

N°54 - janvier 2012

# NEPHROGENE

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



**Professeur Yves Pirson**  
Cliniques Saint Luc, Bruxelles

**Inlassable artisan du  
développement des AIRG**

**AIRG**  
France

# sommaire n°54

janvier 2012



- 3 Editorial**
- 4 Journée Annuelle Montpellier**
- 5 • Présentation de l'AIRG-France et des équipes de bénévoles
  - 6 • Pr Morin, les Maladies rénales génétiques en pédiatrie.
  - 9 • Pr Decramer, les maladies par mutation de HNF-1/TCF2
  - 12 • Pr Mourad, la transplantation préemptive, la greffe donneur vivant : les avancées de la nouvelle loi bioéthique
  - 18 • Pr Frimat, l'importance des registres
  - 20 • Lauréat de l' Appel d' Offres 2011, Dr Éladari
  - 22 • Lauréate de l' Appel d' Offres 2011, Dr Amanada Patel
  - 23 • Lauréate de l' Appel d' offres 2011, Dr Fremeaux-Bacchi
  - 24 • Le soutien à la recherche de l' AIRG-France en 2011
  - 25 • AIRG-Maroc et AIRG-Belgique
  - 26 • AIRG-Suisse
  - 27 • Témoignage Cécile et Gauthier
  - 28 • Témoignage de Nicolas Mullier
  - 31 • Concert de clôture de la Journée Annuelle de Montpellier
- 32 Journée Annuelle AIRG-Belgique**
- 33 • Accompagnement du Patient en IRT ;  
M<sup>me</sup> Véronique Plennevaux
  - 35 • Pr Pirson, Avancées dans le traitement de la PKD
- 37 La greffe au Féminin : de l'adolescence à la femme**  
Centre des Maladies Rares des Pathologies gynécologiques, H. Necker
- 41 Le Soliris obtient l'autorisation de mise sur le marché en Europe**
- 45 • L' AIRG-France en Bourgogne
  - 46 • Réunion à Dubrovnick
  - 47 • AIRG-France, nouvelle organisation
  - 48 • Du nouveau à l'EST
  - 49 • Journée de solidarité en Eure et Loir
  - 50 • AGENDA
  - 51 • Disparitions
  - 52 • Le BILLET DE MONIQUE
  - 53 • Contacts
  - 54 • ROCHE
  - 55 • AIRG

RÉDACTION/EDITION :  
**Jacques Vignaud**

CRÉATION GRAPHIQUE :  
**Laurent de Sars,**

COMITÉ DE RÉDACTION :  
**Anne Graftiaux,  
Paul Fauconnier,  
Françoise Cuppey,  
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](http://www.airg-france.org)  
BP 78 75261 Paris Cedex 06

# Bonne année 2012 pour vous et vos familles

éditorial

*En cette fin d'année, j'ai informé les membres du Conseil de mon intention de me démettre de ma responsabilité de présidente.*

En effet cela fait trois ans que j'exerce cette mission et quand on considère l'historique des divers présidents depuis la création de l'AIRG avec le Pr Grünfeld on s'aperçoit que la moyenne des mandats se rapproche des 3 ans.

Le temps est donc venu de passer le relais.

Auparavant je dois vous dire le plaisir que j'ai eu à travailler avec des gens exceptionnels d'une qualité humaine inégalée comme les membres de notre Conseil Scientifique, son Président le Pr Dominique Chauveau et son Président d'honneur le Pr Jean-Pierre Grünfeld.

Et aujourd'hui je tiens à honorer particulièrement le Pr Yves Pirson pour l'aide précieuse qu'il nous a toujours dispensée en étant à l'écoute attentive de tous nos besoins associatifs.

J'ai eu également le plaisir d'avoir pu travailler avec tous ceux et celles qui militent pour l'association dans diverses responsabilités, et d'avoir noué de belles relations d'amitié autour de moi.

La joie d'avoir pu ça et là apporter du réconfort à des personnes dans le désarroi de la maladie et les problèmes de sa transmission aux enfants.

Enfin la fierté d'avoir un jour relevé le défi de la recherche sur le syndrome d'Alport comme nous l'avons fait pour plusieurs pathologies.

Lors de la séance du Conseil d'Administration du 10 décembre j'ai confirmé ma décision et le Conseil a élu Daniel Renault Président de l'AIRG-France.

Daniel Renault est un jeune retraité qui a rejoint nos rangs il y a un an et que vous connaissez puisqu'il était déjà Vice Président. Je suis certaine qu'il sera l'homme dont l'Association avait besoin pour relever les défis qui attendent l'AIRG-France dans les années à venir.

Il sera également celui qui saura écouter les patients étant lui même concerné dans sa famille.

Je lui souhaite de tout mon cœur de pouvoir porter nos valeurs de solidarité et d'espoir dans un rayonnement plus important en France, en Europe et ailleurs.

Comme 2011 est en train de se terminer je vous transmets en mon nom et au nom de l'AIRG-France mes meilleurs souhaits pour 2012.

Je souhaite que cette nouvelle Année vous apporte à tous l'espoir de voir la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques se renforcer. L'espoir qu'aucune maladie orpheline ne sera laissée sur le bord du chemin. Je souhaite enfin que les greffes rénales puissent être intensifiées grâce à la nouvelle loi sur la bioéthique. Et que le plan maladies rares devienne une réalité incontournable.

Bonne année 2012 pour vous et vos familles

• GHISLAINE VIGNAUD







# journée annuelle

15 OCTOBRE 2011 MONTPELLIER

Le samedi 15 octobre dernier se tenait la journée annuelle de l'AIRG-France à l'Université de Médecine de Montpellier, la plus ancienne Faculté de Médecine en activité au monde, qui a su garder son dynamisme et créer un pôle international autour des métiers et des activités de la santé. Cette manifestation, organisée par le Professeur Denis Morin Néphro-pédiatre au CHU Arnaud de Villeneuve et l'équipe AIRG du Languedoc, s'est tenue dans les bâtiments de l'Unité Pédagogique Médicale (UPM) dans le complexe hospitalier du nord de la ville.

Bénéficiant de la présence fidèle et du soutien attentif du Professeur Jean-Pierre Gründfeld, c'est un riche programme d'interventions préparées en liaison étroite avec le professeur Dominique Chauveau Président du conseil scientifique de l'AIRG-France qui était proposé aux participants. Ce programme a couvert les dernières avancées en matière de maladies rénales chez les enfants et chez

les adultes, les palliatifs de l'insuffisance rénale terminale mais aussi les éléments concrets relevant de la dernière loi sur la bioéthique, ainsi que l'importance des organisations de patients dans la mobilisation pour la mise en œuvre d'essais cliniques.

Dans la tradition des journées AIRG, celle-ci a bien su équilibrer connaissance médicale : échanges, émotion notamment lors des témoignages et art lors du concert de clôture. C'est plus de 140 participants des régions du sud de la France et bien au-delà qui ont ainsi pu profiter des interventions et des discussions en séance plénière et en ateliers par groupe.

La journée fut également l'occasion de remettre les chèques des projets de recherche aux lauréats 2011 : Véronique Fremeaux-Bacchi (SHUa 15 000 Euros, laboratoire d'immunologie, Hôpital Georges Pompidou, Paris), et au Dr. Eladari (Syndrome de Dent 29 500 Euros, Inserm 872, Centre Recherche des Cordeliers).

La troisième lauréate, Amanda Patel (PKD 35 000 Euros, Laboratoire Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Valbonne), n'avait pu faire le déplacement. L'AIRG-France remercie le Président de l'Université de Médecine de Montpellier qui nous a accueillis dans ses locaux. Notre gratitude va bien sûr aux professionnels médicaux qui se sont mobilisés à l'invitation du Professeur Morin pour faire de cette journée une réussite. Enfin un grand merci à toutes celles et ceux qui ont contribué au succès de cette journée, dans l'accueil, la logistique et dans son bon déroulement.

Vous trouverez comme d'habitude une série d'articles dans ce numéro qui rendent compte des différents temps forts de cette journée.

Nous vous donnons d'ores et déjà rendez-vous à l'automne prochain pour notre Journée 2012 à Nancy où nous serons accueillis par le Pr. Frimat (CHU - Hôpitaux de Brabois - Adultes - Nancy). •





# présentation des équipes

**L**e Professeur Denis Morin et Le Vice président Daniel Renault ouvrent la séance en souhaitant la bienvenue aux cent vingt participants et en remerciant les intervenants de leur aimable contribution au déroulement de cette Journée.

Au dehors le soleil brille sur Montpellier, cette belle journée s'ouvre sous d'excellents hospices.

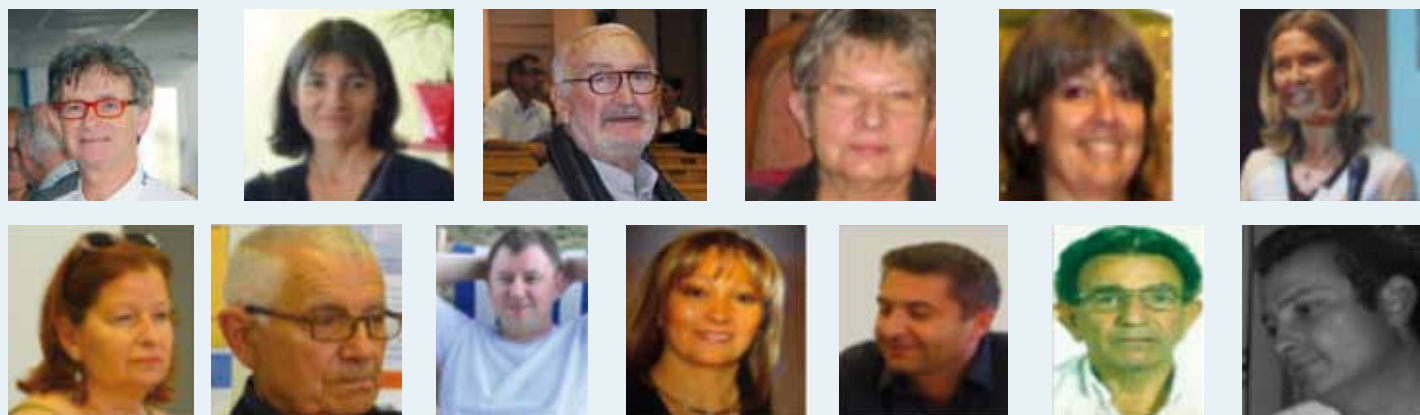
La Présidente, Ghislaine Vignaud, rappelle brièvement pour les nouveaux arrivants que l'AIRG-France est une association de bénévoles animés par des valeurs d'écoute, de solidarité et d'espoir où

chacun combat sa maladie et aussi celle dont souffrent les autres.

Le concept qui anime le développement de l'AIRG-France, dit-elle, est unique, car il réunit des personnes et des familles atteintes de pathologies différentes par les manifestations cliniques mais communes par leur origine génétique.

La Présidente présente ensuite les membres du Bureau, les Délégués régionaux, les Correspondants et l'équipe de la Permanence. Elle conclue en assurant que tous ces bénévoles animés par la même cause sont l'âme de l'association. •

## LE CONSEIL



De gauche à droite : Daniel Renault, Marianne Worbe, Jacques Vignaud, Françoise Couppey, Catherine Cabantous, Anne Graftiaux, Marylise Clanet, Claude Chevalier, Nicolas Mullier, Valérie Slama, Raphaël Vite, Aimé Vertaquet, François Couppey.

## L'ÉQUIPE DE LA PERMANENCE



Ci dessous : L'équipe de la Permanence : Catherine Mazet, Vital Tronet, Roger Pierret, Ingrid Fejan, Béatrice Sartoris, Monique Chevalier, Bernadette De Franqueville, Georges Couppey, Armelle Zafra



# Les maladies rénales génétiques en pédiatrie : avancées récentes

*Néphrogène : D'une manière générale quelles sont les avancées significatives récentes en matière de maladies rénales génétiques en pédiatrie ?*

**Pr Denis Morin :** Les avancées récentes en matière de maladies rénales génétiques concernent plusieurs domaines. On peut citer trois exemples : les pathologies liées à une anomalie du gène HNF1 $\beta$  qui ont fait l'objet d'une présentation spécifique par le Pr Decramer lors de la réunion de l'AIRG-France à Montpellier et dont la fréquence et la variabilité d'expression sont de mieux en mieux connues chez l'enfant comme chez l'adulte.

Un autre domaine a fait l'objet de progrès importants au cours des dernières années. Il s'agit des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques. Le démantèlement de ces entités au plan génétique avance très régulièrement et permet d'expliquer des situations jusque là non comprises.

Parallèlement, de nouvelles stratégies thérapeutiques se mettent en place qui permettent de modifier très significativement la prise en charge thérapeutique de ces patients que ce soit au moment du diagnostic ou dans le cadre de nouveaux protocoles de transplantation rénale utilisables dans cette pathologie. Il est important de noter que ces progrès thérapeutiques commencent à s'appliquer également à la forme typique, post-infectieuse du SHU dans les cas d'expression sévère de cette pathologie.

Troisième domaine, il concerne les enfants porteurs d'une cystinose. L'essai clinique visant à apprécier la tolérance et l'efficacité d'une forme retard de cystéamine qui permet deux prises par jour au lieu de quatre se poursuit, avec des perspectives très intéressantes, on l'espère à court terme et pour tous les patients concernés.

