LE SYNDROME DE GITELMAN

Pr Hubert NIVET,
Service de néphrologie-Immunologie Clinique,
CHU Bretonneau et Clocheville,
TOURS.

Le syndrome de Gitelman est provoqué par une anomalie héréditaire de la régulation du transport du sodium et du chlore, et secondairement du potassium.
Cette maladie a été longtemps confondue avec le syndrome de Bartter*, une autre maladie caractérisée aussi par une diminution du taux de potassium dans le sang.
Une meilleure analyse des anomalies sanguines et urinaires, l'avènement de la biologie moléculaire et les progrès récents de la génétique, ont permis d'isoler plus précisément le syndrome de Gitelman.

Qu'est-ce que le syndrome de Gitelman ?

L'avènement de l'étude des transporteurs* d'ions au niveau du tubule rénal a permis de comprendre les mécanismes biologiques responsables de la maladie.

Que se passe-t-il normalement dans le rein ?

Le plasma, après avoir été filtré dans les glomérules, s'écoule dans les tubules. C'est au niveau des tubules que sont récupérées toutes les molécules que l'organisme doit garder. Les déchets (urée créatinine, acidité), eux, restent dans les urines.
La réabsorption des ions ou molécules utiles est réalisée par des pompes* ou transporteurs spécifiques, comme par exemple la pompe qui réabsorbe le sodium et le chlore.

Que se passe-t-il dans le syndrome de Gitelman ?

C'est cette pompe qui est défaillante. Cette défaillance est due à une anomalie du co-transporteur Na Cl (ou NCCT) provoquée par une mutation* du gène SLC12A3, localisé sur le chromosome 16.
La perte de chlorure de sodium dans les urines, provoquée par cette anomalie du co-transporteur, entraîne à son tour une cascade d'événements :

- une tendance à la baisse du volume sanguin circulant dans les vaisseaux (artères et veines)
- avec alcalose* (manque d'acidité du sang)
- surtout une baisse du taux sanguin de potassium (hypokaliémie) ;
- également une diminution de la réabsorption du magnésium, ce qui entraîne une perte de magnésium dans les urines.

La maladie, en principe, n'évolue pas vers l'insuffisance rénale. Il n'y a donc pratiquement pas de risque d'insuffisance rénale terminale.

Les diurétiques* thiazidiques inhibent normalement la pompe qui réabsorbe le sodium et le chlore. Le syndrome de Gitelman simule donc la prise de ces diurétiques. C'est pourquoi, pendant de nombreuses années, les patients atteints de syndrome de Gitelman ont été pris pour des "intoxiqués volontaires" aux diurétiques thiazidiques. Cette méprise peut encore exister car ce syndrome est tellement rare qu'un médecin généraliste n'a pratiquement aucune chance de le rencontrer dans sa vie d'exercice de la médecine !

Comment se transmet le syndrome de Gitelman ?

La maladie touche à la fois les garçons et les filles.
Elle se manifeste chez les sujets ayant reçu de leur mère et de leur père le gène muté : ils sont par conséquent porteurs du gène muté en deux exemplaires.
Chacun des parents n'est porteur que d'un seul exemplaire du gène muté. Ils sont dits hétérozygotes., ils ne sont pas malades.
A chaque grossesse, le risque pour ce couple d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4.
On dit que la maladie est autosomique récessive. On sait maintenant que le gène impliqué dans la maladie est sur le chromosome 16, un autosome.

Comment faire le diagnostic ?

Par une prise de sang qui révèle l'abaissement du taux de potassium dans le sang. Cette hypokaliémie peut être profonde, parfois inférieure à 2 millimoles par litre (mmol/l), pour une normale comprise entre 3.9 et 5.4 mmol/l.
Elle s'accompagne d'un taux bas de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).
On retrouve également un taux bas de calcium dans les urines et un taux bas de la réserve alcaline dans le sang.
C'est souvent une découverte fortuite.
Mais la prise de sang peut aussi avoir été effectuée pour des manifestations qui n'apparaissent qu'à l'adolescence : fatigue musculaire, signes de tétanie (contractions involontaires des muscles de la main, du visage, du pied,...).

Le diagnostic ne peut cependant être affirmé avec certitude que par la recherche de la mutation du gène SLC12A3. Cette recherche doit être pratiquée dans un laboratoire de référence après consultation et exploration biologique auprès d'un médecin compétent dans ce type de maladie (néphrologue, pédiatre, interniste ou généticien)
La mutation doit être recherchée systématiquement chez tous les patients qui ont des résultats biologiques typiques pour être certain du diagnostic et éliminer le diagnostic de prise intempestive de diurétiques thiazidiques.
Attention : toute hypokaliémie n'est pas un syndrome de Gitelman ! Seul un médecin pourra faire les explorations logiques qui permettront d'attribuer une hypokaliémie au syndrome de Gitelman avec la confirmation par la mutation dans le gène.

De quoi se plaignent les patients ?

Souvent, la maladie n'a aucune répercussion et est une découverte faite lors d'une prise de sang systématique.
Les manifestations les plus sévères, attribuées principalement à l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, sont

- les crises de tétanie,
- Les difficultés à l'effort avec fatigabilité anormale et crampes.

Ces manifestations peuvent être invalidantes.

AIRG

La gravité de la maladie dépend du type de la mutation et de paramètres personnels pas très bien élucidés.

Quelle est sa fréquence ?

C'est une maladie rare. Cependant, la maladie pouvant être asymptomatique, sa fréquence est certainement sous-estimée.

Quel est le traitement ?

Les pompes défaillantes des tubules rénaux ne peuvent être ni changées, ni réparées.
Les médications prescrites ne suffisent jamais à normaliser le taux de potassium, mais améliorent souvent les symptômes.
Les médicaments les plus souvent utilisés sont :

- Le potassium. Il semble logique de prendre une substance que l'on perd dans les urines et dont le taux est bas dans le sang. Mais ce traitement est en fait peu efficace.
- Les diurétiques dits "épargneur de potassium" (comme l'Amiloride®), sont systématiquement prescrits.
- Le magnésium prescrit pour diminuer les crampes, la fatigabilité et les crises de tétanie.

Chaque personne atteinte sait adapter la prise de médicaments à ses besoins dans la vie quotidienne. Chacun sait qu'il est difficile de prendre des médicaments chaque jour surtout si le bénéfice n'apparaît pas évident.
Il faut recommander aux personnes ayant des perturbations uniquement à l'effort de tenter de diminuer ces efforts.

Les risques de l'hypokaliémie

L'hypokaliémie représente un risque théorique de troubles du rythme cardiaque. En fait la survenue de ces troubles est rare. Cependant, les patients atteints de syndrome de Gitelman doivent en informer tout médecin amené à les prendre en charge. Certains médicaments ou certaines situations à risque pouvant entraîner des troubles du rythme doivent être évités.
Les patients qui se savent atteint d'un syndrome de Gitelman doivent en informer les médecins qui ont à intervenir et à prescrire des médicaments pour leur santé : cardiologue, anesthésiste....

La grossesse est-elle possible ?

La grossesse est possible.
L'accouchement est possible par voie basse, l'obstétricien peut également pratiquer une césarienne si les circonstances obstétricales le nécessitent.
Le plus souvent les enfants ne sont pas malades, sauf situations exceptionnelles : si le conjoint par hasard ou bien en raison d'un lien de parenté est porteur de la mutation. Une personne atteinte d'un syndrome de Gitelman doit éviter de faire des enfants avec un(e) cousin(e)... cette règle est valable d'une façon générale pour éviter les maladies héréditaires mais plus encore lorsque l'on se sait porteur de la maladie ou du gène.

