectivement de manière systématique chez tous les receveurs sur le sérum pic (pic DSA) et le sérum du jour (J0 DSA).

Résultats. - La présence de DSA (score 4-8) sur un sérum historique chez les pts n'ayant pas reçu de conditionnement prégreffe a une valeur prédictive positive (VPP) d'AMR de 32,3 % (Se 62,5 %, Sp 89,7 %). Le risque de survenu d'AMR est significativement plus important chez les pts présentant des pics DSA score 6-8 par rapport aux pts avec des pics DSA score 4 ($p = 0,0008$). La VPP des pics DSA score 6-8 est de 69,2 % (Se 56,3 %, Sp 98 %) et la VPP des pic DSA score 4 de 5,6 % (Se 6,3 %, Sp 91,6 %). Il n'existe pas de différence significative entre la prévalence d'AMR chez les pts présentant des pics DSA classe I et classe II ($p = 0,75$). La VPP des pics DSA classe I (+/- classe II) est de 32 % (Se 50 %, Sp 91,6 %) et celle des pics DSA classe II (+/- classe I) est de 54,5 % (Se 37,5 %, Sp 97,5 %). La prévalence d'AMR chez les pts désensibilisés présentant des pics DSA ou des J0 DSA n'est pas différente de celle des pts non désensibilisés ($p = 0,8$ pour les pics DSA class I et/ou classe II, $p = 0,4$ pour les J0 DSA classe I et/ou classe II). L'association des pics DSA (sc 4-8) aux CXM historiques positifs (pic DSA+/CXM+) a une valeur prédictive de 62,5 %. Elle remonte à 83,3 % pour l'association pic DSA+ (sc 6-8) /CXM+ et elle est de 17,4 % pour les pics DSA+ (sc 4-8) /CXM-.

Discussion. - Cette étude a une implication clinique importante. Elle évalue la valeur prédictive des DSA pré-greffes et souligne l'importance du score des DSA et de l'association DSA/CXM, pouvant contribuer ainsi à la prise de décision de transplantation chez les pts immunisés. Cette décision doit tenir compte de la balance entre le risque de survenue d'AMR et les capacités d'assurer un monitoring et un traitement post-transplantation optimal.

Conclusion. - Cette étude évalue pour la première fois la valeur prédictive d'AMR des anti-HLA DSA détectés pré-transplantation par techniques de HD-ELISA.

O43 Session 2 - Transplantation

L'absence d'infection par le cytomégalo virus est un facteur de risque de cancer chez les patients transplantés rénaux

L. Couzi^{a,*}, A. Jamai^b, R. Lassale^c, V. Pitard^d, J.-F. Moreau^d, J. Dechanet-Merville^d, P. Merville^b

^a Service de néphrologie, département de néphrologie-unité de transplantation, Bordeaux, France ; ^b Service de néphrologie et transplantation, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ; ^c Unité de pharmacoépidémiologie, université de Bordeaux-II, Bordeaux, France ; ^d Umr-Cnrs 5164, université de Bordeaux-II, Bordeaux, France

Rationnel. - Les lymphocytes T gamma delta (LTgd) sont des cellules du système immunitaire qui résident dans les épithéliums. Elles peuvent y représenter près de 30 % des lymphocytes T, alors qu'elles sont minoritaires dans le sang (< 5 %). Nous avons récemment démontré que les LTgd Vdelta2 négatives partageaient une réactivité puissante contre les cellules infectées par le cytomégalo virus (CMV) et des cellules épithéliales tumorales. Chez les patients transplantés rénaux, nous avons par ailleurs montré que l'infection à CMV était suivie par une expansion majeure dans le sang périphérique des LTgd Vdelta2 neg qui signalait la guérison de l'infection. Nous avons fait l'hypothèse qu'une augmentation des LTgd Vdelta2 neg dans les suites d'une infection à CMV pouvait prévenir la survenue d'un cancer chez les transplantés rénaux de part leur cross-réactivité. Le but de cette étude était donc de rechercher un lien éventuel entre l'infection à CMV et la survenue des cancers cutanés chez les transplantés rénaux.

Patients et méthodes. - 191 patients transplantés rénaux consécutivement entre 1997 et 1999 ont été inclus dans une analyse rétrospective. À 8 ans de greffe nous avons recherché chez les patients encore transplantés les facteurs de risque de cancer.

