NEPHROGENE

PUBLICATION DE L'ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

RENCONTRES & DÉBATS

Journée annuelle de Nancy

→ du nouveau dans la PKD

→ nos meilleurs vœux pour 2013

ACTUALITÉS | EUROPE | RENCONTRES | TÉMOIGNAGES

SOMMAIRE

ACTUALITÉS

. Transplantés rénaux : traitement efficace 05
. **Journée Annuelle de NANCY**
. Du nouveau dans la PKD 06
. Interview de Pr Chauveau 10
. L'Atelier de la PKD 12
. La dialyse intensive chez l'enfant est-elle indispensable ? 16
. Polykystose récessive 18
. Les syndromes Bartter/Gitelman 21

EUROPE

. AIRG-Suisse - Assemblée Générale 27
. AIRG-Suisse - Médicaments orphelins : défis et opportunités 28
. AIRG-Suisse - Le cycle du médicament 30
. AIRG-España - Día anual en Barcelona 32
. AIRG-Belgique - Journée Annuelle à Gosselies 33

RENCONTRES

. Londres, première réunion sur la syndrome d'Alport 37
. 7eme conférence sur la cystinose 38
. Genève, Société de Néphrologie 40
. Première conférence sur le symdrome d'Alport en Chine 42
. Réunion FEDERG à Cracovie 44
. Maladie de Berger 46
. Réception des VML 47

TÉMOIGNAGES

. Marie-Christine Helmann - 30 ans de transplantation 49
. Portrait de Marina Cavazzana-Calvo 52
. Le Rotary-Club Sud-Est de Paris se mobilise pour l'AIRG-France 54
. En souvenir de Mme Hélène Jaffrés 55
. Médicaments Tiers payant contre génériques 56
. L'association AIRG-France 57

RÉDACTION / ÉDITION : **Jacques Vignaud** - AIRG-France - BP 78 - 75261 Paris cedex 06 - lapasset66@gmail.com ■ **CRÉATION GRAPHIQUE :** **José Da Cruz** - studio traffik ■ **COMITÉ DE RÉDACTION :** **Françoise Couppey, Paul Fauconnier, Catherine Mazé, Roger Pierré, Béatrice Sartoris, Ghislaine Vignaud** ■ **N°ISSN : 1967-7855/NEPHROGENE** - AIRG-France - Association pour l'Information et la recherche sur les maladies Rénales Génétiques.

ÉDITORIAL

. DE DANIEL RENAULT, PRÉSIDENT DE L'AIRG-FRANCE

Travaillons bien notre respiration cet hiver !
C'est sur 25 bougies qu'il nous faudra souffler à la fin 2013 !
En attendant bonne année à tous !
L'année à peine s'achève et déjà 2013 remplit l'horizon : l'AIRG-France y fêtera ses 25 ans, l'âge de la maturité dit-on que nous célèbrerons avec nos sœurs AIRG Belgique, Espagne, Suisse, Maroc et Tunisie, mais aussi avec la grande dernière la fédération européenne FEDERG.

Voici donc un anniversaire bien entouré et l'AIRG-France peut être fière d'avoir su se développer au cours de son quart de siècle d'existence en interne et en externe.

Aujourd'hui on peut dire que le concept de solidarité centré sur les maladies rénales génétiques qui anime notre association, s'est bien exporté et est largement reconnu par les professionnels comme une valeur utile et efficace à la défense des patients.

Le rituel veut qu'en cette période l'on jette un petit coup d'œil en arrière, il sera bref pour ne pas nous détourner de notre ligne de mire. L'année AIRG a été riche d'évènements dont nous rendons compte dans ce numéro, avec les classiques et les exceptionnels. Certains parmi vous avez certainement encore en mémoire notre journée annuelle qui allia contenu fort et contenant doré dans les salons d'honneur de la ville de Nancy, dominant la place Stanislas.

Pour ma première année de présidence de l'AIRG-France, ce fut une année pleine voire débordante avec de très nombreux chantiers. Ce fut aussi l'occasion de visiter nos AIRG sœurs pour échanger et y témoigner notre engagement solidaire.

Et puisque nous sommes dans la période de fêtes de fin d'année, nous pouvons dire que le père Noël nous a gâtés avec deux bonnes nouvelles émanant de la recherche : une percée significative dans la possibilité de ralentir la progression de la PKD avec un médicament existant le Tolvaptan, et une percée dans l'identification des causes du rejet du greffon avec, à moyen terme, la possibilité d'y remédier.

Coup d'œil rétro mais bref car les échéances ne nous laissent aucun répit : les Etats Généraux du Rein avec notamment la charge d'organisation d'une table ronde sur « Grandir avec une maladie rénale génétique » en février et la fédération européenne sont deux grands chantiers mobilisateurs.

Je vous souhaite une bonne année d'espoirs partagés autour de ce qui nous rassemble : l'amélioration de la santé et de la qualité de vie de nos proches.

Bonne lecture

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

A C T U A L I T É S

ACTUALITÉS COMMUNIQUÉ DE PRESSE

→ DÉCOUVERTE d'un nouveau type de rejet aigu chez les transplantés rénaux : efficacité d'un traitement spécifique

Le rejet représente le principal obstacle au succès de la greffe. Il est responsable de la perte de l'organe avec des répercussions importantes sur la survie des patients. Jusqu'à présent, 2 types de rejets étaient reconnus par la classification internationale.

Un travail collaboratif d'équipes hospitalo-universitaires françaises mené par le Professeur Xavier Jouven du Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris (Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 970) vient d'identifier une nouvelle forme de rejet dont la survenue augmente de 9 fois le risque de perte du rein. À terme, un traitement spécifique permettrait de sauver ces greffons. Ces résultats publiés dans la revue The Lancet datée du vendredi 23 novembre.

2012 vont conduire à une modification des critères internationaux de rejet.

En 2012 la transplantation rénale représente le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. Actuellement en France, 30 000 patients sont transplantés d'un rein et 12 000 attendent un greffon. La prévention et la meilleure compréhension du rejet constituent donc un enjeu majeur pour ces patients avec des conséquences importantes en termes de santé publique.

L'équipe coordonnée par le Pr Xavier Jouven a développé depuis 4 ans une approche innovante en transplantation intégrant des outils mathématiques, immunologiques et histologiques et des compétences en néphrologie, cardiologie et épidémiologie sur de larges cohortes de patients. Jusqu'à présent, le diagnostic de rejet opposait le rejet cellulaire (médié par les lymphocytes T) au rejet humoral (médié par les anticorps). Les chercheurs français ont analysé une population de 2079 patients transplantés rénaux dont 302 ont présenté un rejet aigu, suivis pendant 6 ans dans 3 centres parisiens (Hôpital Necker et Saint Louis de l'AP-HP et l'Hôpital Foch) en collaboration avec le Laboratoire régional d'histocompatibilité Jean Dausset.

Les 2 auteurs principaux de cette étude, Carmen Lefaucheur et Alexandre Loupy mettent en lumière un profil nouveau de rejet de greffe. Ce rejet, appelé rejet vasculaire est caractérisé par l'inflammation des artères du greffon en réponse à la présence d'anticorps dirigés contre le donneur.

Ces nouvelles observations font dire aux chercheurs que, dans l'état actuel de la classification internationale, 45% des patients présentant un rejet vasculaire sont classés de façon erronée. Ceci a pour conséquence un impact délétère sur leur prise en charge thérapeutique et un sur-risque majeur de perte du greffon.

Les auteurs démontrent que l'utilisation d'une thérapie ciblant les anticorps améliore significativement le pronostic de la greffe chez ces patients. La portée de ces résultats dépasse le domaine de la transplantation rénale et concerne également les greffes cardiaque, pulmonaire, pancréatique et d'organes composites. Pour Carmen Lefaucheur et Alexandre Loupy, « ces données ouvrent un très large champ d'investigation dans le domaine de la transplantation d'organe et de la pathologie cardiovasculaire ». Cette étude est accompagnée d'un Éditorial par un spécialiste international de la discipline, qui souligne le caractère novateur de l'approche scientifique ainsi que les répercussions attendues dans le domaine de la transplantation. Ce travail inaugure par ailleurs une nouvelle direction de recherche prometteuse développée par une équipe multidisciplinaire au sein du centre de recherche cardiovasculaire de Paris de rayonnement international. ■

Pour en savoir plus

SOURCE : Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study : C Lefaucheur, A Loupy, D Vernerey, JP Duong-Van-Huyen, C Suberbielle, D Anglicheau, J Vérine, T Beuscart, D Nochy, P Bruneval, D Charron, M Delahousse, JP Empana, GS Hill, D Glotz, C Legendre, X Jouven Lancet 2012, Published on line November 25, 2012.

CONTACT CHERCHEURS :

→ **Dr Alexandre Loupy**
Tél. : 06.12.49.10.82 - Mel : alexandre.loupy@inserm.fr

→ **Dr Carmen Lefaucheur**
Tél. : 06.76.60.49.46 - Mel : carmen.lefaucheur@inserm.fr

→ **Pr Xavier Jouven**
Tél. : 06.60.37.82.84 - Mel : xavier.jouven@inserm.fr

JOURNEE ANNUELLE AIRG-France à Nancy

. LE 20 OCTOBRE 2012 PAR CATHERINE MAZÉ

Cette année, l'AIRG-France a eu le plaisir d'être accueillie par le Professeur Frimat, du CHU de Nancy, dans les magnifiques salons de l'Hôtel de Ville. Nous profitons de ces quelques lignes pour remercier Monsieur André Rossinot, Maire de Nancy et toute l'équipe municipale pour nous avoir permis cette journée.
Un soleil radieux baignait ce patrimoine de l'UNESCO qu'est la place Stanislas, lorsque les premiers participants sont arrivés, et nous a accompagné tout au long de cette journée.

Le Professeur Jean-Pierre Grünfeld, fondateur de l'AIRG, le Professeur Dominique Chauveau, Président du Conseil Scientifique et Daniel Renault, Président de l'AIRG-France entouraient le Professeur Frimat.

Des problèmes de santé ont empêché Ghislaine et Jacques Vignaud d'être parmi nous, ce qui a créé un grand vide. Mais tout nous fait dire qu'ils seront présents en 2013.

Comme à chaque journée annuelle, les interventions des différents spécialistes présents ont permis aux participants de mieux comprendre certaines pathologies et de mesurer les progrès et les espoirs que permet la recherche.

Le Professeur Chauveau nous a parlé des espoirs générés par le Tolvaptan du Laboratoire Otsuka dans le recul de l'insuffisance rénale terminale pour la PKD, sans être autorisé à nous en dire plus ce jour là ...

Puis ce fut le Docteur Christine Piètrement, néphro-pédiatre au CHU de Reims, qui nous a fait un exposé très clair sur la PKR, son mode de transmission et les avancées de la recherche génétique dans cette pathologie.
Les autres maladies rénales génétiques de l'enfant furent abordées par le Docteur Marie-Jeanne Krier-Coudert.

Le Docteur Banoulid, du service du Professeur Didier Ducloux du CHU de Besançon, a abordé la transplantation chez les patients atteints par une maladie rénale génétique.

L'après-midi a débuté, sous la présidence du Professeur Yves Pirson de Bruxelles, par l'intervention très tonique d'un intervenant complètement imprégné de son sujet, à savoir la Professeur Fischbach, néphro-pédiatre au CHU de Strasbourg. Il nous a expliqué tous les avantages de la dialyse intensive chez l'enfant et son combat pour faire progresser cette technique.

Puis ce fut le Professeur Michèle Kessler, néphrologue au CHU de Nancy, qui a fait le point sur l'éducation thérapeutique des patients.

Monsieur Schiltz a apporté des réponses et des précisions sur les problèmes d'assurances quand on souffre d'une pathologie chronique.

C'est avec beaucoup de plaisir que nos amis des AIRG européennes sont montés à la tribune pour nous rappeler leurs actions dans leurs pays respectifs.

C'est ainsi que Carmen Caballero de l'AIRG-Espagne, Alexandre Meier de l'AIRG-Suisse et Bruno Woitrin de l'AIRG-Belgique nous ont démontré une fois de plus la vitalité de leurs AIRG.

Professeur Frimat

Professeur Grünfeld

Jean-Pierre Schiltz

Docteur Pietrement

Professeur Kessler

Chœur d'Hommes de Nancy

Les deux lauréates des appels à projets 2012 se sont vues remettre leur prix.

→ **Le Docteur Laurence Michel-Calemard** du Laboratoire d'Endocrinologie et Maladies Rares des Hospices Civils de Lyon a reçu 15 000,00 € sur 3 ans (soit 45 000,00 € au total) pour financer son projet : « Nouvelles approches de diagnostic moléculaire dans la polykystose hépatorénale autosomique récessive (PKR) basées sur la technologie next-generation sequencing (NGS)

→ **Le Docteur Brigitte Lelongt** de l'Unité INSERM UMR S702 (Directeur Professeur Pierre Ronco) a reçu 30 000,00 € pour le financement de son projet : Identification d'une mutation protégeant de la PKD.

Ce financement est dû à la participation de l'Association DEMAIN (Groupama) qui nous aide à soutenir la recherche sur la PKD depuis plusieurs années.

Au cours de cette journée, Daniel Renault, Président de l'AIRG-France, a fait le point sur la FEDERG (Fédération Européenne des Associations de Patients atteints de Maladies Rénales Génétiques) créée à l'initiative de l'AIRG-France. Puis il a rappelé à tous l'importance des bénévoles dans la vie de l'Association et a lancé un appel pour la création d'une équipe dans la région Est.

Rencontre autour d'une pause

Mais ce sont les ateliers en petit comité, sur différents thèmes, qui ont permis aux patients d'échanger, de poser leurs questions et avoir des réponses les plus précises possibles de la part des professionnels présents à cette journée.
Au cours des pauses et du buffet, tous les participants se sont, retrouvés pour certains, ont fait connaissance pour d'autres, ont pu partager sur leurs pathologies, les problèmes que chacun rencontre au quotidien ou se donner leurs coordonnées afin de garder le contact.

Un grand moment d'émotion pour la clôture de cette journée, avec le « Chœur d'Hommes de Nancy » dont les voix pénétrantes des ténors, barytons et basses qui forment cet ensemble de chant choral nous ont interprété plusieurs mélodies. Bravo à eux et encore un grand merci pour être revenus à plusieurs reprises afin de répondre aux rappels des spectateurs.
L' article qui fait suite vous détaillera l'intervention des Professeurs D. Chauveau et Y. Pierson et du Docteur Anh HO sur le Tolvaptan et celle du Professeur M. Fischbach sur l'intérêt de la dialyse intensive pour les enfants. Par ailleurs, nous avons pensé que vous seriez intéressés par la totalité des échanges qui ont eu lieu durant l'atelier sur la PKD animé par le Pr D. Chauveau.
Les comptes-rendus des autres interventions vous seront communiqués dans les prochains Néphrogènes. ■

Le 23 novembre 2013, l'AIRG-France fêtera ses 25 ans et ce sera l'occasion de nous retrouver pour fêter cet évènement à Paris.

DU NEUF ET DU BON DANS LA POLYKYSTOSE DOMINANTE : le tolvaptan ralentit la progression de la maladie

. DE PROFESSEUR PIRSON, PROFESSEUR CHAUVEAU ET DOCTEUR ANH.HO

Comme le savent la plupart de nos lecteurs, l'anomalie principale caractérisant la polykystose rénale autosomique dominante est la formation progressive d'une multitude de kystes au sein du tissu rénal. Ces kystes entraînent une augmentation progressive de la taille des reins, s'accompagnant, après quelques dizaines d'années, d'un déclin de la fonction rénale nécessitant, le plus souvent vers l'âge de 55 ans, un traitement de remplacement, dialyse ou transplantation. On ne disposait jusqu'ici d'aucun traitement spécifique s'opposant à l'expansion continue de ces kystes rénaux.

L'identification, dans les années 90, des 2 gènes responsables de la maladie, PKD1 et PKD2, a permis de comprendre le rôle des protéines produites par ces 2 gènes, la polycystine-1 et la polycystine-2 et, partant, comment leur déficience résultant d'une mutation familiale aboutissait à la formation des kystes. Ayant repéré les signaux adressés par les polycystines défaillantes aux cellules tapissant la paroi d'un kyste et permettant à celui-ci de proliférer et de secréter du liquide – les 2 conditions nécessaires à l'expansion d'un kyste – des équipes de chercheurs ont conçu des médicaments susceptibles de bloquer, ou tout au moins de freiner cette prolifération et/ou cette sécrétion anormales.

Une découverte importante a été la mise en évidence d'un médiateur intracellulaire (l'AMP cyclique) dont la concentration dans la cellule rénale est cruciale pour lancer un signal de prolifération/sécrétion. Or, on savait que l'AMP cyclique est également le médiateur physiologique d'une hormone dont se sert notre rein pour retenir l'eau, l'hormone anti-diurétique (aussi appelée vasopressine).

On peut diminuer le taux d'AMP cyclique en bloquant l'action de la vasopressine, ce qui est obtenu par une antihormone comme le tolvaptan, qui s'oppose à la fixation de la vasopressine sur ces récepteurs dans les cellules rénales : on dit que le tolvaptan est un antagoniste spécifique de la vasopressine. On devine immédiatement qu'un effet de ce médicament sera de donner lieu à une polyurie (augmentation du volume de l'urine) ... mais va-t-il pour autant s'opposer à l'expansion des kystes chez des patients souffrant de PKD ?

Professeur Chauveau à la Journée Annuelle à Nancy

C'est ce que des équipes de chercheurs ont clairement montré dans plusieurs modèles différents de polykystose chez le rat et la souris. Les résultats de ces essais étaient suffisamment convaincants que pour mettre sur pied un essai clinique chez l'homme.

C'est le résultat de cet essai clinique dénommé TEMPO (Tolvaptan Efficacy and safety in Management of autosomal dominant Polycystic kidney disease and its Outcomes) qui vient d'être présenté le 3 novembre dernier à la réunion annuelle de la Société Américaine de Néphrologie, et publié simultanément en ligne dans le prestigieux New England Journal of Medicine.

L'essai, comparant dans deux groupes de patients recevant le tolvaptan et un placébo, a nécessité la participation de 1445 patients dans 129 centres dans le monde, et ce, durant plus de 3 ans. Les critères d'inclusion étaient : un âge de 18 à 50 ans ; un volume

rénal total (mesuré par IRM) supérieur à 750 ml ; une fonction rénale normale ou peu altérée (débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 ml/min.). Le tolvaptan était administré en 2 prises quotidiennes de 45 + 15 mg, qu'on essayait de porter jusqu'à un maximum de 90 + 30 mg. La dose moyenne finale tolérée (la polyurie étant naturellement le facteur limitant) fut de 95 mg/jour.

Le résultat principal est que, au bout de 3 ans, le volume rénal total n'a augmenté que de 2.8% par an dans le groupe tolvaptan contre 5.5% par an dans le groupe placébo, correspondant donc à une réduction de près de 50% du taux de progression du volume kystique. C'est au cours de la première année que l'effet est le plus marqué. Cet effet sur le volume va de pair avec un effet sur le déclin de la fonction rénale, la perte annuelle du débit de filtration glomérulaire étant de 2.6 ml/min. dans le groupe tolvaptan contre 3.8 dans le groupe placébo, soit un gain annuel d'environ 30%. Il y a en outre moins d'épisodes de douleur rénale dans le groupe tolvaptan.
Le principal effet indésirable du tolvaptan est, comme on s'y attend, l'émission d'un volume urinaire considérablement majoré (avec comme conséquence, le besoin de se lever la nuit pour uriner et une soif importante), conduisant 8% des patients recevant le tolvaptan à interrompre leur participation à l'essai. Un autre point d'attention est l'apparition, chez 1% des patients, de signes biologiques de souffrance du foie (hépatite).

Au total, ces résultats sont incontestablement encourageants puisque la progression de la maladie est ralentie. Cependant, il ne s'agit pas d'une guérison de la maladie : sa progression est freinée, pas totalement bloquée.
Néanmoins, si les résultats se confirment et se maintiennent sur une période prolongée (5 ans, 10 ans, voire davantage) on peut espérer reculer de plusieurs années l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale.

Les résultats publiés ne répondent pas à plusieurs questions, notamment :

1 → **le traitement est-il efficace** chez les patients ayant une insuffisance rénale plus avancée, avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min ?

2 → **peut on séparer** une population de « répondeurs », sensibles au médicament, et de « non-répondeurs » ?

3 → **en particulier**, peut-on savoir si la réponse à un an de traitement permet de prédire celle que l'on observe à 3 ans ?