## INTERVIEW DU PR DENIS MORIN

Professeur de Néphrologie  
et Diabétologie Pédiatrique  
Département de Pédiatrie -  
Coordonnateur  
Centre de référence  
des maladies rénales rares  
du sud-ouest  
(SORARE) CHU Montpellier  
- 34295 Montpellier cedex







*Néphrogène : Peut-on dire qu'en pédiatrie le diagnostic prénatal (échographie) soit aujourd'hui de plus en plus utilisé ? Est-ce à dire qu'on anticipe largement sur les manifestations symptomatiques ?*

**Pr Denis Morin :** Le diagnostic prénatal prend certainement une part de plus en plus importante en pédiatrie dans le cas des maladies rénales comme pour de nombreuses autres.

En pratique, il faut, à mon sens, distinguer deux situations. La **première** concerne la découverte d'une anomalie rénale lors d'un examen échographique systématique réalisé en anténatal alors qu'il n'y a pas de notion de maladie rénale connue au plan familial. Une prise en charge dans le cadre d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDP) est alors proposée ; elle comprend un interrogatoire détaillé pour préciser les antécédents familiaux ainsi que, si nécessaire, la réalisation d'autres examens complémentaires (IRM fœtale, analyses biologiques dans le liquide amniotique et/ou dans le sang du cordon, surveillance échographique du volume du liquide amniotique, échographie des parents,...). Ces examens visent à préciser, autant que possible, le diagnostic et le pronostic fonctionnel rénal. Parfois, une action thérapeutique est possible comme c'est le cas par exemple dans les situations de syndrome de Bartter à révélation anténatale avec hydramnios sévère où un traitement visant à limiter ce polyhydramnios et ses conséquences sur le fœtus est proposé, pendant une période précise de la grossesse mais avec une surveillance échographique très stricte.

La **seconde** correspond aux cas de familles déjà concernées par une maladie rénale génétique et où les parents souhaitent la réalisation d'un diagnostic prénatal. Cette problématique doit alors être anticipée, en lien avec un service de Génétique médicale puis d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, qui précisent alors la faisabilité d'un tel diagnostic basé, entre autre, sur des analyses de biologie moléculaire qui ne sont possibles que si l'anomalie génétique a déjà été recherchée. D'où l'importance qu'il y a à ce que les familles qui le souhaitent, puissent bénéficier d'une consultation dans un service de Génétique Médicale après la découverte d'une maladie rénale génétique.

*Néphrogène : Quelles sont les pathologies pour lesquelles le diagnostic anténatal (échographie) est efficace et en quoi ce diagnostic est utile pour des maladies dont les effets, pour la plupart des pathologies, se font sentir lentement ?*

**Pr Denis Morin :** Le diagnostic anténatal reste complexe et doit être accompagné, avant tout pour les familles concernées qui vivent alors des moments difficiles. Cette situation n'est pas simple non plus pour les équipes médicales qui, dans le but de permettre une prise en charge aussi précise que possible, travaillent dans le cadre des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal au sein desquels la pluridisciplinarité est un élément très important. Ce diagnostic prénatal concerne de nombreuses situations pathologiques qu'il est difficile de lister de façon exhaustive. L'objectif principal est de fournir aux familles concernées des informations aussi précises que possible à la fois au plan du diagnostic mais également au niveau pronostic ce qui est souvent difficile, en particulier sur le moyen et le long terme. D'où, encore une fois, l'importance d'une « préparation » au diagnostic prénatal dans les familles qui le souhaitent et qui sont concernées par une maladie rénale génétique.

*Néphrogène : Quand on parle de syndrome néphrotique à quel groupe de pathologies rénales se réfère-t-on ? Quelle est l'importance des syndromes néphrotiques génétiques ?*

**Pr Denis Morin :** Le syndrome néphrotique le plus fréquent en pédiatrie est la néphrose ou syndrome néphrotique idiopathique. Il concerne classiquement l'enfant âgé de 1 à 12 ans et n'a pas de caractère héréditaire. Il s'agit d'une maladie rare puisque qu'on note 3 à 4 nouveaux cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans et par an. Sa physiopathologie a fait l'objet (et continue de faire l'objet) de nombreux travaux de recherche et, à ce jour, on ne peut le classer dans le cadre des maladies rénales génétiques. Des travaux récents suggèrent le rôle que pourrait avoir une maladie virale survenant sur un « terrain » particulier dans la physiopathologie de la néphrose. Son traitement initial est actuellement basé sur l'utilisation de la corticothérapie et le pronostic est en grande partie lié à l'efficacité de celle-ci. À côté de cette forme, on distingue le cas des syndromes néphrotiques liés à une anomalie génétique. Plusieurs gènes sont en cause (NPHS1, NPHS2, NPHS3/ PLCE1, WT1, CD2AP, ACTN4, TRPC6, INF2....). Ils ont en commun d'être exprimés dans le podocyte, cellule ayant un rôle majeur dans le fonctionnement du diaphragme de fente au niveau de la membrane basale glomérulaire. Dans ces cas, le traitement reste à ce jour symptomatique, les traitements immunosuppresseurs n'ayant pas d'efficacité. Il y a un risque important d'évolution



vers l'insuffisance rénale terminale mais dans ces cas, il n'y a pas de risques de récurrence de cette pathologie sur le greffon.

*Néphrogène : Pour plusieurs pathologies, les seuls traitements actuels sont des anti-HTA avec une efficacité de plus en plus reconnue sur un effet retard dans l'apparition de l'IRT. Pensez-vous qu'à terme il puisse y avoir d'autres pistes de traitements symptomatiques et/ou curatifs ? Lesquelles ?*

**Pr Denis Morin :** Il est vrai que dans de nombreuses situations de pathologie rénale un traitement « néphroprotecteur » peut être proposé, basé sur l'utilisation de molécules qui ont à la fois des propriétés anti-hypertensives mais également de « néphroprotection ». Il s'agit principalement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine dont les effets peuvent également être cumulés. D'autres approches existent et ont toute leur importance ; il s'agit en particulier d'assurer la normalité du bilan lipidique, de l'uricémie et de l'homocystéinémie ainsi que du taux d'hémoglobine. Un régime alimentaire contrôlé en protéines et en sodium semble également important.

D'autres approches thérapeutiques sont à l'étude, elles visent à agir sur d'autres cibles intervenant dans les mécanismes de la fibrose rénale qui participent à la dégradation de la fonction rénale (récepteur bradykinine, voie du TGF- $\beta$ ,...). Ces stratégies nécessitent des études de recherche fondamentale et clinique pour bien mesurer l'efficacité et la tolérance

des ces nouvelles voies thérapeutiques.

*Néphrogène : Aujourd'hui en matière de recherche fondamentale et clinique on constate un focus sur le SHUa et le Syndrome HNI Beta. Quelles sont les pistes d'investigations sur des pathologies actuellement moins étudiées tels le syndrome d'Alport ou la PKR ?*

**Pr Denis Morin :** Il n'est pas surprenant que lorsque des avancées significatives voient le jour dans tel ou tel domaine il existe une certaine focalisation sur ces sujets. Cela ne veut certainement pas dire que les autres domaines soient laissés pour compte. C'est en particulier le rôle des Centres de Référence et de Compétence concernant les maladies rénales rares que de proposer des projets de recherche clinique qui, pour être réalisables, doivent souvent être multicentriques à l'échelon national ou européen. Concernant le syndrome d'Alport des études sont en cours visant à apprécier l'effet des traitements néphroprotecteurs dont nous avons parlé. Concernant le cas de la polykystose rénale récessive, nous sommes un peu dans l'attente de mieux connaître les résultats des études conduites actuellement chez des adultes porteurs d'une polykystose dominante, ces deux pathologies ayant des points communs au plan physiopathologique. Si ces résultats sont positifs, il y aura des arguments certains pour mettre en place un essai thérapeutique spécifique à cette pathologie. Dans l'immédiat, un suivi régulier des patients, en appliquant les traitements néphroprotecteurs dont nous avons parlé, a déjà toute sa place. •







# Le spectre des maladies par mutations de HNF-1/TCF2 : de la période anténatale à l'âge adulte

## INTRODUCTION - GÉNÉRALITÉS

Le gène HNF-1 $\beta$ /TCF2 (Transcription Factor 2), localisé en 17q11.2-q21.1, code pour la protéine HNF-1 $\beta$  (Hepatocyte Nuclear Factor-1 $\beta$ ) est l'un des principaux gènes du développement rénal et pancréatique chez l'homme. Les sites d'expression de HNF-1 $\beta$  sont aussi le tube neural, les voies biliaires, la prostate, le poumon, l'œsophage et les organes génitaux.

Les mutations de HNF-1 $\beta$  ont été identifiées en 1997 dans une famille avec diabète de type MODY (maturity onset diabetes of the young). Depuis 10 ans, les données accumulées ont établi que HNF-1 $\beta$  est l'un des principaux gènes impliqués dans le développement rénal chez l'homme, qu'une anomalie du rein est la conséquence phénotypique la plus fréquente des mutations de HNF-1 $\beta$ , identifiable dès la période anténatale ou dans l'enfance, et que cette néphropathie, très hétérogène dans son expression et parfois très lente dans sa progression, concerne également le néphrologue adulte.

La transmission est habituellement de type autosomique dominante mais les anomalies survenues de novo sont très fréquentes (40 à 60%). Les anomalies du gène HNF-1 $\beta$  en cause sont soit une grande délétion emportant la totalité du gène ou l'exon 4 soit des mutations ponctuelles.

Sur le plan anatomopathologique, il s'agit d'une maladie essentiellement glomérulokystique ou de façon plus rare oligoméganéphronique associée à une fibrose interstitielle.

Il n'y a pas de corrélation ni entre le phénotype rénal morphologique ou fonctionnel et le génotype ni entre le phénotype rénal parental et le phénotype de l'enfant.

Un certain nombre d'anomalies tubulaires peuvent être rencontrées : une hyperuricémie fréquente (environ 50% des cas), parfois d'apparition très précoce (avant 2 ans) et responsable d'une goutte révélatrice et, un trouble de concentration

des urines responsable d'un syndrome polyuropolydipsique, une hypomagnésémie ou une hypophosphatémie.

Le conseil génétique tient largement compte des données de l'échographie anténatale et du vécu de la maladie par le couple.

## EXPLORATION GÉNÉTIQUE DU GÈNE HNF-1

Initialement, c'est par séquençage de HNF-1 $\beta$  que des mutations ponctuelles (substitutions ponctuelles ou insertions/délétions de quelques paires de bases) ont été décelées chez les patients présen-

## PR. S. DECRAMER

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, Toulouse Centre de Référence des Maladies Rénales Rares du Sud Ouest





tant un phénotype MODY-5. Bellanné-Chantelot et coll. ont montré que de grandes délétions de HNF-1 $\beta$  sont présentes chez la moitié des patients MODY-5 pour lesquels le séquençage est négatif (9). La région délétée s'étend sur 1,2 Mb. La fréquence d'une délétion complète du gène a été confirmée dans les populations de fœtus ou d'enfants avec anomalie rénale prééminente, sans diabète (5,6). Dans ces populations, la fréquence de la délétion complète semble même plus élevée (environ 60%) que dans les populations incluant des adultes. En pratique, le dépistage d'un grand réarrangement génomique est effectué en routine par la technique de QMPSF (quantitative multiplex PCR amplification of short fluorescent fragments). La stratégie actuelle au laboratoire de génétique pour un patient suspect de mutation de HNF-1 $\beta$  consiste en deux étapes successives : d'abord recherche d'une délétion complète par QMPSF, puis en cas de négativité, séquençage à la recherche de mutations ponctuelles (1).

### ANOMALIES ANTÉNATALES LIÉES AUX MUTATIONS DU GÈNE HNF-1

L'image échographique anténatale la plus caractéristique est la présence de reins hyperéchogènes (plus échogène que le foie) de taille sensiblement normale, avec une quantité de liquide amniotique conservé, associés dans environ 40% des cas à de petits kystes corticaux.

A l'hôpital des Enfants de Toulouse, nous avons montré que sur 62 fœtus porteurs de reins hyperéchogènes, 18 sont porteurs d'une anomalie de HNF-1 $\beta$  (72 % des cas testés et 29 % de l'ensemble de la cohorte) : délétion complète du gène chez 15 fœtus, une délétion de l'exon 4 dans 1 cas et deux mutations. La taille moyenne des reins est normale chez 16 des 18 fœtus. Des kystes rénaux sont observés chez 11 fœtus (61%) : microkystes corticaux (N = 7) et macrokystes unilatéraux diffus évocateurs d'un rein dysplasique multikystique (N = 4). Les autres anomalies échographiques significatives incluent une dilatation pyélique (N = 6) et un rein en fer à cheval.

La quantité de liquide amniotique est normale dans 16 cas. Néanmoins une présentation anténatale sévère est possible avec absence de liquide (an amnios). Une délétion hétérozygote complète du gène constituait la majorité (83 %) des anomalies moléculaires identifiées. L'anomalie génétique résulte d'une mutation de novo dans 58 % des cas (2).

Une autre étude française récente menée dans 2

centres de références des maladies rénales rares (Paris et Sud Ouest) a apporté de nouvelles informations (3) en testant 377 patients porteurs de maladie rénales très diverses pour HNF1B. Une mutation de HNF1B a été retrouvée chez 75 patients (19.9%), consistant en une délétion complète du gène chez 42 patients, une délétion d'un exon chez un, et 32 cas de mutations ponctuelles. Les mutations de novo représentaient 66% des délétions et 40% des petites mutations.