Résultats. - À 8 ans de greffe, 130 patients avaient encore un greffon fonctionnel. 23 patients avaient développé un cancer (13 cutanés, 8 solides, 2 lymphomes). L'analyse univariée a montré que les facteurs associés à la survenue du cancer étaient : l'âge (OR = 1,08, p = 0,002), le nombre d'incompatibilité (OR = 0,51, p = 0,002), le mycophénolate mofétil (OR = 0,41, p = 0,06) et le statut CMV D-R- (OR = 2,46, p = 0,07). L'infection à CMV pré-transplantation (R+) ainsi que l'infection à CMV post-transplantation n'étaient pas associées à l'événement cancer. L'analyse multivariée n'a retrouvé que l'âge (OR = 1,1,

p = 0,0006), le nombre d'incompatibilité (OR = 0,49, p = 0,005), et le statut CMV D-R- (OR = 6,31, p = 0,007).

Discussion. - Ces données montrent que les patients qui n'ont jamais rencontré le CMV semblent à risque de développer un cancer après transplantation rénale, suggérant ainsi un rôle protecteur de cette infection (quelle que soit la date de survenue) sur l'événement cancer. Cette association pourrait passer par une augmentation des LTgd Vdelta2 neg dans le sang périphérique, après l'infection à CMV, ces cellules ayant une double réactivité in vitro contre les cellules infectées par le CMV et les cellules tumorales.

Conclusion. - Cette étude montre que l'absence d'infection à CMV est un facteur de risque de cancer après transplantation rénale.

O44 Session 2 - Transplantation

Fréquence élevée de lymphocytes FOXP3+ dans le rejet chronique

A. Brodin-Sartorius^{a,*}, N. Patey^b, C. Legendre^c, E. Thervet^c, L. Chatenoud^d, J. Zuber^c

^a Service de transplantation rénale, hôpital Necker, Paris, France ; ^b Service d'anatomopathologie, hôpital Necker, Paris, France ; ^c Service de transplantation rénale et soins intensifs, hôpital Necker, Paris, France ; ^d Service d'immunologie, APHP Inserm, Paris, France

Rationnel. - Les lymphocytes T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ participent à la réponse immunitaire adaptative par leurs fonctions suppressives. Chez le transplanté rénal, les cellules CD4⁺CD25⁺ sont diminuées dans le sang en cas de rejet chronique comparativement aux patients ayant une fonction rénale stable sous immunosuppresseurs. Il est suggéré que ce déficit quantitatif détermine le développement du rejet chronique. Notre hypothèse est que le recrutement de ces lymphocytes dans le greffon est en rapport avec une redistribution vers le tissu cible.

Patients et méthodes. - Nous avons étudié par immunohisto chimie la prévalence des lymphocytes T FOXP3⁺ dans les greffons rénaux de patients en rejet chronique (n = 12), en comparaison avec des biopsies de rejet aigu (n = 10). Un marquage CD3⁺ et FOXP3⁺ sur des coupes sériées a permis de quantifier la fréquence des cellules FOXP3⁺ dans l'infiltrat lymphocytaire T. Respectivement, pour les biopsies de rejets chroniques et aigus, le délai moyen après greffe est de 2 (± 3) et de 9 (± 7) ans, la créatininémie est de 157 (± 50) et de 263 ± 188 μmol/l, les scores g, i, t, v de lésions aiguës et cg, ci, ct, cv de lésions chroniques sont de 1,4 ± 1,1, 0,6 ± 0,9, 0,5 ± 1,0, 0,0 ± 0,0, 1,8 ± 1,3, 1,8 ± 1,1, 1,7 ± 1,0, 1,4 ± 0,9 et 0,8 ± 1,3, 2,1 ± 0,7, 2,5 ± 1,0, 0,4 ± 0,5, 0,2 ± 0,6, 0,9 ± 1,2, 0,8 ± 1,2, 0,9 ± 1,0. Un minimum de 50 et de 200 cellules CD3 a été compté respectivement sur chaque biopsie de rejet chronique et aigu.

Résultats. - Sur les biopsies de rejet chronique, la fréquence moyenne des cellules FOXP3⁺ est de 10,7 ± 7,4 %, supérieure à celle de 5,5 ± 3,9 % observée lors du rejet aigu (p = 0,05). La fréquence des cellules FOXP3⁺ est constante sur les différents infiltrats de l'échantillon. La fréquence de cellules FOXP3⁺ dans les tubes corrèle avec celle dans l'interstitium (r = 0,7785) dans le rejet chronique.