Réalisons bien, par ailleurs, que le tolvaptan n'est pas encore disponible pour traiter la polykystose. L'autorisation de commercialisation (mise sur le marché) n'est pas encore pour demain : il faudra que les indications prioritaires soient bien précisées avec, à l'issue de discussions auxquelles sont associés le laboratoire pharmaceutique produisant le tolvaptan (Otsuka) et les autorités de santé (en Europe, l'EMEA et les Agences de sécurité sanitaire de chaque pays, qui sollicitent des experts de la maladie pour analyser les résultats et apprécier la sécurité d'emploi du médicament).
Un autre élément dont il n'est pas fait mention dans l'article mais qui sera une pièce maîtresse de la négociation concerne le prix du tolvaptan.
Il est actuellement assez exorbitant, à savoir environ 200 € le comprimé de 30 mg, amenant à un coût annuel de traitement supérieur à 200 000 € par patient... ■

Pour résumer

le message principal est qu'un traitement a enfin été identifié dans la polykystose dominante, cette maladie qui touche, dans nos pays, environ 1 personne/1000. Cette avancée n'aurait pas été possible sans l'effort conjugué de plusieurs équipes de chercheurs à travers le monde, d'un laboratoire pharmaceutique capable d'investir dans une recherche coûteuse, de médecins pilotant un protocole d'une rigueur impitoyable (nous sommes bien placés pour le savoir...) et aussi, c'est important de le souligner de patients offrant généreusement leur collaboration dans un essai comparant molécule active et placébo, dont ils ont accepté toutes les contraintes, y compris celle de ne rien connaître ni des résultats intermédiaires globaux ni de leur réponse individuelle au cours des 3 ans de l'essai. Au prix de ces efforts persévérants, nous sommes entrés dans une ère nouvelle du traitement de la polykystose dominante.

→ INTERVIEW : Professeur Dominique Chauveau sur le TOLVALPAN

. PAR DANIEL RENAULT

En 2005 vous interveniez dans notre revue Néphrogène pour présenter cet essai sur l'utilisation du Tolvaptan chez les patients polykystiques, 7 ans après peut-on parler aujourd'hui de résultats spectaculaires et si oui de quel ordre précisément ?

Dominique Chauveau : *Incontestablement il y a un effet positif de la prise régulière du Tolvaptan sur l'évolution de l'atteinte rénale chez les patients PKD qui ont été inclus dans l'essai (plus de 1400) et qui ont été traités par Tolvaptan, par comparaison avec ce qui a été observé chez les patients recevant du placebo. Le critère principal de l'étude était une variation du volume des reins car l'augmentation du volume rénal est un facteur prédisant l'évolution vers l'insuffisance rénale. De ce point de vue, l'effet du Tolvaptan est net puisque sur la période de l'essai de 3 ans, l'augmentation annuelle du volume rénal est de 5,5 % dans le groupe placebo et 2,8 % dans le groupe Tolvaptan. Plus intéressant encore, c'est la progression de l'insuffisance rénale qui a été modifiée : chez les patients traités par le Tolvaptan, il y a une diminution de la vitesse de progression, d'environ 30%, et cela laisse espérer qu'à terme, si l'effet du médicament se prolonge, la prise régulière de Tolvaptan puisse être associée à une insuffisance rénale terminale plus tardive. Il faut néanmoins concéder que le médicament n'obtient pas une guérison définitive : le produit infléchit la vitesse de progression de la polykystose.*

Si le Tolvaptan ralentit la progression de la polykystose est-il alors permis d'envisager de vivre une vie entière sans atteindre l'insuffisance rénale terminale ?

DC : *C'est une question à laquelle il est encore trop tôt pour répondre. Avant de penser à l'IRT il faut remettre en perspective les circonstances et les patients auxquels cet essai a été proposé. Il s'agit de patients de moins de 50 ans (18 à 50 ans), ayant des reins de grosse taille (un volume initial de plus de 750 ml) et une fonction rénale pas ou peu altérée puisqu'il fallait avoir une clairance de la créatinine supérieure à 60ml/mn. Les conclusions de cet essai sont bien entendu valides pour cette frange de population particulière de PKD ayant des reins déjà volumineux, mais une fonction rénale peu altérée. Le médicament peut-il être efficace à un stade de la maladie plus avancé ? Aujourd'hui c'est incertain. Est-ce que les patients avec des reins de taille peu augmentée (inférieure à 750 ml) tireraient profit du médicament ? C'est également incertain !*

Professeurs Frimat et Chauveau face aux questions

Pourquoi avoir restreint les conditions d'inclusions des patients et ne pas avoir testé également des patients proches de l'insuffisance rénale terminale ?

DC : *En réalité il s'agissait de se placer dans les conditions a priori les plus favorables pour dépister un effet positif du médicament. C'est la raison pour laquelle le champ d'inclusion de la population polykystique a été volontairement restreint (moins de 50 ans avec rein volumineux et peu altéré). Il faut cependant relever que c'est dans le groupe de patients présentant les reins les plus volumineux et une fonction rénale déjà un peu altérée que l'effet positif du médicament est le plus prononcé. Ceci laisse espérer que, chez les patients ayant déjà une insuffisance rénale plus avancée, le bénéfice de ce médicament pourrait être éventuellement encore plus marqué sur l'évolution de la maladie.*

Y-a-t-il des effets secondaires ? et quelles sont les contre-indications au traitement ?

DC : *Deux grands types d'effets indésirables ont été constatés. D'abord un effet directement lié au mécanisme d'action du médicament qui entraine une diurèse très élevée et donc une soif aigue : c'était un effet attendu du médicament. Il faut souligner que les patients inclus dans un essai sont particulièrement motivés, et seul 8% environ des patients ont cessé l'essai parce qu'ils ne toléraient pas ou mal la soif et la diurèse abondante. Ensuite un effet indirect et non attendu sur la fonction hépatique avec l'apparition d'anomalies des tests du foie qui ont nécessité l'arrêt de l'essai dans un petit nombre de cas.*

Alors à quand le Tolvaptan chez le pharmacien ?

DC : *Hors de France, le médicament est déjà commercialisé pour deux autres maladies, mais il faut encore patienter concernant l'utilisation du Tolvaptan dans la polykystose. A ce stade les perspectives d'application dans la maladie vont être évaluées par les instances de santé qui sont ou seront saisies par le Laboratoire OTSUKA qui fabrique le médicament. Il s'agit de la FDA aux USA, de l'EMEA en Europe, de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en France, ou de l'agence de Santé au Japon. Il s'agit comme toujours de mettre dans la balance les avantages prouvés et les inconvénients (toxicité) de l'utilisation du médicament. Ces institutions vont donc revoir les documents utiles pour examiner, outre l'efficacité scientifique établie, la toxicité et la tolérance du médicament et décider si celle-ci est acceptable, et donc finalement recommander son utilisation régulière pour la PKD. Puis viendront les discussions concernant le coût du médicament – il est très élevé actuellement, dans les pays où le médicament est commercialisé .*

Dans l'ensemble il faut compter entre 18 et 24 mois avant que les autorisations de mise sur le marché ne nous parviennent. Aux USA il se peut que cela soit un peu plus rapide car la PKD a le statut de maladie orpheline, et à ce titre les procédures d'acceptation sont accélérées.

Les agences sanitaires ont un rôle important pour déterminer à quelle tranche de population le médicament peut être proposé. Il convient à ce sujet d'être prudent quant à une extension prématuré, car il est à craindre que les effets indésirables du médicament soient plus marqués chez les populations au stade plus avancée de la maladie.

Pour résumer, cet essai est une percée thérapeutique incontestable : pour la première fois, preuve est faite qu'on peut enrayer la maladie rénale dans la PKD. Il faut dire que cette information est une formidable source d'espoir, tout en gardant clairement en tête qu'il ne s'agit pas de guérison ni d'interruption de la progression, mais d'un ralentissement significatif.

Quelle suite va être donnée à cet essai ?

DC : *Pour l'instant il est difficile d'extrapoler sur le long terme au-delà de 3 années d'essai, aussi l'accent va être mis sur la continuation de l'essai en cours. Les patients inclus dans l'essai se sont vus offrir la possibilité de continuer le traitement (refus ou acceptation) permettant ainsi une accumulation de connaissance sur un plus grand nombre d'années.*

Sept années ce sont passées depuis les premiers stades de la mise en œuvre de l'essai, des informations solides ont été produites dans quelques années nous espérons une autre vague de résultats qui viendront il faut l'espérer conforter et amplifier peut être les résultats obtenus sur 3 ans.

En 2010 vous évoquiez lors d'un colloque sur la PKD « l' inacceptable constat » de ne pas avoir vu reculer l'âge de l'insuffisance rénale terminale au cours des 25 dernières années. Ce ne sera peut-être plus le cas aujourd'hui ou demain, c'est donc un grand jour de progrès pour la recherche et la néphrologie !

DC : *Sans nul doute c'est une avancée de la recherche pour la santé des patients atteints de cette maaldie, mais je voudrais dire combien cette avancée est à mettre aussi au compte des associations de patients qui se battent au quotidien pour faire que ces maladies rares ou orphelines, ou négligées, ne soient pas oubliées des décideurs publiques et privés. La PKD Foundation aux USA y a largement contribuée au plan international. L'AIRG-France a pris sa part également, au plan national en organisant régulièrement des réunions sur la maladie et en finançant chaque année des projets de recherches qui maintiennent la mobilisation du corps médical et des autres partenaires de la recherche scientifique.*

L'avancée d'aujourd'hui est incontestablement une source de motivation pour les associations de patients et je suis particulièrement heureux de partager ce progrès avec l'AIRG-France et les AIRG voisines qui se battent depuis longtemps pour tous les patients atteints de maladies rénales génétiques. ■

→ NANCY : l'Atelier PKD

. NOTES PRISES PAR JEAN-PIERRE SCHILTZ AU COURS DE L'ATELIER PKD ANIMÉ PAR LE PROFESSEUR DOMINIQUE CHAUVEAU

Combien de personnes ont participé aux essais dans la polykystose rénale dominante ?
Pour faire la preuve de l'efficacité d'un médicament dans une maladie relativement fréquente et lentement évolutive comme la PKD, un essai doit inclure plusieurs centaines de patients. L'essai testant l'effet de l'everolimus a inclu 433 patients, l'essai testant l'effet du Tolvaptan, 1445 patients. Le but est également de déceler les effets indésirables des produits testés.

Est-ce que le tolvaptan bloque la maladie rénale ou la ralentit seulement ?
Le tolvaptan ne guérit pas la maladie, mais il ralentit incontestablement la progression, et permettrait peut-être de différer de plusieurs années l'âge de l'insuffisance rénale terminale, si le bénéfice observé pendant les 3 premières années se prolonge durablement.

Corrélation entre dose de tolvaptan, durée du traitement et résultat sur le volume des reins ?
La première question est la corrélation entre la dose utilisée et le bénéfice obtenu (en tenant compte des inconvénients) : on ne sait pas si la dose utilisée a de l'importance ou pas. Le débit d'urine observé sous tolvaptan dépend de la dose utilisée, ainsi que de la quantité de protéines et de sel absorbés dans l'alimentation. Les néphrologues devront travailler à l'incitation à un régime peu salé et limité en protéines afin de limiter le débit d'urine des patients traités par tolvaptan. La prise régulière du traitement devra également être soigneusement encouragée.

Efficacité des médicaments (tolvaptan, lanréotide) contre la progression dans la polykystose hépato-rénale : pourquoi faut-il éventuellement deux médicaments différents.
Le tolvaptan est actif sur des récepteurs spécifiques, exclusivement présents dans le rein où il bloque l'effet de l'hormone antidiurétique. L'intérêt est qu'il ne s'exprime que dans le rein d'où un petit nombre d'effets secondaires, mais on n'attend donc aucun impact sur les kystes du foie.
*L'essai tolvaptan a concerné des patients à un stade **relativement précoce de leur maladie rénale**, et n'ayant pas ou peu d'insuffisance rénale. Nous ignorons quelle demande précise va être formulée par le laboratoire pour une mise à disposition (AMM, autorisation de mise sur le marché) : habituellement une autorisation n'est donnée par les Autorités de santé que pour des situations équivalentes. Le laboratoire Otsuka, qui fabrique le tolvaptan, peut essayer d'obtenir une extension de l'AMM, mais la discussion sera âpre avec les pouvoirs publics qui portent la responsabilité des décisisons, et des conséquences dans l'hypothèse où des effets indésirables seraient éventuellement plus fréquents ou plus graves dans l'insuffisance rénale avancée.*
Des essais sont en cours pour voir si le lanréotide ou les produits apparentés (octréotide) sont efficaces pour la polykystose rénale. Dans le foie, le lanréotide ou l'octréotide ont fait la preuve d'une certaine efficacité dans les polykystoses hépatiques massives. L'un et l'autre appartiennent à une famille de médicaments qui est utilisée par les médecins pour traiter des tumeurs

Jean-Pierre Schiltz

L'Atelier Alport Berger Fabry

Place Stanislas à Nancy

bénignes dans l'hypophyse, ou des tumeurs malignes du pancréas, les unes et les autres produisant un excès d'hormones. Les effets secondaires sont donc bien connus.
Le lanréotide, s'il est efficace dans la polykystose rénale, pourrait être intéressant chez les patients ayant déjà une insuffisance rénale avancée, chez lesquels le tolvaptan n'a pas été testé, ou chez les patients qui ne tolèrent pas le tolvaptan, notamment ceux qui sont gênés par le volume urinaire massif provoqué par le médicament.

Prix du Tolvaptan
En Europe ou aux Etats-Unis, le prix est très élevé (environ 200 000 €/an dans les maladies pour lesquels ***il est autorisé.***
Pas commercialisé en France.

Date de disponibilité du Tolvaptan ?
15 à 24 mois si son efficacité est formellement reconnue par les Agences sanitaires, et que le toxicité ne fait pas obstacle.

Distinction entre la PKD1 et la PKD2 ?
Il s'agit des noms des 2 gènes. La maladie qui est associée à leurs mutations est la même, elle évolue plus lentement dans les familles dont la maldie est provooquée par PKD2. Environ 20% des familles ont une maladie liée à PKD2 et 80 % liée à PKD1. Le gène PKD1 est immense (52 exons) et le diagnostic génétique de la PKD est difficile, il nécessite un examen long et détaillé. En France, un seul laboratoire le réalise (au CHU de Brest). La distinction est surtout intéressante pour interpréter les essais thérapeutiques.

Pas de proposition d'examens détaillés (radio, etc...) au fils aîné dans une famille dont 1 parent est atteint : est-ce normal ?
Jusqu'ici on ne savait pas s'opposer à la croissance des kystes. Le bénéfice direct d'un diagnostic précoce était incertain. Cependant les temps vont probablement changer et il sera peut-être utile de déceler la maladie assez tôt.

Aucun de mes parents n'est atteint, on m'a parlé de mutation de novo : de quoi s'agit-il ?
C'est une erreur de recopiage du matériel génétique qui, lorsqu'elle survient peut provoquer l'apparition d'une maladie héréditaire alors qu'aucun parent n'est atteint. Ceci survient dans toutes les maladies génétiques, et concerne 4 à 5 % des individus avec une PKD (dans certaines maladies, ce taux atteint 50%).

Prévention des ruptures d'anévrisme ?
La mort subite (en dehors de la polykystose) est le plus souvent d'origine cardiaque. Dans la PKD, la rupture d'anévrisme cérébrale est une cause particulière de décès subit, ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Le risque de rupture de l'anévrisme est probablement très lié à son diamètre (au delà de 5 mm). Dans certaines familles plusieurs apparentées développent les anévrismes, dans d'autres familles cela concerne un seul sujet. La détection se fait entre 18 et 60 ans, il est inutile de répéter au delà. L'état d'esprit actuel est de ne pas faire de dépistage en l'absence de symptômes ou d'antécédent familiaux de rupture anévrismale. Si symptômes ou antécédent, dépistage par angio-IRM. Si l'examen initial est négatif, il peut être sage de le répéter 5 à 10 ans plus tard. S'il y a un volumineux

anévrisme on traite par voie endovasculaire, ou par chirurgie. S'il y a un petit anévrisme (← 6 mm) on le surveille. On a de bonnes preuves que les tout petits anévrismes peuvent rester très stables en taille durablement. Les anévrismes sont favorisés par l'HTA et le tabac. Il est probable que les anévrismes cérébraux viennent d'une expression du gène de la polykystose dans la paroi artérielle.

Mesure du volume des reins
Utilisation du scanner ou de l'IRM, avec un travail assez laborieux ensuite pour les radiologues.

Origine de la polykystose ? Lien entre cancer du pancréas et polykystose ? Que faut-il faire vis à vis de jumeaux si l'un se fait suivre ?
Dans 95% des cas, l'un ou l'autre des parents est porteur de la maladie. On ne sait pas toujours lequel des parents était atteint. Pas de lien connu entre cancer du pancréas et polykystose. Les vrais jumeaux sont forcément tous les deux atteints si l'un d'eux a des kystes. Les faux jumeaux peuvent être différents. L'émergence des traitements incitera peut-être le second jumeau à se faire suivre.

Influence de la diététique dans la progression de la PKD ?
La dose recommandée est de 6 à 8 g/jour de sel. Le régime sans sel n'est pas utile et pas souhaitable. Le régime peu salé facilite le bon contrôle de la pression artérielle.
Dans l'ensemble, on sait que dans les maladies rénales il y a intérêt à respecter un régime relativement limité en protéines, environ1 g/kg/jour de protéines.

Complications mécaniques des kystes sur les reins ou le foie (organes voisins, vaisseaux) ?
Les très gros reins ne laissent parfois pas la place pour la greffe. Le volume global du foie ou des reins peut devenir progressivement gênant.
Foie normal : 700 ml, foie polykystique : parfois 10 L. Certains kystes du foie peuvent gêner les patients car ils se coincent sous l'auvent costal. On peut alors proposer une ponction et une sclérose du kyste hépatique. Le foie peut aussi exceptionnellement comprimer la veine cave.

Hérédité croisée PKD1/PKD2 ?
Dans une famille dont la mutation touche PKD1, la maladie reste liée à PKD1.

Caractère universel de la polykystose ?
Oui tous les continents.

Risques des traitements par anticoagulant (AVK) ?
Pas plus compliquée dans la PKD que dans la population générale. Pas d'impact sur le risque d'hématurie, mais peut faire durer plus longtemps et rendre plus abondante une hématurie. Il faut alors envisager un relais transitoire par anticoagulants plus facilement manipulables, dérivés de l'héparine.

Problèmes d'audition durant les dernières années de la maladie, disparues avec la greffe.
C'est la deuxième fois que ce phénomène m'est signalé. Pas de bonne explication à ce sujet. L'HTA donne des acouphènes mais pas de troubles de l'audition.
Il faudrait faire une enquête sur les populations de patients insuffisants acoustiques et insuffisants rénaux.

Hôpitaux lointains proposent des traitements par des micro-ondes. Que faut-il en penser ?
Pas d'expérience en la matière. Rien vu passer dans la littérature.

Kystes du foie ou du rein volumineux peuvent-ils donner des apnées du sommeil ?
L'apnée du sommeil est un arrêt respiratoire transitoire total et pas seulement un problème de place. L'apnée du sommeil est principalement liée à l'obésité. Pas identifié comme complication dans la polykystose rénale.

Quelle est la relation entre tétanie et polykystose ?
Pas connue.

Que deviennent les reins polykystiques après transplantation ?
La taille des reins diminue un peu selon certaines données. Certains médicaments anti-rejets peuvent provoquer une diminution du volume des kystes (d'où les essais par sirolimus et évérolimus).

Peut-on être transplanté avec le foie d'un autre donneur ?
Techniquement possible mais exceptionnellement nécessaire dans la PKD.

Y a-t-il des recommandations sur l'horaire auquel on doit prendre les médicaments anti-rejets ?
Le plus près possible de la recommandation médicale. L'horaire dépend des médicaments.

J'ai eu fièvre, antibiotiques, etc... pendant 6 mois avant dialyse et les 2 années de dialyse. Depuis la greffe tout va bien mieux.

L'Atelier Gitelman Bartter

L'Atelier PKR

Il y a deux raisons pour retirer un rein polykystique: 1/ faire de la place, 2/ certains reins donnent lieu à des infections mais les antibiotiques ne stérilisent pas totalement l'infection. L'ablation du rein enlève le problème.
Dialyse et greffe sont complémentaires. Une bonne greffe apporte la meilleure qualité de vie, mais certains patients préfèrent être dialysés que transplantés, parfois à cause d'une expérience familiale malheureuse de la greffe).

