

N°50 - janvier 2010

NEPHROGENE

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



ILS TRAVAILLENT SUR LA POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

page 28

Eric Honoré et son équipe

AIRG

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

FRANCE 01 53 10 89 98 / www.airg-france.org / airg.permanence@orange.fr

janvier 2010



JOURNÉES ANNUELLES DE BORDEAUX

- 4-5 Journées annuelles Bordeaux
 6 La force des Associations
 7-11 Le syndrome d'Alport, Dr Heidet
 12-14 La consultation des maladies rénales au CHU de Bordeaux Dr Llanas Pr Lacombe, Pr Combe
 15-17 Histoire du traitement de l'insuffisance rénale, Pr Jacobs
 18-19 AIRG-Belgique
 20-21 AIRG-España
 22 AIRG-Suisse

RECHERCHE

- 23-27 Le SHUa, où en est-on en 2009 ? Pr Loirat
 28-29 Une équipe soutenue par l'AIRG-France a publié ses travaux dans la prestigieuse revue CELL le 30 octobre 2009, Dr Eric Honoré
 30 Sophie Chauvet

LA VIE DE L'AIRG

- 31 Communiqué de l'AFM
 32-33 Réunion à Toulouse sur les Tubulopathies
 34-35 Réunion Cystinose à Ankara
 36 Assemblée Générale et nouveau Livret PKD
 37 Jean Paul Guy néphrologue et pianiste
 38 Réunion EGIRE et Opération DON DE SOI
 39 Agenda 2010 et Pr. Kourilsky
 40 Témoignage
 41 *Contacts*
 42 *Bulletin d'adhésion à l'AIRG-France*
 43 *AIRG-France : Mieux nous connaître*

RÉDACTION/ÉDITION :
 Jacques Vignaud

CRÉATION GRAPHIQUE :
 Laurent de Sars,
 Vincent Couppey

COMITÉ DE RÉDACTION :
 Anne Graftiaux, Paul Fauconnier, Françoise Couppey, Béatrice Sartoris, Ghislaine Vignaud.

ENVOYEZ VOS IDÉES,
 ARTICLES, TÉMOIGNAGES À :
 JACQUES VIGNAUD -
 AIRG-France - B.P. 78 -
 75261 Paris Cedex 06
 jacques.vignaud@noos.fr

N° ISSN :
 1967-7855/NEPHROGENE

AIRG-France - Association pour
 l'Information et la Recherche sur
 les maladies Rénales Génétiques
www.airg-france.org

CHERS AMIS,

Nous avons à vous faire part, en ce début d'année, d'une très triste nouvelle. Marie, la fille d'Anne Graf-tiaux, nous a quittés le 11 janvier à la suite d'une délicate opération chirurgicale.

Marie avait treize ans, treize ans de combat contre sa maladie, le SHUa, treize ans pendant lesquels elle a connu la greffe, les dialyses et toujours l'hôpital Robert Debré, sa seconde maison où tout le monde l'adorait car elle avait conquis le service de pédiatrie par sa gentillesse, sa joie de vivre et sa maturité.

Marie et sa famille avaient l'espoir qu'un jour la greffe salvatrice pourrait enfin la protéger et la libérer. On n'en était pas loin...

C'était ce rêve qui animait toute la famille et l'équipe médicale. Aujourd'hui ce rêve a volé en éclats. C'est d'autant plus terrible, si près du but.

Je me fais l'interprète de toute l'association pour dire à Anne, si courageuse et combative, que nous nous unissons à sa douleur, celle de Thierry, Maxime et Manon en essayant de partager ce fardeau écrasant que représente la disparition d'un enfant. Aussi nous l'assurons de notre amitié fraternelle et sans faille pour essayer d'alléger sa peine.

Le Pr Loirat a dit que Marie était l'âme de l'Hôpital Robert Debré. Aujourd'hui, dans ce moment si cruel elle est aussi l'âme de l'AIRG, car cette tragédie nous pousse à inten-

sifier notre combat pour la recherche médicale en gardant malgré tout un grand espoir grâce aux travaux de recherche intensifs dont vont pouvoir bénéficier les jeunes patients.

Dans cet esprit vous pourrez voir dans ce numéro ce qu'a été notre effort de soutien à la recherche pour 2009.

L'assemblée générale se déroulera le 20 mars à Paris et nous profiterons de cette réunion pour lancer la nouvelle édition mise à jour du livret sur la Polykystose autosomique dominante tant attendue par tous les nombreux adhérents concernés.

Je me dois de remercier tous les adhérents et donateurs qui, malgré les temps difficiles que nous traversons, soutiennent l'association et ses projets sans faiblir.

Enfin vous avez vu que nous avons innové en fin d'année en organisant avec l'association Rein et santé une réunion commune EGIRE. Cette voie devrait être poursuivie en 2010.

Cette nouvelle année, nous l'espérons, sera bénéfique pour tous et nous souhaitons qu'elle vous apporte la paix, la sérénité et la réalisation de vos projets en formant le vœu que l'Association avec votre aide, puisse continuer sans relâche son combat pour la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques. •

GHISLAINE VIGNAUD



Journées annuelles DE BORDEAUX

LES 17 et 18 octobre derniers, les Journées Annuelles de l'AIRG-France se sont déroulées dans la belle Université de Médecine de Bordeaux, à l'Hôpital Pellegrin, sous l'égide du Professeur Chauveau, Président du Conseil Scientifique de l'Association. Le Professeur Grünfeld, toujours fidèle, a bien voulu participer à cette manifestation. Le Professeur Combe avec le concours de Catherine Cabantous a organisé cette manifestation et nous a accueillis. Le programme en était très dense, intéres-

sant et diversifié, et les ateliers organisés par pathologie ont, comme toujours, remporté la faveur des participants.


L'assistance était nombreuse, en dépit des mouvements sociaux qui ont perturbé l'envoi des invitations à Bordeaux et sa région.

Un grand remerciement au Président de l'Université qui a mis gracieusement plusieurs salles à notre disposition, ainsi qu'aux Services Municipaux qui ont bien voulu nous adresser les magnifiques photos de Bordeaux qui ornent cet article. Tous les participants ont été frappés par la beauté de cette ville à nulle autre pareille.

Un grand merci enfin à tous les intervenants qui ont su éclairer l'auditoire avec talent.

Vous trouverez dans ce numéro plusieurs articles médicaux sur des sujets traités à Bordeaux, dont la plupart sera publiée au fur et à mesure de nos parutions, ainsi que les abstracts des interventions des AIRG européennes, et une série de photos qui restituent l'ambiance de cette sympathique manifestation. •

Merci à nos sponsors

JOURNÉES ANNUELLES

Bordeaux
Faculté de médecine

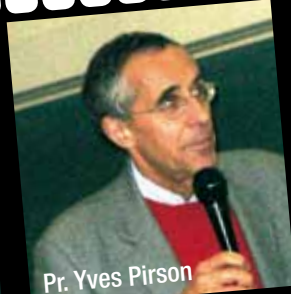
17 ET 18 OCTOBRE 2009

AIRG ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE
SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES
FRANCE Tél : 01 53 10 89 98 / Internet : www.airg-france.org

les intervenants



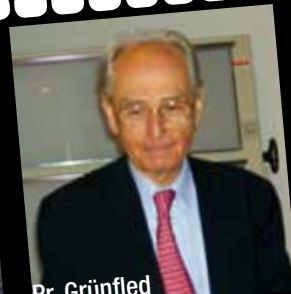
Pr. Pascal Barlat



Pr. Yves Pirson



Pr. Christian Combe



Pr. Grünfled



Pr. Philippe Chauveau



Pr. J.-P. Guignard



Pr. Claude Jacobs



Pr. Dominique Chauveau



Pr. Didier Lacombe



Pr. Brigitte Llanas

les journées annuelles en images



La force des Associations

ON l'ignore, cela paraît impossible, illusoire et présumptueux et pourtant la volonté, la pugnacité, l'obstination peuvent parfois soulever des montagnes. Les montagnes de la défiance, les montagnes du conservatisme, les montagnes de l'incompréhension.

L'AIRG n'est pas une association démesurée. Elle est dotée de moyens relativement modestes, mais elle connaît actuellement une aventure passionnante qui a un rapport très étroit avec ce qui est décrit dans les pages qui suivent.

Il s'agit du syndrome d'Alport. Depuis sa fondation, l'association a soutenu des projets de recherche concernant diverses pathologies très importantes, mais chaque fois que, timidement, certains membres affectés par Alport, cherchaient un espoir dans la recherche surtout d'ailleurs pour leurs enfants, ils se heurtaient à des impossibilités, des murs infranchissables : trop difficile, trop compliqué, et surtout trop cher dans le cas improbable où on arriverait à envisager d'engager une recherche. Ce devait être vrai bien sûr et on s'y était habitué.

Mais un jour de 2006 pourtant, grâce à Marie et Richard Berry, et à des familles qui en avaient marre d'attendre, nous voilà en

possession d'une somme importante, et nous décidons d'aller à la recherche des chercheurs.

Dans l'enthousiasme général nous lançons un appel d'offre Européen sur Alport, persuadés que le jury va crouler sous les propositions de projets, vu la dotation de 200 000 € qui l'accompagne.

Hélas, il n'y eut qu'un homme, en Allemagne, qui répondit, le Pr GROSS de l'Université de Göttingen. C'était très poétique, les chansons de Barbara nous revenaient au cœur. Avec quand même un goût amer car, à part l'Allemagne, c'était partout le silence radio, y compris dans notre beau pays.

Cependant le Jury a validé le projet du Pr Gross qui deviendra par la suite la base européenne, et malgré quelques voix dissonantes qui contestaient la valeur scientifique du projet, nous l'avons défendu, haut et fort et nous avons soutenu le Pr Gross pendant trois années, jusqu'à aujourd'hui, à la veille du jour où seront publiés les résultats de son étude qui tend à démontrer scientifiquement que certains médicaments peuvent ralentir, stabiliser, ou diminuer la progression de la maladie.

Tout cela a permis une mobilisation sans précédent des familles touchées par le syndrome d'Alport car, parallèlement à la cohorte de patients que le Pr Gross mettait

en place à Göttingen, une cohorte de soutien au projet s'est mise en ordre de marche en France.

Ensuite, l'Espagne a alimenté la base européenne, la France également – le Centre de Référence MARHEA - aidée par l'AIRG, ainsi que la Belgique. Là, on a vu que la communauté des AIRG européennes voulait dire quelque chose, car ce projet est porté par les 3 AIRG-Sœurs.

Mais ce n'est pas tout. Nous avons appris lors des Journées Annuelles de Bordeaux que d'autres pays avaient rejoint les travaux du Pr GROSS : les États-Unis avec le Dr Clifford Kashtan, de Minneapolis, le Canada avec le Dr Licht, de Toronto et miracle, la Chine ! avec le Dr Ding, de Pékin.

Ce projet qui avait débuté comme un travail orphelin, seul, presque sous les lazzis de quelques uns est devenu maintenant un projet Mondial, dont les répercussions vont être primordiales, grâce à notre obstination, à votre mobilisation et à vos dons, chers adhérents. Ce qui nous remplit de joie.

Nous devons rendre hommage au Pr Gross dont la simplicité et la gentillesse s'allient à d'éminentes qualités scientifiques et le remercier chaleureusement d'avoir pu, avec nous, éveiller l'intérêt de la communauté scientifique pour le syndrome d'Alport. • J. V.

Base de données sur le Syndrome d'Alport

Laurence Heidet¹, Said Labbah¹,
Caroline Ellie², Bertrand Knebelman¹,
Société de Néphrologie, Société
Française de Néphrologie Pédiatrique.
1. Centre de référence des maladies rénales
héréditaires de l'enfant
et de l'adulte (MARHEA), Paris.
2. Département de biostatistiques et infor-
matique médicale, hôpital Necker, Paris.



Base de données syndrome d'Alport

Journées de l'AIRG, 17&18 Octobre 2009, Bordeaux

Laurence Heidet

*Centre de Référence des Maladies Rénales Héréditaires de l'Enfant et de
l'Adulte, Paris*



LORS des journées 2008 de l'AIRG nous avons présenté le projet de faire participer les équipes françaises à la base de données Européenne syndrome d'Alport et de profiter de ce travail pour faire une étude sur l'épidémiologie de cette maladie en France, et un état des lieux concernant les habitudes thérapeutiques des néphrologues et des néphrologues pédiatres en matière d'utilisation des traitements bloqueurs du système rénine-angiotensine dans le syndrome d'Alport (illustrations 1 & 2).

Ces traitements sont utilisés depuis longtemps dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Leur efficacité pour diminuer la protéinurie et/ou la vitesse de progression de l'insuffisance rénale a été établie dans la néphropathie diabétique et la néphropathie à IgA. Aucune étude contrôlée n'a montré leur efficacité dans d'autres pathologies rénales glomérulaires, mais ces médicaments sont prescrits dans le syndrome d'Alport car il existe des arguments théoriques pour penser qu'ils pourraient également agir sur la protéinurie et/ou la progression de l'insuffisance rénale dans cette pathologie (illustration 3).

Les autorisations pour mener cette études ont été obtenues fin 2008 (CCTIRS, CNIL) et le soutien de l'AIRG a permis de recruter un attaché de

recherche clinique (Said Lebbah) pendant 8 mois, pour collecter les données (illustration 4).

L'ensemble des centres de néphrologie et de néphrologie pédiatrique a été contacté par l'intermédiaire de nos sociétés savantes (Société de Néphrologie et Société de Néphrologie Pédiatrique). Said Lebbah s'est déplacé dans 28 centres sur le territoire national et a recueilli les informations à partir des dossiers patients pour renseigner un questionnaire (illustration 5).

Au total les dossiers de 267 patients (137 de sexe féminin et 130 de sexe masculin) appartenant à 196 familles ont été étudiés. L'âge médian était de 18 ans (4 à 80 ans). Cent dix neuf patients ont signé le consentement éclairé pour faire partie de la base données Européenne. (illustration 6)

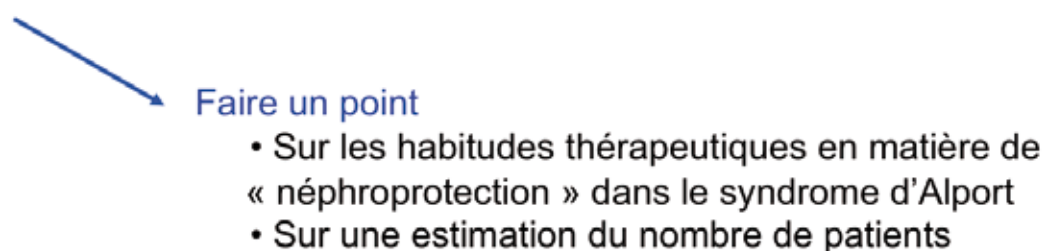
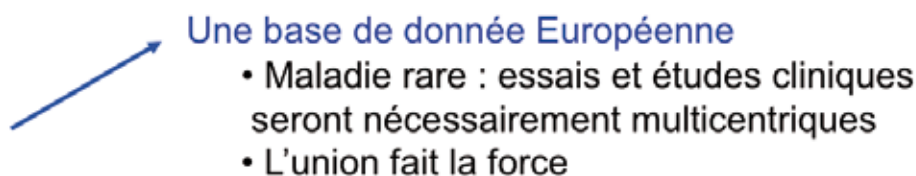
Dans 27 cas le mode de transmission de la maladie n'était pas connu, ce qui a des conséquences importantes sur le plan du conseil génétique. La recherche de mutation dans les gènes de collagène IV a été entreprise chez 87 patients, et 70 mutations ont été mises en évidence (illustration 7).

Cent douze biopsies rénales ont été réalisées et l'étude en microscopie électronique a mis en évidence dans plus de 20% des cas des membranes basales uniformément minces, ce qui peut poser un problème de diagnostic différentiel avec l'hématurie familiale bénigne dans certaines familles (illustration 8).