Discussion. - La variation de fréquence de cellules FOXP3+ va de 2,8 à 22,2 % suivant les patients en rejet chronique. On individualise deux sous-populations : une avec une fréquence élevée de cellules FOXP3+ ($\geq 20\%$), et une avec celle observée dans le rejet aigu (environ 5%). L'impact pronostique d'un infiltrat FOXP3+ conséquent au cours du rejet chronique reste à définir.

Conclusion. - Les biopsies des patients transplantés rénaux en rejet chronique ont en moyenne un enrichissement en lymphocytes T FOXP3+ par rapport à celles de rejet aigu. L'étude (en cours) d'un plus grand nombre de patients permettra d'en déterminer le pronostic.

O45

Session 2 - Transplantation

Déterminants médicaux et non médicaux d'accès à la liste de transplantation rénale dans le Var (83)

R. Aoudia, L. Albano, S. Mzoughi, B. Seitz, E. Cassuto-Viguié
Service de transplantation rénale, hôpital Pasteur, Nice, France

Introduction. - Les critères d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale diffèrent d'un centre de dialyse à l'autre. En France, le Var fait partie des départements qui enregistrent un faible pourcentage de patients inscrits. Nous avons voulu définir les raisons médicales et non médicales d'inscription.

Patients et méthodes. - En juillet 2006, grâce au registre REIN, nous avons recensé 404 patients Varois de moins de 75 ans dialysés chroniques. Nous avons envoyé un questionnaire par patient pour analyser 1. L'information reçue par le patient sur la greffe rénale 2. Les raisons de non-inscription selon le patient et selon son médecin. L'analyse statistique a consisté en une régression logistique pas à pas ascendante, un Khi2 et un test de Student.

Résultats. - L'étude du registre REIN a permis de recenser 67/404 (16 %) patients inscrits sur liste d'attente et d'analyser les co morbidités : les patients non inscrits sont significativement plus âgés, plus souvent hypertendus, diabétiques ou porteurs de coronaropathies que les patients inscrits. 207 questionnaires ont été renvoyés remplis par le patient et son néphrologue. Selon les néphrologues, 167 patients ne sont pas inscrits (80 %) : 69 (41 %) patients sont contre-indiqués (CI) pour raison médicale (maladie cardio-vasculaire, néoplasie, troubles psychiatriques, maladie infectieuse chronique ou aiguë, obésité, maladie endocrinienne), 46 patients refusent (27 %), 31 sont en cours de bilan pré-greffe (18 %), 10 ont un habitus non compatible avec la greffe (6 %), 6 sont trop âgés (3,5 %). Selon les patients, 159 (75 %) ont reçu une information sur la transplantation rénale, 1/3 sur le donneur vivant, plus d'une fois sur 2 après la mise en dialyse : 60 refusent la greffe (38 %). Parmi les 48 patients non informés, 30 refusent la greffe (62 %). L'information donnée au patient est significativement corrélée au désir de greffe (pKhi2 <0,01). Ces 90 patients (43 %) refusent par peur de l'échec, de la chirurgie, des effets secondaires du traitement immunosuppresseur.

Discussion. - Les chances d'être évalué pour une transplantation rénale sont faibles chez les patients âgés même sans comorbidité. La transplantation rénale permet de

réduire la mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques en IRCT mais les néphrologues restent réticents à les inscrire. L'information est insuffisante et trop tardive.

Conclusion. - Le faible pourcentage d'inscrits s'explique par 1. Une « estimation » médicale initiale restreignant l'accès au bilan pré greffe 2. Un manque de réévaluation des co morbidités 3. Un déficit d'information : du néphrologue au patient - qui survient tardivement dans l'histoire de la néphropathie - et des néphrologues spécialistes entre eux.

O46

Session 2 - Transplantation

Pratiques et déterminants de la prescription d'un inhibiteur du système rénine angiotensine dans la première année suivant la transplantation rénale

N. Thilly^{a,*}, S. Bayat^b, F. Alla^b, M. Kessler^c, S. Briançon^b, L. Frimat^c

^a Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, centre d'épidémiologie clinique, centre hospitalier universitaire, Nancy, France ; ^b Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, centre d'épidémiologie clinique, CHU de Nancy, Nancy, France ; ^c Service de néphrologie, CHU de Nancy, Nancy, France

Objectif. - Analyser les pratiques de prescription d'un inhibiteur du système rénine angiotensine (ISRA) au cours de la première année suivant la transplantation rénale et identifier les déterminants de cette prescription.