Relation entre le temps de dialyse et chances de succès de la greffe.
Principale relation connue : nombre de transfusions réalisées en dialyse
Chaque fois qu'une greffe préventive (avant démarrage de la dialyse) peut être réalisée, c'est considéré comme une trajectoire optimale. Nécessite un donneur vivant disponible. Les progrès de la greffe sont désormais suffisants pour faire des greffes « ABO-incompatibles ». Les risques de rejets sont maintenant bien maîtrisés grâce aux médicaments immunosuppresseurs disponibles. Les pouvoirs publics encouragent ces transplantations mais les modalités et la surveillance sont plus complexes.
La santé est meilleure après la greffe parce que la situation est moins « urémique » avec la greffe qu'après la dialyse. Le coût de la dialyse est plus élevé que celui de la greffe. Une greffe bien réussie permet d'avoir une activité plus proche de la normale, voire quasi-normale.

Age limite pour une greffe ?
Jusque vers l'âge de 70 ans, selon les autres maladies associées, parfois 75 ans si l'état général est excellent. C'est l'âge physiologique qui compte : à Nancy, la doyenne des greffés a été transplantée à 81 ans – décédée à 89 ans).

Jusqu'à quel âge peut-on être donneur de rein ?
En France et dans de nombreux pays, on considère la possibilité de greffer à partir de donneurs âgés. Age moyen du rein greffé = 66-67 ans.

Un donneur vivant peut-il donner foie et rein ?
On ne peut pas donner son foie entier. Les tentatives de greffer un demi-foie sont abandonnées. Le risque de complications après transplantation partielle est élevé.

Dons d'organes dans la famille : comment en parler ?
Ce n'est pas toujours simple car le receveur ne sait pas bien comment aborder le sujet. Il peut être embarrassé par le risque anesthésique pour le donneur.

Une bonne option dans ce cas est d'inviter le conjoint à venir en consultation pour qu'il entende le médecin-néphrologue, et non le patient, évoquer cette possibilité : la réflexion se fait alors dans de bonnes conditions. Si un projet de don de rein avec donneur vivant peut être réalisé, le résultat est en moyenne meilleur qu'après une greffe issue d'un donneur en état de mort encéphalique.

Dons croisés
Concerne les patients donneur/receveur incompatibles, avec un don croisé avec un autre couple dans la même situation.
Sur le point d'être possible en France (était impossible à cause de l'anonymat et de la gratuité du don). La pénurie de greffons nécessite de remettre en cause ce principe.

Professeur Fischbach

NANCY : la dialyse intensive est-elle indispensable chez l'enfant ?

. PAR MICHEL FISCHBACH ET ARIANE ZALOSZYC

La prise en charge d'un enfant en insuffisance rénale terminale ne se conçoit que dans un programme de dialyse et de transplantation. Lorsque la transplantation rénale ne peut pas être réalisée avant un passage en dialyse, l'enfant devrait bénéficier de la « meilleure dialyse possible ».

La prise en charge des enfants en insuffisance rénale terminale a beaucoup progressé au décours des dernières décennies. L'anémie est maîtrisée grâce à l'utilisation de l'Erythropoïétine. Le retard de croissance staturale historiquement appelé nanisme rénal est maîtrisé grâce à l'utilisation de l'hormone de croissance, meilleure nutrition et dialyse optimisée.
La plupart des enfants atteignent une taille finale adulte au-delà de -2 déviations standard. Néanmoins, peu d'enfants ont une taille finale adulte conforme à leur espoir de taille génétique, taille cible déterminée par la taille des deux parents. La cardiopathie urémique touche les enfants. Les calcifications coronariennes sont notées dès le jeune âge.
Le risque de mortalité cardiovasculaire d'un patient de 25 ans ayant pour passé une insuffisance rénale terminale, dialyse transplantation est voisine de celle de la population normale âgée de 80 ans. Cette surmortalité cardiovasculaire est d'origine multifactorielle : calcifications vasculaires, inflammation, contrôle tensionnel.... La transplantation rénale ne peut pas rattraper tous les effets délétères d'une dialyse conventionnelle, par exemple la taille finale adulte est fortement corrélée au retard de taille présent au moment de la transplantation rénale. C'est pourquoi la notion de dialyse plus intensive pour les enfants est posée.

Principes d'une prescription optimisée de l'hémodialyse chez l'enfant

Les enfants devraient bénéficier de l'utilisation de membranes de haute perméabilité, comme cela est recommandé par la commission des bonnes pratiques de dialyse européenne. Ces membranes de haute perméabilité permettent d'accéder à une épuration des toxines urémiques autres que l'urée. Mais l'épuration des toxines dites moyennes molécules est directement proportionnelle au volume convectif réalisé pendant la séance de dialyse.
L'hémodiafiltration permet d'associer à l'hémodialyse un volume convectif sous forme d'hémofiltration associée à l'hémodialyse durant la même séance. Ce volume convectif peut être de faible volume, non quantifiable sous forme d'hémodiafiltration interne, dans une membrane de haute perméabilité.

L'hémodiafiltration on line, le plus souvent réalisée en post-dilution assure un volume convectif quantifiable, important, une dose de dialyse complète. L'application de l'hémodiafiltration on line assure non seulement grâce au volume convectif une épuration proche du filtre glomérulaire des toxines urémiques, mais permet de bénéficier d'une dialyse ultra pure. En effet, la technologie appliquée impose en hémodiafiltration un contrôle non seulement bactériologique de l'eau pour dialyse, mais également un contrôle endotoxinique. La pureté des solutés de dialyse en hémodiafiltration on line est supérieure à la pureté des solutés utilisés pour dialyse conventionnelle. Cette pureté participe à limiter l'inflammation secondaire aux séances de dialyse.
L'hémodiafiltration avec membrane de haute perméabilité délivrée 3 fois par semaine sous forme de séance de 4 à 5 heures n'assure qu'un équivalent de filtration glomérulaire de l'ordre de 15 à 20 ml/min, ce qui est loin de remplacer une fonction rénale normale de 120 ml/min. L'application 6 fois/semaine d'une dialyse intensive, type hémodiafiltration on line permet de réaliser un équivalent de filtration glomérulaire voisin de 40 ml/min. Ainsi, un patient bénéficiant de cette dialyse intensive passe d'un stade 5 d'insuffisance rénale terminale anurique à un équivalent de stade 3 d'insuffisance rénale terminale. Les effets bénéfiques de l'hémodiafiltration on line ne sont pas seulement liés à l'épuration des toxines urémiques, mais sont également liés au moindre syndrome inflammatoire.

Une telle dialyse intensive est capable de maîtriser bien mieux qu'une hémodialyse conventionnelle, la tension artérielle. Elle permet par ailleurs un régime alimentaire normal, mais normal ne correspond pas forcément à l'alimentation habituelle des personnes non malades.

A Strasbourg, nous appliquons depuis 2002 un programme d'hémodiafiltration on line quotidienne, en centre, aux enfants ayant besoin d'hémodialyse. Cette dialyse intensive ne se substitue pas au concept « d'integrate care », offrant à l'enfant le meilleur traitement de suppléance en fonction des nécessités et des possibilités : dialyse péritonéale, tout particulièrement chez le petit nourrisson, transplantation rénale en fonction des disponibilités des greffons. Notre expérience a permis de montrer une maîtrise des paramètres habituels de toxicité cardiovasculaire : inflammation, tension artérielle, hyperphosphatémie. L'efficacité dialytique associée à une meilleure nutrition a entraîné une croissance staturale de rattrapage sous hormone de croissance. La meilleure dialyse devrait être proposée à un enfant qui ne peut pas bénéficier d'une transplantation rénale. L'attente en dialyse devrait être courte, car la morbidité dialytique pèse sur la qualité de vue future après transplantation rénale. Il n'y a pas qu'une façon d'offrir aux enfants une dialyse intensive : elle peut se faire en centre à l'hôpital, mais aussi à domicile. Elle doit s'intégrer dans la prise en charge complète de l'enfant dialysé : scolarité spécifique, insertion sociale. Ceci est plus facile à réaliser en cas d'hémodialyse quotidienne à domicile, mais peut très bien être conduit dans un programme d'hémodialyse quotidienne en centre, grâce à l'école à l'hôpital et à l'absence de fatigue pré et postdialytique permettant à ces enfants de bénéficier pleinement, comme un autre enfant normal des heures de non-dialyse.

Références :

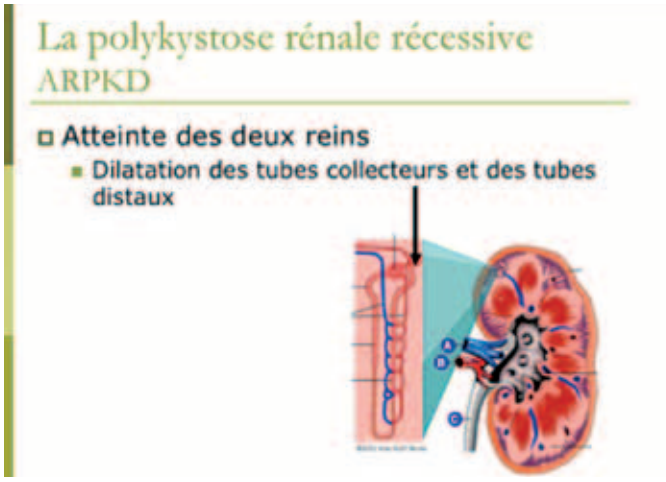
1. Fine R. Managment of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. Nature Clinical Practice. Nephology 2007; 3(6): 418-324.
2. Groothoff JW, Lihen MR, Van de Kar NCAJ, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end stage renal disease in children. Pediatr Nephrol 2005; 20: 374-379.
3. Lebedo I. Does convective dialysis therapy applied daily approach renal blood purification? Kidney Int 2001; 78:286-91.
4. Ledebo I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. Nephrol Dial Transplant Plus 2010; 3:8-16.
5. Blankestijn PJ, Ledebo I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. Kidney Int 2010; 77:581-587.
6. Fischbach M, Edefonti A, Schröder C, Watson A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1054-1066.
7. Schaefer F. Daily on-line hemodiafiltration: the perfect "stimulus package" to induce growth? Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 658-60.
8. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. Daily on-line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:867-873.
9. Nystrand R. Official recommendations for quality of fluids in dialysis–the need for standardization. Journal of Renal Care 2009; 35: 74–81.
10. Tattersall J, Canaud B, Heimburger O et al. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:1230-1232.
11. Fischbach M, Fothergill H, Zaloszyc A, Seuge L. Hemodiafiltration. The addition of convective flow to hemodialysis. Pediatr Nephrol 2012; 27: 351-6.
12. Fischbach M, Fothergill H, Zaloszyc A, Menouer S, Terzic J. Intensified daily dialysis: the best chronic dialysis option for children? Seminars in Dialysis 2012; 24, 6:640-4.
13. Fischbach M, Zaloszyc A, Schaefer B, Schmitt CP. Optimal hemodialysis prescription: do children need more than an urea dialysis dose? Int J of Nephrol 2011:951391. Epub 2011 May 16.
14. Fischbach M, Fothergill H, Seuge L, Zaloszyc A. Dialysis strategies to improve growth in children with CKD. J Ren Nutr. 2011;21(1):43-6.
15. Muller D, Zimmering M, Chan CT, et al. Intensified hemodialysis regimens neglected treatment options for children and adolescents. Pediatr Nephrol 2008; 23:1729-1736.

→ POLYKYSTOSE RÉNALE RÉCESSIVE, ACTUALITÉS, PERSPECTIVES
Réunion annuelle AIRG-France

. 20 OCTOBRE 2012, NANCY - DOCTEUR CHRISTINE PIETREMENT

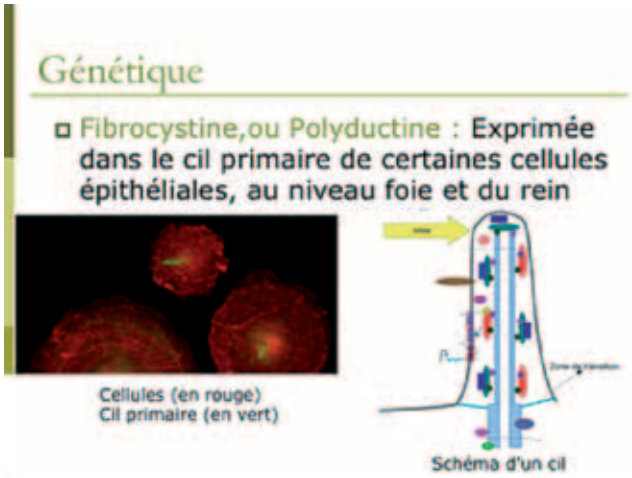
La polykystose rénale récessive (PKR) est une maladie génétique rare qui touche une naissance sur 20 000, atteignant autant les filles que les garçons.

Cette maladie peut rendre les deux reins et le foie malades. Au niveau des reins la maladie provoque une dilatation de certains tubes microscopiques des reins (les tubes distaux). Ces dilatations peuvent être vues à l'analyse microscopique d'un fragment de rein (biopsie) et se manifestent à l'échographie par une hyperéchogénicité (un aspect uniformément trop blanc des reins), parfois de tout petits kystes sont visibles également à l'échographie, souvent les reins ont également une grande taille.
L'atteinte du foie aboutit à une fibrose (accumulation de tissu inerte, non fonctionnel) hépatique congénitale ou une maladie de Caroli.



Ces lésions du foie sont dues à une anomalie de la plaque ductale qui est une zone particulière du tissu hépatique visible au microscope où se trouvent regroupés des canaux biliaires, une division de l'artère hépatique et une division de la veine porte.

Au cours de la PKR, on trouve dans cette zone une dilatation des canaux biliaires et une accumulation de tissu fibreux (accumulation de tissu inerte, non fonctionnel) qui ont pour conséquence une gêne à l'écoulement du sang et de la bile dans le foie.
A l'échographie ces lésions se manifestent par une hyperéchogénicité (un foie qui apparaît trop blanc) et



souvent une hépatomégalie (une augmentation de la taille du foie).
Cliniquement on distingue deux grandes types de formes de la maladie. Les premières, les formes à révélation anténatales ou néo-natales sont connues depuis longtemps et classiquement décrites. Elles représentent actuellement 50% des formes connues de PKR. Elles se présentent chez le nouveau-né ou le fœtus par une maladie qui prédomine au niveau des reins. Les reins sont très gros, et fonctionnent mal.

Pendant le grossesse ce dysfonctionnement rénal peut entraîner une diminution de la quantité de liquide amniotique (oligoamnios), normalement produit par les urines du fœtus. La diminution importante de la quantité de liquide dans la cavité utérine ou son absence totale (anamnios) entraînent une anomalie du développement des poumons qui peuvent être à la naissance trop petits (hypoplasie) et être à l'origine d'une insuffisance respiratoire. La maladie peut aussi se révéler à l'âge adulte. Il s'agit des secondes formes.

Elles sont de description plus récentes et leur fréquence est probablement actuellement sous estimée. C'est alors plus souvent la maladie du foie qui est au devant de la scène. La malformation de la plaque ductale est

à l'origine d'une hypertension dans le système porte c' est à dire dans le système veineux qui est autour des organes digestifs.
Cette hypertension portale peut se traduire par l'augmentation de la taille du foie, par une augmentation de la taille de la rate (splénomégalie), par une augmentation de la taille des veines situées autour de l'œsophage (varices œsophagiennes) qui présentent un risque de saignement.

Enfin les voies biliaires intra-hépatiques (c'est-à-dire internes au foie) peuvent s'infecter (cholangite). Entre ces deux types de formes cliniques tous les intermédiaires sont possibles associant une atteinte hépatique (hypertension portale et risque de cholangite) et rénale (insuffisance rénale et souvent hypertension artérielle) plus ou moins sévères. La prise en charge vise à ralentir la progression et éviter les complications de l'insuffisance rénale et à éviter les complications de l'hypertension portale (surtout le saignement des varices œsophagiennes).

Quand la maladie atteint le degré d'insuffisance rénale terminale les patients peuvent bénéficier d'une transplantation rénale, si l'hypertension portale est trop importante ils peuvent recevoir une greffe de foie.

La PKR est due a une anomalie du gène PKHD1.

Ce gène est à l'origine de la production d'une protéine : la fibrocystine (ou son autre nom la polyductine).

La fibrocystine/polyductine est produite dans certaines cellules des canaux biliaires et des tubes rénaux et se localise dans le cil primaire de ces cellules. Le cil primaire est une petite excroissance de certaines cellules, il est constitué de nombreuses protéines dont le dysfonctionnement peut entraîner une dilatation des structures constituées par les cellules malades. La transmission de cette maladie se fait sur le mode autosomique (c'est-à-dire que les filles et les garçons sont atteins de la même façon), récessif (les deux allèles du gènes, celui venant du père et celui venant de la mère doivent êtres tous deux mutés pour que le patient soit malade).

Les parents porteurs de l'anomalie sur un seul de leurs allèles ne sont pas malades, théoriquement un quart de leur descendance, ne portant aucun allèle muté, ne sera ni malade ni porteuse du gène muté, la moitié de leur descendance sera porteuse d'un seul allèle muté et donc non malade, enfin un quart de leur descendance aura hérité des deux allèles mutés et sera donc malade. Le gène PKHD1 est un très grand gène, et de très nombreuses mutations de ce gène ont été décrites comme étant responsables de la PKR. Ces mutations peuvent être très différentes d'une famille à l'autre (mutations privées) et se répartissent sur l'ensemble de ce grand gène. Pour toute ces raisons son étude est longue et compliquée.

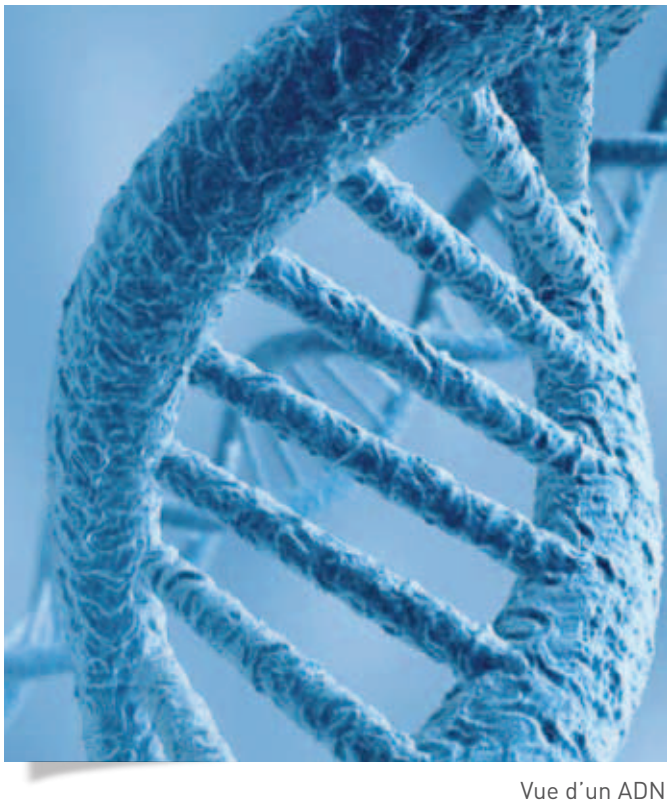
Deux grands types de mutations peuvent être distinguées. D'une part les mutations tronquantes qui sont des mutations qui aboutissent à la fabrication d'un protéine très différente de la protéine saine. D'autre part les mutations faux sens ou les mutations d'épissage qui aboutissent à la formation d'une protéine plus modérément altérée.

On constate qu'il existe une relation entre le génotype (le type de mutations présentes dans le gène du patient)

et le phénotype (la forme de la maladie qu'il présente cliniquement). En effet, dans les formes à révélation anténatale ou néonatale les patients ont plus souvent deux mutations tronquantes alors que dans les formes se révélant à l'âge adulte on ne trouve jamais deux mutations tronquantes.

Au sein d'une même famille il peut aussi exister des formes cliniques différentes avec des patients présentant une forme néonatale et d'autres présentant une forme se révélant plus tardivement.
L'hypothèse actuelle est que cette variabilité pourrait être due à l'intervention d'autres mutations de gènes codant pour des protéines exprimées également dans le cil primaire (par exemple PKD1, ou PKD2 qui sont les gènes sont impliqués dans la polykystose rénale dominante).