Journées de l'AIRG, 17&18 Mai 2008, Paris

Etude syndrome d'Alport en France

- Faire d'une pierre deux coups



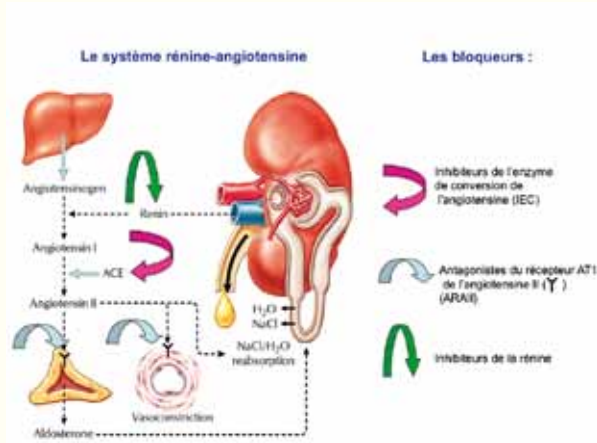
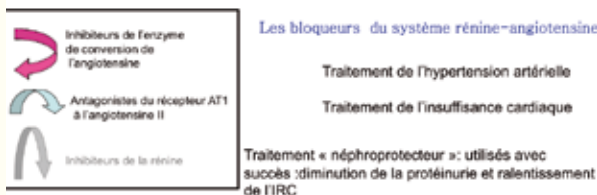


Illustration 1



...et dans le syndrome d'Alport ??

- pas d'études contrôlées
- largement prescrits
- aucune recommandation, pas d'harmonisation des pratiques:
 - Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ou antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, ou les deux
 - Doses variables
 - Indications variables (micro-albuminurie, protéinurie importante)

Illustration 2

Etude syndrome d'Alport en France

- Accord CCTIRS : 29 mai 2008
- Autorisation CNIL : 7 novembre 2008
- Financement AIRG pour un ARC plein temps pendant 6 mois (+ 2 mois)



Illustration 3

Etude syndrome d'Alport en France

- Centres de néphrologie pédiatrique et adulte contactés par SN, SNP +/- individuellement
- Critères d'inclusion:
 - Critères diagnostiques habituels (clinique, familiaux, morphologiques, immunohistochimique, moléculaires...)
 - Pas d'insuffisance rénale terminale avant 2000
- 28 centres (18 pédiatriques et 10 adultes)



Illustration 4

Etude syndrome d'Alport en France

- 196 familles
- 267 patients, 156 adultes, 111 enfants, 130 de sexe masculin et 137 de sexe féminin. L'âge médian était de 18 ans (4 à 80 ans).
- 119 patients ont signé le consentement éclairé pour faire partie de la base Européenne sur le SA

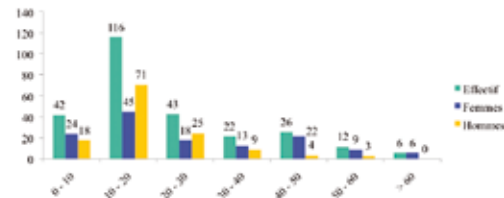
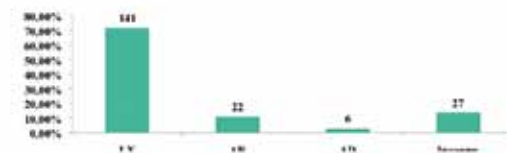


Illustration 5

Etude syndrome d'Alport en France

• Mode de transmission



• Etudes moléculaires

- La recherche de mutations a été réalisée chez 87 patients (74 sur le gène COL4A5, 10 sur le gène COL4A3 et 3 sur le gène COL4A4).
- Soixante-dix mutations ont été trouvées (61 sur le gène COL4A5, 7 sur le gène COL4A3 et 2 sur le gène COL4A4).

Illustration 6

Etude syndrome d'Alport en France

MORPHOLOGIE

112 biopsies rénales ont été étudiées en microscopie optique : 49 (43 %) présentait des anomalies visibles des MBG.

55 biopsies ont été étudiées en microscopie électronique.

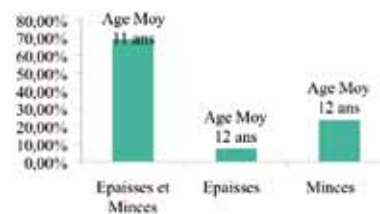


Illustration 7

Etude syndrome d'Alport en France

ETUDES IMMUNOHISTOCHIMIQUES

- 59 biopsies rénales ont été testées pour l'expression des chaînes de collagène IV, qui était anormale dans 51 cas (86 %).
- 99 biopsies de peau ont été testées pour l'expression des chaînes de collagène IV, qui était anormale dans 73 cas (74 %).

Illustration 8

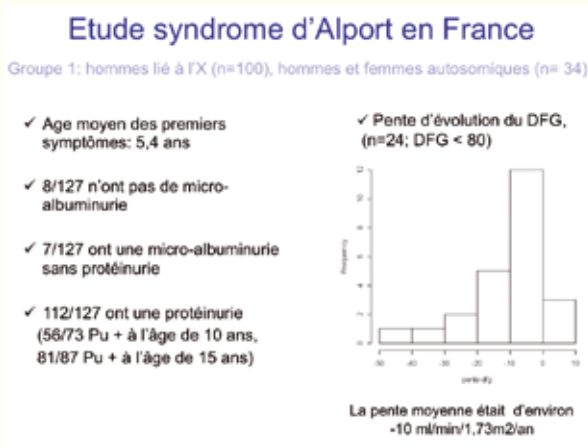


Illustration 9

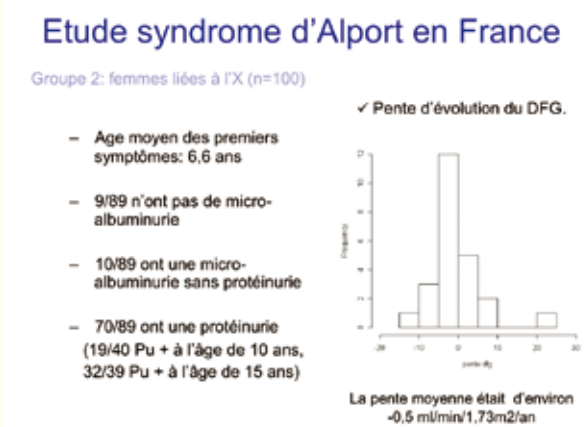


Illustration 10

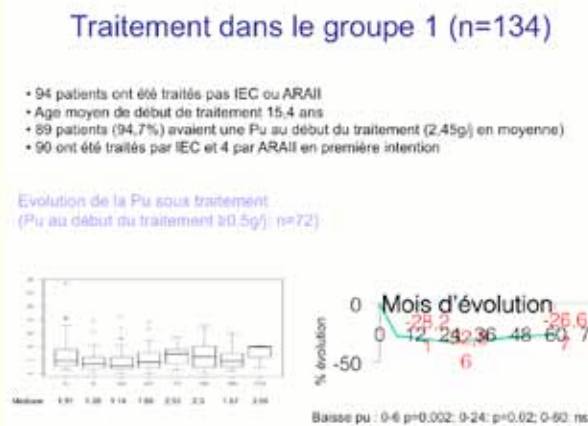


Illustration 11

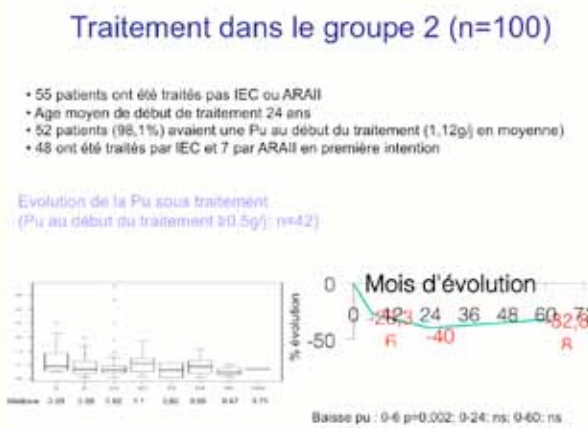


Illustration 12

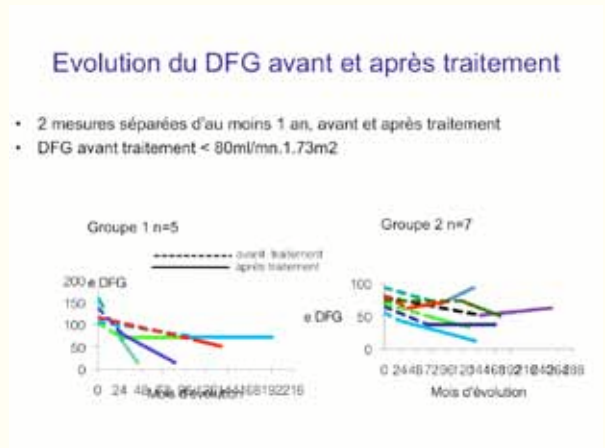


Illustration 13

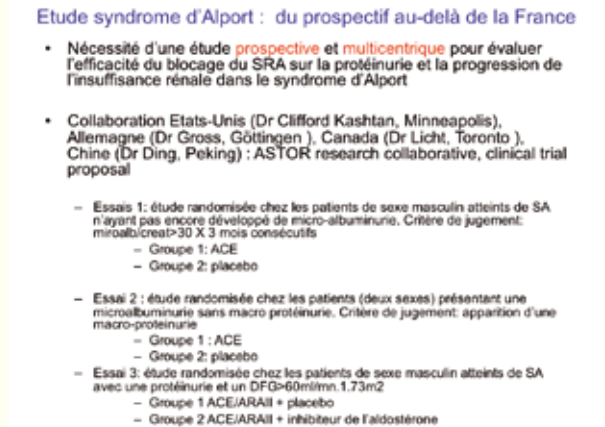


Illustration 14

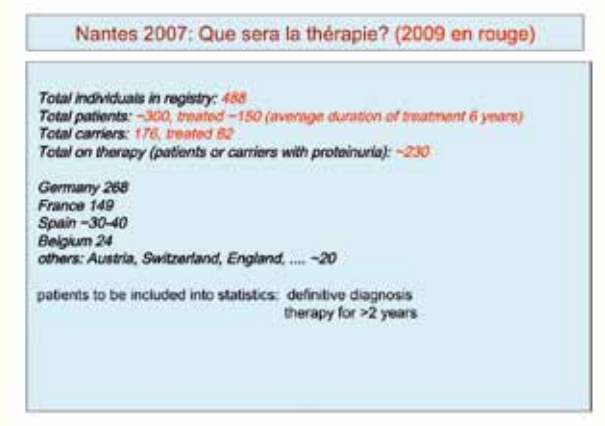


Illustration 15

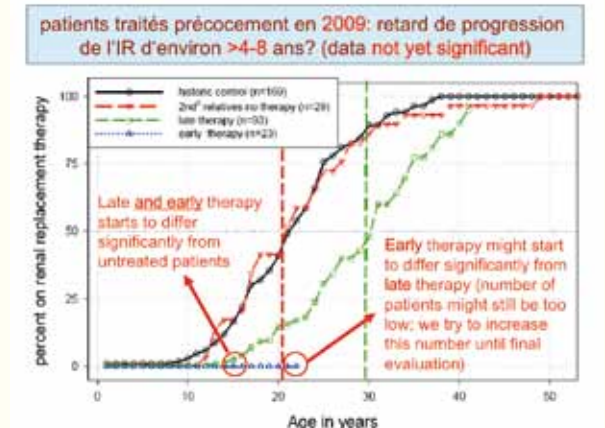


Illustration 16

la recherche d'une anomalie de l'expression des chaînes de collagène IV dans le rein et/ou la peau a permis de faire le diagnostic chez la majorité des patients étudiés (illustration 9).

Nous avons ensuite séparé les patients en 2 groupes : un groupe (1) comprenant les hommes atteints de syndrome d'Alport lié à l'X et les hommes et les femmes atteints de formes autosomiques, et un groupe (2) comprenant les femmes atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X. Dans le groupe 1, 8 patients sur les 127 pour lesquels nous avons l'information n'avaient pas de micro-albuminurie, 7 patients avaient une micro-albuminurie sans protéinurie, 112 avaient une macro-albuminurie (illustration 10).

Dans le groupe 2, 9 patientes sur les 89 pour lesquelles nous avons l'information n'avaient pas de micro-albuminurie, 10 avaient une micro-albuminurie sans protéinurie, et 70 avaient une macro-albuminurie (illustrations 11 & 12).

Dans le groupe 1, 97 patients sur 134 ont été traités par des bloqueurs du système rénine angiotensine. Dans le groupe 2, 55 patientes sur 100 ont été traitées. Sous traitement, la protéinurie moyenne semble d'abord diminuer pour ensuite ré-augmenter après 60 à 72 mois (illustration 13).

Sur le plan de la progression de l'insuffisance rénale, peu de patients ont pu être étudiés. Le traitement semble modifier la vitesse de progression

de l'insuffisance rénale, mais le nombre de patients est trop faible pour pouvoir tirer des conclusions (illustration 14).

Nous avons été contacté par C. Kashtan pour participer à une étude prospective multicentrique internationale sur l'évaluation de ces traitements dans le syndrome d'Alport, pour retarder l'apparition de la micro-albuminurie, pour retarder l'apparition de la macro-albuminurie, et sur l'évolution après apparition de la macro-albuminurie. Nous avons bien sûr accepté de participer. Les demandes de financement et les demandes administratives sont en cours aux États-Unis (illustration 15).

(OG) : point sur la base Européenne : actuellement il y a 488 individus dans la base de données. Il s'agit de patients allemands, français, espagnols, belges, autrichiens, suisses et anglais. Environ 150 patients sont traités par des bloqueurs du système rénine angiotensine (illustration 16).

(OG) : On étudie le nombre de patients ayant atteint l'insuffisance rénale terminale chez les patients traités par des bloqueurs du système rénine angiotensine dès l'apparition d'une micro-albuminurie et chez les patients traités à l'apparition d'une macro-albuminurie, et on le compare à une cohorte historique (illustration 17).

L'objectif de l'étude européenne est de terminer de recueillir les données en 2010 et de publier ces résultats. •

Plans for 2010

Objectif fin 2009/early 2010:

- final data collection early 2010 (February/March)
- we will try to contact **each** doctor for final information about **every** treated patient (using ID-codes for France)

Professional statistical evaluation early 2010

Publication of results 2010

Registry will be continued for several more years!

Prospective trial plans (focus on safety and efficiency) in

- Germany (Ministry of Education and Research) and
- USA (NIH, cooperation with Germany, France, China)

Final goal: EMEA approval of Ramipril in Alport



La consultation des maladies rénales d'origine génétique au CHU de Bordeaux

Dr Brigitte Llanas, néphrologie pédiatrique
Pr Didier Lacombe, génétique médicale
Pr Christian Combe, néphrologie



La consultation des maladies rénales d'origine génétique au CHU de Bordeaux

CETTE consultation a pour objectif de répondre aux besoins des patients, des familles, et des médecins correspondants : médecins traitants, pédiatres, néphrologues.

À l'initiative du Dr François Bouyssou et du Pr Dominique Chauveau a été créé, à Toulouse, le Centre de Référence des Maladies Rénales Rares du Sud-Ouest qui regroupe également Bordeaux, Limoges,

Montpellier. Une expérience a été menée au CHU de Bordeaux, notamment dans le domaine de la dermatologie et de la neurologie, qui s'est révélée très enrichissante pour l'équipe médicale.

Les objectifs de cette consultation sont :

- d'apporter une expertise aux médecins, aux patients et aux familles ;
- de faire une synthèse en ma-

tière de diagnostic, de pronostic et de traitement, y compris en ce qui concerne la transplantation (éventuellement via un donneur vivant) ;

- d'instaurer une réunion de concertation pluridisciplinaire.

À Bordeaux, la consultation est conduite par le Pr Didier Lacombe, spécialiste en génétique, le Dr Brigitte Llanas, néphrologue pédiatrique, et le Pr Christian Combe, néphrologue.