Cette étude a confirmé qu'une anomalie de HNF1B est de loin la cause principale de reins hyperéchogènes bilatéraux de taille normale ou discrètement augmentée dépistés in utero (62%). Dans les autres phénotypes une anomalie de HNF1B n'est retrouvée que dans 14 % des cas : dysplasie rénale multikystique, agénésie rénale unilatérale, reins hypoplasiques (petits reins), kystes rénaux. La présence de kystes et le caractère bilatéral de lésions rénales sont significativement plus fréquents chez les patients HNF1B+.

### PHÉNOTYPE LIÉ AUX MUTATIONS DE TCF2 CHEZ L'ENFANT

Dans la cohorte française de « maladies kystiques rénales uni- ou bilatérales « cryptiques » », 52% des patients présentent une anomalie hétérozygote du gène HNF1B (4). Dans le groupe hypoplasie/dysplasie, le taux de prévalence atteint 8 % des patients de l'étude européenne et 24 % en France. Le phénotype le plus hautement prédictif d'une anomalie de HNF1B combine atteinte rénale bilatérale et présence de kystes corticaux ou hyperéchogénicité parenchymateuse. L'étude européenne ESCAPE montre que HNF1B est en fréquence le gène le plus souvent muté en cas d'hypoplasie/dysplasie rénale et confirme que l'hypoplasie/dysplasie due à HNF1B chez l'enfant a volontiers un phénotype «kystique» puisque la prévalence de mutation de ce gène s'élève de 3 % en l'absence de kyste (2/73)



à 22 % chez les enfants ayant des kystes (6/27) (5). Enfin, l'analyse combinée des deux études suggère que l'agénésie rénale unilatérale est rarement associée à une mutation de HNF1B (6 %). La majorité des anomalies génétiques identifiées est due à une grande délétion emportant la totalité du gène (60 %), ou l'exon 4 (3 %). Les 13 autres mutations sont ponctuelles.

## EVOLUTION DE LA NÉPHROPATHIE ET ATTEINTES EXTRA-RÉNALES DANS L'ENFANCE

Les kystes se bilatéralisent avant l'âge de 2 ans. Leur taille et leur nombre augmentent progressivement chez ceux qui avaient déjà des kystes dans la période anténatale. Parallèlement une diminution progressive de la taille des reins est observée. En cas d'atrophie d'un rein multikystique dysplasique, le rein controlatéral est incapable d'hypertrophie compensatrice. L'hyperuricémie est fréquente. La sévérité de l'atteinte rénale est extrêmement variable, allant d'une insuffisance rénale prénatale ou néonatale à une fonction rénale normale à l'âge adulte, à la fois d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille, et n'est pas corrélée au génotype. Dans la majorité des cas la perte de fonction rénale est lente (- 3 ml/min/an en moyenne) avec une aggravation possible au moment de la puberté. Les anomalies extra-rénales sont rares mais doivent être recherchées : un diabète, une insuffisance pancréatique exocrine (diminution de l'excrétion fécale) avec atrophie du pancréas, des anomalies des tests hépatiques, une anomalie génitale. Ces anomalies génitales peuvent être chez le garçon des kystes des glandes séminales, des ectopies testiculaires, une agénésie bilatérale des canaux déférents. Chez la fille, il s'agit essentiellement d'anomalies utérines à type d'utérus bicorne, didelphe parfois associé à un hémivagin. Dans une étude récente, sur 108 femmes présentant une anomalie utérine, une anomalie de HNF1B est retrouvée chez 19% des patientes si elles présentent aussi une anomalie rénale et aucune si l'échographie rénale est normale.

## PHÉNOTYPE LIÉ AUX MUTATIONS DE TCF2 CHEZ L'ADULTE (6,7)

L'atteinte rénale est très hétérogène avec un profil de néphropathie tubulo-interstitielle chronique: hyperuricémie (environ 50% des cas) hypokaliémie (30%), hypomagnésémie (60%) et plus rarement une tubulopathie proximale complexe. Un peu plus de la moitié des patients ont des kystes et certains un rein unique. L'évolution vers l'insuffisance rénale

terminale est souvent lente (-1.1ml/min/an).

Sur le plan extrarénal la moitié ont un diabète, 60 à 80% ont une atrophie pancréatique, 40% des anomalies des tests hépatiques, 38% des femmes ont une anomalie génitale et 15% des hommes une infertilité. A l'âge adulte, il existe un risque de cancer ovarien et également un risque de cancer chromophile du rein, d'où un dépistage annuel à partir de 30 ans par échographie rénale.

## CONCLUSION ET QUESTIONS CLINIQUES EN SUSPENS

Une anomalie hétérozygote de HNF1B vient en fréquence au premier rang des causes monogéniques d'anomalie du développement rénal. La néphropathie est souvent bilatérale et symétrique, mais une atteinte profondément asymétrique n'écarte pas ce diagnostic. Il s'agit d'une maladie rénale kystique, qui donne lieu à une hyperéchogénicité uni- ou bilatérale en échographie dans la période anténatale, puis à un aspect de maladie kystique ou d'hypoplasie/dysplasie dans l'enfance, enfin de maladie pauci-kystique avec reins de taille diminuée chez l'adulte. L'évolutivité de la maladie rénale est particulièrement hétérogène : il est exceptionnel que des signes de gravité anténatale motivent une proposition d'interruption de grossesse, mais l'insuffisance rénale terminale peut survenir avant l'âge de 2 ans.

De nombreuses questions restent en suspens :

- quelle position adopter en cas de demande de diagnostic anténatal compte tenu de l'absence de corrélation phénotype-génotype et de la très grande variabilité phénotypique ?
  - combien d'enfants développeront un diabète ?
  - en cas de greffe quelle stratégie thérapeutique concernant l'utilisation de traitements diabéto-gènes (corticoïdes, tacrolimus) ?
  - quelle stratégie adopter pour la recherche d'éventuelles anomalies gynécologiques chez les filles, et pour quel bénéfice ?
  - les anomalies dépistées *in utero*, plus souvent des délétions, sont-elles associées à un pronostic plus sévère.
  - devant l'hétérogénéité intra-familiale, quelle est la part d'autres facteurs génétiques ou environnementaux restant à identifier qui influencent le pronostic rénal ?
  - comment informer, et surveiller, sans susciter une inquiétude excessive ?
- Seul le suivi prospectif de cohortes permettra de répondre à ces questions.

### Références

1. Bellanne-Chantelot, C., S. Clauin, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005, 54: 3126-32
  2. Decramer S, Parant O, Beauflis Set al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperéchogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(3):923-33
  3. Heidet L, Decramer Sand al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(6):1079-90.
  4. Ulinski, T., S. Lescure, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:497-503.
  5. Weber S, Moriniere V, Knuppel T et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:2864-70.
  6. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D., et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004, 140:510-7.
  7. Faguer S, Decramer S, and al.. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int*. 2011; 80(7):768-76.
- Reins foetaux hyperéchogènes HNF1B+





# La transplantation préemptive, la greffe donneur vivant et les avancées de la nouvelle loi bioéthique

## L'INTÉRÊT DE LA GREFFE PRÉEMPTIVE

*Néphrogène : La transplantation préemptive permet de bénéficier d'une durée de vie du greffon plus élevée que lorsque la greffe intervient après dialyse ; comment expliquez-vous cela ?*

**Pr Mourad :** En effet, la transplantation préemptive *stricto sensu* est celle qui est réalisée avant que le patient n'entre en dialyse et cette transplantation donne de meilleurs résultats, c'est un fait. Alors quels sont les facteurs qui expliquent cela ? Il y a des facteurs qui sont évidents comme probablement le fait que ce soient des patients en bien meilleure santé globalement. Ils n'ont pas subi plu-

sieurs années de dialyses et les complications qui peuvent aller avec. Peut être qu'alors « on ne parle pas des mêmes patients ». Un deuxième facteur est que les greffes préemptives sont souvent faites avec donneur vivant plutôt qu'avec un donneur décédé de mort cérébrale ou autre. Et là également, on sait que les transplantations avec donneur vivant donnent de meilleurs résultats que celles effectuées à partir d'un rein cadavérique.

Et puis on peut aussi considérer que le temps passé en dialyse est un facteur de médiocre pronostic de la greffe car la dialyse est un traitement très efficace et qui donne d'excellents résultats, mais il est éta-

## INTERVIEW DU PROFESSEUR MOURAD

Hôpital Lapeyronie,  
Président de la Société  
Française de Transplanta-  
tion, CHU de Montpellier  
Université de Montpellier,  
France.





bli aussi qu'avec le temps, la dialyse s'accompagne de complications qui viennent progressivement ; en particulier les complications cardio-vasculaires. Un malade qui passe plusieurs années en dialyse peut développer des calcifications vasculaires ou des problèmes cardiaques. Ceci peut expliquer qu'une fois transplanté, la survie du greffon soit moins longue. Il faut bien entendu prendre tout cela avec précaution sachant que finalement des études montrent qu'une transplantation préemptive ou après 6 mois de dialyse c'est à peu près la même chose. Globalement, l'idée est qu'il faut faire la transplantation le plus vite possible. Mais bien entendu s'il y a besoin de dialyser le patient pendant quelques mois avant la transplantation il faut le faire et les conséquences potentielles évoquées précédemment n'auront guère le temps de se manifester.

Suivant les recommandations de la Société Française de Néphrologie, l'inscription sur la liste nationale d'attente (LNA) à la greffe s'effectue lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 20 ml/min, ce qui correspond à une capacité de 20 % de la fonction rénale, sachant que c'est entre 15 et 10 % de la fonction rénale que l'on choisit le moment où on doit débiter la dialyse. En conséquence l'inscription sur la liste de greffe au seuil de 20 % nous donne quelque mois pour préparer la greffe avant d'atteindre le seuil de la dialyse. Il y a aussi un facteur très important à prendre en compte, c'est la vitesse de détérioration. Vous avez des patients à 20 % mais qui vont mettre plusieurs années pour arriver à 15% et d'autres qui ne mettront qu'un an.

La situation idéale est donc celle où l'inscription sur la liste d'attente à la greffe est actée avant la phase de démarrage de la dialyse afin de disposer d'un créneau de quelques mois au moins pour préparer la greffe. Il est évident que s'il y a un donneur vivant le processus est beaucoup plus simple à gérer ; on inscrit le patient sur la liste et on le suit régulièrement en consultation clinique ; quand on juge que sa fonction rénale nécessite une intervention, au lieu d'envisager le passage en dialyse, on envisage la transplantation. Quand le patient n'a pas de donneur vivant et qu'il faille envisager une greffe cadavérique, la greffe préemptive à partir de 20% n'est pas automatique ; là encore la vitesse de dégradation sera prise en compte dans la définition de l'urgence. Lorsqu'un greffon potentiel est disponible, il se peut aussi que la greffe soit refusée au profit d'un receveur qui serait plus prioritaire.

*Néphrogène : Une nouvelle loi bioéthique vient d'être promulguée ; quelles en sont les grandes lignes ?*

**Pr Mourad :** Après la loi de 1992 révisée en 2004, la France vient en effet de se doter d'une troisième loi bioéthique (loi N° 2011-814 du 7 juillet 2011). Comme les précédentes elle vise à adapter les textes aux évolutions de la science et de la recherche, cependant le texte ne remet pas en cause les principes fondamentaux de la bioéthique, à savoir : la dignité de l'être humain, le respect dû au corps, la protection de l'embryon, l'anonymat, la gratuité du don et le caractère libre et éclairé du consentement. Il faut savoir que cette loi régit de très nombreux aspects, le don d'organe n'en étant qu'une partie. Elle aborde en effet :

- l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales
- le don d'organes et de cellules
- le diagnostic prénatal, le diagnostic préimplantaire et l'échographie obstétricale et foetale
- l'IVG pratiquée pour motif médical
- l'anonymat du don de gamètes
- l'assistance médicale à la procréation
- la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires
- les neurosciences et l'imagerie médicale.

*Néphrogène : Comment avez-vous été impliqués dans la préparation et l'élaboration de cette nouvelle loi ?*

**Pr Mourad :** Nous avons en France la chance d'avoir une réflexion globale des politiques par le truchement des parlementaires auxquels sont associés les patients, les professionnels, la société civile. De cette réflexion naît un ensemble de principes qui régissent nos interventions et nos activités quotidiennes dans ce qui touche à la vie. Nous avons été d'une façon générale sollicités comme professionnels et, en ce qui me concerne à l'époque de la préparation de cette loi, en tant que président de la Société Francophone de Transplantation (société savante). J'avais également la responsabilité de m'exprimer en tant que président de la commission de transplantation de la Société Française de Néphrologie.

Nous avons deux argumentaires très importants à faire valoir, l'un concernant la transplantation de rein de cadavre et l'autre celle de donneur vivant. La transplantation de donneur cadavérique est bien entendu multi-organes alors que pour le donneur vivant elle est essentiellement centrée sur le rein. Il faut savoir qu'en France 90 à 95 % des donneurs vivants donnent un rein.



## LE MAINTIEN DE LA LOI DU CONSENTEMENT PRÉSUMÉ POUR LE DON D'ORGANE

*Néphrogène : Avant d'aborder les avancées de la nouvelle loi bioéthique il nous semble opportun de rappeler les éléments clefs de la greffe rénale en France. Où en est-on en 2010 en France et comment nous situons-nous par rapport aux pays voisins ?*

**Pr Mourad :** La France se situe plutôt bien dans l'activité globale de transplantation rénale avec 45 patients par an et par million d'habitants ce qui est plutôt bien, légèrement supérieur à la moyenne européenne. Il faut rappeler qu'en France la greffe est très largement effectuée à partir des reins de cadavres, soit sur 100 transplantations environ 92 % et seulement 8% avec donneur vivant. En cela il y a une différence avec les pays voisins ; il y a des pays où on fait beaucoup plus de greffes avec donneurs vivants.