Un diagnostic génétique prénatal est possible permettant éventuellement une interruption de grossesse. D'une part par l'analyse d'un prélèvement de trophoblaste (tissu accroché à l'utérus et dont les cellules ont le même code génétique que le fœtus) à partir de 11/12 semaines d'aménorrhée (11/12 semaines après la dernière date des règles) ou bien par ponction de liquide amniotique à partir de 13/14 semaines d'aménorrhée en étudiant les cellules présentes dans ce liquide qui ont également le même code génétique que le fœtus.



Vue d'un ADN

Il est également envisageable de réaliser un diagnostic génétique préimplantatoire par le tri d'embryons fécondés in vitro en analysant une cellule de l'embryon quand il n'est constitué que de 6 à 8 cellules, sans en altérer le développement ultérieur et en implantant ensuite les embryons sains dans la cavité utérine de la future mère.
Des avancées prochaines dans cette maladie sont attendues dans le domaine de la génétique.
Le développement de nouvelles techniques d'analyse génétique (le séquençage à haut débit) va permettre dans les années qui viennent d'accélérer l'étude du gène PKHD1, et d'étudier les gènes qui peuvent être impliqués dans la variabilité intra familiale, ou les familles chez qui on ne trouve qu'un seul allèle muté pour l'instant.

Les essais thérapeutiques qui sont réalisés dans la polykystose rénale dominante, maladie plus fréquente, se manifestant par des dilatations kystiques des tubes rénaux, et qui est aussi liée à une altération de protéines du cil primaire auront très certainement des répercussions sur la prise en charge de patients atteints de PKR.

→ SYNDROME de Bartter / Gitelman

. DOCTEUR A. BLANCHARD

Docteur Blanchard

Comme l'entrée des patients atteints de syndrome de Bartter/Gitelman dans l'AIRG est récente et comme les connaissances n'évoluent pas très vite, j'ai décidé d'axer mon intervention sur les questions les plus fréquemment posées en consultation.

Un des motifs fréquent de consultation est la perspective d'une intervention, avec une inquiétude des médecins par rapport à l'hypokaliémie. En effet, l'hypokaliémie prédispose à des troubles du rythme cardiaque et en particulier à un trouble appelé « torsades de pointes ».

Ces troubles du rythme diminuent brutalement et fortement le débit cardiaque. Il faut cependant intégrer que dans le Bartter/Gitelman, l'hypokaliémie est chronique et expose beaucoup moins à ces accidents. Une enquête récente publiée dans le « Journal of Clinical Anesthesia » menée chez 42 patients dont 5 ayant eu une chirurgie sous anesthésie générale ne relate aucune complication en rapport avec le syndrome[1], confortant ma propre expérience chez 75 patients.Un autre motif de consultation est la grossesse. Il n'y aucune contre indication à mener une grossesse en étant atteint de syndrome de Bartter/Gitelman. C'est ce que conclue l'étude de Mascetti et al[2] qui reprend les dossiers de 95 grossesses chez 47 femmes. Il est cependant conseillé d'interrompre les traitements autre que la supplémentation en potassium et en magnésium.

Sauf conjoint porteur de la maladie (1 personne sur 100 dans la population générale), l'enfant sera porteur sain de la maladie, comme le sont généralement les parents d'une personne atteinte de syndrome de Bartter/Gitelman.

Quelle est la conséquence d'être porteur sain de la maladie (état hétérozygote) ? Des études un peu anciennes montrent que les sujets porteurs sains ont une pression artérielle légèrement plus basse[3,4] mais un taux de sucre plus élevé[5] que les sujets non porteurs.

Dans le syndrome de Bartter, passé l'enfance, l'attention doit porter plus particulièrement sur la fonction rénale qui peut être altérée.

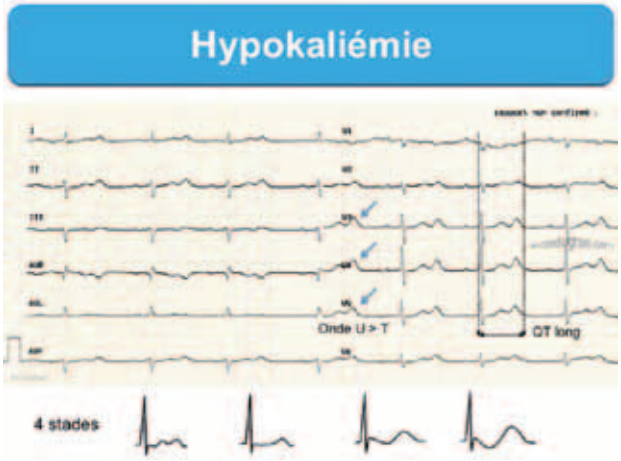
Dans le syndrome de Gitelman, la complication première est la chondrocalcinose dont le traitement est insuffisamment codifié. Elle se manifeste par des calcifications intra articulaires et ligamentaires[6]. Des calcifications ligamentataire autour de l'odontoide, peut provoquer des cervicorachialgies invalidantes[7].

ACTUALITÉS DANS LES SYNDROMES DE BARTTER ET DE GITELMAN

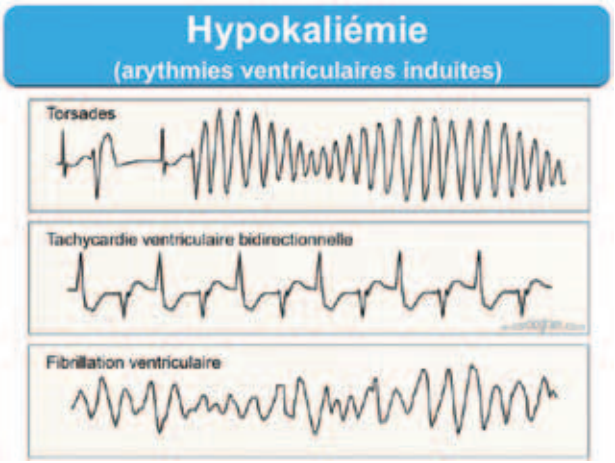
Questions fréquemment posées :

→ *Je dois me faire opérer, mon médecin s'inquiète à cause de mon syndrome...*

→ *Quel est le problème ?*



→ *J'ai un syndrome de Bartter/ Gitelman, quel est le risque pour ma grossesse ?*



→ *J'ai un syndrome de Bartter/ Gitelman, puis je être enceinte ?*

- *Suivi de 5 femmes enceintes, dont une grossesse gémellaire*
- *4 naissances à terme et 2 légèrement prématurées (27-28 SA)*
- *Poids de naissance entre 2,4 Kg et 4,0 Kg*
- *Croissance et développement des enfants normal*
- *Une seule femme a présenté des crises de tétanies*
- *Revue de la littérature*
- *90 grossesses chez 42 femmes avec un syndrome de Bartter/Gitelman*
- *Baisse de la kaliémie systématique au cours de la grossesse*
- *La plupart du temps, supplémentation en Mg et Potassium*
- *8 grossesses sous spironolactone (ALDACTONE) seule ou associée (2 cas) avec un IEC et 8 grossesses sous amiloride (MODAMIDE)*
- *Sur 4 patientes avec un oligoamnios, 2 étaient sous diurétique*
- *80% des naissance à terme. La prise de diurétique est associée à un risque accru de prématurité*

Mascetti et al Obstet Gynecol 2011;117:512–6)

→ *Je dois me faire opérer, mon médecin s'inquiète à cause de mon syndrome…*

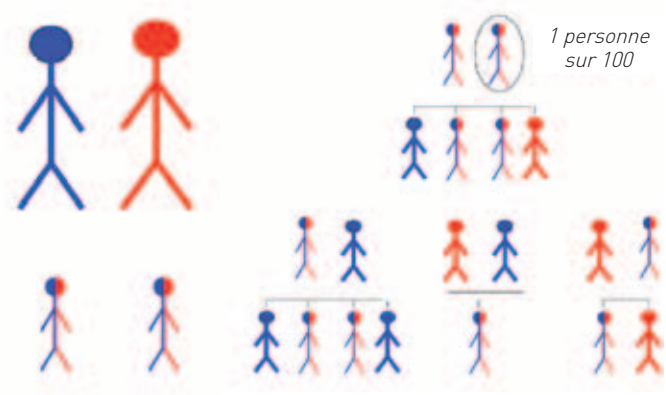
- ***42 patients, 5 opérations***
- *Aucun problème lié à l'hypokaliémie pendant ni après l'intervention*
- *Risque veineux si administration de potassium rapide dans les petites veines*
- *L'anesthésiste doit connaître la notion d'hypokaliémie pour éviter certains médicaments*

Perioperative considerations in patients with Gitelman syndrome: a case series. Farmer et Al. Journal of Clinical Anesthesia (2012) 24, 14–18.

→ *J'ai un syndrome de Bartter/ Gitelman, quel est le risque pour Le bébé ?*

- ***Pas de soucis pour le bébé que sa maman soit atteinte***
- *Pas de contre indication à l'allaitement maternel*

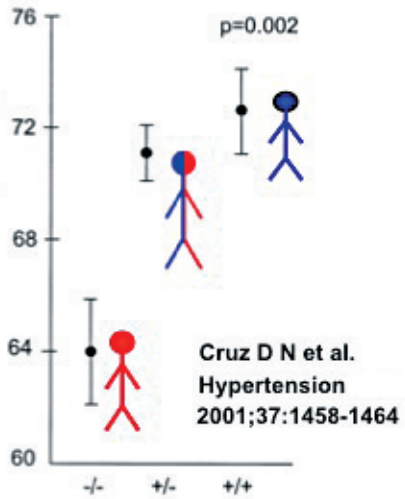
→ *Quel est le risque pour le bébé d'être atteint ?*



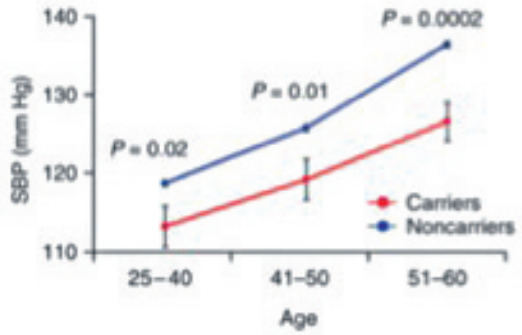
→ *Qu'elle est la conséquence pour mon enfant ou mes apparentés d'être porteur de la mutation ?*

- *1 personne sur 100 dans la population générale pour le syndrome de Gitelman*
- *En général les parents des personnes atteintes, 1 personne sur deux dans la fratrie*
- *Tous les enfants*

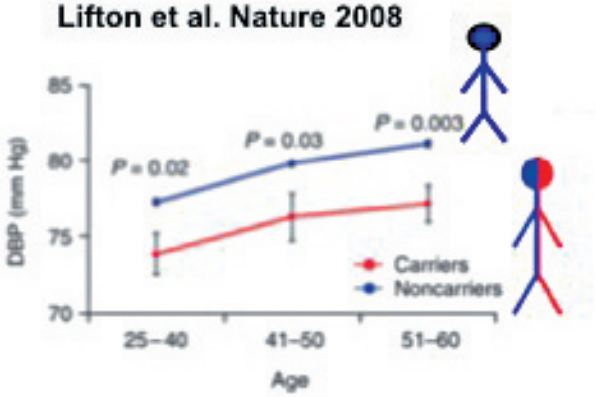
- ***Effet bénéfique d'une mutation Bartter/Gitelman sur la pression artérielle (sujets porteurs)***



Age & Sex Adjusted Diastolic Blood Pressure (mm Hg)

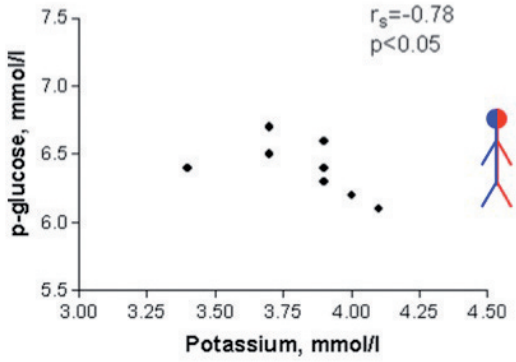


Lifton et al. Nature 2008



- ***Effet moins bénéfique ?***
  correlation entre le taux sanguin de glucose et le taux de potassium chez des sujets porteurs (non malades) d'une mutation du syndrome de Gitelman et hyperglycémiques

Variables	Porteurs	Non porteurs	P-value
Glucose, mmol/l	5.4 ± 0.8	4.8 ± 0.6	<0.001
Creatinine, µmol/l	70.7 ± 12.8	79.5 ± 12.8	0.005
Sodium, mmol/l	139.7 ± 2.8	139.9 ± 1.7	0.85
Magnesium, mmol/l	0.8 ± 0.07	0.9 ± 0.06	0.25
Potassium, mmol/l	3.8 ± 0.26	3.7 ± 0.27	0.44

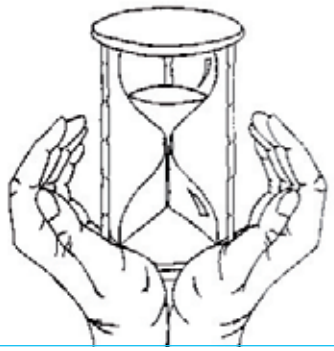


Fava C et al. Hum. Mol. Genet. 2008;17:413-418

© 2007 The Author(s)

Human Molecular Genetics

→ *Et tout ça, comment ça va finir (pour moi) ?*



→ *Syndrome de Bartter*

L'avenir est déterminé par celui de la fonction rénale

- *La fonction rénale peut se détériorer*
- *Paradoxalement, il devient alors de plus en plus facile de traiter la perte de potassium*

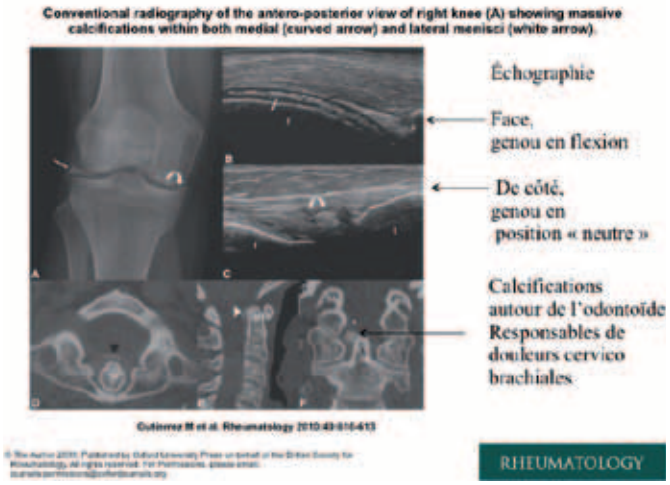
Cas particulier : Bartter avec surdité

- *Implant cochléaire à discuter si possible avant l'âge de 5 ans*

→ *Syndrome de Gitelman*

L'avenir est dominé par une complication : la chondrocalcinose

- *Liée à la carence en magnésium : prévention par la prise de magnésium*
- *Rare dans le Bartter*



Références :

1. Farmer et Al. Journal of Clinical Anesthesia (2012) 24, 14–18.
2. Mascetti L, Bettinelli A, Simonetti GD, Tagliabue A, Syrén ML, Nordio F, Bianchetti MG. Pregnancy in inherited hypokalemic salt-losing renal tubular disorder. Obstet Gynecol. 2011 Feb;117(2 Pt 2):512-6.
3. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Burleson L, Gill JR,Lifton RP. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. Hypertension. 2001 Jun;37(6):1458-64.
4. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, Newton-Cheh C, State MW, Levy D, Lifton RP. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. Nat Genet. 2008 May;40(5):592-9.
5. Fava C et al. Hum. Mol. Genet. 2008;17:413-418.
6. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. J Rheumatol. 2005 Sep;32(9):1840-2.
7. Gutierrez M, Silveri F, Bertolazzi C, Salaffi F, Giacchetti G, Girolimetti R, Filippucci E, Grassi W. Gitelman syndrome, calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease and crowned dens syndrome. A new association? Rheumatology(Oxford). 2010 Mar;49(3):610-3.

E U R O P E

E U R O P E

E U R O P E

E U R O P E

E U R O P E

E U R O P E

EUROPE

→ ASSEMBLÉE GÉNÉRALE de l'AIRG-Suisse

C'est à Saint-Prex, petit bourg médiéval situé sur les rives du Lac Léman, que l'AIRG-Suisse a tenu son assemblée générale du printemps 2012.

Selon les habitudes, deux conférenciers avaient été invités pour discuter du thème retenu pour cette assemblée: celui des médicaments orphelins.

Le Pr Vincent Mooser, Chef du Département de Biomédecine au CHUV de Lausanne a d'abord exposé de façon brillante le problème des « Défis et opportunités pour les médicaments orphelins ». Puis ce fut au tour de Mme Stéphanie Sénéchal, consultante-qualité pour l'industrie pharmaceutique, de s'exprimer sur « Le cycle du médicament », avant de présenter de façon très émouvante le point de vue du patient –elle-même- sur la question.

La discussion animée qui a suivi a bénéficié de la présence du Prof. Olivier Bonny, responsable des maladies rénales génétiques au CHUV.

Les membres de l'AIRG-Suisse ont ensuite écouté avec un vif intérêt M. Raphaël Vite, représentant de la section Rhône-Alpes de l'AIRG-France, qui a décrit quelques-uns des programmes d'activité pratique développés par nos voisins. L'AIRG-Suisse saura s'en inspirer. ■

« Nous remercions Stéphanie Sénéchal et Vincent Mooser de nous avoir remis un résumé de leur présentation. »

Pr Jean-Pierre Guignard

Président du Comité scientifique de l'AIRG-Suisse

Saint Prex en Suisse

Professeur Mooser

→ DÉFIS ET OPPORTUNITÉS pour les médicaments orphelin

. PR VINCENT MOOSER - CHEF DU DÉPARTEMENT DE BIOMÉDECINE AU CHUV DE LAUSANNE

PRÉAMBULE

Les maladies rares touchent, collectivement, près d'une personne sur 10 dans la population, tant ces maladies sont multiples. On en recense en effet environ 8000, dont la moitié est de nature génétique avec, pour près de 2500 d'entre elles, une anomalie bien caractérisée au niveau moléculaire. Malgré leur sévérité, la demande des patients, du corps médical et de la société en général, seule une toute petite minorité de maladies rares disposent d'un traitement causal, c'est-à-dire capable de corriger l'anomalie responsable de la maladie. La question qui nous touche est de savoir quels sont les défis auxquels doit faire face la communauté scientifique (publique et privée) pour découvrir et développer de nouveaux médicaments pour les maladies orphelines.

On notera tout d'abord que l'approche pharmacologique n'est pas la seule envisageable pour les maladies rares. Ceci est illustré sur la Figure 1. Cette Figure montre que certaines maladies rares bénéficient d'un traitement chirurgical (par exemple une anomalie cardiaque appelée Tétralogie de Fallot) alors que d'autres nécessitent de prendre des mesures comportementales (par exemple éviter l'exposition au soleil pour les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum ou la prise d'aliments contenant de la phénylalanine en cas de phénylcétonurie). Sur le plan pharmacologique, on distinguera les traitements qui sont basés sur de petites molécules (par exemple la substitution hormonale avec une hormone thyroïdienne en cas d'absence de la glande thyroïde) ou d'un traitement par protéines recombinantes (par exemple le remplacement d'une enzyme défectueuse dans la maladie de Gaucher ou de Fabry, traitements beaucoup plus onéreux).

