

JOURNÉES ANNUELLES des 15 et 16 MAI 2004

■ **Professeur J.P. GUIGNARD**
(Lausanne)

"Bonjour chers amis, je suis content de retrouver dans la salle de nombreuses personnes connues, et je pense qu'avec tous les autres que je ne connais pas encore il y a aussi de l'amitié puisque nous partageons les mêmes buts dans le cadre de cette association.

C'est un grand plaisir de venir puisque mardi dernier, sous l'impulsion du Docteur Barbey, qui est dans la salle, nous avons essayé et jeté les premiers plans d'une association semblable pour la Suisse, l'AIRG-Suisse. Nous venons donc apprendre de vous et peut-être explorer ensuite ce qui sera utile, nécessaire, et important, pour nos amis, pour nos patients.

On m'a demandé de vous parler de la Polykystose récessive. On va vous dire tout ce qui est connu du point de vue scientifique de la Polykystose récessive.

Moi je vais vous présenter des faits cliniques très simples sur la Polykystose qu'on appelait autrefois Infantile, parce qu'elle concernait surtout le nouveau-né, le nourrisson et le petit enfant".

Le professeur J.P. Guignard développe ensuite un exposé sur la polykystose récessive qui sera publié dans le prochain numéro de Néphrogène accompagné de l'ensemble du dialogue patients-médecins qui n'a pu être publié dans cet exemplaire.

TRANSPLANTATION COMBINÉE FOIE-REIN DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

■ **Professeur Pierre COCHAT**
Département de pédiatrie et Inserm U499
Hôpital Edouard Herriot
et Université Claude Bernard, Lyon.

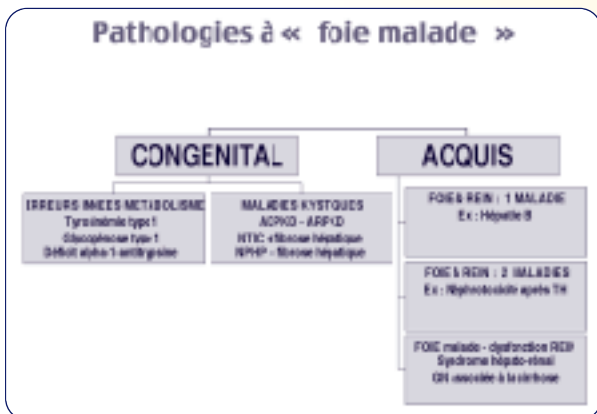
■ **Docteur Laure COLLARD**
Département de néphrologie pédiatrique
Centre Hospitalier Universitaire du Sart-Tilman,
Liège, Belgique.

La prise en charge des erreurs innées du métabolisme a considérablement évolué au cours des quinze dernières années. Toutefois, certaines de ces maladies ne sont pas suffisamment contrôlées par une diététique adaptée ou d'autres traitements médicamenteux spécifiques. La restauration d'une activité métabolique normale

est alors nécessaire pour enrayer l'évolution de la maladie, et c'est la transplantation (Tx) hépatique qui peut être alors proposée. Certaines de ces maladies comportent en outre une atteinte rénale, généralement secondaire à l'accumulation d'un métabolite toxique pour le rein ou au déclenchement d'autres lésions

rénales, souvent complexes. Cette atteinte rénale peut néanmoins conduire à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et ainsi nécessiter une Tx rénale.

La figure ci-dessous décrit les indications potentielles de Tx combinée hépato-rénale, en fonction de l'état du foie.



L'utilisation optimale de la Tx d'organe dans ces maladies nécessite une connaissance complète de leur évolution naturelle, des options thérapeutiques disponibles et de la lourdeur de celles-ci, mais aussi des risques et contraintes liés à la greffe, afin de peser les risques et bénéfices de chaque stratégie.

Les risques de la Tx combinée hépato-rénale sont essentiellement liés à la greffe du foie, dont le taux de mortalité est de l'ordre de 10 %. Les complications vitales surviennent surtout dans la période post-opératoire précoce ; au-delà, les complications sont essentiellement celles du traitement immunosuppresseur à vie. Une autre difficulté concerne le moment optimal de la double greffe lorsque le stade d'IRT n'est pas encore atteint. D'une part, la fonction rénale n'est pas toujours facile à évaluer précisément, surtout en cas de syndrome hépato-rénal, dont la réversibilité après greffe exclut généralement la nécessité d'une greffe rénale. D'autre part, une diminution de 30 à 40 % de la fonction rénale doit être attendue après Tx hépatique, du fait de la toxicité rénale de certains immunosuppresseurs (Néoral®, Prograf®). Par ailleurs, il y a de nombreux arguments expérimentaux et cliniques soutenant un rôle immunoprotecteur exercé par le greffon hépatique sur le greffon rénal, provenant d'un même donneur, et la survie du greffon rénal serait donc meilleure dans les greffes combinées foie-rein.