A cette nouvelle loi bioéthique, nous demandions pour la greffe cadavérique à ce qu'on reste à l'état actuel qui est celui de ce qu'on appelle « le consentement présumé ». On considère dans la loi française, Loi dite du sénateur Caillavet, que quelqu'un qui est décédé est implicitement donneur hormis la situation où, de son vivant, il a émis le souhait de ne pas donner d'organes. Cela concerne tous les organes. Il était important de conserver ce principe de donation présumé. Beaucoup de pays nous envient cette disposition.

Si quelqu'un de son vivant s'exprime contre le don, il va de soi que l'on ne peut aller contre, mais

dans la plupart des cas, les gens ne se sont pas exprimés, ils n'ont pas indiqué clairement leur position. Il y a en France un registre national des refus où l'on peut s'inscrire pour enregistrer son refus de donner un organe. Ce registre est obligatoirement consulté par les professionnels avant toute proposition à la famille. Malheureusement beaucoup de gens ne connaissent pas ce registre et en pratique c'est avec la famille que l'on discute de l'éventualité du don d'organes. Si on s'en tient strictement à la loi, la discussion n'est pas : « Est-ce que vous nous autorisez à procéder au prélèvement d'organe? » mais bien : « Est-ce que de son vivant la personne a exprimé le refus clair d'être donneur d'organe ? ». Il est néanmoins évident que dans les conditions dramatiques où prend place cette discussion, si l'on sent que la famille est un tant soit peu réticente on ne procède pas au prélèvement.

Lors de la préparation de la nouvelle loi bioéthique, certaines voix se sont élevées pour réclamer la mise en place d'un consentement explicite de don d'organes. La société de transplantation ne souhaitait pas voir adopter cette mesure car on craignait une forte réduction du don d'organes et des transplantations en France. On sait que dans les pays où il y a le consentement explicite très peu de gens l'expriment et in fine les résultats ne sont pas très bons. On sait aussi que quand on est jeune et en bonne santé c'est difficile de discuter et d'envisager la mort et que finalement notre tradition du consentement présumé donnait de bons résultats

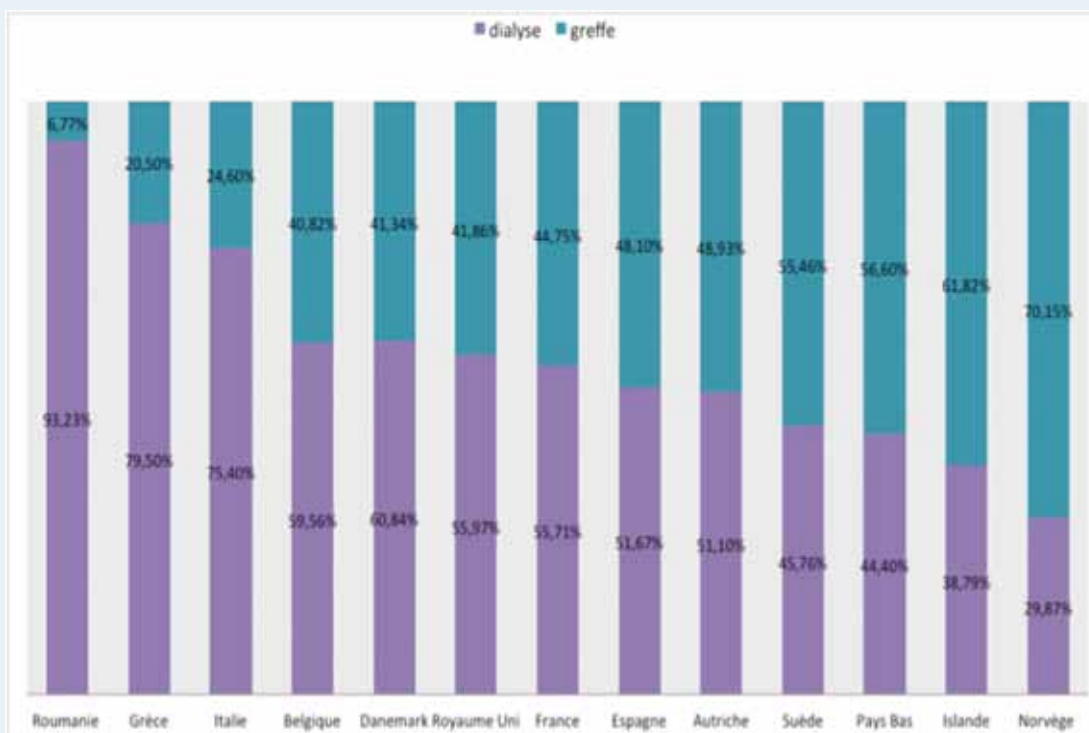


Diagramme présentant les modalités de prise en charge des patients en Insuffisance Rénale Chronique Terminale en Europe en 2008





en termes d'efficacité, de respect des personnes, de la vie des personnes et des familles. Heureusement, le législateur n'a pas retenu la proposition du consentement explicite et nous en sommes restés au consentement présumé. De ce point de vue pas de grande nouveauté mais nous avons conservé nos acquis.

*Néphrogène : Les commentaires relevés dans les médias sur la nouvelle loi bioéthique sont dans l'ensemble unanimes pour estimer que les avancées de cette nouvelle loi sont très timorées et que la France reste à cet égard l'un des pays les plus conservateurs en Europe. Cette opinion très réservée - pour ne pas dire négative - semble être motivée surtout par les attentes déçues dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation (AMP), et la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines. Qu'en est-il selon vous pour ce qui concerne l'aspect spécifique du don d'organes? Y-a-t-il eu progrès et si oui quelles en sont les conséquences pratiques pour la greffe rénale ?*

**Pr Mourad :** Je crois que cela reflète assez bien la situation. Lors de la préparation des auditions, nous avons craint une loi restrictive ; en fait nous avons eu la bonne surprise de constater que nos efforts de communication avec les législateurs ont porté leurs fruits. Nous avons pu faire valoir les avantages d'une plus grande ouverture pour la transplantation d'organes, notamment en obtenant des avancées pour le donneur vivant. Donc je dirais que le sentiment de déception ou de réserve que vous évoquez s'applique plutôt à la recherche sur l'embryon et sur les cellules souches. La France ne va pas aussi loin que certains le voudraient. Au contraire pour la greffe - notamment la greffe rénale - il y a eu des avancées très spectaculaires dont nous devons nous réjouir.

## L'ÉLARGISSEMENT DU CERCLE DES DONNEURS VIVANTS

*Néphrogène : La nouvelle loi introduit deux dispositions nouvelles : l'élargissement du cercle des donneurs vivants et le don croisé d'organes. Pouvez-vous nous détailler ces mesures ? et sont-elles en mesure de faire diminuer le temps d'attente d'une greffe ?*

**Pr Mourad :** L'élargissement du cercle des donneurs est une avancée très importante. Au départ nous avions un cercle très restrictif (frères et sœurs, parents et enfants) puis après la première révision

en 2004 de la loi bioéthique, le cercle s'est élargi aux oncles et tantes, conjoints et personnes ayant une longue vie commune.

Nous avons suggéré d'agrandir encore le cercle en s'appuyant sur les expériences positives des pays voisins où le cercle des donneurs était plus large. Le cercle des donneurs vient inclure aujourd'hui les personnes qui sont liées affectivement. Par exemple le don entre deux amis d'enfance restés très liés n'est plus interdit par les textes. Autre exemple : dans la loi de 2004, les beaux parents, les gendres n'étaient pas inclus, maintenant ils le sont. Nous verrons à l'avenir combien de cas de ce type seront concernés en France.

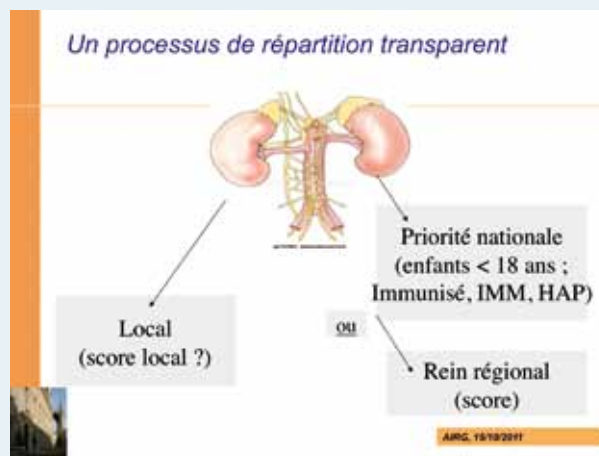
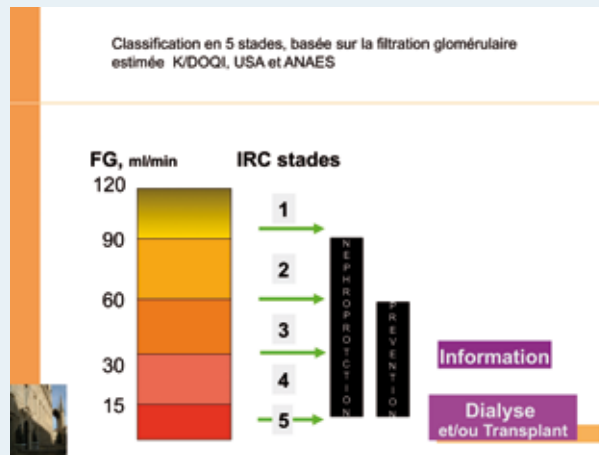
## LE DON CROISÉ D'ORGANES

La possibilité d'effectuer le don croisé est une avancée importante de la nouvelle loi. Qu'est ce que le don croisé ? Schématiquement prenons 2 couples potentiels donneurs-receveurs l'un à Montpellier et l'autre à Lille. Dans l'hypothèse où dans chaque couple il n'y a pas compatibilité entre le donneur et le receveur la greffe ne peut avoir lieu au sein de ce couple. Par contre si le donneur de Montpellier est compatible avec le receveur de Lille et de même celui de Lille avec le receveur de Montpellier, il y a alors la possibilité de faire un don croisé entre ces deux couples de donneurs receveurs. C'est une grande avancée car cette possibilité nouvelle permet d'augmenter considérablement le potentiel de greffe avec donneur vivant. Elle libère aussi des greffons cadavériques pour ceux qui n'ont pas de donneurs vivants potentiels.

En réalité, les choses se présenteront sous forme d'un registre national de donneurs-receveurs incompatibles entre eux à l'agence de biomédecine. Celle-ci sera chargée d'organiser au mieux le croisement simple ou des croisements multiples mettant en jeu plusieurs couples donneurs-receveurs. Il s'agit d'une activité nouvelle ; au départ ce seront sans doute des schémas simples qui prévaudront. La règle de concomitance des opérations imposées par la loi ne sera pas facile à mettre en œuvre.

## L'INFORMATION PARTAGÉE AVEC SES PROCHES EST CRUCIALE POUR LE DON D'ORGANE

*Néphrogène : Afin de sensibiliser davantage la population au don d'organes, l'article 8 de la loi prévoit qu'une «information est dispensée dans les lycées et les établissements d'enseignement supérieur sur la législation relative au don d'organes à fin de*



## 2- Des pratiques relativement hétérogènes...

### 3- Médianes d'attente (Données ABM, 2008)

	Médiane en Mois
Pédiatrie	3
Poitiers	5.5
Montpellier	24
Paris Necker	30
Paris Tenon	47

AIRG, 15/10/2011

Tx pré-emptive: Données UNOS  
(19471 TX ; DV 11554 ; RC 7917)  
(Grams ME et al, J Am Soc Nephrol, 2011)

Période	01/01/1995	31/12/2009
Nb/An	605	2192
DV/total	17,9 %	32,1 %
DFGe avant Tx (ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> )	9.2	13.8
% pts avec DFGe > 15ml	9.2	34.7
% pts avec DFGe > 10ml	30	72.4

AIRG, 15/10/2011

greffe et sur les moyens de faire connaître sa position de son vivant, soit en s'inscrivant sur le registre national automatisé (...), soit en informant ses proches ». Pensez-vous que cette mesure soit efficace ?

**Pr Mourad :** Je suis convaincu que l'information et la discussion autour de soi restent fondamentales pour promouvoir une solidarité forte autour du don d'organes. Car au-delà de l'existence importante du registre du refus qui rend le don « présumé », il est clair que dans les situations dramatiques créées par le décès d'un proche, s'il y a eu discussion préalable dans la famille la prise de décision est beaucoup plus facile. J'ai des exemples très précis où la famille me rapportait avoir discuté à l'occasion d'une émission télévision que leur proche s'était exprimé clairement et fermement pour un don d'organes en cas de décès brutal et ce quel que soit l'organe. Je dirais donc qu'au-delà de la loi et du consentement présumé, le fait d'en avoir discuté et de l'avoir fait savoir auprès de ses proches reste un acte de solidarité fort qui soulage énormément la famille, qui alors a l'impression d'appliquer une volonté du défunt. Il faut donc continuer ces campagnes d'information auprès du public pour que chacun soit conscient de sa responsabilité face au don d'organe et que le fait de le faire savoir auprès de ses proches est une manière d'être utile à des receveurs tout en soulageant l'affliction qui s'abat sur son entourage.