En conclusion

C'est une maladie marquée essentiellement par une baisse de potassium dans le sang, parfois des crises de tétanie et une mauvaise tolérance à l'effort. Le plus souvent, elle est asymptomatique et peu invalidante.
Cette maladie reste mal connue car rare.
Les patients atteints doivent avoir la certitude du diagnostic confirmée par la recherche de la mutation du gène.
Sa fréquence est certainement sous estimée dans la population générale.
C'est une maladie héréditaire rénale bénigne : elle ne met pas en jeu le pronostic vital à condition d'éviter les médicaments qui pourraient potentialiser des risques de troubles de rythme cardiaque.

Lexique

Alcalose : Diminution de l'acidité du sang par opposition à l'acidose qui est une tendance à l'augmentation de l'acidité du sang. Le contrôle de l'acidité du sang est réglé par des mécanismes complexes qui font appellent aux poumons et aux reins.
Bartter (syndrome de) : est un syndrome proche mais différent du syndrome de Gitelman .
Mr Bartter est le premier à avoir décrit un groupe de maladies héréditaires qui ont en commun une hypokaliémie. Les maladies décrites actuellement comme Gitelman ont été pendant longtemps incluses dans le "syndrome de Bartter". Les progrès en physiologie et en génétique ont permis de différencier les "syndromes de Bartter" du syndrome de Gitelman. Il y a en effet plusieurs types de syndrome de Bartter impliquant différentes pompes dans le tubule rénal.
Diurétique : Substance entraînant l'augmentation de la quantité de sodium et donc d'urine émise. Il en existe une grande variété. Parmi ces variétés, se trouvent les diurétiques thiazidiques.
Hypokaliémie : taux trop bas du potassium dans le sang.
Mutation : modification d'un gène qui entraîne une erreur de "fabrique" dans l'organisme avec, par exemple dans la maladie de Gitelman, la dysfonction du co-transporteur incriminé.
Pompe : Terme imagé sous lequel on désigne les mécanismes biochimiques qui gouvernent le transport actif d'une substance à travers la membrane d'une cellule. Chaque substance qui doit pénétrer dans une cellule le fait le plus souvent par l'intermédiaire d'un pompe spécifique. La "fabrication" de cette pompe est commandée par un gène spécifique dont la mutation est responsable de la défaillance de la pompe.
Transporteur : est un terme qui désigne parfois les pompes qui font entrer les substances dans la cellule mais également des substances qui "transportent" des ions ou des molécules à travers la cellule ou l'organisme. Un co-transporteur est un transporteur commun à 2 substances

Remerciements

Le Conseil d'Administration remercie très chaleureusement toutes les personnes qui ont bien voulu renouveler en début d'année leurs dons pour la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques.

Merci également à la famille de M. Falque qui a bien voulu, lors de son décès, organiser une quête au profit de la recherche médicale que nous soutenons.

ACTUALITÉS DE LA MALADIE DE FABRY

Pr Bertrand Knebelmann,
Service de Néphrologie,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
PARIS

La maladie de Fabry est une affection héréditaire faisant partie des "maladies rares", atteignant environ une personne sur 40.000. Elle résulte du déficit d'une enzyme, l'alpha-galactosidase A (Alpha-Gal A). L'absence de cette enzyme entraîne l'accumulation dans les lysosomes des cellules de graisses anormales, les glycosphingolipides (abrégé GL3). La maladie de Fabry fait donc partie des maladies de surcharge lysosomales. La surcharge de diverses cellules notamment endothéliales (recouvrant la lumière des vaisseaux) des nerfs, petits vaisseaux de la peau, du tube digestif, du rein, du cœur, et du cerveau, explique les principaux signes de la maladie.

Génétique

Le gène de l'Alpha-Gal étant situé sur le chromosome X, la maladie se transmet selon le mode dominant lié à l'X : elle touche les sujets des deux sexes, mais plus sévèrement les hommes qui n'ont qu'un chromosome X (XY) que les femmes (XX) qui ont deux chromosomes X dont l'un est sain. L'homme atteint est dit "hémizygote" ; aucun de ses fils ne sera atteint (ils reçoivent le chromosome Y de leur père), mais toutes ses filles seront vectrices ou hétérozygotes (elles reçoivent toutes le chromosome X muté de leur père).Une femme hétérozygote aura un risque de 50% de transmettre la mutation à son fils ou sa fille. Comme pour beaucoup de maladies génétiques liées à l'X (par exemple le syndrome d'Alport) on s'est aperçu que les femmes hétérozygotes n'étaient pas simplement "vectrices" de la maladie, mais qu'elles pouvaient développer des symptômes parfois même sévères.

La recherche de mutations du gène Alpha-Gal est maintenant réalisée dans plusieurs laboratoires en France. Plus de 350 mutations différentes ont été identifiées dans le monde. La plupart des familles ont une mutation spécifique (mutation "privée").

Conseil génétique et diagnostique prénatal

Le conseil génétique permet d'évaluer le risque pour une personne d'être porteuse de la maladie et de la transmettre. Dans les maladies liées au chromosome X, il faut reconnaître parmi les femmes (sœurs, tantes, nièces d'un sujet atteint), celles qui sont porteuses du gène muté par une analyse clinique, biochimique et génétique moléculaire.

Les tests génétiques permettent de rassurer complètement les femmes qui ont hérité du gène normal.

Les femmes conductrices pourront bénéficier d'un diagnostic prénatal organisé par un généticien, si elles le désirent. Les techniques de diagnostic prénatal permettent à des couples à risque de mettre au monde les enfants non atteints qu'ils peuvent avoir. Le but est, lorsque la famille le désire, de porter le diagnostic avant la naissance. La première étape est de savoir s'il s'agit d'un fœtus mâle. Le diagnostic se fait sur une biopsie de villosité choriale (11ème semaine de grossesse) ou même plus précocément sur l'ADN fœtal circulant dans le sang de la mère. Si le fœtus est de sexe mâle, la recherche de mutation est effectuée. Elle n'est généralement pas effectuée si le fœtus est de sexe féminin, car dans ce cas l'interruption thérapeutique de grossesse n'est pas envisagé du fait de la moindre gravité de la maladie.

Signes cliniques

Les signes de la maladie apparaissent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Depuis que la maladie est mieux connue la fréquence des signes chez les jeunes enfants est de plus en plus reconnue.

Les *douleurs*, à type de brûlures, décharges électriques (acroparesthésies), marquent souvent le début de la maladie, apparaissent à l'effort, à la chaleur, lors d'une fièvre. Elles touchent les extrémités, durent quelques minutes à quelques heures et sont souvent invalidantes, entraînent une limitation des activités sportives et sociales. Lorsque la maladie n'est pas connue dans la famille, elles sont souvent mésestimées par l'entourage pendant longtemps. Plusieurs médicaments (Tégrétol) donnés préventivement permettent habituellement de diminuer l'intensité et la fréquence de ces douleurs

Signes Digestifs

Longtemps méconnus, ils peuvent comporter douleurs au ventre, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation et peuvent être d'interprétation difficile chez l'enfant.