Maladies métaboliques avec foie anatomiquement normal

Dans ce cas, le foie est à l'origine d'une anomalie strictement biochimique (généralement par déficit d'une enzyme), mais sans conséquence sur son aspect ou son fonctionnement normal. Dans ces maladies, la transplantation hépatique fait office de thérapie génique et permet

la correction d'une anomalie métabolique dont les conséquences concernent d'autres organes que le foie.

Il peut sembler discutable d'enlever un organe anatomiquement normal, sans indication vitale immédiate. Les indications doivent donc porter sur des maladies dont le risque vital à moyen ou long terme est certain, dont la lourdeur du traitement médical est incompatible avec un confort de vie acceptable, et pour lesquelles aucune autre thérapeutique ne permet la restitution d'une activité métabolique suffisante.

Hyperoxalurie primitive de type 1 (oxalose)

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) – ou oxalose – est une maladie autosomique récessive rare (en France : une naissance sur 120.000) liée à l'absence ou au non-fonctionnement d'une enzyme qui n'est fabriquée que par le foie : l'alanine glyoxylate aminotransférase (AGT). Ce déficit conduit à une production massive d'oxalate dont la seule voie d'élimination est le rein. Il s'agit d'une maladie grave, qui commence tôt dans l'enfance mais peut se manifester à l'âge adulte par des calculs (ou lithiases) urinaires souvent associés à des coliques néphrétiques, des infections urinaires et à une calcification du rein lui-même (néphrocalcinose). Les lithiases récidivantes et la néphrocalcinose progressent et entraînent progressivement une insuffisance rénale chronique. Parallèlement, le taux d'oxalate dans le sang augmente et celui-ci se combine avec le calcium pour donner naissance à des cristaux qui se déposent dans la quasi totalité des tissus (os, cœur, vaisseaux, nerfs, rétine, etc). Quelques patients répondent partiellement à un traitement par la vitamine B6 (qui potentialise le peu d'activité AGT résiduelle lorsqu'elle existe) et évoluent plus lentement vers l'IRT.

Pour les patients non répondeurs à ce traitement, seule la Tx hépatique permet de restaurer une activité enzymatique suffisante, indispensable pour stopper les méfaits de l'oxalose. En effet, ni un régime restreint en oxalate, ni la dialyse ne peuvent faire face à la production massive d'oxalate par le foie. De même, la Tx rénale isolée est invariablement suivie d'une récurrence des dépôts sur le greffon, dont la survie est toujours médiocre.

Pour les patients en IRT, la Tx combinée foie-rein est donc la seule option thérapeutique. La période de dialyse avant greffe doit être la plus courte possible, afin de limiter le stockage tissulaire d'oxalate, principalement dans le squelette. En effet, après greffe, l'oxalate stocké insidieusement dans le squelette sera libéré progressivement et éliminé à nouveau par le rein, compromettant donc le fonctionnement du greffon rénal. En cas de donneur cadavérique, la Tx combinée hépato-rénale se fait en un temps, en évitant la dialyse après la greffe si le nouveau rein est capable d'éliminer correctement l'oxalate provenant du squelette. Si un donneur vivant est envisagé, une Tx en 2 temps peut être envisagée : d'abord la greffe d'un morceau de foie pour corriger le déficit, puis une période de dialyse pour éliminer l'oxalate stocké dans les tissus, puis la greffe d'un rein du même donneur dans un second temps.

Les patients n'ayant pas encore atteint le stade d'IRT illustrent bien les difficultés de prise en charge dans cette maladie. En effet, ces patients ont encore la possibilité d'éliminer une quantité importante d'oxalate avec leurs reins et, idéalement, une Tx hépatique pourrait être réalisée précocement, avant que ne se constituent les dégâts rénaux. Cependant, elle expose au risque vital immédiat de toute greffe de foie, alors que

l'évolution de la fonction rénale est difficile à prédire. Mais on sait aussi que l'évolution à long terme d'une Tx hépatique est plus stable qu'une Tx rénale, avec une immunosuppression généralement moins lourde.