## LE DON CROISÉ ÉLARGIT LE CHAMP DES DONNEURS

*Néphrogène :* Le don croisé d'organes élargit considérablement les possibilités au sein de la famille ou du cercle d'amis d'avoir un donneur puisqu'aucun obstacle de compatibilité ne s'y oppose. Auparavant, le don était basé sur la compatibilité effective d'un membre de l'entourage. La loterie génétique (compatibilité) désignait le ou les donneurs potentiels parmi les proches. Aujourd'hui, sans obstacles de compatibilité on est tous potentiellement donneurs. Ce n'est plus le tirage au sort mais la volonté de chacun qui décide. Comment voyez-vous cela ? Qu'est-ce que





*cela change en termes d'éthique et en termes pratiques ?*

**Pr Mourad :** Le don croisé élargit le champ des donneurs et *de facto* enlève une certaine pression sur le donneur compatible ; la loterie biologique est moins forte. Dans le cercle restreint de la famille d'un patient, si un seul membre est compatible, on imagine la pression psychologique qui peut s'exercer sur lui à l'encontre peut être d'un désir profond. L'élargissement du cercle est donc une façon d'éviter cet écueil, mais au-delà, le don croisé permet en fait à chacun de devenir donneur potentiel et ce indépendamment de la loterie biologique.

Il faut rappeler aussi à ce sujet que même si on a fait des progrès pour réaliser des greffes en l'absence de compatibilité complète celle-ci reste à favoriser.

En ce qui concerne le donneur vivant nous avons beaucoup de retard en France par rapport à d'autres pays. Ce qui nous a permis de bien avancer lors de l'élaboration de la nouvelle loi sur la loi bioéthique est l'expérience accumulée qui montre que le don de rein certes n'est pas bénin mais c'est un geste très peu dangereux. On a la même espérance de vie quand on vit avec un seul rein ou avec deux. Quelqu'un qui donne un rein pour un proche lui donne la meilleure option de greffe, c'est-à-dire une greffe de bonne qualité et en même temps il épargne un greffon cadavérique pour

un receveur qui n'aurait pas la possibilité de bénéficier d'un donneur vivant.

*Néphrogène : Cette nouvelle loi bioéthique va-t-elle amener une augmentation du nombre des greffes en France ? L'infrastructure hospitalière a-t-elle la capacité d'y faire face ?*

**Pr Mourad :** J'ose espérer qu'aucun centre de transplantation ne refusera une greffe de donneur vivant. Les choses vont prendre quelques années à se mettre en place. Nous devrions passer d'une proportion de greffes donneurs vivants de 7 à 8 % actuellement à 15-20 % à l'horizon 2015 ; mais d'ici là, il faut faire de l'information. Pour l'heure, il nous faut attendre les décrets d'application pour les dons croisés. En ce qui concerne l'élargissement du cercle des donateurs proches, celui-ci est déjà acté.

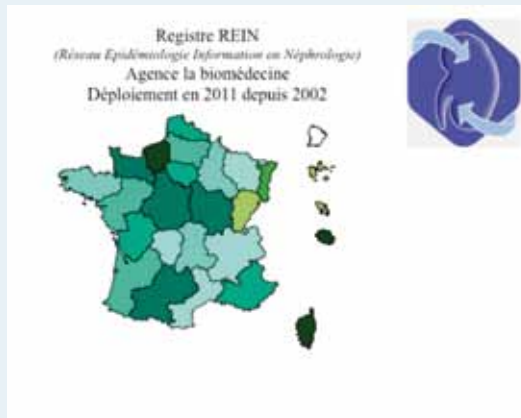






# L'importance des registres, les progrès vis-à-vis des maladies rénales génétiques

Un registre d'une maladie ou du traitement d'une maladie consiste en l'enregistrement effectué à partir d'organismes de soins dans une zone géographique donnée, de l'exhaustivité des cas d'une maladie ou d'un traitement dont la définition doit être très précise.



L'objectif principal est de décrire l'évolution dans le temps et l'espace d'une maladie ou d'un traitement avec leurs complications. Les registres ont par exemple permis d'associer la survenue du cancer de la peau avec l'exposition à l'ensoleillement. Le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) exige le recours à la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou la transplantation rénale. En France, depuis 2002, l'agence de la biomédecine met en place un registre de l'IRCT traitée dont le nom est REIN (Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie).

Des efforts importants sont réalisés pour assurer la qualité des données : vérification de l'exhaustivité des cas, de la chronologie des événements, précision de la définition des variables... En 2011, le registre couvre la totalité du territoire métropolitain, ainsi que l'outremer.

Dans un registre, l'incidence est le nombre de nou-



## LUC FRIMAT

Service de néphrologie,  
Hôpitaux de Brabois,  
54500 Vandœuvre les  
Nancy, France



veaux cas du phénomène étudié (maladie ou traitement) apparus au cours d'une période donnée, par exemple une année, rapportés à la population des personnes susceptibles d'être atteintes sur cette même période. Elle mesure la vitesse d'apparition de la maladie ou du traitement. Elle permet la description des personnes touchées.

En 2009, l'incidence de l'IRCT traitée a été en moyenne de 150 cas par millions d'habitants. 9400 patients ont commencé la dialyse. 300 patients ont eu une transplantation rénale préemptive (transplantation sans avoir été dialysé auparavant).

Par rapport aux plus jeunes, l'incidence est significativement plus élevée à partir de l'âge de 65 ans. Elle est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. D'année en année, on constate une très légère augmentation de l'incidence, essentiellement dans les tranches d'âge les plus élevées.

En tenant compte des caractéristiques des populations, il existe un gradient d'incidence entre l'Ouest/Sud-Ouest et le Nord/Nord-Est de la France avec des variations de 99 cas par millions d'habitants en Poitou-Charentes, 111 en Bretagne, à 170 en Lorraine, 196 en Alsace, 202 dans le Nord-Pas de Calais. Ces régions sont proches de la Belgique et de l'Allemagne qui ont la plus forte incidence d'Europe. Les variations d'incidence entre les régions s'expliquent en partie par des différences régionales de fréquence de la maladie rénale vasculaire et/ou du diabète. Par exemple, l'association IRCT avec le diabète varie de moins de 30 % dans l'Ouest à plus de 50 % dans le Nord-Pas de Calais. Cela reflète les disparités géographiques de répartition du diabète France. De plus, il faut noter que, dans tous les départements d'outremer, l'incidence est plus élevée qu'en métropole.

Concernant les maladies rénales génétiques, parmi les incidents, la polykystose de l'adulte représente 6,2% des cas. Près de 600 patients par an sont concernés en France. Les autres maladies rénales

génétiques sont moins fréquemment représentées : glomérulonéphrite à dépôts d'IgA (3,5%), malformation des reins et des voies urinaires (0,9%), syndrome hémolytique et urémique (0,6%), syndrome d'Alport (0,2%)...

Cela est probablement dû, à la fois à une fréquence moindre de ces maladies dans la population, mais aussi à une amélioration du contrôle de l'évolution de ces maladies. A noter que l'âge moyen des patients commençant la dialyse à cause d'une maladie rénale génétique, par exemple 55 ans pour la polykystose de l'adulte, est nettement inférieur à celui des patients ayant un diabète ou une maladie cardio-vasculaire, autour de 75 ans.

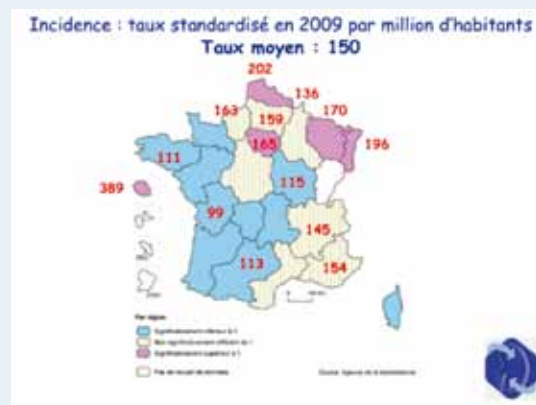
Dans un registre, la prévalence est la proportion d'une population atteinte par le phénomène étudié à un instant  $t$  (généralement un jour donné) dans une population. Elle estime les besoins en soins, la charge de travail et permet la planification. Au 31 décembre 2009, en France, la prévalence de l'IRCT traitée est de 1094 cas par millions d'habitants. 37500 patients sont dialysés ; 33000 sont porteurs d'un greffon rénal. En France métropolitaine, le nombre total de patients dialysés ou transplantés augmente d'environ 4 % par an.

Parmi les prévalents dialysés, on compte 3 hommes pour 2 femmes. L'âge moyen est de près de 67 ans. A noter que la présence d'un diabète, d'une maladie cardio-vasculaire, d'une dénutrition ajoutés à la dialyse sont des facteurs de risque de décès. Parmi les prévalents transplantés, l'âge médian est de 53 ans. L'ancienneté médiane du greffon rénal était de 7,1 ans. 25 % des personnes transplantés avaient un greffon fonctionnel depuis plus de 13,7 ans.

Les personnes porteuses d'un greffon issu d'un donneur vivant ne représentent que 6,3 % du total. Pour une personne qui commence la dialyse, la probabilité d'être inscrite sur liste d'attente de transplantation rénale au bout d'un an de traitement est de : 76 % pour les moins de 20 ans, 54,8 % pour les 20-39 ans, 37,5 % pour les 40-59 ans, 11,4 % pour les 60-69 ans, 0,7 % pour les 70 ans et plus.

## CONCLUSION

Le registre REIN est une contribution majeure à la prise en charge des patients. Incidence et prévalence donnent une véritable photographie évolutive de l'IRCT. Actuellement, dans la population française, une personne sur 1 000 est concernée par la dialyse et la transplantation rénale. Pour en savoir plus : <http://www.agence-biomedecine.fr>.





## Étude sur le syndrome de Dent

**L**e rein joue un rôle crucial dans l'organisme car il assure le maintien stable de la composition des liquides de l'organisme, or cette stabilité est indispensable à de nombreuses fonctions vitales. Ainsi, la concentration en potassium contrôle la contractilité musculaire et l'influx nerveux, de la quantité de chlorure de sodium de l'organisme dépend la pression artérielle, etc..

Dans notre équipe de recherche, nous développons depuis 1995 une recherche visant à élucider les mécanismes permettant au rein d'assurer cette fonction de contrôle de notre milieu intérieur. En particulier, nous étudions les mécanismes permettant la régulation de l'état acide-base, c'est à dire les transporteurs ioniques qui permettent l'absorption par les cellules rénales des ions bicarbonates ou ammonium, et qui ainsi permettent d'éliminer l'acide (ou protons) généré par notre métabolisme dans l'urine.

L'intérêt de cette recherche est lié au fait que les molécules impliquées dans le transport des substances basiques ou acide sont également au centre du contrôle de nombreuses autres fonctions essentielles du rein comme la régulation de la pression artérielle ou du calcium de l'organisme.

Ainsi, de nombreuses maladies humaines, en particulier génétiques, ayant pour origine une anomalie d'un transporteur d'acide ou de base ne sont pas caractérisées uniquement par une anomalie de l'état acide-base mais peuvent présenter une hypo- ou une hypertension artérielle, ou encore une hypercalciurie entraînant calculs rénaux, ostéoporose ou néphrocalcinose et insuffisance rénale. Par exemple, en étudiant la pendrine, une molécule qui permet d'éliminer du bicarbonate dans l'urine, notre équipe a pu démontrer que ce transporteur joue également un rôle dans l'absorption de chlorure de sodium par les cellules rénales. Nous avons pu ensuite montrer dans un modèle de souris ayant une hyperactivité de cette molécule que ce transporteur influence fortement la pression artérielle puisque son hyperactivité provoque une hypertension. De façon surprenante, nous avons découvert que cette molécule pendrine représente une cible jusqu'à présent insoupçonnée des diurétiques thiazidiques, un des plus anciens traitements de l'hypertension.

Cette découverte est importante car ces médicaments restent à ce jour un des premiers traitements de l'hypertension artérielle chez les patients.

L'étude que nous avons proposée cette année au jury de l'AIRG-France vise à comprendre pourquoi les patients souffrant d'une acidose tubulaire rénale développent extrêmement fréquemment des dépôts de calcium dans le parenchyme rénal (néphrocalcinose) conduisant souvent à l'insuffisance rénale terminale.

Les acidoses tubulaires rénales les plus fréquentes chez l'adulte sont la conséquence d'un défaut de sécrétion de proton dans l'urine. Cette sécrétion de proton nécessite le bon fonctionnement d'une pompe particulière appelée pompe à proton vacuolaire. Cette pompe est faite de multiples sous-unités parmi lesquelles la sous-unité B1 et la sous-unité a4 ont été montrées comme étant fréquemment



### DR ELADARI

Service Dr Eladari Lauréat  
de l'APPEL d'Offre AIRG-  
France de 2011





affectées par des mutations responsable d'acidose tubulaires chez des patients humains.

Nous nous intéressons particulièrement à la sous unité a4 car cette sous unité semble être présente non seulement dans le canal collecteur ou elle sert à faire fonctionner la pompe responsable de la sécrétion d'acide dans l'urine mais aussi dans le tubule proximal qui n'est pas impliqué directement dans cette fonction. Or dans le syndrome de Dent, une autre tubulopathie humaine fréquemment compliquée de néphrocalcinose très sévère entraînant une insuffisance rénale terminale, un dysfonctionnement de la pompe à proton du tubule proximal est fortement suspecté.

En effet, le syndrome de Dent, n'est pas dû à une mutation de cette pompe à proton, mais à une mutation d'un transporteur de chlorure appelé CLC-5 et présent à l'intérieur des cellules du tubule proximal. Les chercheurs étudiant ce syndrome ont fait l'hypothèse que CLC-5 est en fait un régulateur indispensable de la pompe à proton, et que son inactivation bloque indirectement la pompe, et que c'est le blocage de cette dernière qui est responsable des anomalies fonctionnelles (endocytose défectueuse, et dérèglement du métabolisme

de la vitamine D) responsable de l'hypercalciurie et de la néphrocalcinose.