Signes cutanés

Ils sont fréquents, apparaissent lors de la seconde enfance ou à l'adolescence sous forme de petits points de quelques millimètres de diamètre, rouge foncés, en tête d'épingles (= angiokératomes). Ils siègent sur les fesses, les bourses, la face interne des cuisses selon une topographie en "caleçon". Certains patients ne transpirent pas ou transpirent peu (hypohidrose). Parfois des œdèmes des jambes apparaissent.

Les manifestations oculaires

Elles n'ont aucune traduction clinique, mais sont présentes dans 90 % des cas. Il s'agit d'opacités de la cornée, visibles uniquement à la lampe à fente. Parfois une cataracte se développe. Elles sont un moyen de diagnostic chez l'homme et de dépistage chez la femme hétérozygote.

L'atteinte rénale

Elle est constante mais plus tardive et longtemps silencieuse, nécessitant un dépistage systématique.

Elle se manifeste par la présence anormale de protéine dans les urines (albuminurie) en général peu abondante (o,5 à 2 g /24 heures). L'hématurie est rare. La présence des signes rénaux conduit à faire pratiquer une biopsie rénale qui permet de porter le diagnostic devant la présence de sphingolipides dans différentes cellules du rein. L'insuffisance rénale est plus tardive, s'accompagnant d'hypertension artérielle. Elle peut conduire à la dialyse vers l'âge de 40 ans en moyenne. La transplantation rénale y est efficace mais ne règle pas le problème de l'accumulation de GL3 dans d'autres organes.

Plus récemment la présence de kystes dans les reins a été reconnue en échographie.

Les manifestations cardiovasculaires

L'accumulation de sphingolipides dans le cœur est responsable d'une augmentation de son épaisseur qui doit être systématiquement recherchée par l'échographie cardiaque. L'intérêt de l'IRM pour dépister précocement cette anomalie est en cours d'évaluation. Des anomalies de la conduction électrique et du rythme cardiaque doivent être dépistées par un électrocardiogramme simple voire par un enregistrement continu sur 24 heures. L'obstruction des artères du cœur peut conduire à un infarctus du myocarde. Parfois une baisse de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout survient (hypotension orthostatique) se manifestant par des malaises et devant conduire à adopter un lever très progressif.

L'atteinte cérébrale

L'accumulation dans les petits vaisseaux cérébraux peut diminuer le flux sanguin et être responsable de troubles de l'équilibre, de bourdonnements d'oreille (acouphénes) ou d'une surdité. Parfois surviennent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dont les conséquences fonctionnelles peuvent être redoutables. Le dépistage de cette atteinte doit se faire par l'IRM cérébrale et un audiogramme.

Diagnostic

Au plan clinique, il est souvent difficile à faire et donc souvent porté avec retard car méconnu de beaucoup de médecins (c'est une des nombreuses maladies rares...). Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité Alpha-Gal dans les globules blancs du sang réalisé dans plusieurs laboratoires en France à partir d'une simple prise de sang. Cette activité est nulle ou très basse chez l'homme atteint. Par contre, chez la femme hétérozygote, on peut trouver des taux bas qui affirment le diagnostic, mais également des taux normaux qui peuvent être trompeurs. Le dosage de GL3 dans les urines peut alors être un moyen diagnostique. L'identification d'une mutation du gène de l'Alpha-Gal permettra d'affirmer qu'une femme est ou non hétérozygote.

Le traitement enzymatique substitutif

La mise à la disposition des patients de "l'enzyme-médicament" depuis quelques années a été bien sûr un formidable pas en avant dans le traitement de la maladie de Fabry.

Les médicaments disponibles

En europe, deux spécialités sont disponibles : l'agalsidase alpha ou Replagal® des laboratoires TKT, et l'agalsidase béta ou Fabrazyme® de Genzyme. Leur mode de production, résultant de manipulations génétiques dans des cellules au laboratoire est un peu différent.

Les deux préparations nécessitent la contrainte d'une perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines.

Le traitement est généralement bien toléré mais des réactions "allergiques" peuvent se développer (frissons, fièvre, éruption cutanée, rarement baisse de tension), parfois seulement après plusieurs injections. Vous devez avertir rapidement votre médecin si ces symptômes surviennent. Heureusement ils peuvent être prévenus par des médicaments et ne nécessitent que très rarement l'arrêt définitif du traitement. Ils peuvent correspondre à une "immunisation" contre l'enzyme que votre organisme reconnaît comme "étranger". La présence d'anticorps contre l'enzyme-médicament doit être recherchée sytématiquement. Leur rôle dans la perte d'efficacité à long terme du traitement est en cours d'évaluation.

Efficacité du traitement

L'efficacité "biochimique" a été montrée par la baisse significative des taux GL3 dans le sang chez des patients recevant l'enzyme. L'efficacité "histologique" sur les tissus a été montrée par l'étude des biopsies de rein, de cœur et de peau faites avant traitement et après traitement montrant une régression des dépôts de GL3. Il faut noter que certaines cellules sont mieux "nettoyées" que d'autres ; on note par exemple une tendance à persister des dépôts de GL3 dans les podocytes, cellules spécialisées du glomérule au sein du rein.

La conséquence sur la fonction du rein de cette persistance reste cependant à établir. Ceci montre la nécessité de répéter les biopsies dans certains cas pour mieux évaluer et essayer d'améliorer dans le futur l'efficacité du traitement. L'efficacité "clinique", celle qui compte (!), commence à être mieux évaluée après 3 ans d'essais cliniques. Il a été montré que l'enzymothérapie diminuait la fréquence et l'intensité des douleurs, améliorait la qualité de vie globale et, fait capital, semble diminuer l'épaississement du cœur visualisé en échographie après 1 an et 2 ans de traitement. En ce qui concerne le rein, les résultats montrent une stabilisation de la fonction rénale estimée par la clairance de la créatinine à 1 an et 2 ans de traitement alors que les patients non traités avaient une diminution de la fonction des reins. Les patients qui ont été traités à un stade trop tardif, avec un rein déjà abîmé en histologie, semblent moins bénéficier du traitement au plan de la fonction rénale. Ceci illustre bien la nécessité de débuter assez tôt le traitement.

Questions en suspens

- ***Quand débuter le traitement enzymatique ?***

Cette question n'est pas encore résolue. On propose que chez le garçon, ce traitement soit commencé lorsque apparaissent des symptômes comme les douleurs. Un traitement trop tardif risque d'être inefficace notamment sur le rein. Les femmes hétérozygotes ont certes le plus souvent une forme modérée, mais les études récentes montrent une fréquence insoupçonnée jusque-là d'atteintes, notamment cardiaques et rénales. La mise en évidence d'une atteinte substantielle doit conduire aujourd'hui à débuter un traitement.

- ***Faut il donner la même dose (rapportée au poids) à la même fréquence, chez tous les sujets ? Faut-il augmenter la dose ou la fréquence en fonction des organes atteints ?***

Cette question n'est pas résolue.

- ***Doit-on développer une enzyme modifiée qui pénètre encore mieux dans toutes les cellules atteintes de l'organisme et soit ainsi plus efficace ?***

Ces questions illustrent la nécessité pour cette maladie rare comme pour les autres, de collecter des données très détaillées concernant le plus grand nombre de patients dans des bases de données informatisées et anonymes selon les règles en vigueur, pour mieux apprécier l'efficacité du traitement sur les différents organes atteints (elle pourrait être différente par exemple sur le rein et le cœur), le maintien de l'efficacité à long terme et la bonne tolérance.