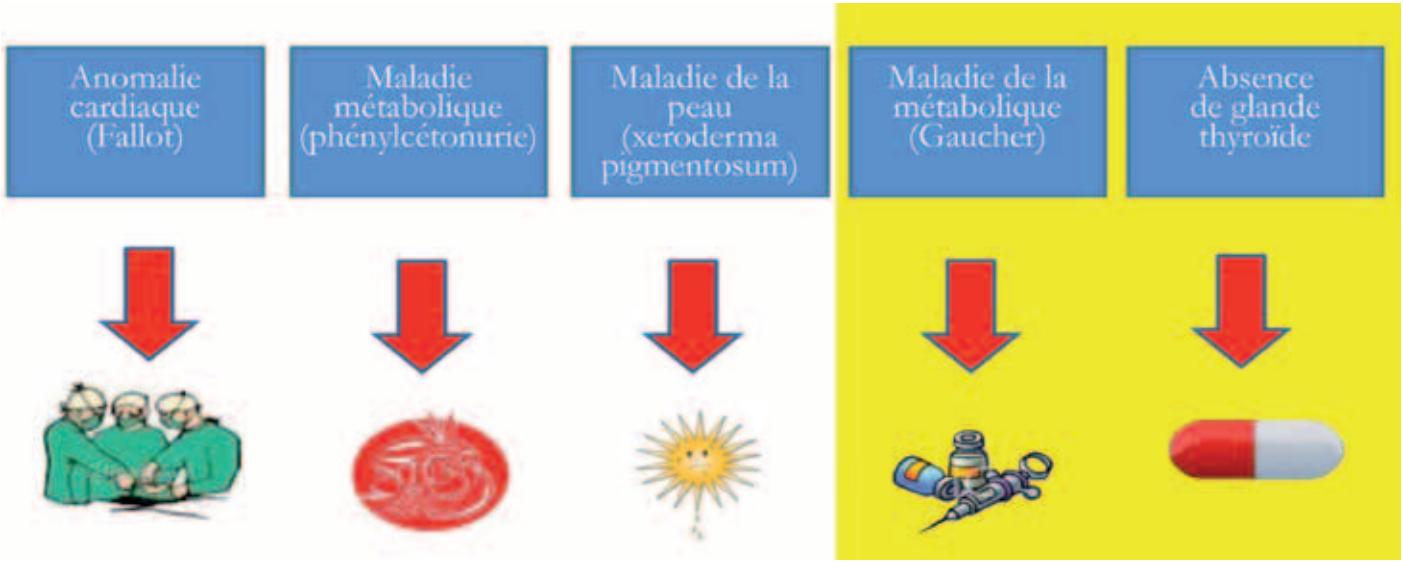


Figure 1 : Différentes modalités pour le traitement des maladies rares

On notera ensuite que des traitements existent pour plusieurs maladies rares, et que ces traitements sont bénéfiques sans nécessairement être causals. Il en est ainsi par exemple de la mucoviscidose. Cette maladie autosomale récessive est due à un déficit dans une protéine appelée CFTR.

Des mutations responsables de cette maladie ont été identifiées dans les années 1990, sans même qu'il soit possible de corriger cette anomalie pour l'instant. Néanmoins, l'espérance de vie a changé de façon très importante ces dernières décennies grâce aux traitements symptomatiques (par exemple des antibiotiques), la physiothérapie et le remplacement des enzymes pancréatiques.

Médicaments orphelins : défis

Les défis qui accompagnent la découverte et le développement de nouveaux médicaments pour les maladies orphelines sont nombreux.

Un des premiers éléments à prendre en considération est le choix de la maladie. Ce choix est en partie dicté par les éléments suivants :

- La fréquence des maladies : plus une maladie est rare, plus il peut s'avérer difficile d'avoir suffisamment de patients dans les études cliniques pour démontrer l'efficacité du traitement.

- La réversibilité de la maladie : les médicaments ont une visée thérapeutique ou préventive. Dans le premier cas, il est important que l'affection soit, en tout cas en partie, réversible. Sinon, on visera plutôt le développement de médicaments préventifs.

- La présence de marqueurs biologiques : il est important de pouvoir disposer d'éléments objectifs qui permettront de juger de l'efficacité de l'intervention prévue. Il peut là s'agir de dosages biologiques (par exemple la mesure de la créatinine ou de l'albuminurie dans les affections rénales), d'imagerie (par exemple des analyses par ultrasons de la taille et du nombre de kystes rénaux) ou de tests fonctionnels.

- Des éléments économiques : il ne s'agit pas de l'élément décisif, mais il peut entrer en ligne de compte et est en partie influencé par le coût de production des médicaments, les risques liés au développement du médicament, la taille du marché potentiel, la concurrence et le bénéfice attendu en terme médical.

Une fois le choix fait, de nombreuses étapes chevauchent le long trajet qui va depuis la découverte d'un nouveau médicament jusqu'à son développement et sa commercialisation. Ces différentes étapes sont décrites dans le document de Mme Sénéchal.

On notera les éléments suivants, qui sont spécifiques aux maladies rares :

- La taille restreinte des études cliniques : contrairement aux maladies plus communes, les études sur les médicaments orphelins sont confrontés à la difficulté de recruter un certain nombre de malades pour pouvoir démontrer statistiquement le bénéfice du traitement. Ceci implique souvent des études multicentriques, multinationales, qui sont particulièrement onéreuses. En outre, les analyses statistiques doivent être adaptées aux petits nombres.

- La difficulté de faire des études comparatives : il est parfois non-éthique, voire impossible, d'avoir un groupe contrôle (c'est-à-dire traité par un placebo) dans une étude clinique visant le développement d'un médicament orphelin, raison pour laquelle il faut parfois se fier à des contrôles historiques (c'est-à-dire des données qui ont été récoltées sur des patients non traités par le passé).

- Les coûts de production des médicaments. Les médicaments recombinants, voire les thérapies géniques, sont très chers à la production, et ont des contingences particulières, ce qui rend le développement encore plus difficile. ■

Conclusion

Malgré ces difficultés, il est très encourageant de voir qu'un nombre croissant de nouvelles thérapies sont soumises chaque année aux agences régulatrices, ce qui laisse présager que, à terme, de plus en plus de patients pourront bénéficier des nouvelles thérapies actuellement en phase préclinique ou clinique.

→ LE CYCLE DU MEDICAMENT
Témoignage de Stéphanie Sénéchal

. EXPOSÉ PRÉSENTÉ AUX MEMBRES DE L'AIRG-SUISSE LORS DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DE L'ASSOCIATION TENUE LE 28AVRIL 2012

Tout d'abord, merci de me donner l'occasion de vous faire partager mon témoignage.
En novembre 2010, on a diagnostiqué chez moi une maladie rénale génétique, la polykystose hépatorénale autosomique dominante. C'est une des maladies rénales génétiques les plus fréquentes et pourtant aucun traitement n'existe à ce jour. La première question que l'on pourrait se poser est : « pourquoi ? ».

Consultante-qualité pour l'industrie pharmaceutique, je vais essayer de vous donner quelques explications. Lorsque l'on est atteint d'une maladie rare, ce sont des milliers de patients et leur entourage qui sont démunis face à l'absence de traitement.

Très souvent, ils ressentent une certaine frustration, un sentiment de colère en pensant que les grosses firmes pharmaceutiques ne s'intéressent pas à leur cas parce qu'il n'y a pas assez de patients, d'où manque de rentabilité...Mais en fait ce n'est pas si simple !

Lancer un nouveau médicament sur le marché n'est pas chose aisée. Cela représente :

- **de longues années** de recherche et développement,
- **une approbation** au préalable de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé),
- **un niveau** de contrôle qualité élevé.

En effet il faut en général un minimum de 12 ans avant qu'un nouveau médicament soit commercialisé. Cela requiert un investissement de plus d'un milliard de francs suisses; mais il est clair que le bénéfice est immense si ce nouveau médicament peut sauver des millions de vie.

PHASE DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT :

La phase de recherche et développement est très longue car le principe actif doit atténuer voire guérir la maladie mais il est nécessaire de démontrer que le nouveau médicament apporte plus de bénéfices aux patients qu'il n'entraîne d'effets indésirables. Afin de tester son efficacité et sa toxicité, des tests doivent être faits sur des cellules et des animaux.
Une fois ces tests réalisés avec succès, une nouvelle phase d'études cliniques est réalisée chez les humains.

Ces études sont divisées en 3 phases :

→ **Phase 1 :** où le nouveau principe actif sera donné à des volontaires sains afin de vérifier la tolérance,

→ **Phase 2 :** où le nouveau principe actif et/ou placebo seront donnés à quelques sujets malades afin de vérifier l'efficacité de la molécule,

→ **Phase 3 :** où le nouveau principe actif sera donné à un grand nombre de sujets malades afin de finaliser le développement du médicament et les dossiers d'enregistrement pour les autorités de santé.

PHASE DE COMMERCIALISATION ET DE PHARMACOVIGILANCE :

Lors de la production à grande échelle du médicament, les industriels doivent avoir des processus de fabrication établis, avec des procédures détaillées, des opérateurs formés, un contrôle qualité rigoureux sur le médicament à différentes étapes de la production.

La pharmacovigilance permettra de recenser l'ensemble des effets indésirables relevés par les patients (et potentiels effets positifs pour d'autres maladies).
Le brevet arrivera à expiration au bout de 20 ans.
L'ensemble des éléments des phases de Recherche & Développement et commercialisation expliquent le processus long et couteux.

Heureusement, dans le cadre des maladies rares et des médicaments orphelins, le processus peut être accéléré :

- Les autorités prendront en compte le fait que, vu le nombre faible de patients, l'examen des données cliniques tiendra compte de la rareté de la maladie et des investissements qui ont été faits.

- Lors d'une reconnaissance d'un médicament orphelin, l'Etat dans lequel le médicament a été développé ne pourra délivrer l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour une molécule différente avec la même indication thérapeutique pendant 10 ans.
- Le laboratoire pharmaceutique aura une garantie d'absence de concurrence pendant 10 ans et une exclusivité au sein de l'Union Européenne (incitation pour les laboratoires à investir et obtenir une certaine rentabilité).

En conclusion, le médicament n'est pas un produit comme les autres. Il a de nombreuses exigences et requiert beaucoup d'attention. Il faut souligner que l'Etat favorise maintenant le développement de médicaments orphelins. Il est clair que cela reste un processus très long et que dans de nombreux cas, les études sont arrêtées car les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances.

Mais dans certains cas, il arrive que l'on puisse donner une seconde vie à un médicament avec de nouvelles indications thérapeutiques.

C'est le cas pour le Sirolimus® qui, après avoir été utilisé comme un immunodépresseur dans les années 70, a démontré des résultats positifs pour la maladie « Sclérose tubéreuse de Bourneville » (maladie autosomique dominante – développement de tumeurs bénignes dans de nombreux organes).

A la fin de cet exposé, certains parents d'enfants malades m'ont fait partager leur reconnaissance pour ces informations mais au fond d'eux-mêmes, ils étaient déçus... car ils ont compris que le processus était long et que pour disposer d'une molécule efficace, cette longueur était le prix à payer !

Malgré cela, je conseille à ces familles de garder l'espoir et d'y croire, comme moi ! Si notre génération n'a encore aucune molécule efficace, nos enfants, demain, ont toutes les chances d'avoir un traitement. Patience... Je finirai ce témoignage par une citation, tirée d'une autobiographie d'une famille touchée par une maladie génétique orpheline: « Deux petits pas sur le sable mouillé », d' Anne-Dauphine Julliand. ■

Je conseille à chaque patient et/ou chaque parent d'enfants malades de la méditer :
« Il faut ajouter de la vie aux jours, lorsqu'on ne peut ajouter de jours à la vie »

Correspondance
Stéphanie Sénéchal
9 Route Sous-le-Scex,
CH-1844 Villeneuve,
Suisse
stephasen@gmail.com

UN MUY BONITO DÍA para AIRG-España

Un franc succès que la JA de l'AIRG-Espagne à Barcelone ! La salle de 150 places était comble pour cette journée toujours très attendue par les patients et notamment ceux atteints de PKD pour qui les résultats tout récents de l'essai sur l'usage du Tolvaptan représentent un espoir, espoir qu'il faut cependant décoderr, voire modérer en écoutant ce qu'ont à nous dire les néphrologues.

Nous étions accueillis par Carmen Caballerro, présidente de l'AIRG-Espagne qui, avec le Pr. Roser Torra nous avait concocté un programme riche. Une audience attentive, une écoute des professionnels et la solidarité entre les familles, tels sont les éléments que nous retrouvons dans les journées annuelles des AIRG quel que soit le pays.
Daniel Renault représentait l'AIRG-France.
À la demande de l'association espagnole il est intervenu pour présenter la fédération FEDERG qui devrait bientôt voir le jour.
Le Professeur Gema Ariceta, Néphrologue pédiatre anciennement à Bilbao a rejoint il ya peu le Grand hôpital du Val d'Hebron à Barcelone. Sa présentation a porté sur les dernières avancées pour les maladies rénales génétiques relevant de néphrologie pédiatrique. Le Dr. Ariceta est tout à fait disposée à faire le lien avec ses collègues du pays basque pour développer l'association dans cette province. C'est donc une bonne nouvelle pour l'AIRG-Espagne qui vise à se renforcer en développant l'approche AIRG dans toutes les provinces du pays.
Le Professeur Roser Torra, présidente du conseil scientifique de l'AIRG-Espagne est ensuite intervenue pour la partie adulte dans un exposé largement consacré à la PKD et aux résultats du Tolvaptan. Roser Torra a parlé de ce sujet en toute connaissance de cause puisqu'elle a été l'un des 6 membres du comité international indépendant chargé de vérifier les données du projet TEMPO et a eu accès en permanence à l'ensemble des données de l'essai.

Par ailleurs Mr. Francisco Montfort a présenté l'aHUS-Espagne, l'association qu'il a créée avec son épouse au début de 2012 ; leur fils José a été diagnostiqué pour un SHUa en 2006. La famille Montfort est maintenant familière du dispositif AIRG puisqu'elle était présente à la réunion organisée par l'AIRG-France en Juin 2012 à Paris sur le SHUa et nous émettons le vœu que cette famille, basée à Valence, se joigne sous une forme ou une autre à l'AIRG-Espagne. Ce serait ainsi une autre bonne nouvelle pour l'AIRG-Espagne.

Week-end chargé pour le président de l'AIRG-France qui, par le hasard des calendriers devait assurer notre présence à Barcelone et à Charleroi le même WE.
Il a dû s'éclipser de la réunion de Barcelone en milieu d'après midi pour sauter dans un avion et rejoindre Gosselies près de Charleroi, où se tenait le dimanche 18 Novembre la Journée annuelle de l'AIRG-Belgique.
Ainsi en va-t-il de l'apprentissage de la dimension européenne via les voyages avions low cost !

Carmen Caballerro, Présidente de l'AIRG-Espagne

Professeur Roser Torra

JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-Belgique

. LE 18 NOVEMBRE 2012 À GOSSELIES

Le dimanche 18 novembre dernier, nous étions plus de 120 personnes à l'Institut de Pathologie et de Génétique qui nous recevait dans ses locaux à Gosselies, près de Charleroi.

120 personnes , c'est-à-dire des familles, des patients, des parents, des enfants, des néphrologues, des pédiatres, des généticiens, des psychologues, des diététiciens... et toute l'équipe dynamique de l'AIRG-Belgique, bref une assistance nombreuse et très riche.

Les Présidents des associations belge, Bruno Woitrin, et française, Daniel Renault, ont ouvert la conférence par un bilan de leurs activités et des perspectives d'intégration européenne des AIRG's.

Ensuite, la matinée fut consacrée à un thème majeur, lié à la néphrologie, la diététique : ce thème fut abordé en rapport d'une part aux tubulopathies, et d'autre part à l'insuffisance rénale en général.
Cela a suscité de nombreuses questions qui ont animé le débat dans l'assistance, créant plein d'intérêts, d'émotions et d'échanges.

Nous avons terminé avec un témoignage très émouvant de notre ami Nicolas Mullier de l'AIRG-France sur son historique familial lié au SHU de sa fille.

Après le déjeuner, deux exposés plus médicaux ont suscité l'attention de l'auditoire. L'un d'eux était consacré aux résultats très encourageants de l'essai TEMPO (qui est résumé dans ce numéro sous la rubrique de la Journée Annuelle de Nancy), et l'autre au traitement par sirolimus (ou everolimus) de la sclérose tubéreuse de Bourneville, s'avérant remarquablement efficace et améliorant donc potentiellement le pronostic des patients qui en sont atteints.

Ces exposés ont été suivis d'un nouveau témoignage d'un papa, Etienne Cosyns, membre actif de l'AIRG-Belgique et de son fils adolescent.
Les ateliers en petits groupes et répartis par famille de maladie, tant attendus chaque année, ont terminé cette journée riche en émotions partagées.

B. Woitrin entouré de AS. van Turenhoudt et de P. Nyst

Rencontres, ateliers et intervenants...

Ce fut l'occasion de parler personnellement avec les médecins et de leur poser toutes les questions que les patients ou familles n'ont pas l'occasion de poser en « direct ».

Pendant toute la journée, les enfants ont été pris en charge par des experts et pédagogues.

Trois ateliers ont été organisés pour eux durant toute la journée : un jeu sur la diététique, un bricolage avec une boîte à secrets, le visionnage d'un dvd sur la vie et l'anatomie du rein. *« On jouait et on apprenait en même temps »*, a témoigné un enfant de 12 ans.

Encore une fois, l'AIRG-Belgique a joué son rôle d'informateur, de modérateur et d'intermédiaire entre les patients, leurs familles et le corps médical.

Merci à tous et toutes pour votre présence et votre participation active, merci à l'équipe très dynamique de l'AIRG Belgique pour l'organisation de cette magnifique journée, merci aux témoins pour leurs interventions poignantes, merci à l'Institut de Pathologie et de Génétique pour son accueil, merci enfin aux médecins et tout particulièrement au Professeur Yves Pirson, Président du Conseil Scientifique pour la qualité de ses interventions et le choix des orateurs.

Rendez-vous

Nous vous donnons déjà rendez-vous dès l'année prochaine, le **dimanche 20 octobre 2013**, pour notre 7ème Journée Annuelle.

Anne-Sophie van Turenhoudt
Vice-Présidente AIRG-Belgique

Bruno Woitrin
Président AIRG-Belgique

MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

AVANCER, C'EST TOUS LES JOURS
FAIRE RECULER LA MALADIE

AIRG France

Richard Berry,
parrain d'AIRG France

Rejoignez l'AIRG France pour mieux connaître la maladie de votre enfant et mieux la combattre en aidant la Recherche.

www.airg-France.org

AIRG France - BP 78 – 75261 Paris cedex 06 | Téléphone : 01 53 10 89 98 | Email : airg.permanence@orange.fr

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

R E N C O N T R E S

RENCONTRES

→ LONDRES : première réunion sur le syndrome d'Alport

. DE CATHERINE CABANTOUS

Le 1er décembre 2012, Susie Gear (Rare diseases working group for Alport Syndrome) organisait à Londres la première réunion de patients et familles de Grande Bretagne touchées par le syndrome d'Alport. Une centaine de personnes était rassemblée sur les bords de la Tamise au Westminster Boating Base.

Pr N. Turner, Dr O. Fernando, C. Cabantous, Pr O. Gross

S. Gear (Working group for Alport Syndrome), S. Lagas (ASF), D. Fielding (Action for Alport's Campaign)

Côté scientifique, cette réunion était animée par les spécialistes Britanniques Pr Neil Turner (université d'Edinburgh), Dr Ossie Fernando et Dr Frances Flinter (consultants du working group for Alport Syndrome) mais aussi par le Pr Gross de Göttingen.

Celui-ci n'a pas manqué de souligner à plusieurs reprises le rôle essentiel joué par l'AIRG-France dans les avancées récentes sur le syndrome d'Alport à travers un soutien financier et institutionnel fort pour l'étude rétrospective sur le rôle des ICE (dont les résultats extrêmement positifs ont été publiés début 2012).

Susie Gear a souhaité associer les associations internationales en relation avec le syndrome d'Alport. Outre Deborah Fielding (Action for Alport's Campain UK), était ainsi présente Sharon Lagas, présidente de l'Alport Syndrome Foundation des USA, notre association étant représentée par Catherine Cabantous.

La journée famille était précédée, le 30 novembre, d'une réunion d'échanges entre représentants d'associations et scientifiques autour de l'idée de développer en 2013 une approche stratégique internationale intégrée pour la recherche sur le syndrome d'Alport.

Il faut noter que le même jour, ce projet était discuté à Pekin entre les Prs.
Ding et Kashtan (experts mondialement connus sur le syndrome d'Alport), et Daniel Renault AIRG-France (voir CR séparé).

C'est donc une collaboration internationale pour le syndrome d'Alport qui voit le jour et devrait déboucher rapidement sur un programme d'action en commun en 2013 visant à développer et promouvoir un soutien commun aux projets de recherche sur cette maladie. ■

→ GRAND SUCCÈS pour la 7ème Conférence internationale Cystinose

Cette conférence, organisée en partenariat par l'AIRG-France, la Cystinosis Foundation et Cystinose France, s'est tenue du 29 Juin au 1er Juillet 2012 à Paris-Roissy, à l'Hôtel Marriott. Elle était présidée par le Professeur Patrick Niaudet et a attiré quelques 260 participants venus de 22 pays s'informer sur l'état actuel des connaissances, mais aussi partager témoignages et espoirs à propos des traitements de la maladie et de l'amélioration de la qualité de vie.

Un programme riche et diversifié au plan médical a permis de faire le point sur les divers aspects de cette maladie qui attaque les cellules de nombreux organes et sur les traitements possibles pour contrecarrer ses effets.