Pr. Didier Lacombe**PR DIDIER LACOMBE**
GÉNÉTIQUE

Les domaines d'expertise du Pr Didier Lacombe sont :

- les maladies génétiques
- la dysmorphologie (anomalies du développement)
- Il est à l'initiative des consultations pluridisciplinaires en ce qui concerne notamment la neurologie, la dermatologie et la néphrologie.

Les examens génétiques sont effectués dans le laboratoire rattaché au service de génétique et le Pr Lacombe possède une connaissance approfondie des autres laboratoires français et européens.

Bien entendu, sur le plan éthique, le secret médical est rigoureusement préservé et, sur le plan juridique, la protection des patients est assurée.

DR BRIGITTE LLANAS
NÉPHROLOGIE
PÉDIATRIQUE

50% des patients du Dr B. Llanas sont atteints d'une maladie génétique. Au cours de la consultation, tous les aspects pédiatriques généraux sont abordés : croissance, nutrition, développement psychomoteur, et tout est fait en lien avec les

autres services de pédiatrie ainsi qu'avec le service de néphrologie adultes.

PR CHRISTIAN
COMBE
NÉPHROLOGIE
D'ADULTES

En néphrologie d'adultes, la part des maladies d'origine génétique est inférieure à 15 %, mais elle est en progression.

Les domaines d'expertise du Pr Combe sont les maladies rénales chroniques et la problématique des prises en charge thérapeutiques au long cours.

Le Pr Combe est attaché à l'approfondissement de la connais-

sance des familles, ainsi qu'à l'importance qu'il faut attacher au passage du patient de la néphrologie pédiatrique à la néphrologie d'adulte.

Quel est l'impact de la présence de 3 médecins pour une seule consultation ?

Ce type de consultation pluridisciplinaire ne présente que des avantages puisqu'il entraîne un effet multiplicateur des compétences, un gain de temps pour les patients, les familles et les correspondants. Cette consultation permet également une discussion en temps réel et peut déboucher sur une médecine prédictive, par le diagnostic anténatal de maladies à transmission inconnue ou complexe.

Pour les praticiens, cette consultation offre l'avantage de permettre de dispenser un enseignement concret aux stagiaires, et, grâce à l'organisation d'une disponibilité simultanée, de limiter le nombre de consultations et de répondre aux questions posées par les patients et les familles.

La prise en charge par l'Assurance-Maladie est simplifiée puisque les

Pr. Brigitte Llanas





Pr. Christian Combe

formalités administratives étant regroupées se trouvent simplifiées.

En résumé, la consultation pluridisciplinaire des maladies rénales génétiques, opérationnelle depuis 2 ans, permet une progression dans le fonctionnement et la connaissance et constitue un apport positif très net. Il faut maintenant s'attacher à pérenniser l'équipe des médecins et améliorer l'accueil des patients et des familles.

Les quelques exemples qui suivent sont destinés à illustrer ce qui précède.

Simon 19 ans

- Première hospitalisation à l'âge de 6 ans
- Apparition d'une surdité à 14 ans
- Problème ophtalmologique
- Urticaire chronique
- Multiples consultations
- Nombreux bilans
- Diagnostic posé en mars 2009 : Syndrome d'Alport avec discordances clinique histologique et génétique

Monsieur et Madame X et leur fils

- Consultation car leur fils adulte présente une néphropathie et un retard mental
- Proposition : bilan génétique élargi accepté par la famille à la consultation mais non réalisé.
- Madame X reviendra voir le Pr Combe pour lui annoncer l'inceste dont elle a été victime il y a 25 ans

Famille Y

- Rien à signaler concernant les parents
- 3 filles 26, 24 et 22 ans
- Syndrome néphrotique précoce
- Petite taille
- Inégalité de longueur des membres inférieurs avec lymphœdème unilatéral

« Le programme génétique, pour capital qu'il soit, n'écrit le destin ni des individus ni des sociétés, l'avenir est ouvert et l'aventure humaine dépend de chacun de nous »

Albert Jacquard, Axel Kahn
(Dans l'avenir n'est pas écrit)

- Visages particuliers et similaires
- Discret retard mental
- Recherches génétiques en cours
- CGH array

Ce qui amène à constater :

- Que la demande de recherche génétique peut déboucher sur une réflexion sur la portée de nos actes...
- Qu'au-delà de l'analyse d'un gène, il s'agit de l'analyse, voire de la psychanalyse, de la famille...
- Qu'un scénario rénal se termine parfois en tragédie familiale.

Monsieur et Madame Y

- Consultation car IMG réalisées chez deux fœtus de sexe masculin à 6 mois de grossesse pour la même anomalie uro-néphrologique
- A ce jour pas de réponse donnée et nombreuses consultations chez de nombreux médecins « sans réelle concertation d'après la famille ... »
- Pas de réponse à la consultation multidisciplinaire mais pluralité des avis et discussion ouverte rassurante même si l'inconnu et l'incompréhension persistent.
- SORARE : Centre de Référence des maladies Rénales Rares du Sud Ouest
- Centre de Référence des Maladies du développement

Le traitement de l'insuffisance rénale par dialyse extra-corporelle

Une révolution en Médecine au XXI^e siècle



Willem Johan KOLFF



Belding Hibbard SCRIBNER

LE remplacement des fonctions rénales les plus essentielles par les méthodes de dialyse a représenté une avancée fondatrice dans l'histoire de la médecine. Pour la première fois des fonctions vitales assurées par un organe humain très complexe ont pu être remplacées en cas de défaillance transitoire ou définitive par des machines fabriquées industriellement. La mise au point des méthodes de dialyse extra – corporelle s'étend sur environ 150 ans depuis la description de phénomènes physiques élémentaires par des chercheurs souvent non médecins jusqu'à la période contemporaine où des millions de malades atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC) sont maintenus en vie par ces techniques. Cet article se propose de retracer les principales étapes de ce parcours et de rendre hommage aux deux pionniers visionnaires dont les travaux et la détermination ont permis une des révolutions thérapeutiques majeures de notre époque : W. J. KOLFF et B. H. SCRIBNER.

Les travaux de KOLFF et SCRIBNER s'inscrivent dans la continuité d'un concept développé initialement près d'un siècle auparavant par le biochimiste écossais Thomas GRAHAM suivant lequel « *l'élimination des produits toxiques qui s'accumulent dans l'organisme en cas de défaillance des fonctions rénales peut être réalisée grâce à leur transfert hors de l'organisme par un processus de diffusion à travers une membrane semi-perméable.* » Les premières applications de ce concept furent réalisées aux États-Unis en 1912-1913 chez le chien à l'aide d'un appareillage qu'un journaliste du *TIMES* de Londres qualifia pour la première fois de « Rein artificiel ». La première tentative de traitement d'une insuffisance rénale (IR) chez l'homme à l'aide d'un appareillage de dialyse fut réalisée en 1915 en Allemagne à Giessen par le Dr Georges HAAS. Celui-ci poursuivit ses essais auxquels il mit fin en 1928, découragé par de nombreux échecs techniques. Les progrès décisifs dans l'application de la dialyse extra-corporelle comme traitement de l'IRA



Claude JACOBS

*Professeur émérite au
CHU Pitié Salpêtrière
Médecin Honoraire des
Hôpitaux de Paris*

(maladie transitoire, réversible et curable) sont dus à Willem Johann KOLFF (1911 – 2009). Médecin interniste dans un hôpital de province en Hollande occupée, KOLFF réalisa en 1940 – 43 avec le concours d'ingénieurs et de techniciens locaux le premier rein artificiel (RA) dit « à tambour rotatif ». Après une série d'échecs, KOLFF connut son premier succès avec le RA en septembre 1945 en assurant la survie d'une patiente jusqu'à sa guérison d'une IRA survenue dans un contexte de septicémie d'origine biliaire. Malgré un accueil initialement très réservé, voire hostile, des autorités médicales européennes de l'époque aux travaux de KOLFF, l'utilisation du RA connut une rapide diffusion comme traitement de l'IRA en particulier en France, au Canada et aux États-Unis. L'impossibilité pour KOLFF d'obtenir en Europe des crédits pour la poursuite de ses recherches le conduisit à émigrer aux États-Unis en 1950 pour prendre la direction d'une fondation de recherche à la Cleveland Clinic à Cleveland (Ohio), poste qu'il occupa jusqu'en 1967. Au cours de cette période, en partenariat étroit avec des partenaires industriels, il apporta de substantielles améliorations aux appareils d'épuration extra – rénale, et travailla à la mise au point d'autres dispositifs médicaux, comme des oxygénateurs à membrane, machine cœur – poumon artificiel etc.

KOLFF poursuivit ensuite sa carrière à partir de 1967 comme Directeur de l'Institut de Bio-Engineering de l'Université d'Utah à Salt Lake City jusqu'à son départ à la retraite en 1997 (à l'âge de 86 ans). Dans cette institution ses travaux furent consacrés plus particulièrement, avec le concours de son élève Robert JARVIK, au développement d'un cœur artificiel qui fut implanté pour la première fois en 1982 chez un patient dont il per-

mit la survie pendant 112 jours. Il anima un programme de recherche pour un œil et une oreille « artificiels » dont les fonctions étaient obtenues par des stimulations électriques de certaines régions du cerveau. Après sa retraite KOLFF continua à mener une vie très active sous forme de conférences, publications et éditoriaux. Il partagea en 2002 avec B.H. SCRIBNER le prix LASKER, distinction prestigieuse venant immédiatement après le Prix Nobel de médecine. Son décès survint à son domicile en Pennsylvanie en février 2009, quatre jours avant son 98^{ème} anniversaire.

Les travaux de KOLFF ont permis de sauver la vie de dizaines de milliers de patients atteints d'IRA qui, en l'absence de traitement par le RA, auraient connu une mort certaine. Toutefois KOLFF ne considérait pas qu'une néphropathie chronique (par définition d'évolution prolongée, irréversible et mortelle) soit une indication de traitement par le RA car la limite principale d'utilisation de cette technique est représentée par la possibilité de disposer d'un accès permanent aux axes vasculaires artériel et veineux. Au-delà de cet obstacle, le fait est que KOLFF n'avait pas conceptualisé le principe d'un traitement d'une Insuffisance rénale chronique par des séances d'hémodialyse (HD) répétées pendant une période de durée prolongée, voire indéfinie. Pour que ce pas décisif puisse être franchi il faudra attendre mars 1960...

Le deuxième volet de l'histoire du traitement substitutif de la fonction rénale par l'HD s'ouvre à partir de l'année 1960 à l'hôpital Universitaire de Seattle, état de Washington, sur la côte ouest des États-Unis où le Docteur Belding H. SCRIBNER (1921-2003) exerçait depuis 1951 les fonctions de médecin interniste et de directeur du programme de recherche clinique. Le premier contact de SCRIBNER avec l'HD datait de 1950 à l'occasion d'une conférence sur le RA de KOLFF à laquelle il avait assisté pendant son séjour comme médecin assistant à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota. Persuadé d'emblée de l'intérêt majeur d'un tel équipement pour le traitement des patients il ne réussit cependant pas à obtenir de son administration les fonds nécessaires pour son acquisition et du attendre jusqu'en 1953 que l'hôpital universitaire de Seattle fasse l'achat de son premier RA. Au cours des années suivantes SCRIBNER, comme tous les autres médecins dans le monde bénéficiaires d'un tel équipement, utilisa le RA pour le traitement des patients atteints d'IRA. Par contre, les patients atteints d'urémie chronique au stade terminal étaient

Les progrès décisifs dans l'application de la dialyse extra - corporelle comme traitement de l'IRA (maladie transitoire, réversible et curable) sont dus à Willem Johann KOLFF (1911 – 2009). Médecin interniste dans un hôpital de province en Hollande occupée, KOLFF réalisa en 1940-43 avec le concours d'ingénieurs et de techniciens locaux le premier rein artificiel (RA) dit « à tambour rotatif ».

tous condamnés à une évolution fatale inéluctable. A la recherche d'une solution visant à pouvoir disposer d'un accès permanent au système vasculaire pour la réalisation des circuits extra-corporels d'HD, SCRIBNER et QUINTON, ingénieur à l'hôpital de SEATTLE, eurent l'idée de réaliser un court circuit artério-veineux externe (shunt) initialement à l'aide de tubulures en téflon puis secondairement en silicone. Insérés dans une artère et une veine périphériques. Les deux tubulures étaient laissées en place entre les séances de dialyse réunies par un « connecteur » en téflon. De la sorte était réalisée un abord artério-veineux permanent permettant des connexions en nombre non limité à un RA. La première implantation de ce nouveau dispositif eu lieu le 9 mars 1960 au profit d'un patient âgé de 39 ans en phase terminale d'IRC qui eu ensuite une survie de onze années sous traitement par dialyse de suppléance. Le procédé fut ensuite appliqué d'abord à plusieurs patients à Seattle avant de bénéficier d'une validation par la communauté néphrologique et scientifique américaine et internationale. L'obstacle le plus ardu pour la diffusion plus large de la méthode était son coût très élevé, non couvert initialement par les systèmes d'assurances privés, obligeant pendant plusieurs années l'équipe de Seattle à opérer des « sélections » draconiennes fondées sur des critères médicaux et sociétaux parmi les nombreux patients qui auraient pu bénéficier de ce traitement salvateur. Cette procédure a constitué la première expérience de l'introduction d'une notion de « bioéthique » en médecine. La recherche du moindre coût et d'une meilleure autonomie des patients soumis à un traitement très contraignant stimulèrent les initiatives en vue de la pratique de l'HD à domicile. L'équipe de B. SCRIBNER prit ensuite une part prédominante dans l'exploration des multiples conséquences métaboliques, ostéo-articulaires, hématologiques, endocriniennes, neurologiques en rapport avec une survie prolongée de patients privés de fonction rénale autonome et qui constituent un domaine entièrement nouveau de la médecine. Une grande partie de la première génération de médecins néphrologues qui initièrent des programmes de dialyse chronique dans les pays du monde occidental reçurent leur formation technique à Seattle et gardent de la qualité et de la chaleur de l'accueil qui leur avait été réservé un inoubliable souvenir.

Au cours des années suivantes, jusqu'à la fin de ses fonctions universitaires en 1986, SCRIBNER poursuivit ses travaux sur les multiples aspects médicaux,

Le premier contact de SCRIBNER avec l'HD datait de 1950 à l'occasion d'une conférence sur le RA de KOLFF à laquelle il avait assisté pendant son séjour comme médecin assistant à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota.

techniques, socio-économiques et éthiques de la dialyse de suppléance. Co-lauréat avec KOLFF du Prix Lasker en 2002, les dernières années de sa vie jusqu'à son décès en juin 2003 furent assombries par une réaction fortement dépressive au développement très mercantile pris par le traitement de l'urémie terminale dans la plupart des pays du monde qui va de pair avec une persistance de l'inégalité, voire de l'absence d'accès à ces techniques salvatrices pour encore une large part de l'humanité.

D'origine et de formation très différentes, les personnalités de KOLFF et SCRIBNER présentent un certain nombre de points communs :

- Ils furent des NOVATEURS dans un domaine jusqu'à eux encore peu exploré : les organes artificiels.
- Il furent pleinement engagés face aux pouvoirs politiques et administratifs pour trouver des solutions aux problèmes financiers sociaux et éthiques créés par l'émergence et l'extension rapide d'une nouvelle population de patients candidats à des traitements extrêmement coûteux qui rendent impérative leur prise en charge par des organismes de financement de santé publique.
- Ils ont été les initiateurs d'un concept de PARTENARIAT étroit entre des animateurs d'investigations cliniques conduites en milieu médico-universitaire et des entrepreneurs industriels, qui seul permet une diffusion à large échelle de travaux initiés dans le cadre limité de programmes de recherche.
- Ils ont du, chacun à leur époque, combattre une hostilité initiale des autorités médicales établies pour lesquelles leurs innovations purement « techniques » ne comportaient pas de composante véritablement « scientifique ». Ce dédain (pour ne pas dire plus) ne semble pas s'être atténué au fil du temps si l'on considère que ni KOLFF ni SCRIBNER n'ont obtenu un Prix Nobel de Médecine que l'impact de leurs idées et de leurs travaux sur la survie de millions de patients à travers le monde depuis un demi-siècle aurait largement légitimé.