C'est grâce à une collaboration étroite, mutuelle et respectueuse, entre les patients, les associations de patients et les médecins des différentes spécialités concernées que des progrès considérables ont été et seront encore réalisés.

SEMAINE DU REIN

Nous sommes heureux d'annoncer à nos adhérents que cette année une SEMAINE DU REIN sera organisée du 17 au 23 octobre 2005, avec la participation de NÉPHROPAR.

Cette manifestation devrait se dérouler dans toute la France.

On évoque l'appui éventuel de l'OMS et il est aussi question d'étendre cette opération aux autres pays de l'U.E.

QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ?

Pr Dominique CHAUVEAU,
Service de Néphrologie et Immunologie Clinique,
Hôpital de Rangueil,
TOULOUSE.

Chers Amis de l'AIRG

J'ai hésité un instant lorsque le Rédacteur en chef de Néphrogène m'a demandé tout à trac il y a une dizaine de jours une mise au point sur ce thème. En effet, deux contributions récentes du Docteur Bertrand Knebelmann puis du Docteur Dominique Joly ont résumé pour les lecteurs de Néphrogène les perspectives de traitement qui s'amorcent dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) pour s'opposer à la croissance des kystes rénaux, et peut-être retarder la survenue de l'insuffisance rénale. Vous retrouverez leurs contributions dans les N°36 et N°38 du journal, publiés respectivement en 2003 et en 2004.

L'intervalle écoulé est bien trop bref pour que j'aie aujourd'hui à vous livrer des informations innovantes sur ce thème, mais il est exact que des essais thérapeutiques sont en cours d'élaboration avec ces antagonistes des récepteurs V2 de l'hormone anti-diurétique dont parlait D. Joly dans son article. A ce sujet, quelques clarifications sémantiques : hormone anti-diurétique, récepteur V2, antagoniste, que signifient ces termes ?

- *L'hormone anti-diurétique, produite dans le cerveau, agit dans le rein en s'opposant à l'élimination de l'eau d'où son nom "anti-diurétique" : bref, en présence d'hormone anti-diurétique, nous "pissons" moins ; à l'inverse, en l'absence complète d'hormone anti-diurétique, la quantité d'urine émise est abondante, et peut atteindre 10 à 12 litres par jour !*

- *Les récepteurs V2 : l'hormone agit dans le rein en se fixant à ces récepteurs "V2". Toutes les hormones de l'organisme agissent à distance du lieu où elles sont fabriquées en se fixant sur des récepteurs. Hormone et récepteur forment un couple, comme une clé et sa serure : chaque hormone a son récepteur, quelques hormones ont plusieurs récepteurs (plusieurs serures). C'est le cas de l'hormone anti-diurétique qui compte deux récepteurs distincts, V1 situé sur les vaisseaux et V2 dans le rein (voir le schéma p 18 et 19). Lorsque l'hormone anti-diurétique se fixe à un récepteur rénal V2, on constate dans la cellule rénale une augmentation d'un messager localisé dans la cellule, l'AMP cyclique (AMPc).*

- *L'AMPc : son rôle normal est d'ouvrir à l'autre extrémité des cellules rénales des canaux à eau ou "aquaporines" par lesquels l'eau qui circule dans les tubes rénaux est retenue.*

Voilà ce qui peut-être résumé du fonctionnement du rein normal. Les reins des sujets ayant une polykystose rénale sont quant à eux très riches en AMPc. Celui-ci y a deux autres propriétés singulières : il facilite la multiplication des cellules qui tapissent la paroi des kystes ; et il augmente la sécrétion du liquide qui est dans les kystes. En conséquence, l'AMPc contribue probablement à la croissance progressive des kystes.

- *Un antagoniste : c'est une molécule qui se fixe sur un récepteur à la place de l'hormone, sans être douée des effets de cette dernière. En conséquence, il empêche l'action de l'hormone – la clé n'accède pas à la serure. Les antagonistes d'hormones (ou anti-hormones) sont d'utilisation fréquente dans les maladies rénales. On peut citer par exemple puisqu'ils sont utilisés très fréquemment dans le traitement de l'hypertension artérielle, les bêta-bloquants, ou encore les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (irbésartan-Aprovel®, ou losartan-Cozar® pour évoquer deux d'entre eux), ou un anti-aldostérone (spironolactone Aldactone®). Tous ces médicaments sont des anti- hormones.*

Qu'attendre d'un antagoniste des récepteurs V2 ?

- *Dans un rein normal, qu'il augmente la quantité totale d'eau éliminée. Cette voie de traitement a été utilisée pour s'opposer à des maladies du cœur ou du foie aboutissant à une rétention d'eau par l'organisme. On parle d'un effet "aquarétique". Au moins deux laboratoires pharmaceutiques ont développé de tels antagonistes qui sont efficaces et bien tolérés en utilisation brève (quelques jours) ou semi-longue (quelques mois).*

- *Dans les reins de PKRAD, le même type d'effet "aquarétique"est attendu ; parallèlement, un ralentissement de la croissance des kystes peut être escompté. Cet espoir est d'autant plus fondé que l'un des antagonistes testé freine remarquablement la croissance des kystes chez des souris ou des rats ayant une polykystose rénale.*

En résumé, les conditions sont réunies pour tester l'efficacité de cette première piste de traitement dans la polykystose dominante. Il reste à choisir la dose de l'antagoniste à tester. Et à évaluer l'efficacité des produits. La route est longue, mais une première direction est fixée...

En attendant, que faire ?

J'ai choisi de revenir sur un aspect souvent négligé du traitement des complications des kystes : les douleurs. Je ne dirai rien ici des douleurs aigües de la PKRAD qui surviennent par exemple à l'occasion de la migration d'un calcul (colique néphrétique), d'un saignement dans un kyste (hémorragie) ou d'une infection d'un rein : leur traitement, à défaut d'être toujours efficace, est bien codifié.

La douleur chronique ou la pesanteur liée aux volumes des kystes

Tout autres sont les douleurs chroniques, ou la gêne issue d'un kyste ou d'un groupe de kystes très volumineux. Ces douleurs sont généralement attribuées à la distension de la "capsule" qui enveloppe le rein et contient des ramifications nerveuses. Parfois c'est un kyste qui vient se coincer sous les côtes et provoque une gêne à chaque inspiration. Trois étapes de traitement médicamenteux peuvent être proposées aux patients très gênés, dans l'ordre suivant :

