

Au courrier d'automne



Le mot de la rédaction

Les vacances sont déjà loin, on refait le point sur la journée des protocoles et on se prépare pour Tours.

La journée des protocoles de Lyon (17 juin 2006)

Hypodysplasie rénale: étude des cas familiaux et recherche des gènes de prédisposition, proposition de PHRC national. Rémi Salomon

Le risque de récurrence familiale d'une hypodysplasie rénale (HDR) est faible mais mal connu, il est certainement plus important dans les formes syndromiques. On sait que les mutations des gènes TCF2 (HFN1B) et PAX2 représentent 10 à 25 % des patients ayant une hypodysplasie rénale en apparence isolée. 2 projets devraient fusionner: le premier est l'étude du phénotype des patients porteurs d'une hypodysplasie rénale associée à une mutation du gène TCF2 (projet mené par le groupe du sud-ouest et trousseau à Paris), le deuxième étant l'évaluation du risque de récurrence familial et la recherche de gènes de prédisposition parmi les gènes impliqués dans le développement rénal (Paris-Necker). L'hypodysplasie rénale concerne 1 naissance sur 3 à 4000 lorsqu'elle est unilatérale, et une naissance sur 10 000 lorsqu'elle est bilatérale. Très peu d'études évaluent le risque de récurrence familiale, en 1984, Roodhooft retrouve 9% d'agénésie unilatérale chez les apparentés au premier degré de foetus ayant une agénésie bilatérale, et Carter en 1987 retrouve 3,5% d'HDR dans la fratrie avec un ATCD d'hypodysplasie bilatérale. L'hérédité est probablement multifactorielle, avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Les formes familiales sont peut-être sous-estimées, ainsi que les formes syndromiques. Les conclusions de l'étude de la cohorte européenne ESCAPE portant sur 99 patients ont été: des mutations dans les gènes PAX2 et TCF2 retrouvées dans 15% des cas. Une mutation de SALL1 dans une hypodysplasie rénale isolée et des arguments pour un mécanisme de transmission oligogénique.

Le projet déposé compte sur une cohorte de 350 patients et foetus avec HDR, pour qui sera faite la recherche de délétion, plus ou moins séquençage du gène TCF2, de manière à évaluer la fréquence des anomalies TCF2 dans l'HDR, et la réalisation d'une enquête familiale pour évaluer la prédisposition familiale. L'enquête familiale permettra de dépister des familles avec plusieurs sujets atteints pour qui sera faite une analyse de liaison +/- un séquençage des gènes candidats et de leurs régions régulatrices pour identifier des gènes de prédisposition à l'HDR. Les perspectives sont d'aider à la prise en charge et aux décisions lors du diagnostic antenatal, d'obtenir une cohorte d'enfants avec IR secondaire à une HDR et d'étudier les facteurs influençant la progression de l'IRC, de suivre des patients avec mutation TCF2.

Ce projet n'a pas été retenu au PHRC national 2006, il sera soumis à l'appel d'offre PHRC 2007

Syndrome néphrotique et Mabthera. Francois Bouissou

Rationnel de ce travail: Même si classiquement la néphrose lipidique est une maladie considérée comme T dépendante, l'immunoabsorption du sérum des patients sur des colonnes choisies pour « accrocher » les Ig permet de mettre les patients en rémission (Dantal 1994). D'autre part, dans 1/3 des cas il existe des dépôts d'Ig dans les glomérules des patients pédiatriques présentant un syndrome néphrotique idiopathique (Habib 1988). Deux publications récentes montrent une modification du profil évolutif de deux néphroses suite à la mise sous Mabthera pour une autre indication (PTLD ou PTI) (Benz, Pediatr Nephrol (2004) et Nozu, Pediatr Nephrol (2005)). Le résultat du mini sondage (V Guignonis): on note 2 cas avec "succès" /Trousseau/Tenon et Limoges, 2 cas Toulouse pour lesquels le recul insuffisant, 3 cas avec échec à R. Debré, Marseille, Nantes. Pour ces patients avec échec, tous étaient en rechute au moment du traitement par mabthéra contrairement aux cas avec réussite qui étaient en rémission au moment du traitement.

La dichotomie « maladie du lymphocyte B » ou « maladie du lymphocyte T » est battue en brèche pour la plupart des maladies autoimmunes du fait de la mise en évidence d'une collaboration de plus en plus étroite entre les deux types de lymphocytes. Compte tenu de tous ces arguments le rituximab vaut peut-être le coup d'être tenté quand toutes les alternatives thérapeutiques sont des échecs ou dangereuses en cas de néphrose corticosensible.

Le travail proposé est une étude prospective.