L'un et l'autre ont illustré de façon emblématique l'opinion exprimée par Albert EINSTEIN selon laquelle « L'imagination est plus importante que la connaissance ».

AIRG Belgique

LE dimanche 8 novembre dernier, l'AIRG Belgique a réuni ses membres et patients à Namur pour sa 3^{ème} Journée Annuelle.

Cette fois, le lieu choisi a été la Maison de la Culture de la Province, au confluent de la Meuse et de la Sambre, plus grand, plus accessible et plus commode pour tous. Le soleil d'automne était au rendez-vous certes, et malgré celui-ci, qui aurait encouragé à des promenades « campagnardes », cela n'a pas empêché une belle assistance (une bonne centaine de personnes) à venir s'informer et partager un dimanche, soit seul(e) soit en famille.

Autour de la Ministre régionale de la Santé, Madame Eliane Tillieux, des néphrologues et des généticiens ainsi que de toute notre équipe de l'AIRG Belgique, les personnes pré-

sentes ont unanimement apprécié la grande qualité des présentations ainsi que la spontanéité et la richesse des échanges et des témoignages.

Ouvrant la séance, notre Ministre a manifesté son soutien énergique à notre Association. Le Président Yves Warnon et le Vice-Président Bruno Woitrin ont dressé un bilan très encourageant des activités de l'association (nouveaux sponsors, déductibilité fiscale obtenue en 2009, lancement de la permanence téléphonique, développement et dynamisme du site internet, participation active à la Journée des Maladies Rares, plusieurs articles dans la presse écrite, etc.), et ont ensuite présenté les projets pleins de promesses que l'association belge est en train de mettre en place : établissement de points de contacts locaux, augmen-

tation ou renouvellement des soutiens tant de membres que de sponsors, prémices d'une « École de l'ADN », organisation d'un Comité des Fêtes pour des activités de soutien, recrutement de nouveaux membres ou membres actifs, problématique (très sensible) de l'accès sans discrimination aux assurances, etc. Plusieurs néphrologues de notre Conseil Scientifique ont pris ensuite la parole.

Le Docteur Georges Cornet a présenté l'historique et le déroulement actuel des essais cliniques (dont plusieurs sont en cours dans la polykystose) c'est-à-dire la phase préliminaire à la commercialisation d'un médicament et qui consiste à en tester l'efficacité, en clinique humaine, par rapport, soit à une molécule sans effet (placebo) soit à un médicament standard de référence. Les Docteurs Karin Dahan et Laurent Weekers ont ensuite longuement parlé de l'intérêt et des dangers des informations glanées sur Internet. Pour clôturer la matinée, Olga et Christian Baudelot nous ont fait l'amitié, en venant depuis Paris, de témoigner de leur expérience de vie (racontée dans leur livre « Une Promenade de Santé ») à savoir l'histoire de leur greffe (Christian a donné son rein à Olga, atteinte de polykystose). Ce fut un moment magnifique et très riche d'espoir pour toutes les personnes présentes, en particulier celles en attente de greffe. À midi, un déjeuner simple et

Conseil
d'administration
de l'AIRG Belgique





Pr. Yves Pirson en grande conversation avec la Ministre de la Santé

convivial a permis à tous, des contacts et échanges des plus intéressants ainsi que la possibilité de rencontrer personnellement les médecins et représentants de l'association.

L'après-midi a d'abord été consacrée à la suite des présentations médicales. Le Professeur Olivier Devuyst a fait le point de l'état de la recherche et des essais cliniques en cours dans la polykystose rénale autosomique dominante : il nous a donné, en primeur, les résultats très encourageants de l'essai, à un an, d'un médicament aquarétique (c'est-à-dire stimulant la diurèse) qui a aussi la propriété de ralentir la croissance des kystes rénaux et il a montré les résultats des deux premiers essais montrant un effet d'un autre médicament (un analogue de la somatostatine) permettant de bloquer la croissance des kystes hépatiques. Il a illustré un de ces exposés par un très beau reportage vidéo montrant comment le médicament aquarétique en question bloque l'action de l'hormone antidiurétique qu'est la vasopressine.

Le Docteur Laure Collard, dans une présentation remarquablement didactique, a expliqué les

avancées actuelles dans le traitement d'une maladie orpheline, pour laquelle jusqu'ici les médecins n'avaient quasiment pas de traitement à proposer : le syndrome hémolytique urémique, une maladie se déclenchant de façon aiguë et inattendue et qui peut se solder en peu de temps par la perte de la fonction rénale avec, parfois, le risque de voir cette maladie réapparaître après la transplantation rénale.

L'après-midi s'est ensuite enrichie de 3 ateliers très animés, répartis par « famille » de pathologies.

Enfin, la journée s'est terminée

par le témoignage d'un jeune homme de 20 ans, greffé d'un rein de sa grand-mère (elle-même présente sur le plateau) à l'âge de 5 ans. Il a ému toute l'assistance (ainsi que sa maman) par sa sincérité simple et la lucidité avec laquelle il a témoigné de son parcours et fait preuve de son courage face aux difficultés de la vie que sa maladie a entraînées.

Pour en savoir plus sur cette Journée Annuelle (présentations,...) ou sur l'AIRG Belgique en général, allez sur le site internet de l'association :

www.airg-belgique.org •

Ambiance générale et l'assistance





AIRG Espagne

Carmen Caballero, nouvelle Présidente de l'AIRG-España, a présenté les dernières manifestations de l'association et en particulier le dernier numéro de Nefrogen remarquablement transformé.

L'AIRG en Espagne en 2009

- Traduction et édition de votre livret Cistinosis
- Manifestation à la Place de la Cathédrale de Barcelone pour célébrer le jour mondial des maladies rares le 28 février
- Présence au stand de FEDER (Fédération Espagnole de Maladies Rares) dans l'exposition d'entités aux fêtes de la ville de Barcelone
- Stand AIRG-E au Congrès National de Néphrologie
- Nouveau magazine NEFROGEN

Notre Nephrogène mis à jour



L'AIRG-E Fin 2009/2010

- Notre V^e Journée annuelle le 21 novembre '09
- Avant Noël, Journée familiale des membres de l'association avec fils et amies
- Collaboration dans l'organisation du Marathon de la TV3, et possible participation
- Faire un nouveau site web, et chercher des sponsors
- De nouveau, présence au prochain Congrès National de Néphrologie, pour que les néphrologues nous connaissent
- Chercher des contributions financières

JUNTA DIRECTIVA

Presidente:
M. Carmen Caballero
Vicepresidente:
Javier Casado
Secretario:
Lourdes Sanz
Tesorero:
Conrad Llovera
Vocales:
Ramón Quintilla
Nuria Miranda
Naval Espasa
Luis Martínez
Lidia Subirats
Angels Pelaò
Ignasi Miquel
Rosa María Segarés
Montserrat Bou
Josep Lluís Llige
Delegación en Madrid:
Sofía Guerra

Nouvelle Équipe

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta:
Dra Roser Torra. Fundació Puigvert. Barcelona
Miembros:
Dr José Ballarín. Fundació Puigvert. Barcelona
Dr J. Antonio Camacho. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
Dr Evaristo Fernández. Hospital Universitario. Puerto Real. Cádiz
Dra Ana Gonzalo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Dr Xose Lens. Hospital Clínico. Santiago de Compostela
Dr Serafín Málaga. Hospital Central de Asturias. Oviedo.
Dr Juan Martín Govantes. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla
Dra Isabel Martínez. Hospital de Galdakano. Vizcaya
Dra Mercedes Navarro. Hospital Maternoinfantil La Paz. Madrid
Dr Alfonso Pérez. Hospital General Universitario. Valencia
Dr Guillem Pintos. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
Dr José Carlos Rodríguez. Hospital Dr Negrin. Las Palmas de Gran Canaria
Dr Juan Rodríguez Soriano. Universidad del País Vasco
Dr José Miguel Simón. Hospital la Fe-Infantil. Valencia
Dr J. L. Nieto. Hospital Maternoinfantil Valle Hebrón. Barcelona
Dr. Ramón Vilalta. Valle Hebrón. Barcelona
Dra. Gema Ariceta. Hospital Cruces. Baracaldo

Visite à **F. C. Barcelone**



Le F.C. Barcelone reçoit 5 enfants avec maladies rares, l’AIRG-Espagne participe o-à la FEDER (Fédération Espagnole de Maladies Rares), les enfants passent une journée qu’ils ne vont jamais oublier, avec Messi, Eto’o, Iniesta, Xavi, Abidal, etc.

Programme
V^e Journée 21/11/09

5ª JORNADA ANUAL DE LA AIRG-España
Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Raras Genéticas

21 de Noviembre de 2009
Auditorio NOVARTIS, Gran Via Carle Catalanes, 744, BARCELONA
(Iniciada para pacientes, familiares y amigos)

9.30h: Registro de Documentación
9.45h: Bienvenida
M. Carmen Caballero, presidenta AIRG-E
Presentación Conferencias
Moderador Dra. I. Martínez, Hospital Gestibero, Vizcaya
10.00h: Síndrome de Alport
Dra M-C. Dulcis, Hospital Níbel-Esteban Maleras, Pam, France
10.30h: Cefaleas en Adultos y actualizaciones en Poliquetosis Renal Autosómica Dominante
Dra. R. Torra, Fundació Puigvert, Barcelona
11.00h: Presentación estudios sobre Enfermedades Mitocondriales realizados por la Cátedra de Investigación Científica IAR-EMFER encargada por el Departamento de Salud de la Generalitat.
Dra. M. Pla directora de la Cátedra
11.30h: Café
Pyrenées
Moderador J.L. Nieto, Hospital Valle Hebrón, Barcelona
12.00h: Poliquetosis Renal Autosómica Recesiva: enfermedad con múltiples facetas.
Dra. M. Navarro, Instituto Pediatría, Hospital La Paz, Madrid
12.30h: Análisis del estudio de Poliquetosis Renal Autosómica Dominante en Canarias.
Dr J.C. Rodríguez Pérez, Profesor Titular de Nefrología, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Unidad de Investigación Hsp, Universidad de Gran Canaria Dr. Sergio
13.15h: AIRG-Francia
Jacquie Vignaud / Ghislaine Vignaud, Secretaria y Presidenta AIRG-Francia
13.30h: Comida
14.30h: Teleconferencia de pacientes
15.00h: Talleres: Cefaleas, Poliquetosis, Alport, Faring, Síndrome Bebbé, etc.
Coloquio entre pacientes y asistentes
Dra. M. Navarro, I. Martínez, M-C. Dulcis, G. Peña, R. Torra, E. Lera, J.L. Nieto, R. Torra, entre otros.
16.30h: Cierre de M. Jorrella
Lourdes Sanz, Secretaria AIRG-E

Inscripciones: Dra. Nuria Miranda
Telf: 933 770 049 - 690 302 872

NOVARTIS
Auditorium Novartis, Gran Via Carle Catalanes, 744, Barcelona 08013 www.aireg.es

AIRG Suisse

Quand et comment informer les risques de l'effet nocebo

Ln'est jamais facile d'informer. Comment dire toute la vérité ou toutes les vérités, sans alarmer inutilement le patient ? A quel moment informer ? Et jusqu'où ? Les trois observations décrites ci-dessous illustrent les difficultés de l'information médicale.

Madame A : Agée de 40 ans, Sylvie, secrétaire de direction, présente une maladie polykystique dominante. Sa fonction rénale est normale, et son hypertension artérielle bien contrôlée par un traitement hypotenseur. Le mari de Sylvie souffre d'une maladie neurologique dégénérative grave. Ses filles, âgées de 13 et 18 ans, ignorent la nature de l'affection à l'origine de son hypertension. Sylvie, intelligente et sensible, ne veut pas inquiéter ses deux filles en les mettant au courant du caractère de sa maladie et de son pronostic. Elle a décidé de ne pas faire, pour le moment, des investigations chez ses filles : "à quoi ça servirait de les inquiéter maintenant ? Elles ont déjà assez de soucis avec leur père !"

Madame B : Marianne, âgée de 35 ans, présente des crises de lithiase urinaire à répétition dans un contexte de reins en éponge. Selon ce que lui a dit son médecin de famille, la maladie a un caractère relativement bénin et n'évolue pas vers une insuffisance rénale terminale. Son fils de 10 ans ne risque rien, lui dit-il, puisque cette affection n'est pas héréditaire. A moitié rassurée, Marianne décide d'en savoir plus sur sa maladie et consulte un néphrologue très qualifié. Celui-ci lui confirme le caractère généralement bénin de la maladie du point de vue pronostic vital. Il lui signale cependant qu'on a décrit, dans quelques cas, une transmission autosomale dominante ou récessive de la maladie. Il précise aussi qu'occasionnellement la maladie a été associée à des adénomes parathyroïdiens, ou à une dilatation des canaux biliaires avec fibrose hépatique. Sylvie, qui cherchait à être rassurée, sort paniquée de cette consultation.

Ces deux cas démontrent les difficultés de l'information médicale. Madame A a-t-elle raison, ou a-t-elle tort de vouloir préserver ses filles encore quelques années

en leur cachant la vérité ? Le néphrologue a-t-il tort d'avoir décrit à Madame B des situations et des évolutions très improbables mais possibles de sa maladie ? Et si le fait de donner informations alarmantes pouvait avoir des conséquences néfastes chez le patient ? L'histoire de Monsieur C est instructive à cet égard.

Monsieur C : Edward, citoyen américain, est âgé de 50 ans. Il souffre depuis quelques mois de douleurs abdominales récidivantes, d'une anorexie et d'une légère perte de poids. Sur la base des examens paracliniques et radiologiques son médecin a retenu le diagnostic de cancer du pancréas. Selon la coutume américaine, Edward est informé clairement du pronostic extrêmement réservé de cette forme de cancer : une survie de 6 à 12 mois après chirurgie palliative. Edward meurt 6 mois plus tard. L'autopsie ne confirme pas le diagnostic de cancer du pancréas. Edward est donc mort de se croire atteint d'une maladie incurable. Il est mort de l'effet nocebo.

L'effet nocebo :

L'effet placebo décrit la réponse bénéfique à l'administration d'un produit inerte supposé être un produit actif bénéfique. L'effet nocebo décrit au contraire la survenue d'effets indésirables suite à l'administration du même produit inerte. Le fait de connaître les effets secondaires possibles d'un médicament peut donc être nocif. L'annonce d'un diagnostic alarmant peut avoir les mêmes conséquences néfastes. C'est l'effet nocebo. Dans ses *Essais*, Michel de Montaigne résume à sa façon cet effet : "...et beaucoup ont la pierre dans l'âme avant que de ne l'avoir aux reins.

Si les patients ont le droit de connaître toute la vérité, encore faut-il donc savoir à quel moment et comment l'information doit leur être donnée, si le but est de les éclairer et de les aider. De trop anticiper peut à l'évidence avoir des conséquences inutilement anxiogènes. Alors comment informer ? Quand informer ? Jusqu'où informer ? Ces questions seront l'un des thèmes des discussions lors des Journées AIRG à Paris en 2010. • JEAN-PIERRE GUIGNARD



Pr. Jean-Pierre Guignard,
Prof. honoraire de
l'Université de
Lausanne
Lausanne,
Suisse
jean-pierre.guignard@
unil.ch

Le syndrome hémolytique et urémique atypique

Où en est-on en 2009 ?

LE syndrome hémolytique et urémique (SHU), caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë, est dû à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) (altérations des endothéliums, épaissement des parois, thrombi obstruant les vaisseaux) touchant surtout les microvaisseaux des reins, parfois ceux du cerveau ou d'autres organes.