Cette hypothèse n'a cependant jamais été démontrée directement. Nous avons donc généré un modèle de souris chez qui nous pouvons inactiver la sous unité a4 dans un type particulier de cellule. Donc en comparant les effets de son inactivation spécifique dans les cellules du tube proximal ou du canal collecteur, ou global dans le rein nous espérons pouvoir identifier les anomalies qui sont communes ou différentes entre les acidoses rénales et le syndrome de DENT afin de comprendre exactement comment surviennent les complications de ces deux affections. Par ailleurs, les patients souffrant d'une mutation de la sous-unité a4 de la pompe à proton souffrent également d'une surdité neurosensorielle, notre modèle devrait donc permettre également d'étudier plus en détails les raisons de cette anomalie. Ainsi, nous espérons que la connaissance des différents mécanismes responsables des anomalies dont souffrent les patients atteints de ces tubulopathies permettra d'envisager à terme une approche thérapeutique plus spécifique (ou ciblée) permettant d'améliorer la prise en charge médicale de ces malades.





# Le complexe polycystine artériel

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie héréditaire monogénique la plus fréquente chez l'homme avec une prévalence de 1/800 à 1/1000. La PKRAD est provoquée par la mutation des gènes PKD1 ou PKD2 codant pour les polycystines PC1 et PC2. Cette pathologie multisystémique est caractérisée par des kystes rénaux et extra-rénaux associés à des lésions vasculaires. En effet, les patients atteints de PKRAD ont un risque 10 fois supérieur à la population générale de formation d'anévrismes intracrâniens et ils développent une hypertension dans 50 à 70% des cas. De même, les souris homozygotes *Pkd1*<sup>-/-</sup> et *Pkd2*<sup>-/-</sup> sont caractérisées, non seulement par des reins polykystiques, mais aussi par des oedèmes et des hémorragies cérébrales provoquant la mort embryonnaire. Ces données cliniques et expérimentales suggèrent donc un rôle important des polycystines au niveau artériel. Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le phénotype vasculaire de la PKRAD demeurent cependant mal compris.

PC1 possède un vaste domaine amino-terminal extracellulaire, 11 segments transmembranaires et une partie carboxy-terminale cytosolique. Cette protéine est impliquée dans les interactions cellule-matrice extracellulaire au niveau des adhésions focales, dans les interactions cellule-cellule au niveau des jonctions adhérentes et dans la signalisation intracellulaire. PC2 comprend six segments transmembranaires et deux extrémités cytosoliques. PC2 fait partie de la famille des canaux cationiques de type "Transient Receptor Potential" perméables aux ions calcium. PC1 interagit avec PC2 par l'intermédiaire des domaines intracellulaires "coiled-coil".

Le complexe "récepteur-canal ionique" PC1/PC2 est localisé au niveau du cil primaire des cellules rénales épithéliales et endothéliales où il joue un rôle de transduction des forces de cisaillement générées par le flux de liquide en signal calcique intracellulaire. De plus, nous avons récemment démontré que le ratio PC1/PC2 régule la sensibilité des myocytes artériels à la pression en modulant l'activité des canaux ioniques mécano-sensibles (SACs) (Sharif-Naeini et al., 2009, *Cell* 139, 587-596). PC2 forme aussi un canal ionique intracellulaire au niveau du réticulum endoplasmique (RE) où il

est impliqué dans les mécanismes de libération du calcium intracellulaire ("calcium-induced calcium release"). Les polycystines jouent donc un rôle central dans la mécanotransduction et la régulation de l'homéostasie calcique intracellulaire.

Une analyse protéomique par spectrométrie de masse nous a permis d'identifier plusieurs protéines interagissant avec PC2 dans les myocytes artériels (Sharif-Naeini et al., 2009). Parmi ces partenaires, nous avons démontré que la filamine A, elle-même associée aux filaments d'actine, est requise pour la régulation des canaux SACs par les polycystines. De plus, nous avons identifié plusieurs protéines transmembranaires du RE, soit impliquées dans la régulation de l'homéostasie calcique intracellulaire, dont les récepteurs à l'IP3 (partenaires reconnus de PC2), soit de fonction encore inconnue (TMEMs).

Notre projet combinant des approches de biophysique moléculaire *in vitro* et de physiologie intégrative *in vivo* a pour but de déterminer le rôle physiopathologique du complexe polycystine au niveau vasculaire. Nous proposons d'étudier le rôle de PC2 en combinaison avec ses partenaires TMEMs dans la régulation de l'homéostasie calcique intracellulaire des myocytes artériels. Ces études permettront d'appréhender les mécanismes impliqués dans la pathogenèse des anévrismes intracrâniens associés à la PKRAD.

Composition de l'équipe : Amanda Jane Patel (DR CNRS), Eric Honoré (DR CNRS), Sophie Demolombe (DR CNRS), Fabrice Duprat (CR Inserm), Rémi Peyronnet (post-doctorant), Charbel El Boustany (post-doctorant), Kevin Retailleau (post-doctorant), Anaïs Couvreur (thésarde), Malika Arhatte (IE), Martine Jodar (AI).



## AMANDA JANE PATEL

Lauréate de l'Appel d'offre AIRG-France 2011

### Publications récentes :

Patel A. and Honoré E. Polycystins and mechanosensory transduction (2010) *Nature reviews nephrol.* 6, 530-538.

Sharif-Naeini R., Folgering J.H.A., Bichet D., Duprat F., Lauritzen I., Arhatte M., Jodar M., Dedman A., Chatelain F., Schulte U., Retailleau K., Loufrani L., Patel A., Sachs F., Delmas P., Peters D.J.M., and Honoré E. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing (2009) *Cell.* 139, 587-596.





## Étude des CFHRs et de leurs réarrangements génétiques avec le facteur H dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

**L**e syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une maladie rare qui est définie par l'association d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë, liées à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT). Notre groupe a contribué à démontrer un lien physiopathologique de certaines formes sévères de SHU, qui ne sont pas secondaires à une infection à *E. Coli* producteur de Shiga-like toxine (SHU atypique) avec des anomalies de la régulation de la voie alterne du complément, génétiques ou acquises (auto-anticorps), concernant essentiellement les composants de la C3 convertase (C3 et le Facteur B) et trois des facteurs qui la régulent : le facteur H, le facteur I et la protéine membranaire CD46. Nous avons constitué depuis 2001 en collaboration étroite avec les néphrologues français et dans le cadre d'un réseau européen, une des collections biologiques les plus importantes au monde associée à une banque d'ADN et à des données cliniques. Cette cohorte de 300 patients nous a permis d'identifier dans le SHU atypique des anomalies génétiques du facteur H et de CD46 et de décrire pour la première fois, la présence d'auto-anticorps anti-Facteur H ainsi que la présence de mutations dans les gènes codant pour le facteur I et pour le C3 et d'établir certaines corrélations entre le phénotype et la protéine déficiente. Le SHUa est donc devenu le prototype d'une maladie due à la perte du contrôle de la régulation de la voie alterne du complément. À ce jour, une mutation sur un des cinq gènes formant ou régulant la C3 convertase alterne a été identifiée chez 70 % de nos patients. Ces patients peuvent à ce titre justifier de la prescription d'un bloqueur du complément (eculizumab) pour stopper la maladie. Des essais cliniques évaluant le traitement par eculizumab sur le SHUa chez des adultes et des enfants nouvellement diagnostiqués, déjà diagnostiqués, ou post-greffe rénale sont en cours (voir ClinicalTrials.gov : essais NCT01193348 et NCT01194973). L'enjeu en 2011 est de donner l'accès à cette thérapeutique prometteuse à tous

les patients et donc d'identifier de nouveaux gènes de susceptibilité. La stratégie du gène candidat a été choisie par notre groupe depuis le début de ce travail et sera poursuivie. Les CFHR (complement Factor H related protein) regroupent 5 protéines qui sont codées par 5 gènes localisés en position 1q32 sur le locus RCA, à proximité du gène du CFH et qui présentent d'importantes homologies avec le Facteur H. Notre hypothèse est que le risque de survenue de SHU atypique puisse être lié à une mutation sur un des CFHR ou à la présence d'un réarrangement génétique complexe entre le FH et les CFHR.

La recherche de nouveaux marqueurs protéiques ou génomiques permet de progresser dans la physiopathologie de cette pathologie grave et permettra l'accès aux nouvelles thérapeutiques pour un plus grand nombre de patients. Connaître individuellement la distribution des anomalies des protéines du complément est une étape indispensable dans l'amélioration de la prise en charge du patient. La récurrence après une greffe rénale est un obstacle à la transplantation rénale et un des objectifs des cliniciens est de mettre en place des protocoles de prévention adaptée au terrain génétique. La connaissance parfaite de l'ensemble des facteurs de susceptibilité permettrait de mieux définir les sous-populations à risques de récurrence qui pourraient bénéficier d'une thérapeutique préventive adaptée.



Porteur du projet AIRG-France 2011 : **Dr Véronique Fremeaux-Bacchi**  
Laboratoire d'Immunologie,  
Hôpital Européen Georges  
Pompidou, Paris  
veronique.fremeaux-  
bacchi@egp.aphp.fr





# Le soutien à la recherche de l'AIRG-France en 2011

SHU Projet Frémeaux-Bacchi	15 000 €
PKD Projet Amanda Patel	35 000 €
Syndrome de DENT Projet docteur Éladari	29 500 €
PKD Pr Knebelmann	30 000 €
Allocation jeune chercheur Sté Néphrologie	17 000 €
Appel d'offre commun avec AFM	10 000 €
<b>TOTAL</b>	<b>136 500 €</b>

Grâce à votre engagement et à votre générosité nous avons pu arriver à soutenir la recherche médicale à hauteur de 136 500 €. Le tableau ci dessus vous indique le détail des subventions qui ont été versées cette année. Les trois bénéficiaires de notre appel d'offre qui ont exposé la teneur de leurs travaux dans les pages précédentes. L'aide aux travaux sur la PKD menés par le Professeur Knébelmann avec le soutien de l'Association DEMAIN (Groupama)

L'allocation à un jeune chercheur a été attribuée lors du Congrès de la société de Néphrologie de Bordeaux à Helori Gaudé pour ses travaux sur la Caractérisation des mécanismes cellulaires liés aux défauts de migration et d'adhésion observés dans les cellules rénales invalidées pour les gènes NPHP1 et NPHP4 responsables de la néphrophtise juvénile. Helori Gaudé travaille dans le Laboratoire du Pr Corinne Antignac, Directeur de thèse : Dr Sophie Saunier, Inserm U983, Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris,

France. Enfin La Fondation du Rein en coopération avec l'Association Française contre les myopathies (AFM) et l'Association pour l'information et la recherche sur les maladies génétiques rénales (AIRG-France) a lancé un appel d'offres pour des projets de recherche sur la thérapie cellulaire ou génique des maladies rénales. Deux projets ont été retenus, un de thérapie cellulaire présenté par Andreas Schedl (Nice), un de thérapie génique présenté par Dil Sahali (Créteil).

Un grand merci aux chercheurs que nous vous présentons ici pour avoir mis leur savoir et leur compétence au service de la cause des maladies rénales génétiques.

Merci également à vous tous qui nous soutenez dans ce combat toujours recommencé.

Mais le chemin est long et de plus en plus difficile. Pour 2012 nous avons encore plus besoin de vous, et de votre générosité.



Dr Eladari



Amanda Jade Patel



B. Knebelmann



Dr Véronique Frémeaux-Bacchi



# AIRG-Maroc



**L**e Pr Tarik Sqalli Houssaini qui était accompagné à Montpellier du Secrétaire de l'Association M. Erramni a évoqué les étapes de la création de l'AIRG-Maroc et en particulier les journées de confrontations cliniques de FES-Necker du 27 et 28 janvier au cours desquelles les Prs Grünfeld et Lesaffre, accompagnés de Ghislaine et

Jacques Vignaud et des Prs Noël et Joly sont venus présenter l'AIRG-France dans cette très belle faculté de Médecine et de Pharmacie de Fes faisant partie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. Le Pr Tarik Sqalli a également annoncé que le livret sur la PKD avait été traduit en Arabe. Ce qui lui a valu un tonnerre d'applaudissements.

Pr Tarik Squalli  
et Pr Lesavre



# L'AIRG-Belgique lance le projet de l'école de l'ADN



**D**ébut avril, 9 membres de notre équipe ont suivi une formation théorique et pratique, spécifique à la génétique et à l'ADN. Elle a eu lieu près de Paris dans les bâtiments du Généthron, et ce durant 3 jours.

Notre projet, qui existe en France depuis 15 ans déjà, est d'ouvrir une école de l'ADN en Belgique avec comme cible les associations, les étudiants du secondaire ou toute autre personne concernée, en organisant des stages de 2 jours.

Le Professeur Karin Dahan, généticienne, membre du Conseil Scientifique de l'AIRG-Belgique et responsable du projet, en parle plus concrètement lors de la Journée Annuelle du dimanche 23 octobre prochain.

\*Voir également les pages spéciales de l'AIRG-Belgique dans ce numéro (p. 32 et suivantes).