Indication

Néphrose cortico ou ciclosporinosensible. Quand la poursuite des traitements « classiques » pour maintenir en rémission induit une toxicité ou un risque de toxicité plus important que la maladie en elle-même: ciclosporino dépendance ou échec du MMF en relais.

Stratégie proposée: Mise en rémission avant de débiter le traitement, 4 injections de 375 mg/m² de rituximab à une semaine d'intervalle (s'arrêter avant si CD19 = 0%), entamer la diminution du traitement immunosuppresseur dès la baisse des CD19 < 5%, baisser d'abord l'immunosuppresseur qui pose problème puis dans un second temps les autres.

Surveillance biologique: Population lymphocytaire (tous et pas que les CD19) tous les 15 jours tant qu'elles sont anormales puis tous les mois pendant 1 an. Surveillance des IgG-A-M au même rythme.

En cas de rechute à M6 avec efficacité vraisemblable avant, remettre en rémission avec un traitement classique, une fois en rémission: injection de rituximab pour obtenir un taux nul de CD19, puis diminution de l'immunosuppression sur 1 mois après disparition des CD19.

ADAMST13 dans le rejet humoral. Albert Bensman

Un patient à Trousseau a présenté dans les suites d'une transplantation un rejet humoral et des manifestations de MAT systémique. Il n'y a eu aucune réponse aux anti-CD20, et une réponse seulement partielle aux échanges plasmatiques. Le patient a guéri à la transplantectomie. Il avait développé des Ac anti ADAMST13. Tout s'est normalisé à la transplantectomie. Cela suggère d'étudier ADAMST13 à chaque rejet humoral.

Reins hyperéchogènes détectés en anténatal. Francois Bouissou

La découverte ante natale d'une malformation rénale bilatérale et en particulier de reins hyperéchogènes est une source d'inquiétude parentale. Il est difficile d'établir le diagnostic étiologique et également d'évaluer le pronostic. Le dosage de la B2 microglobuline sérique foetale donne des renseignements peu précis, notamment lorsque son taux est compris entre 5 et 7 mg/l. Les diagnostics envisagés dans ce cadre sont la PKAR, PKAD, les tubulopathies, uropathies obstructives, syndromes polymalformatifs et dysplasies rénales. Dans l'expérience de toulouse, sur 61 cas de reins hyperéchogènes, 45% sont inexpliqués. Vingt quatre patients présentant une hyperéchogénicité, avec ou non présence de microkystes corticaux ou d'une néphropathie kystique sans diagnostic ont été testés pour TCF2, 63% d'entre eux présentaient une anomalie (ce qui représente dans cette population 1/4 des cas d'hyperéchogénicité). Les patients présentant une anomalie de TCF2 (n=18) avaient un hydramnios dans 2 cas et une quantité de liquide amniotique normale dans 16 cas. La taille de leurs reins était normale 12 fois, pour les autres elle était un peu augmentée. Le devenir post-natal a été une fonction rénale normale 6 fois et une insuffisance rénale chronique dans 77%, à savoir 9 patients avec une insuffisance rénale modérée (IRC avant 2 ans) et 3 patients avec une IR sévère (IRT à 42 mois). Le projet actuel est d'identifier des marqueurs prénataux pour prédire la fonction rénale post-natale de foetus présentant une pathologie rénale développementale bilatérale. Les critères d'inclusion sont 2 petits

reins < -2DS, et/ou hyperéchogénicité, et/ou présence de kystes, et/ou présentant une mauvaise différenciation cortico-médullaire, +/- reflux vésico-urétéral, mégaurète, sd de jonction pyélo-urétéral, ou autre uropathie. Seront nécessaires, un échantillon de sang foetal dans le 3ème trimestre de grossesse pour dosage de la cystatine C et de la B2 microglobuline, 5 à 10 ml de liquide amniotique pour étude du protéome urinaire, caryotype foetal, examen anapath post-mortem en cas de décès foetal. Le suivi post-natal consistera en des visites à 1, 6, 12, 24 et 36 mois avec examen clinique, calcul de la clearance de la créatinine par formule de Schwartz, dosage de protéinurie et microalbuminurie, échographie avec appréciation de la taille des reins, étude de l'échogénicité, taille des kystes, anomalies du tractus urinaire. Les patients seront divisés en 3 groupes: fonction rénale normale avec ClCr > 70 ml/mn/SC, insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 40 et 70) et insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 40). La fonction rénale post-natale sera comparée aux dosages de cystatine C et au niveau de B2 microglobuline sérique et un échantillon d'urine sera prélevé dans la première semaine de vie pour étude du protéome urinaire. Le projet nécessite le recrutement de 45 foetus et 100 nouveau-nés vivants.