Chez l'enfant, la forme habituelle (95% des cas) est due à une infection par des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines. Les SHU sans cause identifiée sont dits atypiques (SHUa) et représentent 5% des SHU de l'enfant, mais la majorité des SHU de l'adulte. Au cours des dix dernières années, il a été démontré que le SHUa est dû à une dérégulation de la voie alterne du complément. Ces progrès dans la compréhension du mécanisme de la maladie ont ouvert la voie vers un nouveau traitement : l'eculizumab, bloqueur du complément.

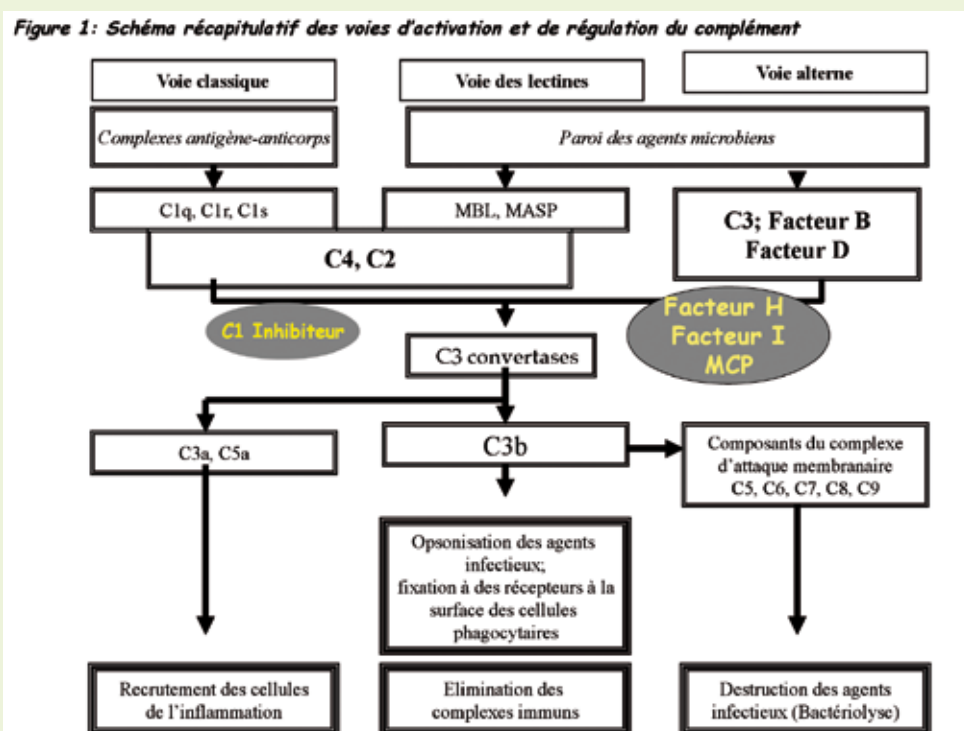
LE SHUA, UNE MALADIE DUE A LA DEREGULATION DU COMPLEMENT

L'activation de la voie alterne du complément, qui permet la lyse des microbes, est le principal sys-

tème de défense contre les infections (figure 1). Cette activation est strictement contrôlée à la surface des cellules des individus par des protéines régulatrices : le facteur H (CFH), le facteur I (CFI), et la membrane cofactor protein (MCP ou CD46), protéine non circulante ancrée dans les membranes des cellules. De nombreux travaux ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer 4 protéines de régulation de la voie alterne du complément, CFH, MCP, CFI et la thrombomoduline (THBD) (qui coopère avec le CFI) et 2 protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (CFB) dans la

- Chantal LOIRAT¹, Fadi FAKHOURI²,
 Arnaud GARNIER¹, Frank BIENAIME³,
 Anne-Laure SELLIER-LECLERC¹,
 Véronique FREMEAUX-BACCHI⁴.
1. Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris
 2. Service de Néphrologie et Immunologie Clinique, CHU, Nantes
 3. Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm UMRS 872, Paris
 4. Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Figure 1



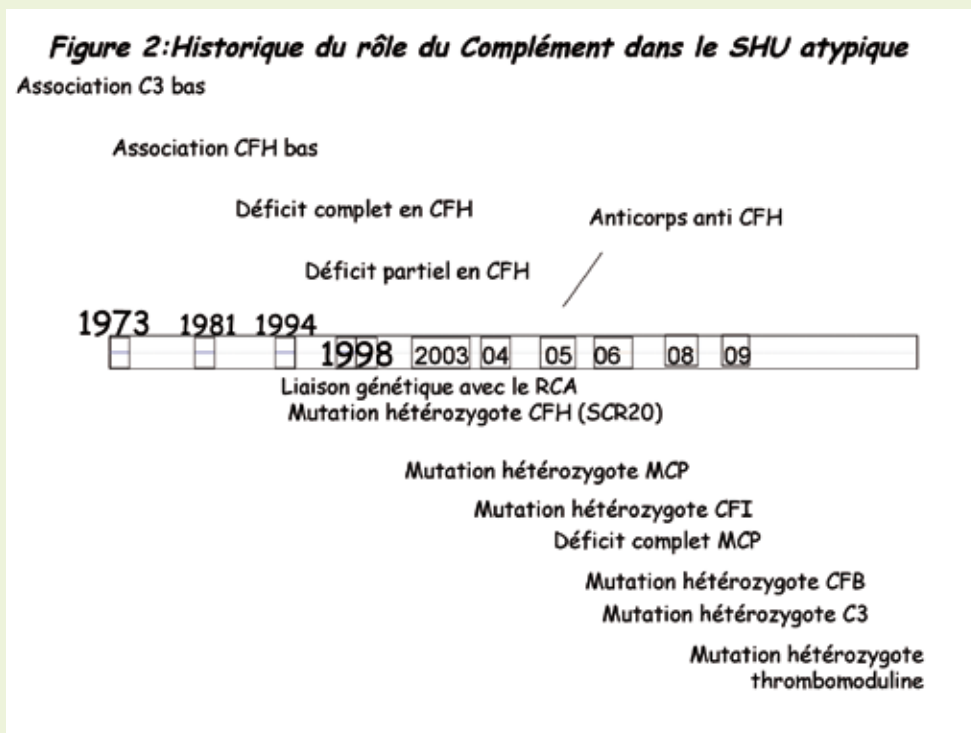


Figure 2

pathogénie du SHUa (figure 2). Des mutations des gènes de ces protéines entraînent la perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément, générant les lésions de MAT.

Une mutation du CFH est retrouvée chez 20 à 30% des patients, de MCP chez 10 à 15%, du CFI chez 4 à 10%, du CFB chez 1 à 2%, du C3 chez 5 à 10%. Cinq à 10% des patients ont des mutations combinées. Environ 6% des patients ont un déficit fon-

ctionnel acquis du CFH, lié à des anticorps anti-CFH. Récemment des mutations de THBD ont été rapportées chez 5% des patients (tableaux 1 et 2). Le Registre Français concerne actuellement 217 patients, pris en charge dans 36 Services de Néphrologie d'Adultes et 24 Services de Néphrologie Pédiatrique (tableau 1). Chez 89 patients, la maladie a commencé dans l'enfance (âge 1.5 ± 4.2 ans, de 3 jours à 16 ans), et chez 128 patients, à l'âge adulte (âge 34 ± 17 ans, de 18 à 87 ans).

Tableau 1

Fréquence des différentes anomalies du complément chez les 217 patients atteints de SHU atypique du Registre Français, en fonction de l'âge du début.

	Total	Début dans l'enfance	Début à l'âge adulte
Nombre de patients	217	89	128
CFH	27%	20%	32%
CFI	11%	9%	14%
MCP	10%	14%	7%
C3	9%	6%	11%
CFB	2%	1%	2%
Plus d'une mutation	7%	11%	3%
Anticorps anti-CFH	6%	11%	2%
Anomalies du complément		72%	71%

CLINIQUE ET PRONOSTIC DU SHUA

Âge du début, événements déclenchant, caractère familial ou sporadique

Chez l'enfant, un début très précoce, parfois dès les premiers jours de vie, est caractéristique des SHUa avec mutation du CFH ou CFI (âge médian 6 mois et 2 mois respectivement dans la cohorte pédiatrique française). Le début de la maladie avant l'âge d'un an est exceptionnel chez les enfants avec mutation de MCP. Les patients avec anticorps anti-CFH sont le plus souvent des préadolescents/adolescents. Chez l'adulte, l'âge est similaire quelque soit l'anomalie génétique (tableau 2).

Un épisode infectieux (gastroentérite, infection respiratoire haute) déclenche la poussée de SHU dans la moitié des cas. La grossesse (post-partum) est souvent l'événement déclenchant chez les femmes (18% des femmes, Registre Français).

Moins de 20% des SHUa sont familiaux, touchant des frères et sœurs ou, parfois, plusieurs générations. L'absence d'histoire familiale de SHU n'exclut pas une transmission génétique de la maladie. La pénétrance du SHUa associé à des mutations du complément ou de la THBD ne dépasse pas 50% : la moitié seulement des membres de la famille porteurs d'une mutation ont la maladie. Il est donc impossible de prédire le risque de survenue d'un SHU chez les membres de la famille qui ont une mutation. Pour les mêmes raisons, le conseil génétique est très difficile, puisqu'il est impossible de prédire si un fœtus porteur d'une mutation aura ou non la maladie.

Gène ou sous-groupe	Fréquence dans le SHUa	Age au début Enfants Adultes (min)	Risque de décès ou d'IRT au 1 ^{er} épisode ou en moins d'un an	Risque de rechutes	Risque de récurrence après transplantation rénale	Plasmathérapie indiquée
CFH	20-30%	Naissance <i>Tout</i>	60-70%	30-40%	80-90%	Oui
CFI	4-10%	Naissance <i>Tout</i>	50%	30%	50-80%	Oui
MCP	10-15%	> 1an <i>Tout</i>	0% chez l'enfant	80% chez l'enfant	< 20%	Discutable
C3	10%	7mois <i>Tout</i>	50% (7/14)	60% (4/7)	50% (5/12)	Oui
CFB	1-2%	1mois <i>Tout</i>	50% (3/6)	3/3 pas en IRT	100% (3/3)	Oui
THBD	5%	6mois <i>Aucun</i>	ND*	60% (4/7)	1 patient	ND
Anti-CFH	6 %	Surtout 6-13 ans	30-40%	70%	1 patient	Oui (+ IS)

Pronostic

Le pronostic est réservé (tableau 2). Dans la cohorte de patients français, la mortalité à la phase aiguë a été de 7% chez les enfants, principalement liée à l'atteinte du système nerveux central (observée chez 15% des enfants et 9% des adultes), 3% chez les adultes. Une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) dès la première poussée a été observée chez 19% des enfants et 41% des adultes. Au dernier suivi, 37% des cas à début pédiatrique et 70% des cas à début tardif avaient évolué vers l'IRT.

Des rechutes peuvent survenir quelque soit le génotype, mais elles sont particulièrement fréquentes chez les patients avec mutation de MCP et anticorps anti-CFH.

Le pronostic varie en fonction du type de mutation. Le pronostic le plus sévère est observé chez les patients avec mutation du CFH, quelque soit l'âge : 60-70 % des patients décèdent (mortalité 20 à 30%) ou évoluent vers l'IRT dès la dernière poussée ou en moins d'un an. En revanche, chez les enfants avec mutation de MCP, le risque de décès ou d'évolution vers l'IRT la première année est nul ou très faible. Ces patients ont des rechutes,

mais récupèrent une fonction rénale normale après chaque poussée. Toutefois, environ 20% des enfants évoluent vers l'IRT après quelques années, après plusieurs rechutes. Le pronostic des SHUa associés à une mutation de MCP semble plus sévère chez l'adulte, chez qui une évolution vers l'IRT est fréquente, souvent dès la première poussée (Registre Français).

Parmi les patients avec mutation du CFI, la moitié décèdent (mortalité 9%, principalement chez les très jeunes enfants) ou évoluent vers l'IRT dès la première poussée. Les patients qui n'ont qu'une mutation du CFI ont un pronostic beaucoup plus favorable que ceux qui ont une mutation du CFI associée à une autre mutation. Le pronostic des SHU avec mutation du C3 ou CFB (50% en IRT au premier épisode), ou de THBD, est également sévère (tableau 2).

Les SHUa avec anticorps anti-CFH semblent avoir un bon pronostic si le diagnostic et le traitement sont faits précocement.

RÉCIDIVE RÉNALE DU SHUA APRÈS TRANSPLANTATION

Le risque de récurrence du SHUa, avec perte du greffon, est très élevé en cas de mutation du CFH (80-90%), du CFI (50-80%),

du C3 (50%) et du CFB (100%, mais peu de cas), faible ($\leq 20\%$) en cas de mutation de MCP, car le greffon apporte la protéine MCP non mutée (tableau 2). Le risque de thrombose du greffon est par ailleurs élevé chez l'enfant atteint de SHUa. La greffe avec donneur vivant apparenté est contre-indiquée.

Le risque de récurrence en cas d'anticorps anti-CFH est mal connu, mais semble important si un taux d'anticorps élevé persiste au moment de la greffe.

TRAITEMENT

La plasmathérapie

C'est le traitement de première ligne, malgré l'absence d'essais thérapeutiques prospectifs. Le plasma frais congelé (PFC) apporte du CFH, CFI, CFB et C3. Les échanges plasmatiques (EP) i) soustraient les facteurs mutés, les anticorps anti-CFH, et sans doute des facteurs divers contribuant aux lésions de MAT ii) permettent d'apporter de grandes quantités de PFC sans risque de surcharge volémique et de défaillance cardiaque. Il existe dans la littérature 9 observations d'enfants avec mutations du CFH traités à la phase aiguë par les EP (ou des perfusions de PFC) puis au long cours par EP ou PFC (1/ semaine à toutes les

Tableau 2

Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHU atypique selon l'anomalie du complément. Tout : à tout âge ; IRT : insuffisance rénale terminale ; IS : traitement immunosuppresseur ; ND : non documenté *Sur 7 patients avec mutation de THBD, 3 étaient en IRT et 3 avaient des séquelles rénales au dernier suivi (réf 7)

Tableau 3
Plasmathérapie
recommandée pour le
SHU atypique (réf 10)

Quand débiter la plasmathérapie ?
<ul style="list-style-type: none"> • Dès que possible (dans les 24 h) • Dès que l'état du patient le permet (tension artérielle équilibrée, perturbations hydro-électrolytiques et anémie corrigées)
Quelle technique et quel volume ?
<ul style="list-style-type: none"> • EP : 1,5 volume plasmatique (60–75 ml/kg) avec PFC pour la restitution) • Si les EP sont impossibles, perfusion de PFC 10–20 ml/kg (si la tension artérielle et la fonction cardiaque le permettent)
Quelle fréquence le 1er mois ?
<ul style="list-style-type: none"> • Tous les jours pendant 5 jours • 5 par semaine pendant 2 semaines • 3 par semaine pendant 2 semaines
Quelles sont les situations où la plasmathérapie peut être arrêtée rapidement ?
<ul style="list-style-type: none"> • SHUa avec mutation de MCP (EP souvent faits lors des poussées, efficacité incertaine)
Quelle fréquence après le premiers mois ?
<ul style="list-style-type: none"> • Empirique : chercher la dose minimale et l'intervalle maximal pour chaque patient • Ne pas arrêter la plasmathérapie en cas de mutation du CFH

2-3 semaines). Deux de ces enfants ont évolué vers l'IRT après 4 ans et 6,5 ans. Les autres avaient une fonction rénale conservée avec un recul de 1 à 3 ans. En France, sur 7 enfants sous plasmathérapie, tous sauf 1 ont une fonction rénale normale avec un recul de 6 mois à 6 ans. Les recommandations établies récemment par l'European Pediatric Study Group for HUS sont indiquées dans le tableau 3. Un protocole similaire est recommandé pour la prévention de la récurrence après greffe rénale : la prévention de la récurrence par des EP débutés juste avant la greffe et maintenus à long terme a été démontrée dans quelques cas.