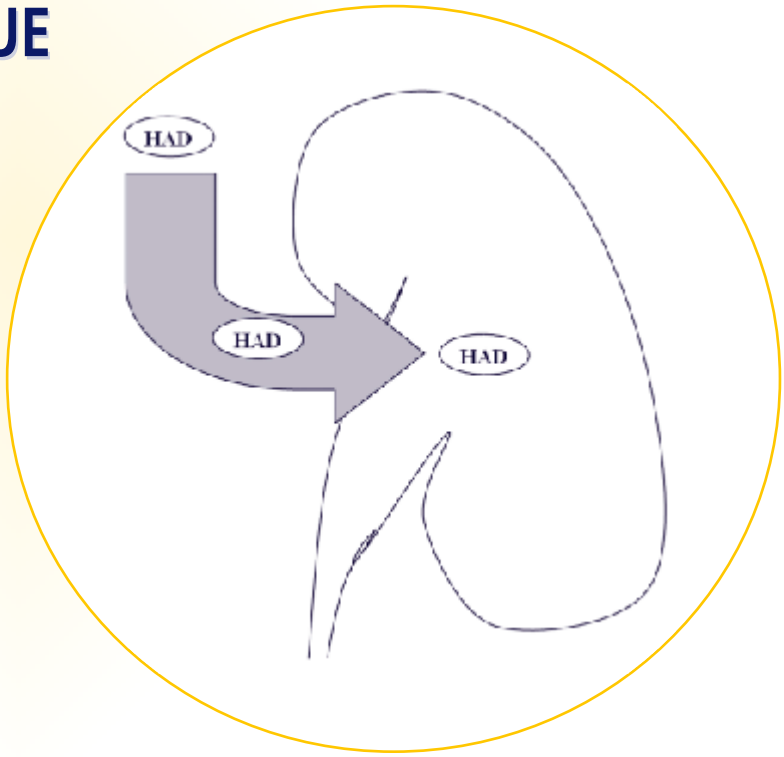
- *l'usage de paracétamol : de 2 à 4 grammes par jour chez l'adulte, selon sa corpulence et l'intensité de la douleur ;*
- *le recours a un antalgique incluant un opiacé faible : codéine, dextropropoxyphène (Diantalvic® ou Propofan®) ou tramadol (Topalgic® ou Contramal®) ;*
- *en dernier recours, l'usage d'analgésiques morphiniques a été proposé dans deux ou trois articles récemment parus aux Etats-Unis sous la plume de médecins davantage spécialistes de la douleur que des maladies rénales. Ce traitement doit être préférentiellement réservé aux douleurs aigües. Evitez aussi l'emploi durable d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.*

Chez quelques patients dont la gêne est nettement liée à un ou deux kystes "dominants", c'est-à-dire dont la taille est nettement supérieure à celle des autres kystes– quelques uns peuvent atteindre en effet la taille d'un pamplemousse - ou dont la localisation est particulièrement gênante, un traitement ciblé peut être proposé. Ceci ne s'envisage que si le retentissement de la douleur ou de la gêne handicape la vie quotidienne. En premier lieu, une évacuation du liquide du kyste peut être proposée : après une anesthésie locale, le kyste est ponctionné à travers la peau à l'aide d'une aiguille fine, et le liquide qu'il contient est aspiré. Ensuite, pour empêcher définitivement la récidive du kyste, le radiologue injecte de l'alcool dans le kyste effondré : l'alcool "assèche" la paroi du kyste qui est définitivement incapable de sécréter du liquide. Pour que la manoeuvre soit efficace, le patient est invité à rouler sur le ventre dans différentes positions, afin que l'alcool vienne au contact de la totalité de la paroi du kyste.
Ce traitement simple et indolore requiert une journée d'hospitalisation. Il est efficace environ trois fois sur quatre.
La ponction-alcoolisation peut être proposée pour le traitement de kystes des reins ou du foie. Le principal risque est celui d'une infection, il ne s'agit donc pas d'une procédure anodine.

MODE D'ACTION DES ANTI-HORMONES : L'EXEMPLE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS V2 DE L'HORMONE ANTI-DIURÉTIQUE

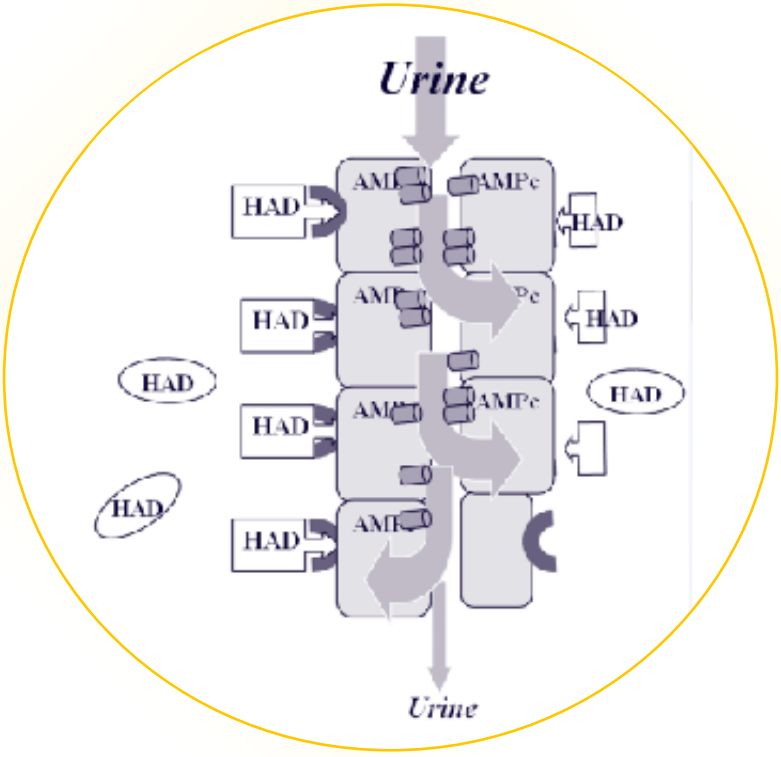
1/ Rein normal

L'hormone anti-diurétique (HAD) produite dans le cerveau est véhiculée par le sang jusqu'au rein.



2/ Rein normal

L'hormone anti-diurétique (HAD) se fixe sur les récepteurs V2 des tubes du rein : le contenu des cellules en AMPc augmente et ouvre des canaux à eau. L'eau est retenue par le rein, l'urine est peu abondante.



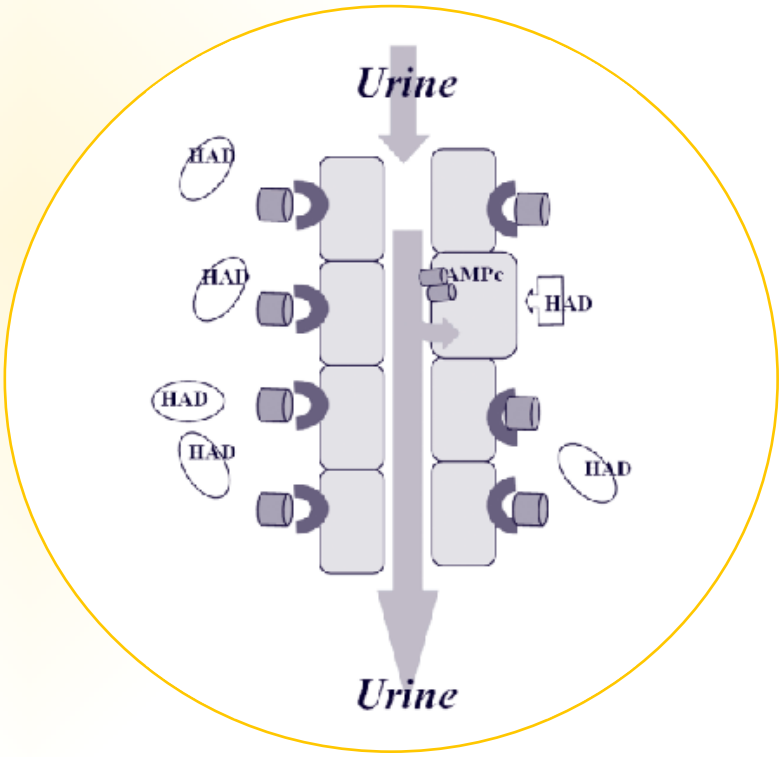
Légende

- **Récepteur V2**
- **Canal à eau ou aquaporine**

MODE D'ACTION DES ANTI-HORMONES : L'EXEMPLE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS V2 DE L'HORMONE ANTI-DIURÉTIQUE (SUITE)

3/ Rein normal

En présence d'un antagoniste l'hormone anti-diurétique (HAD) est incapable de se fixer sur les récepteurs V2 : la concentration d'AMPc dans la cellule est basse, les canaux à eau sont fermés, l'eau traverse le rein sans être retenue, l'urine est très abondante.