Patients et méthodes. - Tous les patients ayant bénéficié d'une 1^{ère} transplantation rénale dans notre centre entre janvier 1997 et juin 2004 ont été inclus. Les déterminants de la prescription d'un ISRA dans l'année de suivi ont été identifiés dans un modèle de Cox parmi les caractéristiques du receveur, du donneur et de la greffe. Les caractéristiques du receveur comprennent les données socio-démographiques, l'étiologie de l'insuffisance rénale, les principales comorbidités, traitements et données biologiques au moment de la transplantation et pendant le suivi ainsi que le nombre de rejets aigus. Les caractéristiques du donneur sont le sexe, l'âge, le statut décédé ou non et celles de la transplantation sont la durée d'ischémie froide, la reprise retardée de fonction du greffon et le nombre d'incompatibilités HLA.

Résultats. - Un traitement par ISRA a été initié au cours de l'année de suivi chez 28,9 % des 524 patients inclus et 26,9 % des patients étaient traités par ISRA à 1 an. Les facteurs favorisant la prescription d'un ISRA sont le sexe masculin du receveur (RR = 1,82, p = 0,003), en prégreffe l'hypertension (RR = 2,27, p = 0,0002) ou la prescription d'un ISRA (RR = 1,85, p = 0,002), en post-greffe la survenue d'une protéinurie (RR = 1,62, p < 0,0001) ou d'une anémie (RR = 4,08, p < 0,0001). La survenue d'une hypercholestérolémie post-greffe (RR = 0,42, p = 0,013) et l'augmentation de l'âge du donneur (RR = 0,98, p = 0,015) diminuent la probabilité de prescription d'un ISRA. Le nombre réduit d'incompatibilités HLA (RR = 1,16, p = 0,029) et la faible durée d'ischémie froide (RR = 1,02, p = 0,045) sont également des déterminants indépendants de la prescription d'un ISRA.

Discussion. - Un an après la transplantation rénale, 1 patient sur 4 était traité par ISRA. Cette proportion peut paraître faible si l'on considère que la majorité de ces patients à risque cardiovasculaire élevé sont hypertendus et/ou protéinuriques, mais elle peut paraître élevée si l'on considère l'absence totale de recommandation de prescription d'un ISRA dans ce contexte. Parmi les déterminants de la prescription, on retrouve les mêmes que ceux identifiés chez l'insuffisant rénal avant transplantation (sexe masculin, hypertension, protéinurie) mais également les paramètres de transplantation favorables (âge du donneur, incompatibilités HLA, ischémie froide).

Conclusion. - Notre étude révèle que, à côté des caractéristiques du receveur, les paramètres liés à la transplantation interviennent indépendamment dans la prescription d'un ISRA après greffe rénale.

047 Session 2 - Transplantation

Régulation de la réponse immunitaire *in vivo* par les cellules souches mésenchymateuses

H. Perrin ^a, A. Hennino ^a, M. Vocanson ^a, J.-L. Touraine ^b, J.-F. Nicolas ^a, E. Morelon ^b

^a Inserm U851, immunité, infection et vaccination, IFR 128, Lyon, France ; ^b Service de néphrologie, médecine de la transplantation et immunologie clinique, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

Introduction. - Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) constituent une voie prometteuse pour l'induction de tolérance en transplantation rénale. En effet, ces cellules stromales de la moelle osseuse ont des propriétés immunorégulatrices uniques. Leur utilisation clinique dans le traitement des maladies du greffon contre l'hôte se développe suite aux premiers succès obtenus en greffe de moelle. De nombreux points restent cependant à éclaircir avant leur utilisation en transplantation rénale. De découverte récente, leur capacité inhibitrice de la réponse immune a surtout été étudiée *in vitro* et n'est pas encore clairement démontrée *in vivo*.

Matériels et méthodes. - Notre travail vise à mieux comprendre l'effet immunorégulateur des MSC *in vivo* et à définir les modalités d'utilisation de ces cellules : voies et doses d'injection, influence de l'origine du donneur, devenir de ces cellules et effet combiné avec les traitements immunosuppresseurs usuels. Nous avons pour cela choisi deux modèles d'études chez la souris : l'allogreffe de peau et la réponse haptène spécifique qui nous permet, dans un premier temps, de préciser les mécanismes immunomodulateurs des MSC sur une réponse effectrice exclusivement médiée par des lymphocytes TCD8 et principalement régulée par des lymphocytes T CD4CD25.