Chez les patients avec anticorps anti-CFH, les EP doivent être associés à des corticoïdes et un traitement immunosuppresseur, pour prévenir la réémergence des anticorps et les rechutes à l'arrêt des EP.

Notons que compte tenu de la fréquence du déclenchement des poussées par les infections, l'éradication des foyers ORL ou dentaires est justifiée. Le bénéfice des vaccins l'emporte

probablement sur le risque de déclencher une rechute.

La greffe combinée foie + rein

Le CFH, CFI, CFB et C3 sont fabriqués par le foie. Il était donc logique de proposer une greffe de foie associée à la greffe de rein, pour guérir définitivement les patients. Nous avons connaissance d'un total de 11 greffes combinées (10 enfants et 1 adulte, mutation du CFH chez 10, du CFB chez 1), avec un programme d'EP intensif entourant l'intervention : 9 ont été un succès, mais la mortalité opératoire a été de 20% (2/10) chez les enfants. L'indication de greffe combinée demande donc une analyse approfondie des risques au cas par cas.

Les bloqueurs du complément : l'eculizumab

Beaucoup d'espoir repose sur un traitement totalement novateur : les bloqueurs du complément. L'un d'eux, l'eculizumab (SolirisR, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA), est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément,

qui bloque ainsi la fabrication du complexe d'attaque membranaire. L'eculizumab est utilisé depuis plusieurs années chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, avec une tolérance excellente. Le principal risque est celui d'infection méningococcique puisque le complexe d'attaque membranaire est indispensable pour la défense contre les méningocoques. La vaccination par le vaccin tétravalent est donc obligatoire. Les observations de 6 patients traités par eculizumab pour SHUa sur reins natifs (2 patients sans mutation identifiée) ou récurrence après greffe (4 patients, 3 avec mutation du CFH, 1 avec mutation du C3) ont été publiées ou rapportées. Un des 6 patients, traité tardivement, a évolué vers l'IRT malgré une réponse hématologique favorable.

Chez les 5 autres, le traitement a permis l'arrêt des EP, et même le contrôle de formes réfractaires aux EP. Une vingtaine d'autres patients ont été traités avec des résultats également très encourageants. Quatre essais thérapeutiques ont débuté en Juillet 2009

en France et dans plusieurs pays (67 centres), chez des adultes de plus de 18 ans et des adolescents de 12 à 18 ans (pas en France pour ces derniers) atteints de SHUa sensibles ou résistants au plasma, qu'il s'agisse de la maladie initiale ou d'une récurrence après greffe (www.alexionpharma.com).

L'eculizumab est administré par voie intra veineuse en 35 minutes, 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines. Le traitement dans le cadre des protocoles dure 26 semaines. Les inclusions (45 patients) devraient finir début 2010. Viendront ensuite les essais chez les enfants de moins de 12 ans (et les adolescents en France) et les patients à

très haut risque de récurrence après greffe.

D'autres types de bloqueurs du complément n'agissant qu'au niveau des endothéliums vasculaires sans bloquer l'activation du complément dans le sang circulant, devraient être disponibles dans les années qui viennent.

Le concentré de CFH et le CFH recombinant

Le laboratoire LFB (Laboratoire Français Fractionnement et Biotechnologies) a mis au point un concentré de CFH à partir du plasma humain. Les premières études chez l'homme devraient

débuter en 2011. Du CFH recombinant devrait aussi être disponible dans quelques années.

En conclusion, les progrès dans la compréhension du mécanisme du SHUa ouvrent aujourd'hui la voie à des thérapeutiques totalement innovantes, dont on est en droit d'espérer qu'elles éviteront l'évolution vers l'IRT et permettront aux patients atteints de SHUa d'être transplantés avec succès.

Nous remercions vivement l'AIRG-France pour son aide financière qui permet la recherche et les progrès, et les patients et leur famille pour leur participation à la recherche. •

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-2400.
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical haemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
- Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009, 114: 2837-2845.
- Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-4952.
- Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, et al. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 447-450.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New Engl J Med* 2009; 361: 345-357.
- Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009, in press.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 619-629.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. The European Paediatric Study Group for HUS. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2009 Oct 11.
- Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G; Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949.
- Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008; 22:65-74.
- Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-546.
- Mache CJ, Acham-Roschitz B, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 June 25.
- Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-544.
- Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *Am J Kidney Dis* 2009 Oct 24.
- Jungraithmayr TC, Hofer J, Mark W, et al. Successful renal transplantation in a 10 year old boy with factor H associated hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis and eculizumab. 5th Congress of the International Pediatric Transplantation Association, Istanbul, April 18-21, 2009.
- Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, de Ligny BH. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009, 9:2644-2645.

Dérèglement du baromètre cellulaire dans la polykystose rénale

LA polykystose rénale de l'adulte est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes. L'anomalie génétique est autosomique dominante. Il suffit donc qu'elle soit présente sur un seul des 2 chromosomes hérité soit du père soit de la mère, pour que la maladie apparaisse. Le caractère normal de l'autre chromosome ne protégeant pas le sujet atteint, le gène muté domine le gène normal. En France, cette maladie génétique fatale touche environ 60 000 personnes. Les deux gènes impliqués, PKD1 et PKD2, codent pour des protéines membranaires appelées polycystines (1 et 2),

formant un complexe « récepteur-canal ionique » dont la fonction demeure obscure. Caractérisée par le développement de kystes rénaux et parfois même hépatiques et pancréatiques, la polykystose est responsable de 10% des insuffisances rénales terminales. L'hypertension artérielle est très souvent le signe révélateur de la maladie. La complication la plus redoutable de cette pathologie rénale est liée au développement d'anévrismes intracrâniens pouvant entraîner une hémorragie cérébrale fatale. La polykystose affecte donc le rein mais aussi d'autres organes, dont le système cardio-vasculaire. Il n'y a



Membres de l'équipe et co-direction : Malika Arhatte, Delphine Bichet, Franck Chatelain, Alexandra Dedman, Fabrice Duprat, Joost Folgering, Eric Honoré, Martine Jodar, Inger Lauritzen, Amanda Patel et Reza Sharif-Naeini.

actuellement pas de traitement curatif de la polykystose rénale, hormis la dialyse ou la greffe, lorsqu'une insuffisance rénale apparaît. L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'apparition de cette maladie est donc essentielle afin de développer des approches thérapeutiques.

Dans un travail publié en octobre dans la prestigieuse revue CELL (Sharif-Naeini et al., 2009, sous presse), l'équipe dirigée par Eric HONORE, au sein de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS à Sophia Antipolis-Valbonne, a identifié une nouvelle fonction biologique des polycystines. Elles jouent le rôle de régulateur du baromètre cellulaire. Le ratio des deux polycystines contrôle l'activité des canaux ioniques sensibles au stress mécanique. Ces canaux sont des protéines insérées dans la membrane plasmique des myocytes artériels et sont perméables aux ions sodium, potassium et calcium. Lors d'une augmentation de la pression artérielle, ces canaux s'ouvrent, entraînant une excitation cellulaire et la contraction des vaisseaux. L'inactivation de PKD1 dans le muscle lisse de la souris, constituant de la paroi des artères, provoque une inhibition des canaux ioniques mécanosensibles et une chute du tonus vasculaire. Ce phénotype est dépendant de l'intégrité du cytosquelette et fait intervenir la filamine A qui interagit avec la polycystine 2 et l'actine.

Ces travaux montrent pour la première fois le rôle central des polycystines dans la détection de la pression cellulaire. Cette découverte importante permet, non seulement une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la mécano-transduction, mais contribue aussi à élucider le rôle physiopathologique des polycystines au niveau vasculaire. Finalement, cette recherche est utile pour envisager



des stratégies thérapeutiques ciblées sur le baromètre cellulaire dans le traitement de cette maladie génétique multisystémique et fréquente qu'est la polykystose rénale autosomique dominante. •

Membres de l'équipe et co-direction : Malika Arhatte, Delphine Bichet, Franck Chatelain, Alexandra Dedman, Fabrice Duprat, Joost Folgering, Eric Honoré, Martine Jodar, Inger Lauritzen, Amanda Patel et Reza Sharif-Naeini. Voir l'ensemble de l'équipe d'Eric Honoré en photo en couverture.

Contact : honore@ipmc.cnrs.fr

Eric HONORE

IPMC-CNRS

660, route des Lucioles - 06560 Valbonne

<http://www.ipmc.cnrs.fr/?page=honore>

L'aide de l'AIRG-France à la recherche médicale

En 2009 nous avons pu, grâce à vous, grâce à vos dons, grâce à vos adhésions, soutenir la recherche à hauteur de **197 000 €**

Voici la décomposition des subventions

Polykystose autosomique dominante	30 000 €
Syndrome d'Alport	79 700 €
Syndrome Hémolytique Urémique	10 000 €
Syndrome Anzac	10 000 €
Syndrome TCF2	2 000 €
Polykystose récessive	20 000 €
Cystinose	20 000 €
APPEL d'offre avec la Fondation du rein et l'AFM	10 000 €
Prix AIRG à un jeune chercheur - Société de Néphrologie	10 000 €

SOPHIE CHAUVET

lauréate de l'allocation de recherche

de l'AIRG-France à la Société Française de Néphrologie nous explique ce qu'elle a réalisé grâce à cette aide.

UN master d'Immunologie, dont voici le résumé.

La voie alterne du complément joue un rôle important dans l'immunité innée anti bactérienne. Afin d'assurer une protection des surfaces cellulaires de l'hôte une régulation étroite de cette voie est nécessaire. Le facteur H, le facteur I et CD 46 sont les principales protéines membranaires ou solubles qui régulent la formation ou la dissociation de la C3 convertase alterne. De rares anomalies héréditaires du facteur H ont été mises en évidence au cours de la glomérulonéphrite membrano proliférative (GNMP), maladie rénale responsable d'une protéinurie et évoluant vers l'insuffisance rénale. L'exploration des gènes du complément a pour la première fois permis d'identifier une mutation hétérozygote du gène C3 (ILe734Ph) chez deux frères atteints d'une JNMP. L'objectif de ce travail a été de caractériser

les conséquences fonctionnelles de cette mutation, localisée dans le domaine MG6 de la protéine C3. Les interactions de C3 avec ses ligands ont été étudiées par des tests hémolytiques, par technique ELISA et à l'aide d'un modèle cellulaire. Ces études ont été réalisées à partir du sérum ou du plasma des patients et à partir de protéines recombinantes.

Les tests hémolytiques, réalisés à partir de plasma des patients, ont permis de montrer la capacité du C3 à former un C3 convertase fonctionnelle en présence d'une surface activateur (GR de lapin) mais ont révélé un déficit dans la régulation de la C3 convertase en présence d'une surface non activateur opsonisée par du C3b (GR de mouton recouverts de C3b). La liaison de C3 plasmatique des patients avec le facteur H et le CD46 est diminuée de 40% comparée à un C3 plasmatique normal. La diminution de la liaison au facteur H est C3-

1734T a été confirmée à l'aide de protéines recombinantes. Enfin, le sérum des patients entraîne une augmentation de l'activation de la voie alterne et des dépôts de C3 à la surface des cellules HUVEC et d'une lignée de cellules glomérulaires endothéliales.

En conclusion, la mutation 1734T est responsable d'un déficit fonctionnel en C3 caractérisé par un défaut d'interaction avec le facteur H et le CD46. Ce déficit induit indirectement un défaut de régulation de la C3 convertase qui se traduit in vitro par une augmentation de dépôts de C3 à la surface des cellules endothéliales. Ces résultats suggèrent par ailleurs que le domaine MG6 de C3 pourrait être un nouveau site d'interaction partagé entre le FH et CD46. Ce travail montre pour la première fois l'association d'une GNMP familiale avec une anomalie génétique de C3 responsable d'une dérégulation de la voie alterne. •

THELETHON 2009

Thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie

Communication de la Présidente de l'AFM

UNE avancée majeure pour tous ceux qui, depuis des années, se mobilisent pour la guérison.

L'équipe française du Pr Aubourg et du Dr Cartier-Lacave (Hôpital Saint-Vincent de Paul, Inserm), soutenue de longue date par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, annonce, dans la prestigieuse revue Science, avoir traité avec succès par thérapie génique deux enfants atteints d'une grave maladie génétique du cerveau, l'adrénoleucodystrophie. C'est une avancée majeure pour tous ceux qui souffrent de maladies rares et pour tous ceux qui, depuis des années, se mobilisent à leurs côtés notamment durant les Téléthon. Les 4 et 5 dé-

cembre derniers, le Téléthon 2009 a rassemblé, partout en France, tous ceux qui croient que « Tous, on est plus forts que tout ». Une mobilisation plus que jamais cruciale. En effet, grâce aux dons du



Téléthon, l'AFM soutient plus de 30 essais thérapeutiques pour 30 maladies différentes. Des maladies neuromusculaires ou neurologiques, des maladies du sang, de la vision, de la peau, du système immunitaire... 30 premières maladies aux portes du médicament. 30 maladies qui ouvrent la voie à la médecine de demain au bénéfice du plus grand nombre.

Toutes les infos liées à cette annonce sur : www.afm-telethon.fr.

Du fond du coeur, je vous remercie de votre confiance et de votre engagement.

Très sincèrement. •

LAURENCE TIENNOT-HERMENT,
PRÉSIDENTE DE L'AFM



L'AIRG-France était présente à la 3^{ème} Journée annuelle organisée à Toulouse pour l'Information et l'Education des Patients et de leurs Familles

LE 13 juin 2009, à l'Hôpital des Enfants, le Service de Néphrologie Pédiatrique et tout particulièrement le docteur F. Bandin (que nous remercions chaleureusement), dans le cadre du Centre de Référence du Sud-Ouest des maladies Rares Rénales (CDR-SORARE), ont invité l'AIRG-Midi-Pyrénées à se joindre au programme.

Tout au long de cette journée, Andrée, Michèle et moi avons tenu un « stand » pour informer les familles des activités de notre association. Plus de 100 personnes, venues de 4 régions (Aquitaine, Limousin, Languedoc Roussillon et Midi-Pyrénées) étaient présentes.

Cette année, le thème était « les Tubulopathies de l'enfant ».

Alors que les enfants furent accueillis par les équipes des Auxiliaires, Infirmiers, Professeurs des écoles du Service de Néphrologie Pédiatrique de l'Hôpital des enfants, dans divers ateliers en fonction de leur âge (furent abordés le fonctionnement des reins, les traitements, les ressentis, la vie sociale, le vécu de la maladie...), les adultes ont écouté puis posé des questions aux différents orateurs qui se sont succédé.

Le Docteur S. DECRAMER, responsable de l'équipe de Néphrologie pédiatrique de Toulouse, a introduit le thème puis a abordé les aspects concernant le diagnostic anténatal.

Le Professeur D. MORIN de Montpellier a ensuite exposé les généralités concernant le rôle du tubule rénal et la classification des tubulopathies.

Puis vinrent les présentations spécifiques de différents tubulopathies par les Docteurs :

- B. LLANAS, de Bordeaux, pour les Syndromes de Bartter et Gitelman,
- V. GUIGONIS, de Limoges, pour les Acidoses Tubulaires et la Cystinurie,

- A.-L. ADRA, de Montpellier, pour le Diabète insipide néphrogénique,
- J. HARAMBAT, de Bordeaux, pour la Cystinose.

Le Docteur F. BOUISSOU a abordé les répercussions dans la vie quotidienne liées aux tubulopathies, et tout particulièrement le rôle que peuvent jouer les P.A.I. pour le temps de scolarisation des enfants malades.

Enfin, le Docteur R. VARGAS-POUSSOU, de l'Hôpital Européen G. Pompidou, de Paris nous a présenté le Réseau des tubulopathies ainsi que les nouveautés et travaux de recherche entrepris en France et dans l'Europe en ce domaine.

C'était l'heure de se retrouver pour partager un buffet convivial pendant lequel les échanges médecins, familles, patients, furent très nombreux.