Les séances plénières ont alterné avec les séances par groupes, et les séances questions/réponses.

Elles ont permis à chacun d'éclairer son expérience par les réponses des spécialistes tout en la croisant avec les témoignages des autres participants.

Un programme social également bien rempli pour les enfants, outre des animations sur place, une journée à Eurodisney leur était offerte, et tous les participants de 7 à 77 ans ont pu partager un moment de joie simple sur la piste de danse, un soir, au son d'un orchestre rock.

Cette conférence a donc pleinement rempli ses objectifs : information, partage, chaleur humaine et solidarité, le tout dans un contexte international large. Plus que jamais, ces maladies rares exigent de créer des liens forts au-delà des frontières. L'AIRG-France qui organisait pour la deuxième fois cet évènement 10 ans après celui de 2002, a démontré s'il en était besoin, sa capacité à préparer et à encadrer une telle conférence. Elle a ainsi montré que notre association était un partenaire incontournable en France et en Europe pour ce qui est des maladies rénales génétiques.

Nul doute que l'investissement fort de l'AIRG-France sur cet évènement sera payé de retour pour la suite des développements en ce qui concerne cette pathologie, mais également pour ce qui est du développement des AIRG au-delà de nos frontières.

Des contacts prometteurs ont été pris avec nos amis du Québec ; enfin des retombées positives sont attendues également pour le projet en cours de création d'une fédération européenne des associations des maladies rénales génétiques. ■

Atelier groupe pédiatrie avec le Dr. E. Levtchenko et S. Cherquie

Vue de l'assistance en séance plénière

7th International Cystinosis Congress - Beyond Borders

June 28 - July 1, 2012

Roissy-en-France

7ème Conférence internationale Cystinose Au-delà des frontières

28 Juin - 1 juillet 2012

Roissy-en-France

CONTACTS :

www.cystinosisfoundation.org
www.airg-france.fr
www.cystinose.fr

Conception graphique - Vincent Couppey - Courriel : vincent.couppey@me.com

CYSTINOSIS FOUNDATION

→ SUR LES BORDS DU LAC LÉMAN ! Genève, société de néphrologie

. GENÈVE - OCTOBRE 2012

L'AIRG-Suisse et l'AIRG-France se sont associées pour assurer une présence active au Congrès Commun de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dyalise, organisé du 2 au 5 octobre 2012 à Genève. Le stand était mis à notre disposition gracieusement par les organisateurs dans le village association.

Elles Essade représentait l'AIRG-Suisse et Daniel Renault l'AIRG-France ainsi que la fédération FEDERG. Ce fut comme à l'accoutumée, l'occasion de faire connaitre nos associations et leurs produits phares les livrets, de nouer des contacts nouveaux et surtout d'entretenir ceux existants avec les néphrologues présents et aussi avec les représentants des laboratoires pharmaceutiques.

Enfin comme chaque année, ce congrès fut aussi l'occasion, le jeudi 4 octobre, de remettre en séance plénière avec le Pr. Dominique Joly, Sécrétaire de la SFN, l'allocation de recherche commune SFN - AIRG-France qui cette année a été attribuée à Laurent Mesnard (Tenon) pour un projet innovant décrit ci-dessous.

La réunion se tenait à Palexpo à immédiate proximité de l'aéroport, dans un centre de conférence bien entendu très pratique mais quelque peu loin, à bien des égards, du romantisme du Lac Léman...

Allocation de recherche : Laurent Mesnard (Tenon) s'est vu attribuer la bourse de recherche de l'AIRG-France de 17 000 € qui, complétée par celle de la SFN lui permettra de mener à bien son projet innovant sur la recherche des possibles origines génétiques de la récidive sur le Greffon rénal dans le cas d'une pathologie hyalinose segmentaire et focale (HSF).

Elles Essade et Daniel Renault sur le stand commun AIRG

Recherche, par SNP-ARRAY et séquencage de l'exome de néomutations dominantes responsable chez l'adulte de la récidive de la hyalinose segmentaire et focale sur le greffon rénal.

L'allocation servira notamment à financer en premier lieu son séjour post-doctoral à l'université Cornell (New York), Laboratoire de Fabien Campagne (Institute Of Computational Biomedicine, Weill Cornell Medical College | Cornell University) pour acquérir les compétences nécessaires à l'analyse bioinformatique et génomique de la cohorte de HSF européenne.

Puis dans un deuxième temps l'allocation servira à valoriser cet acquis à son retour en France pour l'étude d'autre maladies rénales ayant un caractère sporadique et a priori sans substratum génétique mendélien évident, soit résultant de néomutation, soit associées à un des caractères complexes et polygéniques.

L'apport du séquençage haut-débit est l'une des clefs permettant de résoudre ce genre de problématique.

La **hyalinose segmentaire et focale (HSF)** est une maladie résultant d'une lésion ou agression du podocyte.

Contrairement aux formes familiales mendéliennes, principalement retrouvées chez l'enfant, les formes primitives de l'adulte sont le plus souvent sporadiques. La récidive sur le greffon rénal (HSF-R) survient dans 50% des cas, du fait de la présence d'un « facteur de perméabilité glomérulaire circulant (FpGC) », pour l'instant non identifié et responsable de la perte du greffon.

Le Lac Léman

Aujourd'hui, peu d'arguments suggèrent l'existence de facteurs de susceptibilité génétique dans les HSF-R, en particulier il n'y a pas d'agrégation familiale rapportée. L'existence d'un FpGC commun aux HSF-R évoque pourtant un même mécanisme étiopathogénique laissant supposer que ces formes particulièrement sévères et récidivantes de HSF soient sous-tendues par un dosage important de facteurs de susceptibilité génétiques.

L'étude des HSF récidivantes, dont le phénotype est finalement homogène, permet aussi de réduire l'hétérogénéité génétique des HSF et c'est pour cela que nous avons adjoint aux critères classiques histopathologiques du phénotype HSF celui de la récidive.

Enfin, compte tenu de l'absence de facteur génétique commun aux HSF sporadiques de l'adulte dans les études d'association cas témoins pan-génomiques (Genome Wide Association Study), dont une réalisée dans notre laboratoire, et en absence d'antécédents familiaux, nous émettons l'hypothèse de l'existence de néo-mutations dominantes chez les patients HSF-R.

Il est possible de mettre en évidence celles-ci par l'étude des trios (père-mère et sujet atteint).Vu la rareté de tels patients présentant cet « ultra-phénotype », nous avons constitué une cohorte multicentrique européenne d'adultes caucasiens (Suisse, Belgique, France, n= 50, dont 15 trios), avec HSF récidivante sur le greffon rénal.

Deux types de variants seront recherchés. Des variants structuraux par SNP array, et des variants de petite taille (mutations ponctuelles, insertions, délétions) par le séquençage de l'exome (whole exome sequencing).

L'utilisation de trios permet d'affirmer le caractère sporadique des mutations identifiées et apportera un filtre extrêmement puissant pour l'identification de néomutations hétérozygotes. L'autre filtre génétique utilise la recherche d'une agrégation interfamiliale (mutations différentes mais dans les mêmes gènes ou dans des gènes d'une même voie) puisque l'existence d'un facteur circulant commun est compatible avec une origine génétique commune.

En conclusion, à partir d'une cohorte ultra-phénotypée (adultes, caucasiens, HSF-R) associée à l'analyse de trios, nous rechercherons des néomutations d'expression dominante d'abord par SNP-array (variants structuraux) puis par whole exome (mutations rares).

En faisant progresser la compréhension physio-pathologique des HSF-R, nous espérons améliorer la qualité de vie des malades transplantés pour HSF-R. ■

Laurent Mesnard

→ PREMIÈRE CONFÉRENCE des familles chinoises sur le syndrome d'Alport

La première réunion de familles et patients chinois atteints du Syndrome d'Alport s'est tenue à Pékin le 1er Décembre 2012, à l'initiative du Pr Jie Ding. 75 familles et un total de 160 participants venant de toutes les régions du pays, se sont retrouvés au Peking University First Hospital. L'AIRG-France était représentée à cette grande première par Daniel Renault Président, et nous apportions également un soutien financier pour faciliter le déplacement des familles éloignées et ayant peu de moyens. C'est ainsi que l'AIRG-France a contribué au succès de cette manifestation historique en aidant 20 familles à participer à cette réunion. Outre le soutien de l'AIRG-France cette réunion a également reçu l'appui de l'Association Internationale des Néphrologues Pédiatres (INPA) dont le Sécrétaire Général est le Pr Pierre Cochat et aussi bien entendu, le soutien de l'Hôpital de Pékin qui nous accueillait.

遗传性进行肾炎

Ci-dessus le nom du syndrome d'ALPORT en chinois voulant dire néphrite progressive héréditaire

Pr C. Kahstan saluant la bannière ALPORT à l'entrée de l'Hôpital

Le Professeur Clifford Kashtan de l'Université de Minneapolis, qui fait autorité au plan mondial sur le Syndrome d'Alport, était l'invité scientifique d'honneur de cette réunion.

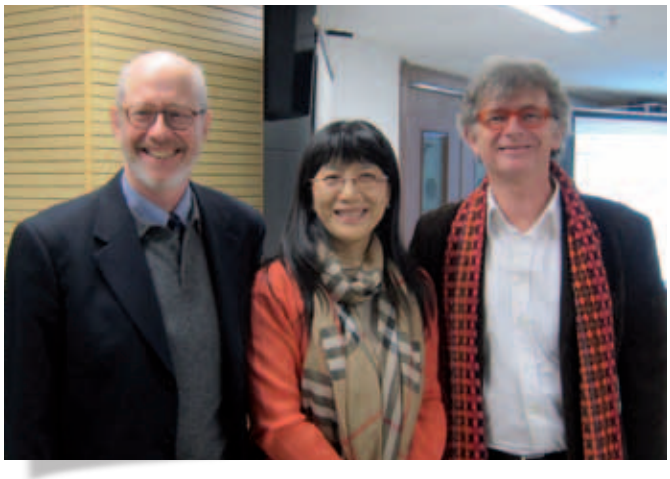
Le Pr Kahstan a brièvement retracé l'historique et les aspects cliniques de la maladie en mettant en valeur les progrès récents obtenus par le Pr Gross dans l'usage des ICE pour le traitement du Syndrome d'Alport, d'abord sur un modèle animal puis par l'étude rétrospective dont une part importante du financement provient de l'AIRG-France.

Un programme chargé a permis au Professeur Jie Ding entouré de ses collègues de couvrir tous les aspects de la maladie, diagnostic, traitement, manifestations oculaires et auditives, la transplantation et les problèmes de nutrition.

La matinée fut consacrée aux interventions de professeurs en alternance avec des témoignages de patients souvent touchants, et la session de l'après - midi fut celle des réponses aux questions récoltées le matin même auprès des participants. La présentation de l'AIRG-France et de nos objectifs en matière de coopération internationale a suscité un grand intérêt dans l'auditoire compte-tenu du désir largement

manifesté d'emprunter un chemin similaire, avec cependant plus de questions que de réponses compte-tenu de l'absence de tradition en matière associative dans le pays. Pour l'instant ce qui est envisagé de manière réaliste par le Pr Ding ce serait de créer un groupe au sein d'une association nationale sur les maladies rares qui est actuellement en voie de constitution. Affaire à suivre donc, le succès de cette première réunion des familles Alport est une forte motivation pour les familles et pour les professionnels du pays. Cette réunion fut aussi l'occasion pour l'AIRG-France de créer des liens forts avec ces deux figures clefs de la science médicale sur Alport que sont les Prs Kahstan et Ding.

Ces liens sont critiques dans l'idée de développer un programme cohérent de recherche à l'échelle internationale.
Une réunion s'est tenue en fin de journée et a permis d'avancer des pistes à cet égard. **Rendez-vous en 2013 est pris.**



Pr Clifford Kashtan, Université de Mineapolis,
Pr Jie Ding, Université de Pékin et
Daniel Renault AIRG-France

Pr Jie Ding lors de son intervention

Questions/réponses : suivie comme partout ailleurs avec attention !

→ FEDERG À CRACOVIE invitée au congrès de la Société Européenne des Néphrologues Pédiatres (ESPN)

Daniel Renault, président de l'AIRG-France a participé à la réunion scientifique d'ESPN à Cracovie en tant qu'invité par les organisateurs pour une intervention lors de la première session plénière le jeudi 6 septembre 2012. C'est devant une assistance de quelques 400 néphrologues pédiatres européens, que Daniel Renault a présenté le projet de fédération européenne des associations de patients affectés par les maladies rénales génétiques : le projet FEDERG.

Il faut souligner que c'est un honneur plutôt rare pour la communauté de patients d'être représentée dans une telle assemblée scientifique en séance plénière. Il s'agit en l'occurrence d'une grande première pour ESPN, traduisant un appui marqué au projet FEDERG développé par l'AIRG-France.

C'est avec le soutien du Professeur Pierre Cochat (Lyon) Sécrétaire Exécutif d'ESPN, du Professeur Francesco Emma (Rome) Responsable scientifique du programme et du Professeur Jacek Pietrzik (Pologne) président du congrès de Cracovie, que cette opération a pu voir le jour. La présentation de FEDERG s'est conclue par un appel aux néphrologues présents pour qu'ils s'associent à la démarche et qu'ils fassent passer l'information auprès de leurs patients et des associations nationales dont ils ont connaissance, afin d'obtenir une couverture la plus complète possible de l'Europe des 27.
Pour une association comme la nôtre, participer à de telles assemblées scientifiques est un investissement qui s'avère rentable, car il permet de renouveler et d'agrandir le réseau des contacts avec les néphrologues. Ce fut le cas avec les Prs. Gross, Chantal Loirat, Georges Deschenes, Christine Pietrement, Denis Morin, Rémi Salomon pour ne citer que ceux bien connus de l'AIRG. Désormais l'AIRG-France et FEDERG sont des acteurs bien identifiés de la scène européenne.
C'est aussi l'occasion d'échanges d'informations, voire de réunions informelles de travail sur les projets en cours (réunions nationales ou internationales en projet). Nous apprenons ainsi que si nous perdons le soutien au sein d'ESPN du Pr. Cochat qui a quitté en septembre 2012 ses fonctions de Secrétaire au terme de son mandat, nous gagnons le soutien de l'organisation équivalente à l'échelle internationale : INPA (International Neprologists Pediatric Association) puisque le Pr. Cochat vient d'en prendre le Sécrétariat. C'est donc une bonne nouvelle pour l'AIRG et FEDERG dans la mesure où nous devrions pouvoir compter sur la continuation de l'appui d'un néphropédiatre de renom, cette fois-ci à l'échelle mondiale.
Après l'intervention sur FEDERG se tenait une séance

Pr Gross présentant les résultats de l'essai sur le traitement dans le Syndrome d'Alport

entière dédiée aux maladies rénales génétiques co-organisée par le Professeur Olivier Devuyst, coordinateur du Groupe de travail d'ERA-EDTA sur les maladies rénales héréditaires, et par Pr. Francesco Emma responsable scientifique au sein d'ESPN. Cette session comprenait :

- La polykystose chez les enfants Carsten Bergmann (Allemagne)
- Le syndrome d'Alport: actualisation et information à partir du registre ERA-EDTA Oliver Gross (Allemagne)
- Le SHU atypique Marina Noris (Italie)

Ces deux évènements lors de la première journée du congrès traduisent la place importante des maladies rénales génétiques chez les néphrologues pédiatres. Il faut aussi noter que la collaboration entre ERA-EDTA et ESPN sur cette question bien que récente est déjà très développée.

Au cours de cette session, le Professeur Oliver Gross a présenté le projet de recherche clinique sur l'introduction du Traitement par ICE du syndrome d'Alport pour lequel il est en phase de recrutement de jeunes patients volontaires.

Ce projet fait suite au projet conduit par lui-même et financé entre 2006 et 2010 par l'AIRG-France, et qui a montré l'utilité de l'usage des ICE dans le retard d'apparition de l'insuffisance rénale terminale. Le projet actuel consiste à tester cet usage très tôt sans attendre les premières manifestations cliniques du syndrome.

Pr Pierre Cochat et Daniel Renault

L'idée de ce projet est de tester la possibilité d'un retard d'apparition de l'IRT encore plus important en intervenant très en amont de la maladie.

L'équipe du Professeur Gross est actuellement en phase de recrutement et souhaiterait inclure dans l'essai des enfants français.

L'AIRG-France appuie cette initiative et nous souhaitons nous y associer au travers de patients français.

Cracovie Place principale : un air d'été qui s'invite en septembre

Laureline Berthelot

→ MÉCANISMES DE FORMATION des dépôts d'IgA dans la néphropathie de Berger

La néphropathie à IgA ou maladie de Berger est une maladie rénale très fréquente touchant environ 0,5 à 1% de la population et elle est caractérisée par des dépôts d'anticorps particuliers : les immunoglobulines A de type 1 (IgA1) au niveau de l'unité de filtration du rein, le glomérule. Ces dépôts sont localisés au niveau des cellules mésangiales, induisant la prolifération de ces cellules et une inflammation et fibrose du rein qui conduit à une moins bonne filtration du sang.

Les symptômes cliniques en conséquence sont la protéinurie : présence anormale de protéines dans les urines et l'hématurie : présence de globules rouges.

Cette maladie, dont la cause n'est pas connue, semble multifactorielle impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. C'est-à-dire que ces personnes prédisposées génétiquement et qui rencontrent un environnement particulier vont développer la maladie, la génétique seule ou l'environnement ne pouvant induire seul cette pathologie.

Cependant, un paramètre constant retrouvé chez les patients atteints de néphropathie à IgA est la présence d'IgA sériques (celles trouvées dans le sang) présentant des défauts de glycosylation (pas assez de résidus sucrés, en particulier le galactose). L'origine de ces défauts de glycosylation reste à l'heure actuelle inconnue. Des expériences in vitro ont montré que ces IgA particulières ont la capacité de s'agréger en formant de gros complexes d'IgA et de se fixer de façon plus importante sur les cellules mésangiales que des IgA de personnes non malades.

Afin de mieux comprendre comment se déposent les IgA dans le rein des patients, notre équipe de recherche a développé un modèle de néphropathie à IgA chez la souris en créant des souris qui expriment une IgA humaine de type 1 et également le récepteur humain aux IgA : appelé CD89. En effet chez la souris, les IgA sont différentes des humaines et il n'existe pas de récepteur aux IgA. Ces souris humanisées, transgéniques sont appelées IgA1-CD89Tg.

Elles développent spontanément une néphropathie à IgA, avec les dépôts caractéristiques d'IgA1 mais aussi une hématurie et protéinurie et une inflammation rénale. Dans ce modèle de souris on trouve des complexes d'IgA1 circulants qui contiennent également le récepteur soluble CD89.

Ce sont ces complexes qui se déposent dans le mésangium. Nous retrouvons les mêmes résultats chez les malades atteints de néphropathie à IgA avec des dépôts de CD89 soluble (Berthelot et al. J Exp Med 2012). De plus, les complexes d'IgA1-CD89 induisent la surexpression du récepteur aux IgA sur les cellules mésangiales: le TfR (récepteur à la transferrine).

Lorsque des complexes IgA1-CD89 commencent à se déposer, ils induisent plus de récepteur, et par conséquent, plus de complexes d'IgA1 peuvent se déposer sur les cellules, induisant un boucle aggravatrice.

Ces complexes activent également les cellules mésangiales qui vont produire des cytokines pro-inflammatoires (petites molécules de signal attirant les cellules immunitaires et induisant une réaction inflammatoire) comme les interleukines 6 et 8 et le TNF alpha. En inactivant le TfR (par technique d'ARN interférant), la production de cytokines est stoppée.
A la recherche d'autres molécules impliquées dans les dépôts d'IgA, nous nous sommes ensuite intéressés à la transglutaminase 2 (TG2).

En effet, une équipe de chercheurs japonais avait décrit une surexpression de la TG2 dans le mésangium des patients atteints de néphropathie à IgA (Référence : Ikee et al. Nephron Clin Pract 2007). La TG2 est une enzyme impliquée dans plusieurs processus physiologiques mais également dans la formation de la fibrose.

Nous avons retrouvé cette enzyme également surexprimée dans les glomérules de nos souris IgA1-CD89Tg et chez nos patients.

En utilisant des souris Knock-Out (KO) pour la TG2 (ces souris sont dépourvues de cet enzyme, le gêne a été invalidé), croisées avec les souris IgA1-CD89 pour obtenir des souris KO-TG2 / IgA1-CD89Tg, nous avons montré une forte diminution des dépôts de complexes d'IgA en absence de TG2. Pour expliquer ce phénomène, nos investigations ont permis de démontrer que la TG2 se lie aux IgA et au TfR et semble stabiliser les dépôts d'IgA. Nos travaux ont permis d'établir la nécessité de la présence de trois partenaires des IgA : le CD89, le TfR et la TG2 qui conduisent aux dépôts.