Résultats. - Nous avons établi plusieurs cultures de cellules souches mésenchymateuses à partir de moelle osseuse de souris C57BL/6 et Balb/c, caractérisées par cytométrie en flux. Nous disposons également de lignées stromales (C3H10T1/2 et S17). L'injection de $1,10^6$ MSC, par voie sous-cutanée, au moment de la sensibilisation des souris par application de l'haptène DNFB, permet une réduction de 40 % de la réaction révélée par la mesure de l'œdème, provoqué au niveau de l'oreille lors de la 2ème application du DNFB. Cet effet régulateur est corrélé à une baisse de la

sécrétion d'IFN γ par les lymphocytes TCD8 effecteurs spécifiques du DNFB ; *ex-vivo*, les MSC sont également capables d'inhiber leur prolifération de façon dose-dépendante.

Discussion. - Ces résultats montrent donc un effet régulateur des MSC sur une réponse lymphocytaire TCD8 spécifique. Les expériences en cours visent à en préciser les mécanismes, en particulier l'implication de l'IL-10 et du TGF β .

Conclusion. - Ces premiers travaux seront poursuivis par l'étude de l'effet régulateur des MSC sur la réponse allogénique et de leur association avec les traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale.

048 Session 2 - Recherche fondamentale

L'inhibition spécifique des calpaines protège contre le rejet d'allogreffe

E. Letavernier ^{*}, B. Dansou, J. Perez, J.-P. Haymann, L. Baud
Inserm U702, hôpital Ténon, Paris, France

Introduction. - Les calpaines 1 et 2 (ou μ et m) sont des protéases à cystéine cytosoliques, activées par le calcium et inhibées spécifiquement par la calpastatine. Elles jouent un rôle clé dans le développement de la réaction inflammatoire (1) en permettant la migration des cellules inflammatoires grâce à leur effet sur la liaison intégrine-cytosquelette et (2) en activant les facteurs de transcription NF- κ B et NFAT, qui sont impliqués dans l'expression des cytokines et la réponse des cellules inflammatoires et immunitaires aux cytokines. Nous avons émis l'hypothèse que l'inhibition spécifique des calpaines pourrait limiter le rejet d'allogreffe en affectant la migration des cellules inflammatoires et immunitaires dans l'organe greffé et/ou l'activation des lymphocytes T.

Matériels et méthodes. - Deux modèles de greffes cutanées ont été effectués. Un fragment de peau prélevé sur la queue de souris de souche BalbC a été greffé sur le dos de souris C57BL/6 sauvages ou transgéniques surexprimant la calpastatine, générées dans le laboratoire. Le même type de greffe a été effectué sur des souris C57BL/6 recevant pendant 10 jours soit un inhibiteur spécifique des calpaines (PD150606, 3 mg/kg/jour IP) soit le solvant seul.

Résultats. - La survie des greffes a été significativement augmentée chez les souris transgéniques par rapport aux témoins ($14,4 \pm 1,1$ vs. $9,4 \pm 0,3$ jours, $p < 0,0001$) ainsi que chez les souris traitées par l'inhibiteur pharmacologique ($11,6 \pm 0,6$ vs. $9,7 \pm 0,6$ jours, $p = 0,01$). Par ailleurs, le prélèvement de greffes cutanées à 6 jours a montré un infiltrat de cellules T CD4⁺ et CD8⁺ limité dans les greffons des souris surexprimant la calpastatine ainsi que dans ceux des souris traitées par le PD150606. Les cultures lymphocytaires mixtes exposant des splénocytes de souris C57BL/6 sauvages ou transgéniques à des cellules présentatrices d'antigènes de souris BalbC n'ont pas montré de limitation de la réponse proliférative lorsque les splénocytes surexprimaient la calpastatine ou étaient exposés à un inhibiteur pharmacologique des calpaines. Mais, *in vitro*, la migration de cellules mononucléées à travers un filtre placé dans une chambre de Boyden modifiée était diminuée lorsque l'activité des calpaines était limitée génétiquement ou pharmacologiquement. *In vivo*, la migration des cellules inflammatoires dans le péritoine en réponse à l'injection de thioglycollate était aussi diminuée lorsque l'activité des calpaines était limitée.

Discussion. - Dans leur ensemble, ces résultats montrent que les inhibiteurs des calpaines limitent le rejet d'allo-greffe, essentiellement en diminuant l'afflux des cellules inflammatoires dans le greffon.