Suivi longitudinal des patients ayant une anomalie du gène TCF2. Groupe Sud-Ouest, Trousseau, Francois Bouissou.

TCF2 est un gène clé du développement rénal dont a montré qu'il pouvait être impliqué dans les dysplasies multikystiques, maladies kystiques rénales non identifiées, hypo/dysplasie ou situation de rein unique (ulinski et al. JASN 2006). Plusieurs questions se posent: quels phénotypes peuvent être associés à des anomalies de TCF2? Cette question nécessite une étude transversale à grande échelle, pour laquelle un projet de PHRC national est actuellement soumis. Une autre question est, quel est le devenir à long terme des enfants présentant une anomalie du gène TCF2? Notamment quelle est l'évolution de l'atteinte morphologique rénale, l'évolution de la fonction rénale, l'évolution des fonctions pancréatiques (endocrine, et exocrine) et celle des autres atteintes (anomalies gynéco, hépatiques ..) Cette question va nécessiter une étude longitudinale à long terme. Les critères d'inclusion sont des anomalies de TCF2 mises en évidence à cause d'un phénotype rénal chez un enfant de moins de 15 ans. Les principes de l'étude sont d'harmoniser le suivi au sein de la SNP, avec réalisation d'un bilan biologique et échographique annuel, et la réalisation une fois au cours du suivi d'une IRM pelvienne et pancréatique et d'une HGPIV. Le bilan biologique annuel consiste en glycémie et insulinémie à jeun, hémoglobine glyquée, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, LDL, triglycérides, phosphorémie, calcémie, protidémie, uricémie, protéinurie, créatininurie, uricurie, ECBU (recherche d'hématurie) et élastase fécale. Pour le bilan échographique annuel, un formulaire type sera rempli par le radiologue à la place du compte rendu, il donnera la taille des reins, l'échogénicité, la présence de kystes (taille, localisation), l'analyse des voies urinaires (dilatation ?), et la comparaison par rapport aux années antérieures. Une fois au cours du suivi seront réalisées une HGPIV à 15 ans ou en bilan pré-greffe, et une IRM pelvienne et pancréatique en fin de puberté. Le suivi sera poursuivi au delà de 18 ans par les services adultes. Des contacts sont en cours avec le groupe travaillant sur le MODY5. En pratique, il s'agit d'une étude pilotée par le groupe sud-ouest et trousseau, les examens biologiques et radiologiques sont des examens de "bonne pratique" n'entraînant pas de surcout. Pour le soutien logistique, les données seront renseignées dans CEMARA par les cliniciens et seront validées par un ARC. Le projet devait être présenté le 27 juin 2006 à la DRC limousin pour obtenir la promotion du CHU de Limoges, en juillet-août, il est présenté au CCPRB, les inclusions débuteront en septembre.

EFFET DU MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL DANS LES NÉPHROSES CORTICODÉPENDANTES DE L'ENFANT. Résultats préliminaires. Investigateur principal et coordinateur : Robert Debré, Centres Co-Investigateurs : Necker, Trousseau, Nantes, Nancy, Toulouse, Limoges, Rouen, Marseille, Lyon.

Objectif primaire : évaluer l'efficacité du MMF à la place de la CsA dans les néphroses corticodépendantes de l'enfant non améliorées par 12 semaines de traitement par cyclophosphamide.

Objectifs secondaires : évaluer l'efficacité du MMF sur l'évolutivité de la néphrose corticodépendante à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, évaluer la tolérance du MMF, comparer la tolérance et l'efficacité aux données pharmacocinétiques.

Echec du traitement : défini par la survenue d'une rechute pendant les 6 premiers mois du traitement par MMF

Protocole thérapeutique

Cellcept® 1200 mg/m²/ jour

Prednisone : 60 mg/m²/j jusqu'à albustix négatif + 6 jours

60 mg/m²/48h pendant 14 jours

Diminution en 4 paliers de 14 jours jusque 50% de la dose seuil (M3)

Diminution en 3 paliers de 1 mois jusque 25% de la dose seuil (M6) avec dose minimale de 7,5 mg/m²/48h

Résultats:

24 patients ont été inclus entre 12/2003 et 12/2005 (10 à Robert Debré, 7 à Trousseau, 2 à Nancy, 1 à Limoges, 1 à Marseille, 1 à Necker, 1 à Rouen, 1 à Toulouse)

Au cours du suivi 1 patient a été exclu du fait d'une non compliance et pour 3 patients les données n'ont pas été recueillies.