Karin Dahan



## L'AIRG-Suisse a entrepris plusieurs actions en 2011



- **Action au niveau national**, où nous avons rejoint la fondation Suisse PRORARIS qui défend au niveau confédéral les intérêts des associations petites et grandes concernées par les maladies rares,
- **Action de soutien à la recherche appliquée**, l'événement marquant de cette année 2011 étant la remise en juin d'une bourse

de recherche de 25 000 € au projet du Dr. Serra de l'Hôpital Universitaire de Zürich, projet qui consiste à détecter une protéine dans l'urine pour dépister la maladie Polykystose Dominante I et II avant qu'elle atteigne un stade critique et ainsi pouvoir démarrer la prise de médicament de manière anticipée, renforçant ainsi les chances de succès thérapeutique,

- **Action d'information**, avec la participation au congrès national de la Société Suisse de Néphrologie qui se tiendra à Montreux les 1 et 2 décembre prochains.

- **Actions associatives**, la Journée annuelle tenue en juin a été un moment de partage important à l'occasion de la présentation du projet lauréat et la remise de la bourse au Dr. Serra. Un historique de la découverte des maladies de type SHU par le Pr. Guignard et le témoignage « du refus de la greffe à l'acceptation de l'autre » de M. André Rouyer et une sortie pétanque avec nos membres ont aussi permis de partager un moment d'amitié essentiel. L'organisation d'un concert de chant classique le samedi 10 décembre au temple de Lutry pour récolter des fonds clôturera l'année de belle façon !

- Toutes nos amitiés aux membres des AIRG sœurs et nos meilleurs vœux de bonne année 2012 !
- Alain Essade pour le comité AIRG-Suisse

Pr Dominique Chauveau  
et Alain Essade







# Témoignage de Cécile et Gauthier

**T**out d'abord, merci de nous donner à mon frère et à moi l'occasion de vous faire partager cette belle histoire qui nous unit autour de la greffe intrafamiliale.

Je suis née avec une hypoplasie rénale bilatérale, maladie avec laquelle j'allais devoir grandir et on le savait, qui nécessiterait sûrement une greffe, un jour.

J'ai vécu « normalement » jusqu'à l'âge de 11 ans où effectivement, il était question de dialyse et de greffe. Et là, sans le savoir, je me lançais dans le grand tourbillon des médecins, des hôpitaux et des moments difficiles. Cette première greffe a été permise grâce à un don, un « oui » de la part d'une famille à laquelle je pense encore souvent, plus de 12 années après. Malheureusement, les suites de cette greffe furent tumultueuses, ponctuées de rejets et d'hospitalisations avec des hauts, mais surtout des bas. Le gros point noir de ces années de galère et ce qui nous a angoissés le plus, c'est l'apparition de tumeurs pré-cancéreuses, à deux reprises ayant nécessité de lourdes interventions chirurgicales et de la chimiothérapie. Un lien avec les anti-rejets ? On n'en savait, apparemment, rien.

J'étais ado à l'époque et ma famille aux premières loges, impuissante, me soutenait comme elle le pouvait.

En 2005, presque 6 ans après la greffe, je retournais en hémodialyse pour une durée indéterminée.

Un jour, pendant une consultation, on fait le point avec ma néphrologue. Je ne pouvais pas être greffée à partir d'un don anonyme car trop d'anti-rejets et donc trop de risques de récidiver les tumeurs qui avaient noirci ma première transplantation.

La seule solution était qu'un membre de ma famille me fasse don d'un rein pour que le traitement anti-rejet soit le plus léger possible.

C'était ça ou la dialyse.

Ma première réaction, dans son bureau, fut un « non » catégorique. Je ne concevais pas qu'un être cher se « sacrifie » pour moi.

Ce sont mes parents qui ont annoncé cette éventualité à la fratrie, pendant que l'idée faisait son chemin dans ma tête, jusqu'à l'accepter.

J'ai la chance d'avoir trois frères et une sœur avec

qui je noue une grande complicité, depuis toujours. Ils n'ont pas hésité longtemps pour donner leur accord afin de commencer les tests de compatibilité. Et là, la machine était lancée.

Quelques semaines plus tard, le résultat est annoncé : Gauthier est l'heureux élu, HLA identique !

Et là, les examens médicaux et démarches administratives, notamment le fameux passage au tribunal, se sont enchaînés pour Gauthier, pendant que je continuais péniblement la dialyse.

Pendant ces deux années de préparation, notre complicité est restée intacte, tout en lui rappelant à tout moment, qu'il pouvait encore dire « non ». Le 26 juin 2007, il maintenu son « oui » en me faisant ce merveilleux cadeau. Je me rappelle en particulier de l'émotion et du soulagement que j'ai ressentis en salle de réveil, à côté de lui, en nous voyant tous les deux et en voyant ma poche urinaire se remplir !

Notre famille était là à notre retour de bloc, j'en garde un très bon souvenir. Très vite, la greffe fut un succès et le séjour post-greffe fut pour moi une renaissance et une période où j'ai pu vivre plein de bons moments avec mon frère.

Nous voilà tous les deux réunis 4 ans et demi après la greffe. Il est kiné, vient de se marier et en bonne santé. Je suis sage femme dans un an et en pleine forme. Aujourd'hui, je croque la vie à pleines dents et c'est à lui que je le dois.





# Témoignage de Nicolas Mullier

**L**ou-Anne est née le 1<sup>er</sup> mars 2005. Nous faisons notre apprentissage de parents dans la normalité ! et puis, le ciel nous est tombé sur la tête le 10 janvier 2006. Du sang dans les urines, des nausées, un teint gris jaune... direction les urgences de Lille.

Très rapidement le diagnostique est tombé. C'est un SHU ! Un quoi ??? Syndrome Hémolytique et Urémique. Il s'agit (pour faire simple) d'une destruction des plaquettes et des globules rouges suite probablement à une infection bactérienne. La fonction rénale est en danger. Rassurez-vous c'est un shu typique et pas atypique !

Tout s'est arrêté pour ensuite s'accélérer :

- admission dans le service protégé de néphrologie
- plusieurs transfusions de sang et de plasma

Puis le pronostic s'affine. Ce n'est plus bactérien mais très certainement génétique sans en savoir plus.

- très vite 1<sup>er</sup> OAP, direction la réa-pronostic vital engagé

- pose de KT central le jour de ses 1 an.
- nouvel OAP,
- décompensation cardiaque...
- hémorragie pulmonaire...
- convulsions suite à une encéphalopathie hypertensive
- encéphalopathie varicelleuse
- et j'en passe....

Les médecins nous ont annoncé à 7 reprises que nous risquions de la perdre... Nous ne pouvions y croire.

Au final, 9 mois d'hospitalisation dont 4 mois de réa dans le coma et la mise en dialyse. Ce mal génétique rare lui a fait perdre sa fonction rénale en moins de 6 mois. Notre combat, nous le vivons quotidiennement depuis janvier 2006.

Lou-Anne s'est battue et a survécue, alors nous nous battons ensemble, en famille, à trois.

Savoir et comprendre, nous avançons à petits pas.

Nous étions confrontés à la solitude face à la ma-





lady de notre fille. Trois lettres et un mot : SHU atypique. Et puis, suite à un mail envoyé depuis le site de l'association il y a eu ce coup de fil du Dr Micheline Lévy du Conseil scientifique de l'AIRG-France. Quatre lettres, une association, des hommes, des femmes et nous n'étions enfin plus seuls.

Depuis nous sommes en formation continue :

- en Néphrologie (dialyse péritonéale à la maison)
- sur le mécanisme du SHU
- en génétique depuis la découverte en 2008 par le Dr Fremeaux-Bacchi de la mutation du C3.
- en neurologie et plus particulièrement sur l'épilepsie
- la chirurgie vasculaire avec la pose de 4 fistules artério-veineuses
- la négociation, la conciliation, les combats administratifs avec les institutions (école, MDPH.....) sur l'intégration des enfants handicapés.

Mais aussi les relations internationales avec le rapprochement avec les associations américaines.

La vie continue et nous faisons en sorte que Lou-

Anne puisse vivre normalement malgré l'assignation à résidence pendant les séances de DP.

Et puis en 2010, nous commençons à parler de la greffe à la seule condition d'obtenir un traitement Américain qui n'est pas encore autorisé sur le marché : le Soliris.

En 2010, c'était imminent puis marche arrière.

Il aura fallu plus d'un an à l'équipe de Lille pour constituer le dossier de financement afin d'obtenir ce traitement (qui est au passage le plus cher au monde). Lou-Anne est dans les meilleures conditions pour la greffe. Elle est inscrite sur liste d'attente le 28 juin 2011. Le 1<sup>er</sup> juillet, rendez vous avec le chirurgien.

Le 14 juillet, alors que nous étions sur la route des vacances, nous avons reçu l'APPEL. Demi-tour. LILLE - DIJON - LILLE sur la journée. Tourbillon émotionnel pour les parents, calme et maturité pour Lou-Anne.

Résultats du cross match vers 23h30. C'est négatif. Direction le bloc à 6h après une dernière dia-







lyse. Le 15 juillet 2011, Lou-Anne renaissait. Sa première réaction : « *Papa, j'ai mal au petit rein* m'a-t-elle dit *en posant sa main sur le pansement...* » Tout est dit.

Elle fait preuve d'une maturité impressionnante pour une enfant de 6 ans. Pas besoin de lui expliquer. Elle comprend. Et puis, il y ces urines. Un grand cru millésimé. Quel bonheur ! 5 ans que nous attendions cela. Depuis, nous revivons tous. Une enfant épanouie, pleine de vie et de joie. Elle a repris l'école avec ses camarades le 5 septembre dernier. De notre côté, nous avons gagné 1h30 dans notre emploi du temps quotidien. Sans parler de la fin des contraintes logistiques (500 kg de matériel par mois).

Lou-Anne va admirablement bien.

C'est une aventure hors du commun qui nous a permis de rencontrer des gens formidables malgré les horreurs que nous avons vécues et c'est ensemble que nous serons plus forts dans ce combat contre la maladie. Donnons les moyens à la recherche de travailler sur les maladies rénales génétiques et confir-

mons que l'AIRG est bien l'anagramme du verbe AGIR. A très bientôt. Amicalement.

Nicolas MULLIER • Nmullier.airg@free.fr

#### REMERCIEMENTS

Aux médecins et chercheurs

LILLE : Drs FOULARD & LAHOCHÉ et

leur équipe • PARIS : Pr LOIRAT et

Dr FREMAUX-BACCHI •

MONTPELLIER : Pr MORIN

Le conseil scientifique de l'AIRG-France

À nos amis

L'AIRG France, l'AIRG Belgique, Eurordis,

The Foundation for Children with a AHus,

Ahus España

À tous ceux sans qui nous ne serions pas là

Le CHRU de LILLE, Alexion, les taxes

d'apprentissage, À nos généreux donateurs,

À nos familles et amis, À vous tous, Et ceux

que j'ai oubliés

Aux enfants greffés sous Soliris :

Hyde (USA), Nathan (USA), José (Espagne)

Aux parents du donneur et à sa famille.

À Marie.







# La musique adoucit aussi nos soucis !

**L**a tradition de l'AIRG-France est de clore sa journée annuelle en musique ; nous n'avons pas faillit à la règle.

*« La solidarité est une valeur que nous connaissons bien dans la musique et que nous partageons avec vous aujourd'hui. C'est tout naturellement que nous avons répondu présents à la sollicitation de nos amis, Marie et Daniel, pour participer musicalement à cette journée annuelle de l'AIRG-France »*, nous dit Daniel Thiery (soliste hautbois).

Tessa et Daniel Thiery, acteurs de la vie musicale montpelliéraine au sein de divers ensembles de la région (Orchestre National de Montpellier Languedoc Roussillon, Orchestre de Chambre des Cévennes, Ensemble de Musique contemporaine «Décadanse») ont réussi sans peine à partager leur enthousiasme avec Marie-Caroline Cagin Clerc et Marion Picot, qui, comme Daniel Thiery, enseignent à l'école de musique de Pérols.

Et c'est une belle preuve de solidarité que Daniel, Tessa, Marie-Caroline et Marion nous ont offerte

en venant clôturer la journée par un concert de musique baroque. Mais aussi preuve d'opiniâtreté qui nous est chère, parce qu'il leur a fallu vaincre la difficulté de transport d'un clavecin qui paraît si petit sur une grande scène mais qui devient grand, voire énorme, quand il s'agit de le loger dans une voiture normale, vaincre la difficulté aussi de s'orienter dans Montpellier et de se dégager de ses rues encombrées, sans oublier la nécessité de réaccorder le clavecin sur la scène où régnait en cette fin de journée une chaleur presque tropicale !!

L'ensemble ainsi constitué en quatuor nous a proposé un programme de musique baroque : une sonate en do mineur pour 2 hautbois, violoncelle et clavecin de Johann Joachim Quantz (1697 – 1773) et une sonate en sol mineur pour 2 hautbois, violoncelle et clavecin HWV 393 de Georg Friedrich Händel (1685-1759). Un grand merci à ces 4 Solidaires de nous avoir fait partager leur passion et leur talent.





# journée annuelle

## 23 OCTOBRE 2011 À GOSELIES

**L**e dimanche 23 octobre dernier, nous vous avons accueilli de nombreux participants dans les locaux de l'Institut de Pathologie et de Génétique de Gosselies, près de Charleroi, à l'occasion de notre 5<sup>ème</sup> Journée Annuelle.

Le soleil d'automne était bien présent et n'a nullement découragé les patients et familles de patients entourés de nombreux spécialistes médicaux à venir s'informer et partager leurs expériences personnelles avec d'autres patients.

Autour de notre équipe si dynamique de l'AIRG-Belgique, dont des néphrologues et généticiens,

toutes les personnes présentes ont clairement apprécié la grande qualité des présentations ainsi que le caractère humain et interactif des échanges et témoignages.