Conclusion. - Cet effet, couplé à la protection qu'ils exercent contre les lésions d'ischémie, en fait une thérapeutique nouvelle potentiellement intéressante en transplantation.

049 Session 2 - Recherche fondamentale

Mycophénolate mofétil : ange gardien de la ciclosporine ?

C. Freguin ^{a,*}, R. Joannides ^b, M. Hanoy ^c, F. Le Roy ^c, D. Plissonnier ^d, C. Thuillez ^e, M. Godin ^c

^a Service de néphrologie, dialyse, transplantation, CHU de Rouen, Rouen, France ; ^b Service de pharmacologie clinique, CHU de Bois-Guillaume, Bois-Guillaume, France ; ^c Service de néphrologie et hémodialyse, CHU de Bois-Guillaume, Bois-Guillaume ; ^d Service de chirurgie vasculaire, CHU Charles-Nicolle, Rouen, France ; ^e Inserm U644, Bois-Guillaume, France

Introduction. - La transplantation rénale est associée à une dysfonction endothéliale qui prédispose à l'athérosclérose accélérée. Cette dysfonction endothéliale s'expliquerait en partie par l'effet délétère des anticalcineurines. Le mycophénolate mofétil (MMF) est un agent non inhibiteur des calcineurines utilisé chez l'homme en association avec la ciclosporine (CsA). Le MMF aurait des effets bénéfiques au plan vasculaire par son action antiproliférative et anti-adhésion. Les objectifs de l'étude sont d'évaluer l'effet de différents immunosuppresseurs, seuls et en association, sur la fonction endothéliale vasomotrice d'aorte native de rat dans un modèle d'allogreffe aortique

Matériels et méthodes. - Quatre groupes d'animaux Lewis préalablement greffés d'une aorte abdominale Brown Norway ont été étudiés après avoir reçu quotidiennement par gavage pendant 15 jours, de la CsA seule à la dose de 5 mg/kg/j (grpe1), du MMF seul à la dose de 40 mg/kg/j (grpe 2), l'association MMF et CsA (grpe 3), de l'eau seule (grpe 4, témoin). Au 15^{ème} jour, les aortes thoraciques sont isolées et montées sur un système d'organe isolé. Sont évaluées alors la relaxation endothélium-dépendante et -indépendante en réponse à l'augmentation croissante respectivement des concentrations d'acétylcholine (Ach) et de nitroprussiate de sodium (SNP).

Résultats. - Nous confirmons que la CsA induit une dysfonction endothéliale dans notre modèle (relaxation maximale à l'Ach : $76 \pm 6\%$ groupe traité par CsA vs $95 \pm 2\%$ groupe témoin ; $p < 0,05$). La fonction endothéliale n'a pas été affectée par le traitement MMF en comparaison avec celle du groupe témoin ($94 \pm 2\%$ groupe traité par MMF seul vs $95 \pm 2\%$ groupe témoin). Enfin, nous montrons que la réponse relaxante à l'Ach a été préservée par l'association MMF et CsA (aorte traitée par MMF et CsA : $95 \pm 2\%$, aorte traitée par CsA seule $76 \pm 6\%$, $p < 0,05$). Ces réponses relaxantes sont principalement dépendantes du NO car inhibées en présence d'un inhibiteur de la NO synthase. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la relaxation en réponse aux SNP dans chacun des quatre groupes.

Discussion. - Dans notre modèle, le MMF a protégé de la dysfonction endothéliale induite par la CsA. Cet effet béné-

fique pourrait être lié à une amélioration de la disponibilité du NO, via la diminution de sa dégradation par les anions superoxydes. En effet en inhibant la NADPH oxydase, le MMF limiterait la production d'anion superoxide favorisée par la ciclosporine.

Conclusion. - Nous avons montré pour la première fois que le MMF était capable de s'opposer aux effets délétères vasculaires des inhibiteurs de calcineurines.

050 Session 2 - Recherche fondamentale

PAR2 (récepteur activé par une protéase, type 2) active la Na,K-ATPase du tubule collecteur de rat

A. Scemla, G. Crambert, L. Morla, M. Imbert-Teboul, A. Doucet

Umr 7134 Cnrs/Upmc, Cnrs, Paris, France

Introduction. - Les PAR, récepteurs activés par les protéases, appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. PAR2, qui est activé par la trypsine, participe à la régulation du transport ionique dans de nombreux épithéliums. Bien qu'il soit fortement exprimé dans le rein, sa fonction de régulation du transport ionique y demeure incertaine. L'activation de PAR2 dans les cellules M1, une lignée issue de cellules principales de canal collecteur de souris, stimule la sécrétion de chlore. Physiologiquement, cependant, le canal collecteur ne sécrète pas de chlore mais réabsorbe du NaCl. Nous avons donc recherché les effets de PAR2 sur le transport de NaCl dans des tubules collecteurs natifs de rats, et étudié la voie de signalisation impliquée.