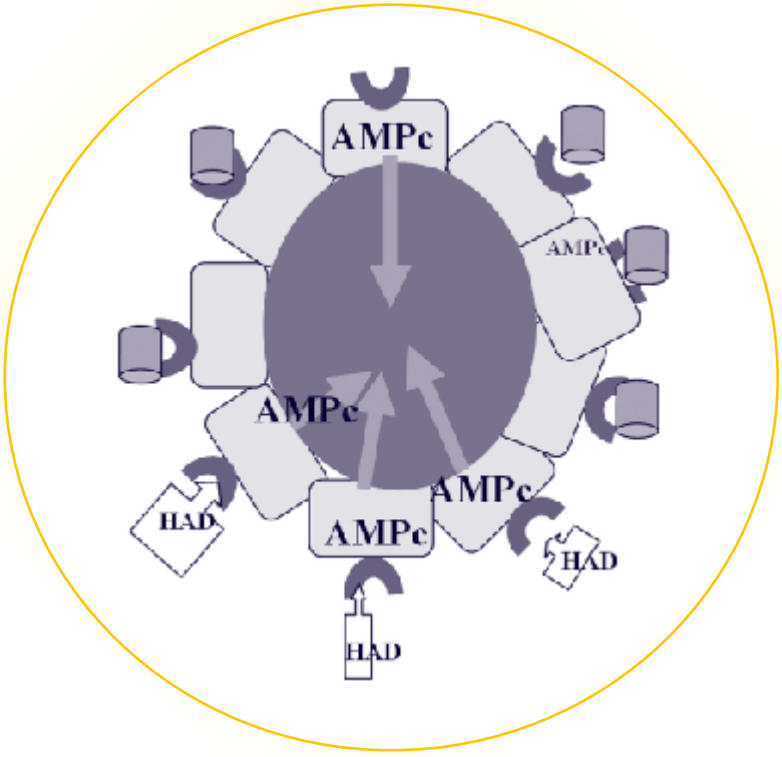


Légende

Antagoniste (médicament)

4/ Rein PKRAD

Les cellules qui bordent la paroi des kystes sont riches en AMPc, ce qui favorise la sécrétion du liquide dans les kystes et la multiplication de ces cellules le kyste grossit. L'antagoniste, qui diminue la richesse en AMPc, empêche la croissance des kystes chez des souris ou des rats ayant une polykystose.

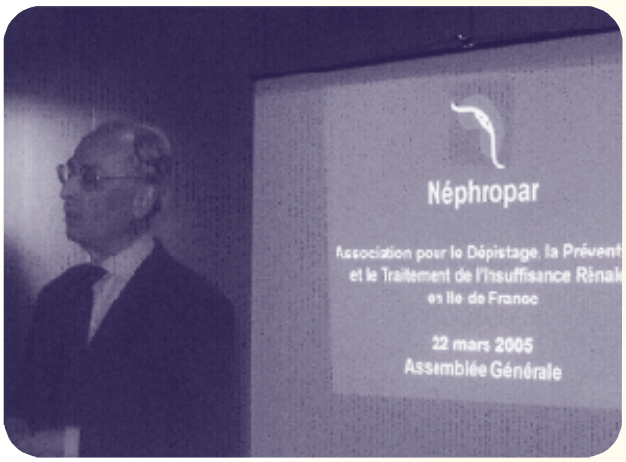


Légende

Cellule bordante du kyste

Antagoniste (médicament)

NÉPHROPAR
INFORMATION ET PRÉVENTION



Le Pr Jean-Pierre GRÜNFELD

A l'occasion de l'Assemblée Générale de l'Association NEPHROPAR. qui se déroulait le mardi 22 mars 2005 à la Mairie du 15ème arrondissement de Paris, nous avons choisi de vous présenter cette association présidée par le Pr Jean-Pierre Grünfeld et dont les Drs Anne Myonot et Nasser Bassilios sont les coordinateurs.

Nephropar regroupe maintenant outre des néphrologues et leurs patients, des médecins généralistes, des laboratoires, des biologistes, des infirmiers et infirmières notamment au sein de l'AFIDTN, des assistantes sociales et des diététiciennes.

Nephropar milite pour l'information et la prévention de l'insuffisance rénale.

En France l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) touche environ **2 millions de personnes**. L'incidence et la prévalence de l'IRC terminale sont en augmentation et se renforcent encore avec l'âge. L'Insuffisance Rénale Chronique menace principalement les patients hypertendus et les patients diabétiques.

Actuellement, de 20 à 35 % des insuffisances rénales ne sont diagnostiquées qu'au stade terminal en France, au moment où la dialyse s'impose en urgence. Ces patients tardivement diagnostiqués arrivent souvent à ce stade dans un mauvais état physiologique qui n'est pas sans impact sur le vécu du malade et la qualité de la prise en charge ultérieure.

La progression de l'Insuffisance Rénale Chronique conduit aux traitements de suppléance, dialyse et/ou transplantation : près de **45.000 personnes sont ainsi traitées en France** et la prévalence des malades dialysés augmente de 4 % environ chaque année.

Il existe aujourd'hui des outils simples pour dépister l'insuffisance rénale à un stade plus précoce, qui permettent d'identifier la cause et dans le cas échéant d'en ralentir l'évolution.

Le Dr Nader BASSILIOS

LES OBJECTIFS

- Dépister, ralentir l'évolution de la pathologie et prendre en charge précocement les patients avec insuffisance rénale débutante.
- Améliorer le suivi et le traitement des patients insuffisants rénaux chroniques, ainsi que les patients souffrants des maladies rénales héréditaires.
- Améliorer la prise en charge des patients à risque néphrologique.
- Permettre une meilleure orientation du patient pour le choix de sa méthode de suppléance.
- Promouvoir dans le cadre de la dialyse les soins de proximité de qualité (si l'état de santé du patient le permet).

- Assurer la coordination et la continuité des soins entre les acteurs et les différentes structures du réseau.
- Contribuer au développement de la transplantation rénale par l'augmentation du nombre de patients inscrits sur les listes de transplantation et par l'augmentation du nombre de greffes familiales.

LA DEMARCHE

NEPHROPAR propose une action d'information et de prévention dans trois directions en Ile de France

a/ Auprès des laboratoires d'analyses biologiques et médicales Démarche pour les LABM :

Calcul systématique de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault* à chaque demande de créatinémie: le seuil d'alerte est 60 ml/min.