Globalement, l'attitude thérapeutique sera d'autant plus agressive qu'il s'agit d'un nourrisson ou que la maladie montre une évolutivité rapide.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie autosomique dominante liée à un déficit d'expression des récepteurs aux LDL ("low-density lipoproteins"). La maladie conduit à une athérosclérose prématurée avec maladie coronarienne sévère parfois dès l'enfance et risque de décès par infarctus chez des adultes jeunes. Ces patients étaient également souvent candidats à une greffe cardiaque, voire rénale, en raison des lésions artérielles sévères affectant principalement ces organes. La majorité des récepteurs aux LDL étant localisée dans le foie, la Tx hépatique est logique, mais a été remplacée par une nouvelle technique permettant de soustraire les lipides en excès grâce à un circuit extra-corporel comparable à l'hémodialyse (LDL-aphérese). Ce traitement permet un bon contrôle de la cholestérolémie moyennant une séance tous les 15 jours en général, et les Tx combinés hépato-rénales ont donc perdu leur place.

Acidémie méthylmalonique

L'acidémie méthylmalonique (AMM) est une maladie métabolique autosomique récessive très complexe, liée à un déficit enzymatique. Il existe deux formes, la plus classique est aussi la plus sévère, car elle se manifeste dès la période néonatale par des problèmes neurologiques graves ; les autres formes se révèlent plus tardi-

vement. Certaines répondent à l'administration de vitamine B12, mais il existe un risque de retard psychomoteur et staturo-pondéral.

L'amélioration globale de la survie dans cette thérapie a permis de constater des complications à long terme, dont l'insuffisance rénale chronique (IRC). La Tx hépatique restaure une activité enzymatique suffisante pour permettre d'élargir le régime, mais le déficit persiste au niveau cérébral et rénal, et elle n'évite donc ni l'évolution de l'insuffisance rénale, ni le risque de complications neurologiques. La Tx combinée hépato-rénale semble donc être l'option de choix quand le traitement médical ne permet plus d'enrayer l'évolution de la maladie. Cependant l'expérience dans ce domaine reste limitée à travers le monde, compte-tenu de la rareté de la maladie.

Amyloïdose familiale avec polyneuropathie

L'amyloïdose correspond à des dépôts de protéines "fibrillaires" (amylose) dans l'organisme. L'amyloïdose familiale avec polyneuropathie (AFP), de transmission autosomique dominante, se manifeste chez l'adulte à un âge très variable, mais elle peut être sévère et fatale. Il n'existe pas de traitement médical efficace actuellement. La protéine anormale responsable de la maladie étant synthétisée pour 90% par le foie, la Tx hépatique supprime la source de cette protéine et arrête l'évolution de la maladie. Des lésions rénales sévères affectent certains patients, exposant au risque d'insuffisance rénale, et pouvant donc justifier d'une Tx combinée hépato-rénale.

Transplantation combinée foie-rein pour maladie métabolique avec foie pathologique

Dans ces maladies, l'atteinte hépatique conduit à la Tx, soit parce que

le fonctionnement du foie s'épuise, soit parce que la maladie a entraîné une cirrhose qui peut elle-même entraîner un cancer du foie. L'indication de greffe rénale associée est justifiée si l'atteinte rénale est significative et irréversible.

Tyrosinémie de type 1 ou hépato-rénale

Cette maladie est, elle aussi, secondaire au déficit d'une enzyme (fumarylacétoacétase) qui est présente normalement dans le foie et dans le rein. Ce déficit entraîne l'accumulation de produits toxiques (succinylacétone, maléylacétoacétate et fumarylacétoacétate). L'expression de la maladie peut être aiguë et fatale dans les premières semaines de vie, ou chronique, avec retard de croissance, rachitisme, cirrhose, et risque de cancer du foie (hépatocarcinome). L'atteinte rénale pouvait parfois évoluer vers l'IRT. Mais un produit est venu révolutionner le traitement de cette maladie, le NTBC, qui permet d'éviter l'accumulation des métabolites toxiques. Ainsi, avec ce traitement, l'indication de Tx combinée hépato-rénale a pratiquement disparue, mais nous manquons encore de recul pour affirmer formellement l'efficacité remarquable de ce produit.