Matériels et méthodes. - L'activité de la Na, K-ATPase, moteur de la réabsorption de sodium, a été mesurée sur des canaux collecteurs corticaux (CCD) de rats microdisséqués et maintenus en survie *in vitro*, après incubation en présence ou en absence de trypsine ou d'un agoniste peptidique spécifique de PAR2 (SLIGRL-NH₂). La voie de signalisation a été identifiée en utilisant principalement une approche pharmacologique.

Résultats. - Des mesures de variations de la concentration intracellulaire de calcium, à l'aide de la sonde fluorescente fura2, démontrent l'expression fonctionnelle de PAR2, couplé à la PLC, au pôle basolatéral des CCD. L'activation de ces PAR2 stimule environ deux fois l'activité Na, K-ATPase, et cet effet est stable entre 2 et 30 minutes. Cette stimulation persiste lorsque l'entrée apicale de sodium est bloquée par de l'amiloride. En revanche, elle est abolie après traitement des CCD par un inhibiteur de PLC (Et180CH₃), par un inhibiteur des PKC classiques alpha et beta (G06976), ou par un inhibiteur de MEK (U0126). Des expériences de Western Blot montrent que l'agoniste peptidique de PAR2 induit la phosphorylation de ERK dans les CCD. Cette phosphorylation est inhibée par Et180CH₃.

Discussion. - Ces résultats démontrent que, dans le canal collecteur de rat, l'activation de PAR2 basolatéral entraîne l'activation d'une voie PLC/PKC/ ERK, elle-même responsable de l'activation directe de la Na, K-ATPase.

Conclusion. - Ces observations suggèrent que PAR2 stimule la réabsorption de sodium dans le canal collecteur. L'identité des protéases endogènes à activité trypsine responsables de l'activation de PAR2 *in vivo* reste à déterminer. La kallikréine et la prostasine sont des candidats potentiels.

051 Session 2 - Recherche fondamentale

A novel missense mutation of TCF1 in a MODY3 family : insights in defective receptor-mediated endocytosis and proximal tubule dysfunction

J.-P. Lengelé ^{a,*}, E. Riveira-Munoz ^a, J.-F. Vanderijst ^b, J. Timsit ^c, M. Pontoglio ^d, O. Devuyst ^a

^a Laboratoire de néphrologie, cliniques universitaires Saint-Luc, université catholique Louvain, Bruxelles, Belgique ; ^b Service d'endocrinologie-diabétologie, clinique Saint-Pierre, Ottignies, Belgique ; ^c Service d'endocrinologie-diabétologie, hôpital Cochin, Paris, France ; ^d Unité d'expression génétique et maladies, institut Pasteur, Cnrs, Paris, France

Introduction. - Hepatocyte nuclear factor 1alpha (HNF1a) is a transcription factor expressed in liver, pancreas, intestine and kidney. Heterozygous mutations in *TCF1*, the gene that encodes HNF1a in humans, result in maturity onset diabetes of the young type 3 (MODY 3), a monogenic form of diabetes secondary to a defective transcriptional regulation of insulin. Mice knock-out (KO) for HNF1a show diabetes and a dysfunction of the kidney proximal tubule (PT) reflected by polyuria, glycosuria, aminoaciduria and phosphaturia. We recently showed that HNF1a KO mice are also characterised by low molecular-weight (LMW) proteinuria and defective receptor-mediated endocytosis in PT cells. The defect is due to a reduced expression of the multiligand receptors megalin and cubilin, of which transcription is regulated by HNF1a.

Patients et méthodes. - We investigated the presence of LMW proteinuria and genetic defects in a series of MODY 3 patients (n = 14).