Transmission du calcul au médecin prescripteur et, de façon anonyme, à l'Association.

b/ Auprès des patients.. et Démarche pour les LABM :

- Identifier avec le médecin traitant la cause de l'insuffisance rénale.
- Aider à l'orientation du patient, qui reste suivi par son médecin traitant habituel.
- Organiser en coordination étroite avec le médecin traitant, un plan de suivi qui fasse intervenir à la fois le généraliste et le spécialiste de façon à :
- Ralentir la progression de l'IRC.
- Limiter ses complications notamment cardiovasculaires et osseuses.
- Retarder (voire éviter) l'arrivée au stade de la dialyse.
- Coordonner la prise en charge thérapeutique très complètes.

c/ Auprès des Médecins

- Avis spécialisé téléphonique ou par Fax à votre demande.
- Fiches d'information validées par un Comité Scientifique.
- Référentiels ANAES, informations pratiques diverses.
- Annuaire de professionnels habitués au travail avec des patients Insuffisants Rénaux.
- Conseils diététiques, assistantes sociales, psychologues, ...
- Site Internet reprenant les informations précitées
- Réunions périodiques des acteurs qui le souhaitent
- Possibilité d'échange sur des cas cliniques.

Le Dr Anne MOYNOT

RALENTIR LA PROGRESSION DE L'IRC

L'agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes) a publié en septembre 2004 un rapport sur les moyens thérapeutiques pour ralentir l'insuffisance rénale chronique.

Voici les 10 points clés de ces recommandations :

1/ L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie progressive et longtemps silencieuse qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse. Ou une transplantation rénale.

2/ Les principaux facteurs de progression de l'IRC modifiables sont la protéinurie et l'hypertension artérielle. La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'IRC.

3/ La cible à atteindre pour ces deux principaux facteurs de progression est :

Pression artérielle < 130:/80 mmHg, et plus basse si possible.
Protéinurie < 0,5 g/j

4/ Les antagonistes du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC) et les antagonistes des récepteurs de l' angiotensine II (ARA2) sont les médicaments recommandés pour ralentir la progression de l'IRC .

5/ Les ARA2 sont recommandés chez les diabétiques de type 2 et les IEC dans les autres cas. Il est recommandé d'associer une restriction sodée à 6g de NaCl/j à ces traitements.

6/ En cas de cible(s) non atteinte(s) :

Si la cible de la pression artérielle n'est pas atteinte : associer un diurétique thiazidique ou de l'anse ;

Si la cible de la protéinurie n'est pas atteinte : l'association IEC+ARA2 est recommandée ;

Si les cibles de la pression artérielle et de la protéinurie ne sont pas atteintes : ajouter aux schémas précédents une autre classe d'antihypertenseurs.

7/ Un apport protidique de 0,8g/Kg/j et un encadrement diététique spécialisé sont recommandés.

8/ La périodicité de la surveillance clinique et biologique doit être adaptée en fonction du niveau de la progression de l'IRC (par exemple : en mois, le DFG divisé par 10 ; un patient ayant un DFG à 40ml :min sera surveillé tous les 4 mois).

9/ Moduler avec précision en fonction du niveau de la fonction rénale la posologie des médicaments, particulièrement ceux néphrotoxiques(aminosides, AINS, produits de contraste iodés).

10/ Une collaboration multidisciplinaire est recommandée tout particulièrement chez les patients diabétiques.

* Calcul systématique de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault*

Clairance (ml/min) :

$$\frac{(140\text{-âge}) \times \text{poids (kg)} \times A}{\text{Créatininémie (µmol/l)}}$$

Clairance (ml/min) :

$$\frac{(140\text{-âge}) \times \text{poids (kg)} \times F}{7{,}2 \times \text{Créatininémie (mg/l)}}$$

L'âge est exprimé en années. A=1,25 chez l'homme et 1 chez la femme, pour tenir compte des différences constitutionnelles de masse musculaire.
F= 1 chez l'homme et 0, 85 chez la femme.

CONTACTS :
Tél. : 01 44 49 54 57 ou 01 44 49 54 52
Adresse Electronique : contact@nephropar.org

Le site : http://www.nephropar.org

Le cocktail de fin de réunion

HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES - PARIS

JOURNÉE SUR LA CYSTINOSE – MARS 2004

Il y a un an avait lieu à l'Hôpital Necker Enfants Malades, à l'initiative de l'AIRG et sous l'égide du Pr Patrick Niaudet, Chef du service de Nephrologie pédiatrique, une journée d'information sur la Cystinose qui a réuni les familles et un certain nombre de patients.

Cette journée avait pour but de faire le point sur la maladie, de permettre la rencontre et l'échange, de répondre aux interrogations des familles et de tenter ainsi de rompre l'isolement de nombre d'entre elles.

L'AIRG tient à remercier une fois encore tous les représentants du monde médical présents ainsi que les Laboratoires Orphan Europe pour leur soutien dans l'organisation de cette manifestation, et à rendre hommage à l'ensemble des médecins néphrologues et pédiatres en citant notamment le Pr Chantal Loirat, le Pr Morin de Montpellier, le Pr Cochat de Lyon, le Dr Bouissou de Toulouse et leurs équipes qui font, au quotidien, un travail remarquable dépassant le simple domaine médical, ainsi que le Pr Michel Broyer dont la carrière a été marquée par un dévouement sans faille aux enfants.

Il est important de rappeler que la France dispose de la meilleure équipe de recherche, mondialement reconnue, l'équipe du Pr Corinne Antignac, qui avance avec obstination dans la connaissance des mécanismes de la cystinose.

Au cours de cette réunion, différents aspects de la maladie ont été abordés dont ci-dessous la synthèse.

LA CYSTINOSE : SIGNES, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Les signes cliniques

Les premiers signes de la maladie apparaissent 3 à 6 mois après la naissance. Ce petit enfant présente une anorexie, des vomissements, et rapidement un ralentissement de la prise de poids et de taille. Il a souvent une soif excessive. Les examens vont révéler la perte de protéines et de glucose dans les urines, ce qui oriente vers le diagnostic. Un peu plus tard, apparaissent des signes de rachitisme.

Ces enfants ont un teint pâle, souvent des cheveux blonds, présentent un retard de croissance, des signes de rachitisme et craignent la lumière (photophobie).

Les examens pratiqués révèlent le dysfonctionnement des tubules rénaux (ou tubulopathie) caractérisé par :

- La perte très importante de sodium et de potassium, d'acide urique, de bicarbonate, de phosphore dans les urines.
- Le passage anormal de sucre, d'acides aminés, de calcium dans les urines.
- Un trouble de concentration.

La maladie est due à l'accumulation de cystine dans toutes les cellules de l'organisme.

En l'absence de traitement :
Cette accumulation de cystine est responsable des diverses atteintes :

- Le rein. La maladie évolue vers l'insuffisance rénale vers 6 à 12 ans.
- L'œil. L'accumulation de cristaux de cystine dans la cornée est responsable de la gêne à la lumière.
L'atteinte de la rétine peut être responsable d'une altération de la vision.
- La thyroïde (insuffisance thyroïdienne), tardivement
- Le pancréas (diabète), tardivement
- Les muscles et le système nerveux central (en particulier difficultés à avaler), tardivement.

Le diagnostic de cystinose

Il est affirmé par le dosage biochimique de la cystine. La cystine est dosée dans les globules blancs ou leucocytes (que l'on prélève par une simple prise de sang).

Normalement, le taux de cystine intra-leucocytaire est très faible.
Chez les sujets atteints de cystinose, le taux est très élevé.
Chez les parents d'un enfant atteint, le taux est intermédiaire.

Un taux élevé permet de porter le diagnostic de cystinose chez un enfant, de commencer rapidement le traitement et de suivre l'évolution.