L'après-midi, j'ai présenté, en commentant un diaporama, les objectifs et les moyens de notre association afin d'informer et de proposer aux familles présentes de nous rejoindre.

Ensuite, une diététicienne à l'Hôpital des enfants de Toulouse, H. DELPY, a mis l'accent sur les problèmes liés à la diététique et aux régimes et a apporté des réponses aux questions nutritionnelles de la vie quotidienne.

La fin de la journée a été consacrée aux témoignages, questions (en particulier sur les syndromes de Lowe, Gordon et Dent) des familles présentes et aux réponses des professionnels présents depuis le matin auxquels s'étaient jointes J. PERISSE, psychologue et A. BOUCHARD, professeur des écoles.

Comme les années précédentes, cette journée a été l'occasion de riches rencontres entre les équipes médicales, les patients et leurs familles.

Merci à tous ces professionnels de s'être rendus très disponibles tout un samedi et que 2010 soit l'occasion de réitérer de tels moments !

• NICOLE PATIN

CORRESPONDANTE AIRG MIDI-PYRÉNÉES

Michele Authier et Marie-Christine Torres

Rendent compte des Journées Annuelles de Bordeaux pour l'Association ASTB

Les 17 et 18 octobre 2009, nous avons assisté aux journées annuelles de l'AIRG-France à Bordeaux sous un beau soleil d'automne.

Nous sommes adhérentes de l'ASTB (Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville). Nous avons beaucoup apprécié les interventions des différents spécialistes, avons assisté à l'Atelier animé par le Pr Chauveau sur la PKD. Les échanges entre les participants étaient très enrichissants. Durant ces deux jours le nom de la maladie « Sclérose Tubéreuse de Bourneville, a été cité à plusieurs reprises.

Nous remercions l'AIRG pour ces deux journées et pour les moments conviviaux autour d'excellents buffets servis très aimablement.

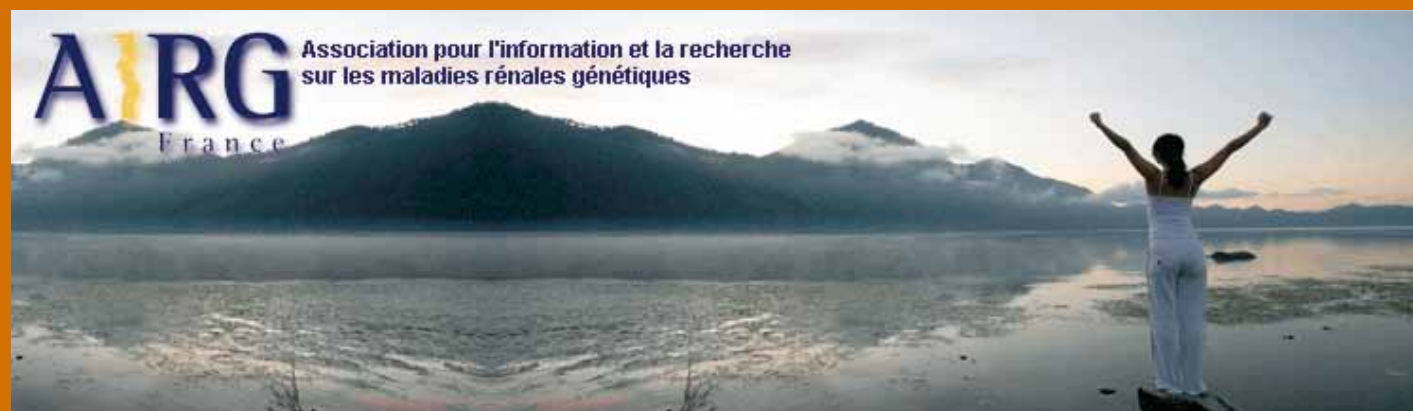
Nous espérons pouvoir de nouveau y assister l'année prochaine.

N'hésitez pas à venir nous rejoindre aux journées annuelles de l'AIRG-France en 2010.

BESOIN D'ÉCOUTE, D'AIDE, D'ORIENTATION

**Vous pouvez contacter
Armelle ZAFRA
Assistante Sociale de formation
06 83 06 83 60**

**Retrouvez toutes les informations
sur www.airg-france.org/**



conférence D'ANKARA



Cystinose

LA première Conférence Est-européenne s'est déroulée à Ankara du 1^{er} au 4 octobre 2009.

Ce fut une occasion de partager nos connaissances et de montrer notre solidarité vis à vis des patients atteints de cystinose au delà de nos frontières, avec, pour objectif, d'étendre notre collaboration internationale.

L'organisation était assurée en grande partie par le Pr Reza Topaloglu, auteur de nombreux articles en néphrologie pédiatrique, et spéciali-

sée en pathologies tubulaires, dont la cystinose. L'AIRG-France avait fait sa connaissance lors de la conférence d'Irlande en 2008.

ORPHAN Turquie a apporté un soutien logistique de qualité et nous a réservé un accueil dont nous les remercions.

Pas de réelles nouveautés en terme de traitement. Il est intéressant de noter les différences entre patients suivis en Europe et patients turcs. Il est bien évident que, par le passé, les problèmes liés à la croissance, au rachitisme, ne furent pas suffisamment pris en charge. Témoins, ces nombreux patients de petite taille.

L'âge moyen du diagnostic se situe à 37,5 mois en Turquie.

Concernant le traitement, les patients turcs sont suivis de la même façon qu'en Europe, sous cystagon, mais n'utilisent vraisemblablement pas la carnitine, pour le moment. En Égypte, le diagnostic est effectué à partir de la présence de cristaux au niveau de la cornée.

Il faut noter la présence de nombreux intervenants provenant du Bassin Méditerranéen, mais aussi d'Europe et des Etats-Unis, comme le Pr Elena Levtchenko, de Hollande, le Pr Francesco Emma, d'Italie, le Pr Craig Langman (USA), le Pr Soliman, d'Égypte, tous animés par le même désir d'aider, de soigner les patients et de combattre la maladie. Leur dévouement à notre cause est, pour nous, l'un des meilleurs remèdes.

Une mention spéciale pour le Pr Azat, d'Iraq, qui, malgré les conditions difficiles vécues par son pays, trouve encore le courage et le temps de venir présenter ses travaux lors de cette conférence.

Le Pr Corinne Antignac était une fois encore présente et s'est livrée à une brillante présentation. Elle reste, pour ce qui nous concerne, la référence internationale en matière de cystinose et de dévouement vis à vis de nos familles.

Le nouveau traitement américain (2 prises/jour) a été évoqué et a naturellement captivé les familles et des patients.

A ce jour, le test américain est en phase 3, ce qui nous laisse espérer pouvoir démarrer une ATU ou une AMM européenne dans les plus brefs délais. Deux sites européens seront choisis, dans le premier semestre 2010, afin de tester le traitement sur un échantillon de patients. Orphan Europe est en pourparlers avec les Laboratoires Raptor Pharmaceuticals quant à la distribution future du nouveau traitement.

Les familles ont été sensibles à notre présence et à celle des participants des Etats-Unis qui témoignent de la solidarité entre nous et de l'absence de frontières lorsqu'il s'agit de la maladie. Elles ont compris et avalisé notre démarche de collaboration internationale.

En conclusion, il est indéniable que la Turquie - démonstration faite à l'occasion de cette conférence - est un acteur motivé dans le combat contre la maladie. Les familles turques sont particulièrement actives et étaient abondamment présentes. Un grand merci à mon amie Zehra Dayan, jeune patiente turque atteinte de cystinose, véritable boule d'énergie et de gaieté.

Nous avons longuement parlé de la façon dont on vit en Turquie lorsqu'on est atteint de cystinose.

En parallèle de ce congrès, nous avons effectué une petite réunion préparatoire avec la Cystinosis Foundation américaine, les Laboratoires Orphan et les représentants du comité international d'organisation (France/Hollande/USA/Irlande/Italie/Turquie) pour le prochain congrès européen de Septembre 2010 en Italie, co-organisé par la Cystinosis Foundation USA et Italie. Le Pr Francesco Emma, fervent artisan du combat contre la cystinose, sera ravi de recevoir les familles françaises pour ce grand événement, organisé de surcroît près de Venise.

L'AIRG-France communiquera toutes les infor-

mations nécessaires dès réception, et sera, bien entendu, présente.

Nous insisterons alors, une fois de plus, sur le bien-fondé d'une collaboration continue avec les autres pays, en prenant conscience du poids que nous représentons sur le plan politique, médical et financier pour faire avancer les choses plus rapidement, afin d'oser espérer pouvoir parler un jour de la cystinose comme d'une pathologie appartenant au passé.

• FRANÇOIS COUPPEY, AIRG-FRANCE - 12/2009



L'assemblée générale de l'**AIRG-France**

CETTE année, l'Assemblée générale de l'Association se déroulera le 20 mars 2010 de 10h à 13h à l'ASIEM, 6, rue Albert de Lapparent, 75007 Paris.

L'ordre du jour traditionnel sera respecté :

- Le rapport moral
- Les comptes de 2009
- Les comptes prévisionnels 2010
- Seront soumis à l'approbation de l'Assemblée
- Suivis des élections au Conseil d'Administration.

Nous avons aussi choisi cette réunion pour vous présenter la parution de la nouvelle édition du livret sur la Polykystose autosomique dominante. Cet événement attendu par beaucoup d'adhérents qui souffrent de cette pathologie.

Le Livret sera lancé officiellement ce jour-là, en présence d'une partie des rédacteurs, et bien sûr remis à tous les participants. Cette cérémonie, nouvelle dans notre association, veut souligner l'importance que nous attachons à ces monographies sur les différentes pathologies rénales. En effet, il est primordial que le fait, pour les adhérents et même les médecins, d'être mis au courant des derniers développements sur ces maladies peut redonner l'espoir aux uns et renseigner utilement les autres. •

NOUVEAU LIVRET SUR LA PKD

SOMMAIRE

- Quelques connaissances indispensables sur les reins
- Quelques connaissances indispensables en génétique
- Qu'est-ce que la polykystose rénale autosomique dominante (PKD) ?
- Quand et comment dépister la PKD ?
- L'atteinte des reins dans la PKD
- L'atteinte des organes autres que le rein dans la PKD
- Prise en charge, surveillance, traitements et mode de vie
- Dialyse et transplantation
- La PKD chez l'enfant
- Recherche expérimentale et clinique. Avancées dans le traitement de la PKD
- Les maladies héréditaires à kystes rénaux multiples autres que la PKD
- Annexes
- Encadrement juridique en France
- Lexique
- Association AIRG-France

LES AUTEURS

- **Catherine Bonaiti.** Génétique épidémiologique et structure des populations humaines. Unité Inserm 535. Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France
- **Mathias Büchler.** Service de Néphrologie et Immunologie clinique. CHU Bretonneau, Tours, France
- **Dominique Chauveau.** Service de Néphrologie et Immunologie clinique. CHU Rangueil, Toulouse, France
- **Claude Ferec.** Génétique moléculaire et génétique épidémiologique, Unité INSERM 613. Laboratoire de génétique moléculaire. Etablissement Français du sang – Bretagne, Brest, France
- **Marie-France Gagnadoux.** Service de Néphrologie pédiatrique. CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France
- **Laurence Heidet.** Centre de références Marhea (Maladie rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte). CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France
- **Dominique Joly.** Service de Néphrologie Adulte. CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France
- **Yves Pirson.** Service de Néphrologie. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- **Roser Torra.** Maladies rénales héréditaires, Département de néphrologie. Fondation Puigvert, Barcelone, Espagne
- **COORDINATION :** Micheline Lévy

AIRG France
Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques
www.airg-france.org

Vous avez une maladie rénale génétique, ces livrets sont pour vous

Livret gratuit contre 2 € de timbres pour l'expédition ou téléchargeable sur www.airg-france.org
AIRG-France - BP778 - 75201 Paris cedex 06
Tél 01 53 10 89 85 - Email airg.permanence@orange.fr

biographie

JEAN-PAUL GUY

pianiste

PASSIONNÉ par la musique depuis son enfance, il fait des études de médecine à Paris, externat des Hôpitaux en 1965. Installé dans le Jura en 1970, il devient médecin hospitalier au Centre Hospitalier de Saint Claude, avec une double compétence en médecine interne et en néphrologie, fonction qu'il occupera jusqu'en 2008.

Dès son arrivée dans le Haut Jura, il travaille avec Rosaye Lejour, répétitrice de Marguerite Long, en retraite dans ce département, qui le prépare au concours Clara Haskil de Vevey en 1973.

En 1978, sa rencontre avec les solistes de l'orchestre de Lyon dirigé par Robert Bronstein autour du 20^{ème} Concerto de Mozart sera déterminante et il animera en leur compagnie, en de multiples formations, « Les amis de l'Hôtel Dieu », jusqu'en 1998. En 1996 il obtient à Paris le premier prix du 3^{ème} CEM, concours européen réservé aux « grands amateurs » et suit depuis 2000 les masters class de Valeri Samoliotov, de l'Institut Gnssin de Moscou.

Parallèlement à une activité hospitalière intense, il aura joué 15 concertos dans trente concerts avec 7 orchestres différents. Il a joué en 1999 avec la pianiste Marie Joséphe Jude, accompagné par l'Orchestre National de Chambre de Toulouse dirigé par le Chef Alain Moglia, les doubles concertos de Bach et Mozart. En 2007 il a donné Aubade de Poulenc à Paris avec l'orchestre « Les Innominés », dirigé par Aurélien Azan-Zinski et le concerto pour deux pianos de Poulenc avec Valeri Samoliotov.

Il a monté une dizaine de programmes de récital différents, participé à de multiples concerts de musique de chambre, au Festival de Saint Céré, au Festival du Haut Jura, à l'église des Augustins à Toulouse, notamment avec la violoniste Mireille Cardoze,

l'altiste Christophe Gaugé, le violoncelliste Jean Philippe Audin, le flûtiste Jean Moreau, la flûtiste Brigitte Buxtorf.

Il a également accompagné plusieurs chanteurs en récital de mélodies, ou en groupe de gospel.

Sa prédilection pour les œuvres de Mozart, Schubert, Poulenc est évidente et saluée par la critique et les œuvres de Bach, Beethoven, Schumann, Janacek font aussi partie de ses programmes.

Jean-Paul Guy a également participé à de nombreux concerts au profit de l'AIRG-France, et à l'hommage au Pr J.-P. Grünfeld lors des Journées annuelles de 2008. •



Les premières vidéos sont là !

EGIRE
2009

Ligue Rein & Santé

AIRG Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

CEUX qui n'étaient pas à Paris, avec nous le 27.11.09, pourront à leur tour profiter des informations fournies par les médecins, devant leur écran.

En effet le 27.11.09 à Paris se sont déroulés les premiers États Généraux (inter associatifs) de l'insuffisance rénale (nommés EGIRE 2009). Des intervenants médecins ont délivré des informations et ont été questionnés par la salle. Ce dialogue médecins - patients a semblé fructueux. leurs interventions ont été reprises en vidéos. Consultez ces vidéos, elles font un point intéressant sur notre actualité. Sur Rein et Santé. Vous devez, comme l'ont fait les fran-

ciliens nous donner vos souhaits pour que nous organisions de prochains Etats Généraux inter associatifs, sur des sujets tout aussi passionnant.

Rappelons ci-dessous qui faisait quoi... Félicitations à : • Notre médiateur et des intervenants forts brillants ; • Nos sponsors sans qui rien n'aurait été possible ; • Nos acteurs de terrain (dont le Rénif et la technique) ; • Et surtout, le public francilien présent (amené par le collectif associatif, voir composition ci-dessous).

Les points forts :- le pragmatisme d'échanges toujours cordiaux,- la convivialité partagée entre scène et salle,- la pertinence des orateurs et des questions du public.