Nous cherchons maintenant à cibler ces molécules à des fins thérapeutiques.
Un des challenges actuels de recherche est maintenant de comprendre la première étape de la maladie, à savoir : comment les IgA des patients atteints de néphropathie à IgA deviennent anormales.

RÉCEPTION DES VML à l'Hôtel de la Marine

. PAR BÉATRICE SARTORIS

Le mercredi 14 novembre l'Association VML célébrait brillamment dans les salons d'honneur de l'Hôtel de la Marine, la 6ème cérémonie des Clés du Lysosome par sa présidente Anne Sophie Lapointe à trois personnalités du monde de la Santé. Les Clés du Lysosome sont une distinction destinée à honorer une action concrète dans la lutte contre la maladie et le handicap. Une action qui a changé la vie et l'avenir des patients et des familles touchées par les maladies lysosomales. Les Clés de la Découverte, de l'Engagement, de l'Investissement et de la Compréhension récompensaient cette année : Le Professeur Bryan G. Winchester, biochimiste anglais qui a permis de développer des méthodes de diagnostics.

Ainsi que le le Professeur Nicole Baumann qui s'est illustrée en neuroscience, neurologie et en psychiatrie dans une consultation neuro métabolique pluridisciplinaire avec la Pitié Salpetrière, et dans un centre de référence pour les maladies lysosomales.
Puis le Docteur Elizabeth Zueman, médecin humaniste, pionnière dont l'admirable engagement envers les personnes poly handicapées leur a permis d'être reconnues et prises en charge sur un plan médico-social. C'est autour d'un cocktail dans une ambiance sympathique et chaleureuse qua cette digne et originale cérémonie se déroulait.

L'association VML à l'Hôtel de la Marine

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

T É M O I G N A G E S

TÉMOIGNAGES

Marie-Christine Hellmann

→ MARIE-CHRISTINE HELLMANN
Chercheuse en archéologie

. TRANSPLANTÉE RÉNALE DEPUIS 30 ANS

La Grèce antique à livre ouvert

Ancienne élève de l'Ecole Normale Supérieure Jourdan, Marie-Christine Hellmann passe l'agrégation de lettres classiques en 1973. C'est pour concilier sa passion pour l'Histoire et un attachement profond à la terre, hérité de ses racines paysannes, qu'elle choisit d'étudier également l'archéologie. Après un passage par l'Ecole française d'Athènes, où elle prépare une thèse, et par le Cabinet des Médailles de la Bibliothèque Nationale de France, elle entre au CNRS en 1985 à l'Institut de recherche sur l'architecture antique dont elle dirigera deux antennes, à Paris et à Lyon. Elle s'attache à étudier de manière aussi exhaustive que possible l'architecture grecque antique. Directrice de Recherche à la Maison René-Ginouvès Archéologie et Ethnologie depuis 2004, au service de l'unité de recherche Archéologies et Sciences de l'Antiquité, Marie-Christine Hellmann partage son temps entre la compilation d'archives bibliographiques et les missions sur les sites archéologiques du Bassin méditerranéen. Considérant comme ses pairs qu' « une fouille non publiée est une fouille perdue », celle qui dirige depuis plus de dix ans la Revue Archéologique (PUF) fait également de la diffusion des résultats de recherche dans sa discipline une priorité. En témoigne son encyclopédique ouvrage en plusieurs tomes, L'Architecture grecque, dont le troisième a été couronné en 2011 par la médaille George Perrot de l'Académie des Inscriptions et Belles Lettres. ■

Archéologie et sciences de l'Antiquité (ArScan), Maison René-Ginouvès-Archéologie-et Ethnologie.CNRS / Université Paris Panthéon-Sorbonne / Université Paris Ouest Nanterre La Défense / Ministère de la Culture et de la communication, Nanterre

30 ANS DE TRANSPLANTATION ET UNE MÉDAILLE D'ARGENT DU CNRS

Chaque année, le Centre national de la recherche scientifique décerne une médaille d'or à un chercheur ayant montré des qualités exceptionnelles (ainsi, Serge Haroche, Prix Nobel de physique 2012, avait reçu en 2009 la médaille d'or du CNRS), et quelques médailles d'argent distinguent des « chercheurs reconnus sur le plan national et international pour l'originalité, la qualité et l'importance de leurs travaux » (http://www.cnrs.fr).

Comme j'ai toujours voulu mettre une cloison étanche — autant que possible — entre ma vie professionnelle et ma vie de « malade », le Service de presse du CNRS, qui a diffusé les lignes ci-contre, ignore que l'archéologue en question est transplantée rénale depuis 30 ans, après 2 ans et 7 mois de dialyse, à la suite d'un syndrome d'Alport diagnostiqué dans sa dixième année, à l'hôpital Necker. C'est donc ici que je remercie les médecins de cet hôpital, où j'ai été dialysée en 1979 et transplantée en 1982.

Je n'aurais garde d'oublier les pédiatres de l'hôpital allemand où ma « néphrite chronique » a été découverte, lorsque j'avais 4 ans : par un curieux hasard, c'est là que sont menées, depuis quelques années, d'intéressantes recherches sur le syndrome d'Alport, dont la revue Néphrogène s'est fait l'écho.

Grâce à une facilité pour les études et au fait que j'ai toujours vécu dans un milieu international et polyglotte, où la langue française était tout de même privilégiée, cet Alport ne m'a longtemps pas gênée. Quand il faut s'adapter dès l'enfance à plusieurs langues et à des cultures différentes (scolarisée avec des enfants de militaires belges stationnés en Allemagne, à côté de Maastrich, j'ai aussi eu droit au flamand), on est tôt entraîné à compenser le déficit auditif du syndrome d'Alport, comme l'a constaté un médecin qui me faisait un audiogramme : « vous n'entendez pas la moitié des mots d'une phrase, mais votre connaissance de la langue vous fait boucher les trous ».

Une précision : je parle le grec moderne, ou un sabir de plusieurs langues, avec mes collègues anglais ou américains.
Le couperet de la dialyse était tombé après 4 années de vie en Grèce et à Chypre, avec des séjours réguliers en Italie. La greffe m'a permis non seulement d'y revenir sans souci, mais de voyager aussi ailleurs, jusqu'en Albanie (en 2010), où les paysages sont à couper le souffle. Ma préférence va toutefois à l'île de Chypre, dont les habitants n'ont jamais cessé de vouloir rebondir, malgré la destinée tragique de cette terre de passages et d'invasions, depuis des millénaires. Des avions de chasse anglais décollent toujours non loin du château où Richard Cœur de Lion, en escale de croisade, épousa la princesse Bérengère... et où j'ai lavé tant de trouvailles de fouille, avec des réfugiés chassés du nord de l'île par la guerre de 1974.

Marie Christine Helmann et les chercheurs du CNRS

Marie Christine Helmann lors de la remise de sa médaille d'argent

C'est avant tout grâce à mes collègues étrangers, qui n'ont jamais su que j'étais une « malade » transplantée et n'ont pas développé de préjugés négatifs, que j'ai pu travailler dans de très bonnes conditions et être tôt reconnue au niveau international – alors qu'en France, où il n'était pas possible de cacher en permanence mes passages à l'hôpital (même si je n'en parle pas, certains le savent), il a parfois fallu batailler contre le scepticisme, les fausses rumeurs et la discrimination, simplement parce que l'IRC, à tous ses stades, est une affection rare, invisible et donc mal connue en général. Etant d'un naturel positif, je ne ferai pas ici l'inventaire de tous les propos absurdes que m'ont tenus des collègues sûrs de tout savoir sur l'IRC, « peut-être bien contagieuse » (sic), et sur la greffe, ce « handicap terrible » (re-sic). Je préfère remercier ceux qui, depuis des décennies, m'ont manifesté un soutien indéfectible, ou m'ont juste fait confiance. Dans un milieu concurrentiel, un problème de santé sera vite utilisé contre une personne supposée faible : il est alors bon d'avoir des boucliers, et je n'en ai jamais manqué.

En fait, d'après mon expérience, les gens auxquels les IR doivent faire le plus attention sont les médecins de l'administration. Si un IRC doit s'informer à fond sur sa maladie, ce n'est pas seulement pour mieux participer à son traitement, c'est aussi pour être capable de se défendre face à une ignorance dangereuse. De 1970 à nos jours, sur tous les médecins de l'administration que j'ai rencontrés, un seul s'est montré bienveillant, « puisque vous semblez très bien soignée », d'autres sont restés longuement muets.

Au moins, ils ne risquaient pas de me nuire, comme ceux qui m'ont m'asséné (il y a 20 ans) qu'il fallait en finir avec les néphrologues, car « les transplantations, ça ne marche jamais, c'est bien connu » (variante : « vous ne pouvez pas être transplantée, parce que vous avez un problème d'oreille », sic !). On a aussi voulu me faire avouer que je prenais forcément des somnifères et des tranquillisants (« vous cachez l'ordonnance ») et l'on m'a traitée de « menteuse », car « avec une maladie pareille, vous n'avez pas pu

→ Le Centre national de la recherche scientifique décerne la médaille d'argent à Marie-Christine Hellmann pour ses travaux

faire des études normales », sic. La rengaine a pris racine, depuis longtemps : un patient atteint d'un syndrome d'Alport ne peut pas mener une vie normale ni, à fortiori, faire des études normales. Avec ce beau motif, des médecins de l'hôpital universitaire de Paris m'ont refusé, en 1970, le certificat d'aptitude à la fonction publique dont j'avais besoin pour passer un concours ; après l'intervention d'un néphrologue de Necker un médecin m'a gratifiée du précieux sésame, avec cette phrase : « si vous voulez vraiment passer ce concours faites-le, de toute façon vous ne réussirez pas, vous n'avez aucune chance ».

Voilà comment j'ai pu entrer à l'Ecole normale supérieure au premier essai, et continuer d'étudier les langues anciennes, aussi pratiques pour manier le français que pour décrypter le vocabulaire médical. Mais depuis 1970, on dirait que l'opinion des médecins de l'administration n'a pas varié : un IRC (surtout un « Alport » !) est un incapable qu'il faut résolument « protéger » et placardiser, soit en l'empêchant de travailler, soit en l'orientant le plus tôt possible vers le handicap. On mettra donc d'emblée les bâtons dans les roues aux IRC - alors qu'il existe bien des « patrons » hospitaliers transplantés, ayant fait leurs études de médecine tout en étant dialysés.

Depuis que la France fait un (petit) effort en faveur de l'insertion sociale des handicapés, la majorité des médecins du travail se donne bonne conscience en mettant systématiquement les transplantés dans la case « handicapés ». C'est ainsi qu'en avril 2010, un médecin du CNRS m'a proposé avec insistance « d'aménager [mon] poste de travail » - pourtant, les chercheurs du CNRS n'ont pas un travail posté et font leur emploi du temps eux-mêmes ; je n'ai d'ailleurs jamais eu à solliciter une autorisation d'absence pour passer à l'hôpital, grâce au rattrapage à domicile ou en salle d'attente.

Il est vrai que ce médecin avait commencé par me demander : « comment faites-vous pour travailler en étant à la fois dialysée et transplantée », avant d'ajouter « l'ennui, avec les dialysés, c'est qu'ils sont dépressifs » (sic)... j'en passe, et des meilleures. Les assistantes sociales emboîtent le pas, car « nous devons avoir un certain quota de handicapés, qui n'est pas atteint, il faut donc vous y mettre », re-sic, il y a 8 ans.

Et mes amis délégués syndicaux recourent, hélas, au même type de raisonnement dévoyé : « tu as droit à une invalidité ou un poste de handicapé, il faut le prendre, c'est pour ton bien, et tu feras un heureux en cédant ta place à un chômeur » - honte à moi, je confesse n'avoir pas encore cédé ma place. Quand je réponds qu'une transplantation n'est pas un handicap mais une chance, et le plus grand bonheur qui puisse arriver à quelqu'un, mon interlocuteur ouvre des yeux ronds. Il comprendra peut-être, un jour.

Bref ! Mes frères et sœurs dialysés ou transplantés, ne cédez jamais au découragement, même quand vous avez l'impression de vous heurter à des murs. Demain sera un autre jour, demain vous rencontrerez d'autres personnes... ■

Marie-Christine Hellmann

→ PORTAIT de Marina Cavazzana-Calvo

. ARTICLE DE FLORENCE ROSIER PARU DANS « LE MONDE » LE 23/11/12

La pédiatre, qui a ouvert la voie à des traitements inédits, notamment pour les « bébés-bulle », vient d'être élue « femme scientifique de l'année ».

Marina Cavazzana

Ce 23 novembre, elle reçoit le prix Irène-Joliot-Curie de la *« femme scientifique de l'année »*. Il fera d'elle un emblème de l'ascension ardue - mais hardie - des femmes aux plus hauts sommets de la recherche et de la médecine. Ce prix honore une pionnière audacieuse. Avec passion, Marina Cavazzana-Calvo a su développer des biothérapies innovantes pour traiter des maladies génétiques de l'enfant et de l'adulte. *« Innovantes »* est ici un euphémisme.

C'est en 1990 que la pédiatre se lance dans l'aventure des biothérapies avec l'équipe Inserm d'Alain Fischer et Salima Hacein-Bey-Abina, à l'hôpital Necker à Paris. Le trio est loin de se douter que dix ans plus tard, cette épopée les conduira à la première démonstration de l'efficacité d'une thérapie génique chez l'homme.

Le 28 avril 2000, la revue Science se fait l'écho de cette première mondiale : la correction du défaut génétique de deux *« bébés-bulle »*. Atteints d'une maladie immunitaire rare, le DICS-X (déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X), ces garçons avaient un pronostic très sombre sans traitement. Ils ont été guéris par l'introduction d'un *« gène-médicament »* dans les cellules précurseurs de leur moelle osseuse. Cette première victoire sera suivie de la mise au point de biothérapies pour d'autres maladies génétiques.

Longue, élégante et souriante, la chercheuse née en 1959 dans la cité des Doges incarne un art de vivre italien. *« Venise, c'est pour moi l'inspiration, là où je me ressource », confie-t-elle avec un accent chantant. Sous cette apparente douceur se devine un caractère bien trempé. Elle-même se revendique « rebelle, protestataire, ingérable ». « C'est une forte personnalité, parfois éruptive, s'amuse Alain Fischer, aujourd'hui directeur de l'institut des maladies génétiques Imagine à Necker. Mais c'est grâce à cette détermination que les choses se font. » « La médecine a d'abord été pour moi un moyen d'assurer une priorité : mon autonomie professionnelle, économique et familiale »*, raconte cette fille d'un cheminot italien et d'une institutrice passionnée.
Son parcours médical commence à l'université de Padoue, près de Venise. En 1985, voulant développer les greffes de moelle osseuse pour traiter des leucémies de l'enfant, elle suit un stage dans le service d'Eliane Gluckman, à l'hôpital Saint-Louis (Paris). Elle y rencontre Fabien Calvo, aujourd'hui directeur de la recherche de l'Institut national du cancer.

Puis elle découvre les travaux d'Alain Fischer sur la prévention des rejets de greffe et le rejoint à Necker. *« Alain m'a demandé de faire une thèse de science. Après une année de difficultés que j'ai crues insurmontables, j'y ai pris goût »*, se souvient-elle. Elle créera à Necker le département de biothérapies. *« Marina a saisi ce projet à bras-le-corps et assuré son*

développement, raconte Alain Fischer. *Elle intervient à toutes les étapes, depuis les recherches d'amont jusqu'aux protocoles d'essais cliniques. Un minutieux travail de transfert, qui reste méconnu. »*

« Marina est le moteur de l'équipe, renchérit Isabelle André-Schmutz, qui travaille depuis douze ans dans son équipe Inserm. *Elle a sans cesse de nouvelles idées, rien ne l'arrête ! Pour proposer aux patients de nouvelles thérapeutiques, elle ne pense pas aux contraintes techniques ou matérielles. A nous derrière d'y réfléchir ! Nous pouvons compter sur le réseau mondial très fort qu'elle a bâti. La contrepartie de cet enthousiasme, c'est son impatience et sa grande exigence. »*

Après avoir affronté la notoriété soudaine qui s'est abattue sur l'équipe en 2000, Marina Cavazzana-Calvo avoue avoir dû prendre trois mois de congé sabbatique, *« un souffle »*, l'été suivant. Réfugiée au Massachusetts Institute of Technology à Boston, elle rencontre Philippe Leboulch, expert en thérapies innovantes. Avec lui et Eliane Gluckman, elle développera une thérapie génique de la bêta-thalassémie, maladie héréditaire du sang. Le résultat chez un premier patient a été publié dans la revue Nature en septembre 2010.

En 2002, la saga des bébés bulle s'était assombrie d'une grave complication : une leucémie, qui affectera quatre des dix enfants traités pour DICS-X.

Le Monde

« Cette épreuve nous a montré l'importance d'une équipe soudée et de nos relations de confiance avec les familles, raconte-t-elle. Avec acharnement, nous avons cherché l'explication scientifique, puis élaboré de nouveaux protocoles de thérapie génique plus sûrs. »

Suspendu en octobre 2002, l'essai a repris fin 2010 avec un nouveau protocole. En mars 2011, la pédiatre a cosigné un manifeste contre la sous représentativité des femmes dans les hôpitaux français. *« Il y a un recul de la présence des femmes aux postes stratégiques de l'hôpital, de l'enseignement et de la recherche, déplore-t-elle. En période de crise économique, ce sont elles qui payent le plus lourd tribut. »*

Son diagnostic : *« Dans le système français, les hommes se cooptent entre eux.»*

Ses remèdes : *« Il faudrait plus de femmes aux instances stratégiques de l'hôpital. »*

Et mettre en pratique, comme elle le fait, un système d'accompagnement entre femmes. ■

Florence Rosier - © Le Monde

Pr Alain Fischer

Bébé bulle à l'hôpital Necker-Enfants malades

→ BROCANTE VIDE-GRENIER organisée par le Rotary club Paris sud Est

Lors de la réunion statutaire du 20 Septembre dernier, le Président du Rotary Club de Paris Sud Est Monsieur Jean-Philippe ROUCHER, en présence des membres du club remettait à Monsieur Jacques Vignaud (secrétaire de l'AIRG-France) un chèque d'un montant de 1000 € destiné à soutenir les actions de l'association.
Ce montant représentant le produit des ventes de la Brocante Vide-Grenier de cette année.

Plus tôt, le 8 Septembre 2012, lors d'une belle journée ensoleillée, ce sont quelque 24 membres et conjoints du Rotary Club de Paris Sud Est qui sont venus animer le stand du Rotary à la brocante Vide Grenier de la Place Jeanne d'Arc (Paris 13ème). Comme chaque année, les rotariens du club commencent à récupérer de nombreux objets et bibelots avant l'été. Ce sont tous ces produits qui étaient mis en vente sur plus de dix mètres de tables. Toute la journée, la foule s'est pressée sur le stand du Rotary pour acquérir à petit prix des objets utilitaire ou de décoration. Dans la journée, Monsieur Vignaud est venu se rendre compte par lui-même des efforts de la force de vente dynamique du club durant toute la journée. En ces temps difficiles le Rotary a su s'adapter à la crise et l'essentiel des objets ont été cédés à très petit prix 1€, 2€,...
Au total après beaucoup d'énergie dépensée, c'est une jolie collecte qui a permis de réaliser un don non négligeable à l' AIRG-France. Comme tous les Rotariens du monde entier, les membres du Rotary club de Paris Sud Est partagent la même passion : agir. En tant que bénévoles au niveau local, le Rotary Club Paris Sud Est vient en aide à ses voisins en détresse en construisant, soutenant et organisant des manifestations et des actions pour aider et sauver des vies.