Un diagnostic anténatal est possible par un prélèvement pendant la grossesse.

Le traitement

Il doit être à la fois symptomatique et spécifique. La surveillance de l'enfant doit être rigoureuse et régulière.

Le traitement symptomatique :
C'est un traitement destiné à compenser les pertes urinaires. Il comporte :

- Une supplémentation d'eau, l'administration de bicarbonates, de sodium, de potassium, de phosphore.
- La prise d'un médicament, l'indométacine, qui diminue la fuite d'eau, de sels, de phosphore.

Le traitement spécifique :
La cystéamine (Cystagon®) permet de diminuer la quantité de cystine dans les cellules.
Les doses sont progressivement augmentées jusqu'à 50 milligrammes par kilogramme et par jour. Les doses sont à ajuster selon les enfants pour que le taux de cystine reste le plus bas possible en permanence. L'idéal est de 4 prises par jour toutes les 6 heures.

Les conditions d'efficacité du traitement par la cystéamine sont :

- Précocité de mise en route.
- Régularité de la prise équidistante.
- Ajustement des doses.

La cystéamine a cependant des effets indésirables qui peuvent être responsables d'une non-observance :

- Troubles digestifs.
- Convulsions (rares et en cas de surdosage accidentel).
- Allergies (éruptions cutanées).
- Haleine forte.

Cependant, même si le traitement est bien suivi, la fonction rénale peut se dégrader. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance extra rénal.

La Transplantation rénale :
La Cystinose ne récidive pas sur le greffon. Les résultats sont meilleurs chez les patients greffés atteints de Cystinose que chez les autres patients atteints d'insuffisance rénale. Les rejets sont moins fréquents.
Le traitement par cystéamine doit être poursuivi afin de limiter les dépôts de cystine sur les autres organes.

Le traitement de l'atteinte oculaire :
L'accumulation de cristaux dans la cornée est prévenue et traitée par le collyre à la cystéamine (5 à 6 fois par jour).

QUESTIONS

■ Et l'hormone de croissance ?
Réponse. *Pour corriger le retard de croissance, l'administration de l'hormone de croissance est indiquée.*
Cette hormone maintenant produite par génie génétique est bien tolérée.

■ Si le traitement par collyre est interrompu, les cristaux réapparaissent dans la cornée. Disparaissent-ils quand on reprend le traitement ?
Réponse. *Oui. Mais il est évidemment préférable de ne pas interrompre le traitement.*

■ Comment combattre les signes de rachitisme qui peuvent entraîner la déformation des os ?
Réponse. *Par l'administration de calcium, de phosphore et de vitamine D. Ces déformations peuvent se corriger*

■ Les enfants atteints peuvent-ils avoir des problèmes de concentration intellectuelle ?
Réponse. *Il n'y a pas de règle. Il en est comme chez tous les enfants : certains sont brillants, d'autres moins. Nous avons l'exemple d'un jeune homme de 23 ans atteint de cystinose qui est en 3ème année de médecine.*

■ Que penser du vaccin contre l'hépatite B ?
Réponse. *Il est à recommander à tout le monde, malade ou pas.*

■ La puberté est-elle retardée ?
Réponse. *Oui, mais avec la cystéamine, ce retard est modéré.*

■ Peut-on avoir des enfants ?
Réponse. *Oui. Nous avons l'exemple récent d'une jeune femme qui a été greffée et qui a eu un enfant.*

■ Le Cystagon® prévient-il l'insuffisance rénale ?
Réponse. *L'insuffisance rénale est considérablement retardée grâce au traitement. Mais nous savons que la réponse du traitement peut ne pas être la même pour tous les patients. Certaines mutations du gène de la cystinose paraissent plus graves que d'autres.*

■ Et l'Indocid® ?
Réponse. *L'Indocid® a un effet favorable sur les symptômes de tubulopathie proximale.*

HISTOIRE DE NOTRE FAMILLE...

Je m'appelle Nadine, j'ai 43 ans et je suis la maman de deux garçons de 16 et 4 ans et de jumelles de 10 ans atteintes de polykystose rénale dominante.
C'est l'histoire de notre famille que j'ai accepté de raconter pour Néphrogène.

Maeva a 2 ans lorsqu'elle est hospitalisée pour une pyélonéphrite (suite à plusieurs infections urinaires).
L'interne, soupçonnant un problème plus sérieux nous oriente vers le service de néphrologie de l'hôpital Robert Debré.

C'est là, que nous entendons parler pour la première fois de la polykystose rénale dominante.
Le docteur Macher nous annonce après enquête familiale que mon conjoint et les jumelles Maëva et Vickie sont touchés par cette maladie. Mon conjoint, sujet à des migraines ophtalmiques fréquentes était loin de se douter être atteint d'une telle maladie.

A partir de là, Maëva est suivie à Robert Debré tous les 3 ou 4 mois pour des examens.
Tout se dégrade rapidement en juillet 2000, lorsqu'elle est hospitalisée plusieurs jours pour une hypertension difficile à contrôler.

Entre temps, le drame a touché notre famille, puisqu'en octobre 2000, leur père, suivi de son côté à Necker en néphrologie pour son hypertension, décède d'un infarctus du myocarde, lié à sa polykystose rénale.
Je viens alors de mettre au monde notre 4me enfant et me retrouve brutalement seule avec la charge de cette grande famille.

Mais c'est avec Maëva que je souhaite continuer ce récit.
Au fil des mois, la maladie prend le dessus, les séjours à l'hôpital se succèdent imposant à Maëva un traitement de plus en plus lourd (plusieurs médicaments par jour), jusqu'en février 2004, date à laquelle elle débute la dialyse et on lui retire ses reins.

Elle ne sera dialysée que 4 mois, avant d'avoir la chance d'être greffée en juin 2004 à Robert Debré : une greffe qui change la vie et lui redonne l'espoir d'être comme les autres.

Mais tous ceux qui sont confrontés à ces maladies me comprendront : rien n'est jamais gagné.
Les complications post greffe de Maëva (alerte de rejet, autres complications) et l'évolution incertaine de la polykystose rénale pour sa sœur Vickie fait que le combat continue.

Mais quel autre choix avons-nous que d'avancer et de mener ce combat pour nos enfants ?
Continuer, en souhaitant que la recherche avance plus vite que nous et permette à mes filles d'être mères à leur tour sans se soucier de la PKD et de ses terribles conséquences.

Je profite de ce témoignage pour remercier toute l'équipe médicale, chirurgiens, infirmiers, aides-soignants, la psychologue et en particulier le docteur Macher qui nous a soutenus depuis le début !

Nadine

LES COTISATIONS

La tenue de l'Assemblée Générale est traditionnellement l'occasion de faire le point non seulement sur les réalisations et les projets de l'Association mais aussi de nous compter.
Comme vous le savez le QUORUM se calcule à partir du nombre des adhérents ayant acquitté leur cotisation au jour de la réunion.

C'est pour cette raison que seuls les adhérents à jour de leur cotisation peuvent voter lors des Assemblées Générales ordinaires et extraordinaires ou envoyer des pouvoirs recevables.
Au-delà des problèmes de gros sous non négligeables (et de plus en plus importants vu les actions entreprises), c'est aussi la crédibilité de l'Association mesurée au nombre de ses adhérents, qui est en jeu.

MERCI DE PROFITER DE L'OCCASION POUR VOUS METTRE A JOUR