Il restera à connaître l'indice de satisfaction des présents (questionnaires à dépouiller). Nous espérons que ces premiers Etats Généraux seront à la hauteur de votre espérance. L'ensemble des interventions a fait l'objet de vidéos qui seront transmises courant décembre sur le web. Nous analyserons les réponses apportées au thème de la conférence et en dégagerons les temps forts, rapidement. Nos publications associatives disséqueront ce qui s'est dit pour vous en apporter leur propre vision. L'AIRG-France et la LRS vous remercient de ces échanges constructifs dans un moment important du contexte santé. •



FRANC SUCCÈS

CETTE PREMIERE MANIFESTATION « ILS S'EXPOSENT POUR LA VIE » a remporté un franc succès auprès du grand public avec 7 000 visiteurs en dix jours.

« Ils s'exposent pour la vie » s'est déroulé du 31 août au 13 septembre 2009 dans le salon d'accueil de la Mairie de Paris.

Une centaine d'artistes, peintres, sculpteurs, photographes, ont accepté avec générosité de soutenir cette cause encore trop peu médiatisée en France, en offrant leurs œuvres.

Les trois associations partenaires, présentes pendant toute la durée de l'exposition, étaient à la disposition du public pour échanger, partager leurs expériences personnelles, transmettre les informations essentielles. •

SOIRÉE DE GALA LUNDI 9 NOV. 2009

Soirée de gala caritative organisée dans le cadre de la « grande cause nationale 2009 ». Message vidéo de Madame Roselyne Bachelot – Narquin, Ministre de la Santé et des Sports.

En présence de M. Richard Berry, Président d'Honneur de DON DE SOI ... DON DE VIE et de

nombreuses personnalités du monde associatif, artistique, médical et politique.

Cocktail d'accueil suivi d'un dîner à 20 heures précises. Surprise musicale... Au cours de cette soirée, Maître François Tajan a dirigé une vente aux enchères partielle des œuvres offertes par les artistes. •

LE PR OLIVIER KOURILSKY

quitte presque l'hôpital mais NI LA PLUME ET ENCORE MOINS LE PIANO

VOICI la conclusion du discours qu'il a tenu lors de son pot de départ du lundi 30 novembre 2009.

«Je vous souhaite donc à toutes et tous beaucoup de courage pour la suite en espérant que vous saurez vous battre pour maintenir un service public de haute qualité.

J'ai donc laissé avec confiance le flambeau à Catherine Gaudry, qui travaille avec moi depuis vingt-trois ans et connaît toutes mes manies, et qui va entretenir la flamme avec Valérie Caudwell et Agathe Pardon, avec Isabelle Poivre, cadre qui a déjà souffert autrefois dans le service, et Pascale Raffestin, cadre supérieur qui continuera à jeter un œil bienveillant de son bureau. Et avec toute l'équipe d'infirmières, AS, ASH, notre assistante sociale, notre diététicien, et nos secrétaires qui m'ont si longtemps supporté. Tous mes vœux les accompagnent. Et mon portable reste toujours ouvert pour eux.

Je vais partager ma vie entre des activités de consultation (car depuis toujours j'ai la médecine chevillée au corps), l'écriture (si je garde l'inspiration !), et la musique, qui a toujours tenu une grande place dans ma vie, en particulier avec mes



complices de l'Offrande Musicale, association partenaire du CHSF, qui a pour but d'organiser des manifestations musicales dans l'hôpital et diverses institutions.

Parce qu'après tout, le meilleur moyen de supporter les vicissitudes de la vie n'est-il pas d'apporter un peu de joie et de bonheur aux autres et de tenter de soulager leurs souffrances ?

Merci à vous tous. » •

agenda

Journées Nationales du Rein	11-12 Mars 2010
Assemblée Générale AIRG-France Paris	20 Mars 2010
Publication Conclusions Base Européenne du Pr. Gross	Mars-Avril 2010
Réunion AFIDTN Grenoble	9-10-11 Juin 2010
Symposium Alport Syndrome Foundation USA NY	28 Août 2010
Conférence Internationale sur la Cystinose a lignano sabbiadoro (italie) (cystinosis foundation)	24-26 Septembre 2010
Congrès de la Société de Néphrologie à Bruxelles	du 27 sept. au 1 ^{er} Oct. 2010
Journee Annuelle AIRG-France (date à préciser)	Octobre 2010
Congrès de la Société Américaine de Néphrologie	16 au 21 novembre 2010

LE TÉMOIGNAGE

remerciements
de **Laurence**

BONJOUR,

Je vous avais contacté au mois de mai dernier, vous expliquant mon «parcours du combattant» pour vivre avec la maladie de cacchi ricci que je découvrais. Vous avez publié mon témoignage sur votre revue *Néphrogène* n°49. Grâce à vous, ma vie a radicalement changé. J'ai décidé de ne plus subir la maladie, mais de vivre avec. J'étais, je pense entrée dans un cercle infernal dont je ne voyais pas l'issue.

Sur vos conseils, j'ai consulté le Professeur Chauveau à l'hôpital de Rangueil à Toulouse. Je l'ai vu déjà 2 fois et je dois le revoir dans 6 semaines. Aujourd'hui grâce à lui je n'ai plus l'impression d'être une «malade imaginaire», ce qui est très important. Je lui en suis très reconnaissante.

Je me sens ainsi plus forte, j'essaye de ne plus être dépendante des autres, j'utilise les taxis ambulance, les infirmiers à domicile, j'ai fait une demande d'aide à la Cotorep, et je pense que la publication de mon témoignage dans votre revue va beaucoup m'aider auprès des diverses administrations.

Je recommence à faire attention à moi, j'ai perdu du poids (12 kg sur les 15 kg que j'avais à perdre), je me maquille à nouveau, j'ai changé ma garde robe, je vais une fois par semaine à la piscine (j'ai l'impression que la douleur est plus supportable dans l'eau), je recommence à faire des travaux d'infographies sur mon ordinateur. Je revis!!!

Bien sûr la douleur est toujours là et dans la clinique ou je me rends quelques fois en urgence j'entends toujours les mêmes discours prétextant que je n'ai rien puisque l'on ne voit rien sur les échographies, même s'ils n'expliquent pas toujours la présence de sang dans les urines (enfin si, à chaque fois ils concluent à mes menstruations!!!). L'accueil n'est pas toujours agréable, tout dépend de l'équipe d'urgentiste. Et au mois de juin par exemple, après m'avoir fait les radios et écho qui n'ont rien révélés, ils m'ont annoncé

qu'ils ne pouvaient rien pour moi. Ils m'ont fait les papiers de sortie sans me soulager la douleur avec uniquement une ordonnance pour un scanner (qui a d'ailleurs révélé deux calculs de 4 et 6 mm). J'étais à 30 km de mon domicile. Mon mari, conducteur routier international était à l'étranger, et c'est sur le trottoir devant la clinique que je me suis retrouvée à tenter de joindre l'une de mes filles pour que je puisse regagner mon domicile.

Mais il arrive que je tombe aussi sur des équipes très sympas qui me soulagent, me rassurent et organisent mon retour!

Je pense aussi que la maladie m'a endurcie, j'ai compris que je devais me battre contre tous : certains médecins, secrétaires médicales, sécurité sociale, clinique...

Mais ce dont je suis sûre c'est que le changement de ma vision de la vie est en partie grâce à vous ! Vous avez su m'écouter, me conseiller et m'orienter à un moment de ma vie où je commençais à envisager le pire. Je ne pourrai jamais vous témoigner à quel point je vous en suis reconnaissante.

Merci encore pour tout, je ne manquerai pas de vous donner de mes nouvelles

Cordialement • L.L.

Je recommence à faire attention à moi, j'ai perdu du poids (12 kg sur les 15 kg que j'avais à perdre), je me maquille à nouveau, j'ai changé ma garde robe, je vais une fois par semaine à la piscine (j'ai l'impression que la douleur est plus supportable dans l'eau), je recommence à faire des travaux d'infographies sur mon ordinateur. Je revis!!!

CONTACTS

L'AIRG-France peut essayer de vous mettre en relation avec des familles concernées par la même maladie que celle dont vous souffrez. Si vous le souhaitez, renvoyez cette autorisation complétée à l'adresse suivante : AIRG-France Boîte postale 78 - 75261 Paris cedex 06.

AUTORISATION

Je soussigné(e),

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Courriel : _____ Tél. : _____

Autorise l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques "AIRG-France" à transmettre mes coordonnées aux personnes qui souhaiteraient entrer en contact avec des familles concernées par la même maladie que celle dont je suis atteint(e).

.....

Fait à : _____ le _____

Signature précédée de la mention "lu et approuvé"

Vous pouvez, sur ce document, outre le diagnostic de la maladie, préciser vos motivations, vos attentes, pour pouvoir rencontrer des personnes ou des familles atteintes de la même affection, ayant les mêmes buts et les mêmes préoccupations.

DEMANDE DE CONTACTS

50/1 - S. MASCULIN - DÉPARTEMENT 63

Atteint d'une polykystose au stade « sévère », je souhaite entrer en contact avec tout adhérent susceptible de m'aider à sortir de mon isolement. Je dois aussi changer de résidence et suis ouvert aux solutions compatibles avec mon état sur toutes régions. Contacts seulement par courriel ou courrier.

50/2 - S. FÉMININ - DÉPARTEMENT 01

Demande à être mise en relation avec une ou des personnes atteintes de polykystose autosomique dominante.

50/3 - S. MASCULIN - DÉPARTEMENT 57

Nos deux petites filles âgées de 9 et 5 ans sont atteintes par la cystinose. Nous sommes disposés à échanger avec des familles qui le souhaiteraient. (Pas internet)

50/4 - S. FÉMININ - DÉPARTEMENT 20

J'ai 48 ans , je souffre d'une polykystose hépato-rénale et suis transplantée depuis aout 2008. Autorise la transmission de mes coordonnées.

50/5 - S. FÉMININ - DÉPARTEMENT 13

Autorise la transmission de mes coordonnées aux personnes atteintes de la même pathologie que moi : syndrome d'Alport.

50/6 - S. FÉMININ - DÉPARTEMENT 86

Merci de me mettre en relation avec des personnes souffrant du SHU.

contacts

Pour soutenir les efforts de l'AIRG-France dans son action d'aide et d'information aux personnes atteintes d'une maladie rénale génétique.

1/ Je demande mon adhésion en tant que :

- Membre actif (de 20 à 35 euro). soit
 Membre bienfaiteur (de 36 à 80 euro). soit
 Membre donateur (au-delà de 80 euro). soit

Pour l'année Renouvellement Nouvel adhérent

2/ Soutien à la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques :

- PATHOLOGIE SOUHAITÉE :
 DON DE :

3/ Commande de livrets (peuvent être téléchargés sur le site)

(joindre un timbre de 2 euros pour le port des livrets)

Cocher le titre et le nombre d'exemplaire(s) désiré(s).

- livret sur la polykystose autosomique dominante
 livret sur le syndrome d'Alport
 livret sur la cystinose
 livret sur la maladie de Fabry
 livret sur la néphronophtise
 livret sur la maladie IgA, dite maladie de Berger

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Courriel : _____ Tél. : _____

Date : _____ Signature

Merci de faire un chèque pour chaque rubrique.

Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France et à renvoyer avec ce coupon-réponse à :

AIRG-France - Boite postale 78 - 75261 Paris cedex 06

Internet : www.airg-france.org

AIRG-France - Association loi de 1901 sans but lucratif fondée en 1988.

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE

Les reçus correspondant aux versements seront expédiés après enregistrement des chèques.

POUR AIDER NOTRE ACTION, FAITES PARTICIPER VOS PROCHES ET VOS RELATIONS EN LEUR TRANSMETTANT LA COPIE DE CE FORMULAIRE. MERCI.

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 veulent 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. Néphrogène se veut enfin un trait d'union entre vous par ce que nous appelons les fiches contact. Bonne lecture à tous.

Envoyer vos idées, articles, témoignages à :
Jacques Vignaud -
AIRG-France - B.P. 78 -
75261 Paris Cedex 06
E-mail : jacques.vignaud@noos.fr

AIRG-FRANCE - ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

CONSEIL D'ADMINISTRATION

BUREAU

Présidente : Ghislaine VIGNAUD
Trésorière : Marianne WORBE
Trésorière Adjointe Béatrice SARTORIS
Secrétaire : Jacques VIGNAUD
Secrétaire adjointe : Françoise COUPPEY

ADMINISTRATEURS DÉLÉGUÉS

Ginette ALBOUZE : Fondatrice 01 45 67 75 13

DÉLÉGATIONS RÉGIONALES

Catherine CABANTOUS : Aquitaine 05 58 09 27 43
Claude CHEVALIER : Rhône 04 90 33 39 80
Marylise CLANET : Ile-de-France 01 45 42 66 43
François COUPPEY : Languedoc-Roussillon 04 66 75 57 88
Anne GRAFTIAUX : Bretagne 06 18 81 15 28
Rémy GREBOT : Bourgogne 03 80 45 35 63
Nicolas MULLIER : Nord - Pas de Calais 06 15 08 29 87
Valérie SLAMA : Bouches du Rhône 06 03 02 23 06
Aimé VERLAQUE : P.A.C.A. 04 92 98 16 57
Raphaël VITE : Rhone-Alpes 04 78 27 03 44

CHARGÉS DE MISSION

Vincent COUPPEY : Webmestre
Emmanuelle MARCK : Coordinatrice du site

CORRESPONDANTS

Bernadette BAUDIN : Picardie 03 23 83 46 20
Bénédicte BOURQUARD : Rhône 04 37 24 07 37
Nicole CABLAT : Seine-et-Marne 01 60 17 16 98
Jean-Michel CHENEAU : Loire Atlantique 06 30 76 07 68
Jean-Marie CORBEAU : Finistère 02 98 82 07 82
Jean-Louis DANNEPOND : Charente 05 45 39 76 76
Damien GABORIAU : Gironde 06 85 12 68 12
Jean-Pierre GNEMMI : Alpes-Maritime 06 83 25 61 85
Ernest LE BRUMAN : Bretagne 02 98 67 14 21
Laurence MATHIEU : Pays Basque 05 59 46 11 73
Lucien MIKOLAJCZAK : Gard 04 66 75 45 72
Géraldine PARELADA : Calvados 02 31 32 92 89
Nicole PATIN : Midi-Pyrénées 05 61 35 07 00

Rose-Marie PAYROT : Pyrénées Orientales 04 68 54 65 86
Marie RENAULT : Hérault 04 67 27 55 24
Jacki ROUSTANG : Vaucluse 04 90 34 46 43
Sophie VILLAC : Rhône 04 78 27 03 44

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 Saint Etienne
Dr. Ginette ALBOUZE Paris
Dr. Corinne ANTIGNAC Inserm U 423 Paris
Dr. François BOUISSOU Hôpital Rangueil Toulouse
Dr. Georges BRILLET Centre d'Hémodialyse Châteauroux
Pr. Pierre COCHAT Hôpital Femme-Mère-Enfant Bron
Pr. Christian COMBE Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Pr. Georges DESCHÊNES Hôpital Debré, Paris
Dr. Stéphane DÉCRAMER Hôpital Rangueil Toulouse
Pr. Michel FONTES Inserm U 491 Marseille
Pr. Thierry HANNEDOUCHE Hospices civils Strasbourg
Dr. Laurence HEIDET Hôpital Necker enfants Malades
Pr. Bertrand KNEBELMANN Hôpital Necker -
Enfants Malades Paris
Dr. Micheline LEVY Courbevoie
Pr. Chantal LOIRAT Hôpital Robert Debré Paris
Dr. Aurélia LIUTKUS Hôpital Femme-Mère-Enfant Bron
Pr. Patrick NIAUDET Hôpital Necker -
Enfants Malades Paris
Pr. Hubert NIVET Hôpital Bretonneau Tours
Pr. Yves PIRSON Clinique Saint Luc Bruxelles
Pr. Philippe RIEU CHU Reims
Dr. Rémy SALOMON Hôpital Necker -
Enfants Malades Paris
Pr. Michel TSIMARATOS Hôpital de La Timone Marseille
Dr. Philippe VANHILLE CHR Valenciennes



Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
rénales Génétiques

*Un grand MERCI à tous
ceux qui nous aident*



Pharma