Résultat. - We detected an abundant expression of transferrin (TRF), vitamin D-binding protein (DBP) and Clara-cell protein (CC16) in the urine of 5 MODY 3 patients (all showing microalbuminuria). We further investigated a belgian pedigree (two affected males, a son and his father) harbouring a novel mutation of *TCF1* (M154T) concerning a highly conserved methionine located in the DNA-binding homeodomain. The diabetes started at age 10 in both patients, and they had normal renal function and no signs of diabetic retinopathy. Both were treated with oral hypoglycaemic agents. The 28 year-old son had LMW proteinuria, whereas his 55 year-old father was negative. Similarly, microalbuminuria was positive for the son and negative for his father. Generalized aminoaciduria, intermittent glycosuria, and hypercalciuria were detected in both patients. In order to assess the transcription of target genes in kidney cells, we extracted mRNA from urine samples obtained in both patients and controls. Using real-time PCR, we demonstrated a significant decrease in the mRNA expression of HNF1a and its target cubilin in the 28-old patient in comparison with his father and age-matched healthy controls. The transcriptional defect was specific, since the mRNA expression of *OCRL1* and *Na⁺K⁺ATPase* α 1-subunit, which are not regulated by HNF1a, was unchanged.

Discussion. - These results show that (i) a subset of MODY 3 patients present LMW proteinuria as part of their PT renal phenotype ; (ii) that, similar to HNF1a KO mice, the impaired endocytosis in MODY3 patients could be due to a transcriptional defect of the multi-ligand receptor cubilin.

Conclusion. - Finally, analysis of urine mRNA by RT-PCR is a promising, non invasive, technique for evaluating the transcriptional regulation of genes expressed in the kidney.

052 Session 2 - Recherche fondamentale

Le calcimimétique NPS R-568 réduit la progression des calcifications vasculaires et de l'athérosclérose accélérée chez la souris Apo E-/- urémique

I.-G. Nikolov ^a, O. Ivanovski ^b, N. Joki ^b, O. Phan ^b, T. Nguyen-Khoa ^c, J. Maizel ^d, B. Lacour ^c, T. Drueke ^b, Z. Massy ^d

^a Inserm U845 et Inserm Eri12 (Amiens), hôpital Necker, Paris, France ; ^b Inserm U845, hôpital Necker, Paris, France ; ^c Laboratoire de biochimie A, hôpital Necker, Paris, France ; ^d Inserm Eri-12, université Picardie, Amiens, France

Introduction. - L'hyperparathyroïdisme secondaire associé à l'insuffisance rénale chronique favorise la survenue de calcifications vasculaires. Les calcimimétiques réduisent le calcium (Ca) et le phosphore (P) sériques ainsi que l'hormone parathyroïdienne (PTH). Notre étude avait pour but d'évaluer l'effet du calcimimétique NPS R-568 (R-568) sur le développement des calcifications et de l'athérosclérose aortiques chez la souris urémique apo E-/-.

Matériels et méthodes. - Quatre groupes de souris femelles ont été constitués après randomisation à un groupe de souris non urémiques (contrôle placebo) et trois groupes de souris urémiques (placebo vs R-568 vs calcitriol) traitées pendant 8 semaines.

Résultats. - Le R-568 était capable de prévenir l'augmentation du produit phosphocalcique sérique observée chez les souris urémiques témoins (p<0,01), alors que l'administration de calcitriol a entraîné son augmentation (p<0,001). Le R-568 a eu un effet inhibiteur sur l'augmentation du volume des glandes parathyroïdiennes chez les souris urémiques par rapport aux souris urémiques témoins (p<0,001). Ces dernières avaient aussi une augmentation du cholestérol sérique par comparaison avec les souris non urémiques. Le traitement par calcitriol a conduit à une augmentation du cholestérol chez les souris urémiques par rapport aux souris urémiques sous placebo. Les souris urémiques traitées par le R-568 ont présenté un degré de calcification aortique significativement moins important que les souris urémiques contrôles. Cet effet bénéfique du calcimimétique s'est exercé aussi bien sur les calcifications de la média (p<0,036) que sur celles de l'intima (p<0,011). Les souris urémiques traitées par calcitriol ont présenté une augmentation de la calcification vasculaire dans l'intima et la média. De même, le traitement par le R-568 était associé avec un degré d'athérosclérose significativement moindre, au niveau de racine aortique (p<0,023) et l'aorte longitudinale (p<0,001), que le traitement placebo chez les souris urémiques témoins.

Discussion. - L'effet bénéfique de calcimimétiques sur la progression des calcifications artérielles et de l'athérome pourrait être secondaire, au moins partiellement, à un meilleur contrôle du produit phosphocalcique et de l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Conclusion. - Le calcimimétique R-568 réduit la progression des calcifications artérielles et de l'athérome chez la souris apo E-/- urémique.