Son action est locale et mondiale. « Servir d'abord » telle est la devise du Rotary qui agit au quotidien par des actions au service des autres dans les domaines de l'eau, de la santé, de la lutte contre la pauvreté, de l'éducation, et en faveur de la paix dans le monde. Le Rotary Club Paris Sud Est s'investit et agit à différents niveaux: que ce soit au niveau interne, dans des missions d'intérêt public en passant par l'action professionnelle. Le club organise ou participe ainsi à de nombreuses manifestations au niveau local comme les brocantes, compétition de karting ; tournoi de golf ; vente de mimosas ; concerts solidaires.
Comme le soulignait Jean-Philippe ROUCHER, le club Rotary Paris Sud Est est heureux d'aider pour une année encore, cette association qui lutte utilement contre la maladie au profit de personnes très souvent dans la détresse, quand le diagnostic tombe. Merci à ceux qui ont pu être présents et à ceux qui ne pouvaient l'être et qui ont fait don d'objets divers pour cette oeuvre. Merci à ceux qui ont pu être présents et à ceux qui ne pouvaient l'être et qui ont fait don d'objets divers pour cette œuvre. ■

Christophe Roux
www.rotary-club-paris-se.org

Jacques Vignaud reçoit le chèque du président du Rotary

Jean-Philippe Boucher, Président du Rotary et Robert Turberg au micro

TÉMOIGNAGES

→ EN SOUVENIR de Madame Hélène Jaffrès

Le 29 août dernier Monsieur Athanase Jaffrès nous faisait part du décès de son épouse adhérente de l'AIRG-France en ces termes : *« Suite au décès de mon épouse, j'ai dans l'avis de décès annoncé que les dons pour la recherche médicale seraient préférées aux fleurs. La somme que j'ai recueilli et que je vous transmets est destinée à participer à la recherche sur les polykystoses rénales. Sa maladie a été découverte Il y a 4o ans la « PKD ». Elle a été dialysée pendant 3 ans. Elle a subi une néphrectomie, en août 2003 au CHU de Nantes suivie d'une infection de la loge rénale et a mis 2 mois pour se remettre. Puis elle a été greffée en mars 2004 au CHU de Brest, mais son greffon est arrivé avec un champignon, non visible lors de la greffe, mais qui très vite a rempli la loge rénale et là encore il a fallu 2 mois de soins pour se remettre. Depuis elle a passé une bonne partie de son temps sous antibiotique à cause d'infections diverses ce qui l'affaiblissait régulièrement jusqu'au 8 août dernier où elle est décédée dans un centre de soins palliatifs. Elle a vécu ces 12 dernières années dans la souffrance quasi permanente. Néanmoins elle a voulu assumer ses responsabilités jusqu'au bout »*

LE 10 AOÛT, LE TÉLÉGRAMME DE BREST ÉCRIVAIT :
DISPARITION D'HÉLÈNE JAFFRÈS ANCIENNE ÉLUE À BREST ET PLOUIDER

« Avant de siéger au conseil municipal de Plouider, Hélène Jaffrès avait notamment été vice-présidente de la communauté urbaine de Brest, chargée de l'insertion économique. Elue à Bret durant 18 ans avant de l'être également à Plouider où elle vivait depuis une dizaine d'années, après avoir longtemps habité dans le quartier de Lambézelec, Hélène Jaffres vient de disparaître à l'âge de 75 ans. Elue une première fois à Brest, sur la liste de gauche conduite par Pierre Maille, en1983, elle avait siégé durant 6 ans sur les rangs de l'opposition. Hélène Jaffrés avait de nouveau été élue, cette fois dans la majorité, sur les listes présentées par Pierre Maille, en 1989 et en 1995. De 1995 à 2001, elle avait occupé la fonction de vice-présidente de la communauté urbaine de Brest chargée de l'insertion économique. En 2001, Hélène Jaffrès s'était présentée aux élections municipales à Plouider, en prenant la tête de la liste de gauche qui devait siéger dans la minorité jusqu'en 2008. Hélène Jaffrés avait longtemps travaillé au sein de l'Afpa (Association pour la formation professionnelle des Adultes). »

Hélène Jaffrès

Sur son faire-part on pouvait lire :
Elle aurait aimé œuvrer plus longtemps à ses engagements, mais la maladie l'a fait trébucher.
Que les actions qu'elle a entreprises puissent se poursuivre.
Il ne faut pas se résigner à son sort, par désespoir de ne pas pouvoir le changer ;
Seuls nous ne sommes rien. C'est ensemble que nous sommes richesse. ■

A nous d'inventer un monde nouveau,
au chacun puisse vivre debout.

→ MÉDICAMENTS TIERS PAYANT contre génériques

NOTRE APPEL A ÉTÉ ENTENDU

Cet été, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés a imposé l'application de la directive Tiers Payant contre Générique.

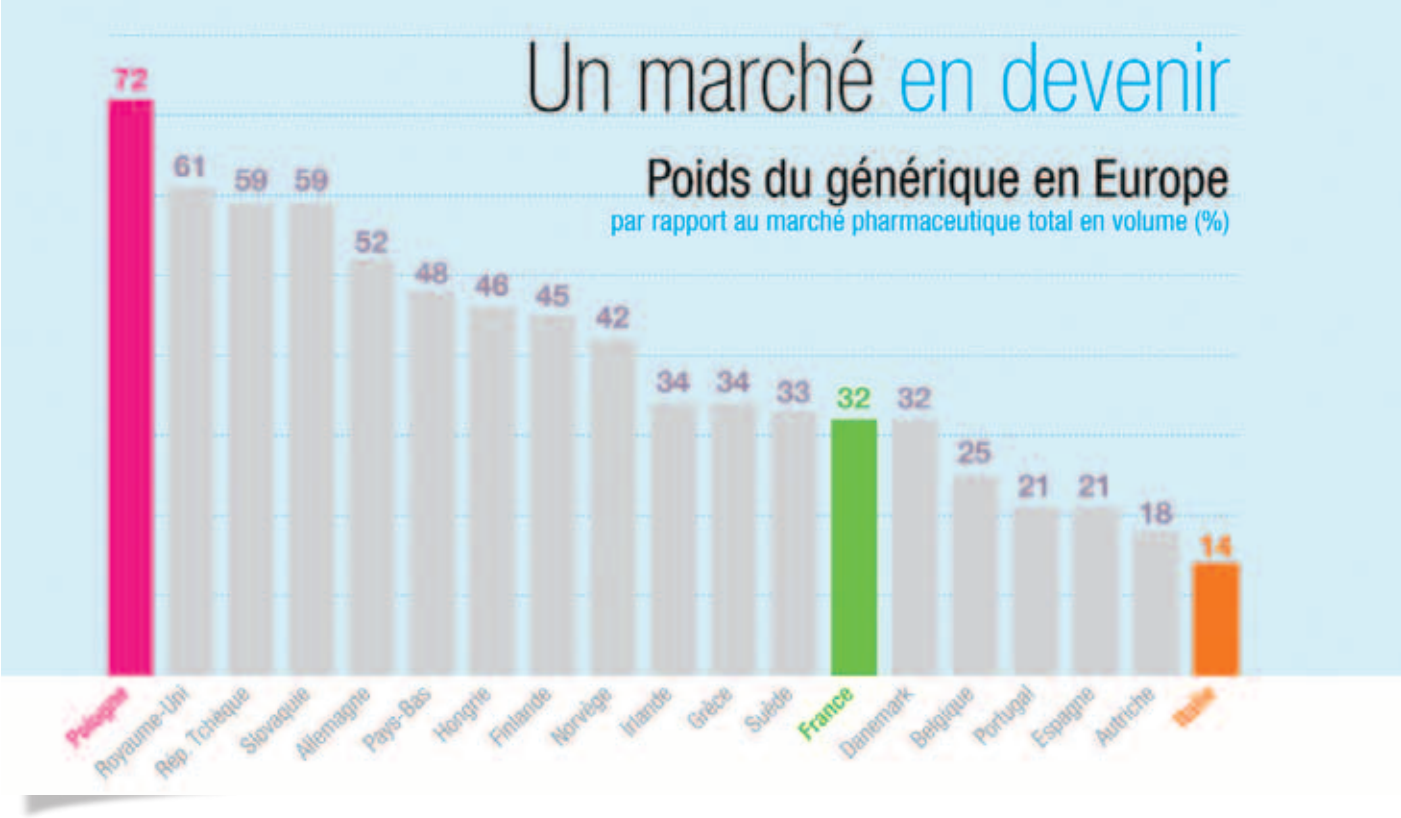
Cette directive concernait toutes les molécules sauf la Lévothyroxine et la Buprémorphine .

Le Mycophélonate Mofetil (CELLCEPT) était donc concerné bien que cette molécule soit dite à marge étroite.

Seul le rajout, devant le nom du Cellcept, de la formule « non substituable » écrite en entier et de façon manuscrite permettait d'obtenir le princeps.

L'AIRG-France, associée à la LRS, à Trans Forme et à l'AIR PC, ainsi que d'autres Associations, a mené une action auprès de Madame Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé afin de de défendre le droit de ses adhérents et a obtenu satisfaction *(Voir publication jointe).* ■

- *Le communiqué inter associatif, en date du 8 août 2012, envoyé à Madame la Ministre de la Santé, Marisol Touraine a été lu et compris.*
- *Aujourd'hui le CELLCEPT a été retiré de la liste des médicaments « tiers payant contre générique »*
- *Les pharmaciens ne sont plus obligés de remplacer le princeps par le générique, même si la mention non substituable n'apparaît pas et le patient continuera de bénéficier du tiers payant. La mesure est applicable immédiatement.*
- *La CNAMTS a adressé l'information à l'ensemble des CPAM mais il faudra quelque temps pour que l'ensemble des pharmaciens soit informé.*
- *Les associations AIRPC, AIRG-France, Ligue Rein et Santé et transforme se réjouissent d'avoir été entendues et de constater que leur démarche a été utile et comprise par les Pouvoirs Publics .*
- *Le 17 septembre 2012 signataires, les présidents suivants : Daniel Renault (AIRG-France), Jean Jacques Huger (AIRPC), Michel Raoult (LRS), Olivier Coustère (Trans-Forme)*



AIRG-FRANCE

Depuis sa création en 1988 sous l'impulsion du Professeur J-P Grünfeld et du Docteur Ginette Albouze, l'AIRG-France publie un magazine d'information destiné à ses Adhérents, en conformité avec les objectifs de l'Association qui veulents informer, aider les patients et soutenir la recherche. Cette publication rend compte de la vie et de l'activité de l'AIRG-France et informe ses lecteurs sur les sujets médicaux qui les préoccupent. Elle ouvre aussi largement ses colonnes aux témoignages de ceux qui ont besoin de s'exprimer. Enfin, Néphrogène se veut un trait d'union entre vous par ce que nous appelons les « fiches contact ».

CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU :

Président : Daniel Renault
Trésorière : Marianne Worbe
Secrétaire : Jacques Vignaud
Secrétaire adjointe : Françoise Couppey

ADMINISTRATEURS :

Catherine CABANTOUS : *Webmestre* 05 58 09 27 43
Claude CHEVALIER : *PACA* 04 90 33 39 80
Monique CHEVALLIER : *IDF* 01 46 36 90 37
Marylise CLANET : *IDF* 01 45 43 66 43
François COUPPEY : *Languedoc-Roussillon* 04 66 75 59 88
Anne GRAFTIAUX : *Bretagne* 06 18 81 15 28
Nicolas MULLIER : *Nord-Pas de Calais* 09 54 30 00 12
Nicole PATIN : *Midi Pyrénées* 06 20 96 49 00
Roger PIERRÉ : *IDF* 01 69 83 92 63
Valérie SLAMA : *Bouches du Rhône* 04 91 66 38 70
Vital TRONET : *IDF* 01 69 03 37 24
Aimé VERLAQUE : *PACA* 04 83 44 08 09
Ghislaine VIGNAUD : *Paris* 01 42 22 47 13
Raphaël VITE : *Rhône Alpes* 04 78 27 03 44

CORRESPONDANTS :

Géraldine PARELADA : *Calvados* 02 31 32 92 89
Jean-Louis DANNEPOND : *Charente* 05 45 39 76 76
Lucien MIKOLAJCZAK : *Gard* 04 66 75 45 72
Damien GABORIAU : *Gironde* 05 57 25 50 70
Marie RENAULT : *Hérault* 04 66 27 55 24
Niole CABLAT : *IDF* 09 82 36 06 17
Ingrid FEJEAN : *IDF* 06 87 93 64 80
Catherine MAZÉ : *IDF* 06 08 97 13 36
Justine MOREAU : *IDF* 06 13 50 50 32
Armelle ZAFRA : *IDF* 06 83 06 83 60
Bernadette de FRANQUEVILLE : *IDF* 01 45 50 28 75
Maryvonne NORDEY : *Loire Atlantique* 02 28 03 50 16
Bernadette BAUDIN : *Picardie* 03 23 83 46 20
Rose-Marie PAYROT : *Pyrénées Orientales* 04 68 54 65 86
Bénédicte BOURQUARD : *Rhône* 04 37 24 7 370
Jacki ROUSTANG : *Vaucluse* 04 90 34 46 43

CONSEIL SCIENTIFIQUE :

Président : Pr Dominique CHAUVEAU
Néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse

Président d'Honneur : Pr Jean-Pierre GRÜNFELD
Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

MEMBRES :

Pr Eric ALAMARTINE CHU Nord St Etienne • **Dr Corinne ANTIGNAC** Inserm U 423 Paris • **Pr Christian COMBE** CHU Bordeaux • **Pr Pierre COCHAT** Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron • **Pr DESCHENES** Hôpital Debré Paris • **Pr Michel FONTES** Inserm U 491 Marseille • **Pr Thierry HANNEDOUCHE** Hospices Civils Strasbourg • **Dr Laurence HEIDET** Hôpital Necker-Enfants Malades • **Dr Dominique JOLY** Hôpital Necker-Enfants Malades • **Pr Bertrand KNEBELMAN** Hôpital Necker-Enfants Malades • **Dr Micheline LEVY** Courbevoie • **Pr Chantal LOIRAT** Hôpital Debré Paris • **Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS** Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron • **Pr Patrick NIAUDET** Hôpital Necker-Enfants Malades • **Pr Hubert NIVET** Hôpital Bretonneau Tours • **Pr Yves PIRSON** Clinique St Luc Bruxelles • **Pr RIEU** CHU Reims • **Pr Rémy SALOMON** Hôpital Necker-Enfants Malades • **Pr Michel TSIMARATOS** Hôpital de la Timone Marseille • **Pr Philippe VANHILLE** CHR Valenciennes

Envoyez vos idées, articles, témoignages à :

Jacques Vignaud
AIRG-France B-P 78
75261 Paris Cedex 06
Mail : Lapasset66@gmail.com

AIRG-FRANCE

Madame, Monsieur,

L'AIRG-France, Association loi de 1901, reconnue d'utilité publique en 2007, a été créée en 1988 à l'initiative du Pr. JP Grünfeld, du Dr. Ginette Albouze et de quelques familles de patients. Les maladies rénales génétiques affectent plus de 150 000 personnes en France. Ce sont le plus souvent des maladies qui touchent les enfants, parfois dès la naissance. Seuls des traitements palliatifs comme la dialyse plusieurs fois par semaine, ou la greffe quand elle est possible, leur permettent d'attendre dans l'espoir qu'un chercheur trouve un traitement.

L'AIRG-France compte, en 2012, 1500 adhérents, donateurs et sympathisants et ne fonctionne que grâce à l'implication de ses adhérents bénévoles.
Elle est parrainée par Richard Berry.

LES OBJECTIFS DE L'ASSOCIATION SONT :

→ **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients grâce à :
- notre journée annuelle
- la revue Néphrogène
- l'info-lettre
- les livrets sur les pathologies
- les sites Internet :

www.airg-france.fr

www.facebook.com

www.carenity.com
Le 1er réseau social pour les patients et leurs proches

→ **AIDER** les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute et en défendant leurs intérêts (Voir tiers payant contre générique pour le Cellcept (Mycophénolate Mofétil) cet été).

→ **SOUTENIR** dans la mesure du possible le développement de toute forme de recherche (En 10 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 200 000,00 € à la recherche sur les maladies rénales génétiques).

Toutes ces actions ne sont possibles que grâce aux adhésions et aux dons qui sont faits à l'AIRG-France.

Notre Association est de taille modeste et ne bénéficie ni de retombées médiatiques ou publicitaires, ni de subventions publiques.
La conjoncture actuelle entraine une diminution des dons. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons vous sensibiliser à notre cause.

Pour pouvoir poursuivre toutes ses actions, l'AIRG-France a besoin de vous.

MERCI À TOUS NOS PARTENAIRES :

→ POUR AIDER L'AIRG-FRANCE DONNEZ

Par courrier, en précisant vos coordonnées pour l'envoi du reçu fiscal, à :
AIRG-France - BP 78 – 75561 PARIS Cedex 06
(Chèque à libeller à l'ordre de AIRG-France)

Par internet :
www.airg-france.fr

Après déduction fiscale de 66% pour les particuliers, un don de 100€ ne vous coûtera que 34€
Pour les entreprises, la déduction fiscale est de 60%.

Tous les malades touchés par une Maladie Rénale Génétique et leurs familles vous disent MERCI

BULLETIN DE SOUTIEN

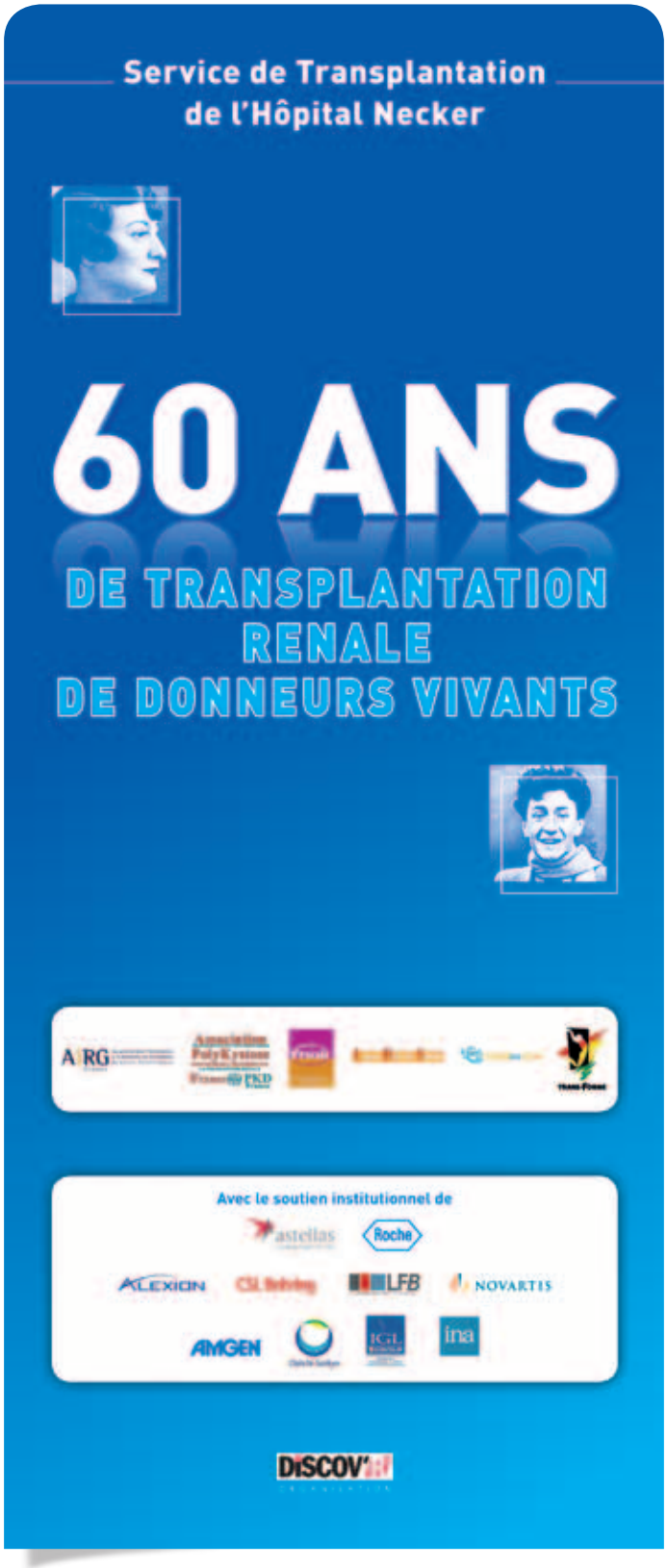
AIRG France

JE FAIS UN DON DE : ..... €

☐ **POUR** L'AIRG-France
☐ **POUR** une pathologie spécifique (à préciser) : .....

Nom : ..... **Prénom :** .....
Adresse : .....
.....
CP : |_|_|_|_|_| **Ville :** .....

Airg-France - BP78 - 75261 Paris Cedex 06 - www.airg-france.fr



→ Le 21 décembre 2012, Richard Berry et l'AIRG-France se sont associés à l'hommage aux donneurs vivants à la cité universitaire de Paris

AIRG France

Association loi de 1901. Reconnue d'utilité Publique