Glycogénose de type 1

Cette maladie est caractérisée par un déficit de production du glucose à partir d'une enzyme (glucose-6-phosphate ou G-6-P), à l'origine d'une surcharge du foie et des reins. La maladie se manifeste par des hypoglycémies lors du jeûne, un retard de croissance et une augmentation de volume du foie, ainsi que des infections répétées et des maladies inflammatoires de l'intestin. L'atteinte rénale est complexe, mais peut conduire à l'insuffisance rénale.

Un bon contrôle diététique permet d'éviter la majorité des complications, d'améliorer la croissance et de réduire le volume du foie. Toutefois, les complications à long terme persistent, notamment les tumeurs (bénignes ou malignes) du foie et l'insuffisance rénale terminale, surtout si le régime est mal suivi. L'indication de Tx hépatique précède habituellement l'insuffisance rénale terminale, mais elle ne permet pas de l'éviter. La greffe des deux organes est donc souvent indiquée, mais la Tx d'hépatocytes semble prometteuse dans cette indication.

Déficit en alpha-1-antitrypsine

Le déficit sévère en alpha-1-antitrypsine est avant tout une maladie pulmonaire, mais 15 à 20 % des patients présentent des lésions hépatiques, généralement dès la naissance. Parmi eux, 20 à 30 % évoluent vers la cirrhose et une atteinte rénale est possible. Les lésions rénales peuvent disparaître après greffe de foie mais certains patients ont besoin d'une double greffe.

Commentaires généraux

Les réticences à utiliser la Tx hépatique comme thérapie génique pour restaurer une activité métabolique normale sont liées aux risques auxquels elle expose. Le taux de survie après Tx hépatique est toutefois meilleur dans les maladies métaboliques que dans les autres indications, et est très dépendant de l'état général du patient. La décision de greffe doit donc être prise avant dégradation avancée.

Quand le déficit métabolique est purement hépatique, la Tx hépatique préemptive (c'est à dire avant le stade de dialyse) pourrait théoriquement éviter la nécessité d'une greffe rénale. Cependant, la difficulté est de décider du moment opportun pour prendre le risque d'une Tx hépatique, suffisamment tôt pour éviter une greffe rénale ultérieure, sans pouvoir affirmer combien de temps on aurait pu encore attendre avant d'avoir besoin d'une greffe combinée.

Quand le déficit n'est pas uniquement hépatique, la Tx hépatique isolée ne permet pas toujours d'éviter

l'évolution de l'atteinte rénale. L'indication de greffe combinée doit donc être discutée au moment de la décision de Tx hépatique, en tenant compte de la perte de fonction rénale attendue après greffe, et de l'intérêt de greffer simultanément les deux organes.

La rareté de ces indications rend nécessaire une collaboration internationale afin de récolter suffisamment de données pour tenter de définir les stratégies les plus adéquates. Dans ce but, nous avons collecté les données des centres de transplantation pédiatrique francophones en Belgique et en France. Depuis 1987, 41 enfants de moins de 18 ans y ont bénéficié d'une Tx combinée hépatorenale, dont 28 (68%) pour une maladie métabolique. Des travaux sont en cours pour la création d'un registre européen de TX combinées hépatorenales pédiatriques.

OU VA LA RECHERCHE SUR LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE EN FRANCE ?

■ Professeur Chantal LOIRAT

Néphrologie pédiatrique
Hôpital Robert Debré, Paris.

Le programme de recherche sur la Polykystose Rénale Autosomique Récessive est financé par le "Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2003" (Ministère de la Santé).

Ce projet, intitulé "Registre National de la Polykystose Rénale Auto-

somique Récessive : Corrélations génotype-phénotype et facteurs pronostiques" a pour investigateur principal le Pr Chantal LOIRAT, Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris et pour investigateurs associés : Pr Erick DENAMUR, Laboratoire de Biochimie Génétique, Hôpital Robert Debré ; Dr

Corinne ALBERTI, Service de Santé Publique, Hôpital Robert Debré ; Dr Anne-Lise DELEZOIDE, Service de Biologie du Développement, Hôpital Robert Debré, Paris.

La polykystose rénale autosomique récessive (PKR) est une des néphropathies héréditaires graves de l'enfant, touchant 1/20 000 enfants.