Age médian du début de la maladie (n = 20) : 2 ans 3 mois (9 m-10 a)

Age médian à l'inclusion (n = 21) : 5 ans 10 mois (2 à 10 m-14 a 5 m)

Nombre de rechutes l'année précédente (n = 21) : 3 (1-5)

Dose seuil de prednisone (n = 20) : 32 ± 15 mg/m²/48h

Evolution: données disponibles jusqu'à 1 an pour 18 patients

- 5 rechutes, dont 3 dans les 6 1ers mois (= 3 échecs)

- au total 0.27 rechute/patient pendant la 1ère année sous MMF

- arrêt du MMF : 3 cas (16%)

Effets secondaires

Anémie : 1 patient pour qui on observe une résolution après diminution de la dose de MMF à 900 g/m²/j, troubles digestifs transitoires (anorexie et/ou douleurs abdominales) pour 2 patients. Il n'y a aucun arrêt du MMF

Au total

Les inclusions sont fermées depuis novembre 2005. 24 cas inclus (1 exclusion secondaire). Les données sont disponibles pour 20 patients : la tolérance est très bonne (1 anémie corrigée par une diminution des doses), il y a 3 échecs de traitement (rechute < 6 mois) et 2 rechutes après 6 mois. On observe globalement une diminution du nombre de rechutes, une diminution de la corticothérapie. Question en suspens : corrélation efficacité/AUC (M 1 et M 6)

Critères d'inclusion

Néphrose corticodépendante chez un enfant de 1 à 16 ans non maîtrisée par la corticothérapie alternée en dépit d'un traitement par cyclophosphamide (ou chloraminophène) de 12 semaines : à savoir une rechute sous une dose de prednisone > 50% de la dose motivant le traitement par cyclophosphamide, 2 rechutes / an sous une dose de prednisone ≥ 15 mg /m² /48h après traitement par cyclophosphamide, une vitesse de croissance à < -1DS ou perte de 1 DS de taille dans l'année précédente, un poids > 2DS par rapport au poids théorique pour la taille sous une dose de prednisone > 15 mg/m²/48h, une complication grave lors d'une rechute sous prednisone > 15mg/m²/48h

Critères d'exclusion: jeunes filles susceptibles de mettre en route une grossesse, néphrose initialement corticorésistante ou déjà traitée par Ciclosporine.

Surveillance

Albustix 2 fois par semaine, bilan biologique et clinique à M1,M3,M6,M9 et M12, pharmacocinétique de MMF à M1 et M6

Actu SNP

- ★ SNP Tours 2006 www.soc-nephrologie.org/SNP/reunions/index.htm
- ★ ESPN : 10 bourses de voyage ROCHE/SNP (1000 euros) et 2 ADÉTIRE /SNP
- ★ IPNA : 31 août - 4 septembre 2007 Budapest : 15 bourses de voyage Novartis/SNP. Dead line 31 janvier 2007.
- ★ ESPN Lyon 2008 : le comité d'organisation est au travail. Rosanna Coppo est présidente du Comité Scientifique.
- ★ ICNMRD (www.isrnm-marseilles2008.org - International Congress of Nutrition and Metabolism in Renal Disease) Marseille 2008 : parrainé par la SNP, une session « nutritional and hormonal aspects of renal failure in pediatrics » est prévue au programme.

EPP-Néphro

Réunion pour finalisation des statuts de l'A2SN (l'Association des Sociétés et Syndicats de Néphrologues) à Lyon le 22 septembre à Lyon. L'A2SN a pour rôle de promouvoir et de favoriser l'évaluation des pratiques professionnelles et la formation continue des praticiens exerçant dans le domaine de la Néphrologie, quels que soient leurs statuts et leurs modalités d'exercice, afin de garantir et d'améliorer la qualité des soins dans le domaine de la Néphrologie, de la Dialyse, et de la Transplantation rénale.

En direct de l'Agence de Biomédecine

Une réunion des néphrologues pédiatres impliqués dans la transplantation a été organisée à l'initiative de l'Agence de Biomédecine. Objectif : discuter de la spécificité pédiatrique.

STIC « Matériel innovants »

Le projet a été retenu et financé. Le financement sera attribué à chaque Hôpital sous forme d'enveloppe MIGAC. Un enfant en dialyse suffit pour acquérir le matériel et former les équipes. La société MEDITOR va prendre contact avec les praticiens en tre octobre et décembre.

Indiscrétions

La liste des futurs DESC concernant les spécialités pédiatriques se limite à la l'hépatogastro-entérologie, la pneumologie, la neurologie et l'endocrinologie. Faut-il se mobiliser pour que la néphrologie pédiatrique fasse partie des disciplines concernées ? Le conseiller du Ministre a été contacté. La balle est dans son camp.