Au nom de l'AIRG-Belgique, je voudrais vous remercier du fond du cœur tant pour votre assistance enthousiaste que votre participation active à cet événement annuel si important dans la vie de notre association.

Nous vous donnons d'ores et déjà rendez-vous à l'automne 2012 pour notre 6<sup>ème</sup> Journée Annuelle.

• BRUNO WOITRIN, PRÉSIDENT

Ci-dessous : Pr Yves Pirson, Bruno Woitrin.  
En bas à gauche : Anne-Sophie Van Turenhoudt





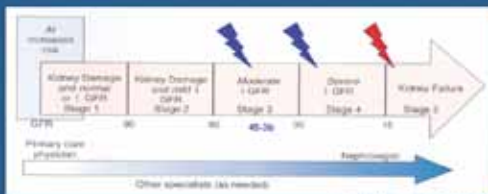
# Accompagnement du patient en insuffisance rénale jusqu'à la dialyse



Mme Véronique Plennevaux et Mme Brigitte Borée: «Comment bien vivre sa dialyse et sa transplantation»

**Véronique Plennevaux**  
Infirmière de coordination  
Clinique de Néphrologie  
Hôpital ERASME ULB

## Clinique de l'IRC



National Kidney Foundation 2002

- Patients IRC des stades 3b à 5
- Accompagnement pré-dialyse
- Bilan pré-greffe

➔ Implication d'une équipe multidisciplinaire  
Coordination des actions

## Education thérapeutique



- L'ET a pour objet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir et un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie.
- L'ET du patient est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux.
- L'ET du patient comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psycho-social, tous liés à la maladie et au traitement.
- L'information et la formation doivent aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants.

< Définition O.M.S.

## Equipe et personnes ressources



- Patient et son entourage
- Néphrologue
- Infirmière de coordination
- Diététicienne
- Psychologue
- Service social
- Infirmières de référence
- Médecin généraliste
- Associations de patients
- Associations professionnelles

## Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



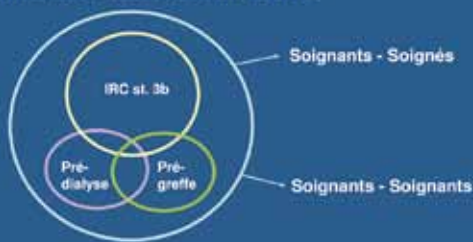
### Nos objectifs

- Information au patient (et ses proches)
- Guidance / choix de la méthode d'épuration
- Auto-décision
- Adhérence du patient
- Promotion de l'autonomie et des méthodes alternatives
- Planification / voie d'accès / apprentissage
- Maintien de la qualité de vie / mise en place de l'aide nécessaire

Bien vivre sa dialyse ...



Education thérapeutique IRC



Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



- **Planifié**
  - Clairance créatinine +/- 25 ml/min

Délai de réflexion  
Partage d'expérience  
Recherche d'autonomie maximale  
Décision consensuelle



- **Urgent**
  - Information et prise en charge à adapter



Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



• En pratique

- Planifié 63 %



- Stade 4 (3b)

- Urgent 37 %



- Stade 5 non D

Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



• Choix de la technique de dialyse

- Promotion de l'autonomie
  - Dialyse extra-hospitalière
    - Hémodialyse en centre d'auto-dialyse
    - Hémodialyse à domicile
    - Dialyse péritonéale
  - Modalités et calendrier d'apprentissage
  - Visite à domicile: aménagements, aides

- Suivi de 120 patients CPD et dialysés
  - 33 DP, 20 autoHD soit 53 patients en techniques alternatives (44%)

Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



• La consultation infirmière pré-dialyse

- Entretien individuel ( un ou plusieurs )
  - Techniques de dialyse: supports didactiques et matériels
  - CI éventuelles, relatives ou absolues
  - Situation familiale et socio-professionnelle , projet de vie
  - Importance de la création anticipée d'une voie d'accès
- Rapport écrit au néphrologue et MG
- Orientation vers d'autres professionnels psychologue, assistante sociale, diététicienne, infirmières de références, tabacologue, ..
- Partage d'expériences avec des patients dialysés
- Visite des centres

Stade 4 → Stade 5



• Accompagnement du patient jusqu'à l'initiation des séances de dialyse

- Relais vers les équipes de dialyse
- Evaluation
- Prise en charge urgente (!) et orientation

• Accompagnement en cas de changement de technique ou de service

- Indication médicale
- Raisons extra-médicales

Stade 4 Accompagnement pré-dialyse



• L'information en séance collective

- Matinée « Rencontre » multidisciplinaire
  - Orateurs
    - Equipe multidisciplinaire pré-dialyse
    - Equipe infirmière d'hospitalisation
    - Equipes de dialyse: infirmière, kinésithérapeute, ergothérapeute
    - Témoignages de patients
  - Echanges autour d'une table avec l'association de patients

Bien vivre sa dialyse ...



L'accompagnement pré-dialyse participe au processus de promotion de l'autonomie, à l'aptitude à décider pour soi, ce qui ne veut pas dire seul



# Avancées dans le traitement de la **polykystose rénale autosomique dominante**

Comme d'autres l'ont détaillé dans des numéros précédents, trois molécules ont fait ou font toujours l'objet d'essais cliniques dans la polykystose rénale autosomique dominante : le sirolimus/everolimus ; les antagonistes du récepteur rénal de la vasopressine (Tolvaptan) ; les analogues de la somatostatine.

En ce qui concerne le Tolvaptan, on dispose maintenant des résultats de l'étude de phase II (63 patients) :



Après 3 ans d'observation, le volume rénal total se majore moins (1,7 %) et le taux de filtration glomérulaire diminue moins (0,7 ml/an) que dans un groupe contrôle (respectivement 5,8 % et 2,1 ml/an). Attention cependant : il s'agit bien d'une étude de phase II, où le groupe contrôle, est constitué de patients comparables, tirés de l'expérience antérieure des auteurs et non pas de 2 groupes observés parallèlement dans le temps avec des conditions strictement analogues, ce qui est le propre des études de phase III.

## Essai clinique

- **Phase pré-clinique**  
étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules et sur l'animal
- **Phase I**  
évaluer la cinétique, le métabolisme et la tolérance de la substance étudiée chez l'homme (volontaires sains)
- **Phase II**  
déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets secondaires (sujets malades)

- **Phase III**  
compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence à grande échelle (plusieurs milliers de participants ; coût élevé)  
Meilleur niveau de preuve : essai randomisé contrôlé en double aveugle
- **Phase IV**  
suivi à long terme d'un traitement déjà autorisé sur le marché, afin de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives (à la charge des laboratoires)

En ce qui concerne le sirolimus/everolimus, deux essais cliniques (l'un conduit en Suisse, et l'autre principalement en Allemagne) ont été publiés il y a environ un an dans le New England Journal of Medicine. Les résultats sont décevants par rapport aux attentes que laissaient entrevoir les résultats chez l'animal. Compte tenu de ces résultats mitigés, auxquels il faut ajouter des effets secondaires assez fréquents, ce traitement n'est pas actuellement recommandé. Cette famille de molécules fait néanmoins l'objet de recherches qui pourraient mener à la mise au point de molécules analogues, peut-être plus puissantes et, on l'espère, moins toxiques.



L'étude de phase III, appelée TEMPO (pour Tolvaptan Efficacy in the Management of Polycystic kidney disease and Outcomes) a été commencée en 2007, a inclus 1500 patients et est toujours en cours. Les premiers résultats sont attendus pour 2012. La FDA (Food and Drug Administration aux Etats-Unis) a demandé une prolongation de




**Pr Y. Pirson**  
AIRG - Belgique,  
23/10/2011.  
Gosselies

Tolvaptan = antagoniste du récepteur rénal de la vasopressine

Approuvé en 2009 aux Etats-Unis dans le traitement de l'hyponatrémie symptomatique secondaire à l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique ou le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH



2 ans afin de s'assurer que le traitement est actif, non seulement sur le volume kystique, mais également sur la fonction rénale, qui sera mieux appréciée au bout de 5 ans. On voit (figure) le temps qui s'écoule entre l'identification des deux gènes PKD1 et PKD2 et les premiers résultats de la première étude de phase III ...

- 
- 1985 : Localisation de PKD1 sur Chr. 16
  - 1994 : Identification du gène PKD1
  - 1995 : Identification du gène PKD2
  - 2003 : Efficacité des vaptans sur des modèles animaux de polykystose rénale
  - 2004 : Tolvaptan dans PRAD humaine : études de phase II
  - 2007 : Etude de phase III : TEMPO (1500 patients dans 15 pays)
  - 2012 : Premiers résultats attendus de l'étude TEMPO ; prolongation de 2 ans prévue

En ce qui concerne les analogues de la somatostatine, les résultats aujourd'hui disponibles ne concernent que les polykystoses hépatiques majeures (soit polykystoses hépatiques isolées soit polykystoses hépatiques associées à la maladie que nous connaissons bien qui est la polykystose rénale autosomique dominante)

Deux essais cliniques ont été publiés : l'un, holando-belge, utilisant le lanreotide, concerne 54 patients traités durant 6 mois ; l'autre, américain, utilisant l'octreotide concerne 42 patients observés maintenant depuis 24 mois. Les deux essais donnent un résultat concordant : le volume hépatique augmente.

### Lanréotide dans la polykystose hépatique symptomatique : protocole compassionnel UCL

- Critères d'inclusion :
  - Patients non éligibles pour l'essai UCL-KUL :
    - Volume hépatique < 4 litres
    - Fonction rénale altérée
    - Dialyse ou transplantation rénale
    - Obstacles pratiques (distance, autonomie...)
- Durée du traitement : 6 à 12 mois (scanner ou IRM basal et final)
- Actuellement 12 patients inclus (recrutement toujours en cours)



Ces deux molécules, utilisées depuis très longtemps dans d'autres indications (notamment en endocrinologie), donnent heureusement assez peu d'effet secondaire, le plus fréquent étant des diarrhées ou un embarras abdominal au cours des premiers jours suivant l'injection, ce traitement étant administré en une injection intramusculaire mensuelle. Ces résultats encouragent à proposer ce traitement chez des patients ou plutôt des patientes (les polykystoses hépatiques majeures ne se voyant pratiquement que chez la femme) ayant une polykystose hépatique majeure, entraînant des symptômes (douleurs aiguës et /ou chroniques, satiété rapide, dyspnée, ...) tout en réalisant que cette indication ne fait encore l'objet d'aucune reconnaissance officielle.

D'autres molécules, actuellement testées dans des modèles animaux, vont venir s'ajouter. Clairement, nous sommes entrés, avec ces premiers essais cliniques, dans une nouvelle aire faisant espérer qu'un jour nous disposerons de médicaments (ou d'une association de médicaments, comme chez les patients greffés) permettant d'éviter l'insuffisance rénale. Patience...



### Lanréotide dans la polykystose hépatique symptomatique : étude de phase II UCL-KUL



- Critères d'inclusion :
  - ADPKD ou ADPLD
  - Volume hépatique  $\geq$  4 litres
  - Symptômes invalidants
    - Douleur abdominale
    - Satiété rapide
    - Inconfort
    - Dyspnée
- Durée du traitement : 18 mois (scanner tous les 6 mois)
- Actuellement 43 patients inclus (recrutement toujours en cours)

### Essai clinique

- Phase pré-clinique
  - étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules et sur l'animal
- Phase I
  - évaluer la cinétique, le métabolisme et la tolérance de la substance étudiée chez l'homme (volontaires sains)
- Phase II
  - déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets secondaires (sujets malades)

## Journée de rencontre du Centre Maladies Rares des Pathologies Gynécologiques

### « La greffe au féminin. De l'adolescente à la femme »

Le Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares de l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris, a organisé le samedi 19 novembre 2011, une journée de rencontre des familles avec les professionnels de santé, dédiée aux jeunes femmes transplantées rénales, hépatiques, cardiaques ou pulmonaires. Cette journée, qui s'inscrit dans une des missions des Centres Maladies Rares, s'est articulée en deux temps. La matinée introduite et animée par les Pr Michel Polak (Hôpital Necker Enfants Malades) et Philippe Touraine (Hôpital Pitié Salpêtrière) s'est organisée en conférences plénières qui chacune ont abordé, à l'aune de différents paradigmes (médical, chirurgical, psychanalytique), les problématiques inhérentes à la greffe d'organe solide. L'après-midi, deux ateliers ont permis d'aborder, dans un groupe, le vécu des adolescentes greffées au moment de la puberté et de l'adolescence, tandis que d'autres jeunes femmes ont pu partager leurs expériences ou leurs interrogations concernant la grossesse.

Dans un premier temps, le Professeur Benoît Barrou (président de France Transplant) dans une présentation très vivante et imagée a abordé les problèmes posés par la non-compliance au traitement immunosuppresseur. Dans ce dessein, son propos s'est articulé autour d'une présentation du système immunitaire et a rappelé des notions fondamentales du système HLA en insistant, dans une perspective quasi philosophique, sur la diversité en tant que fondement du maintien de l'espèce humaine. La conférence a également présenté les conséquences éventuellement délétères du traitement antirejet, lesquelles peuvent expliquer en partie la non-observance.

Le docteur Hélène Crosnier (CHI Poissy Saint Germain) a proposé une conférence sur la puberté des adolescentes greffées. Rappelant les modalités

d'une puberté 'normale', Mme Crosnier a insisté sur la relative normalité du processus pubertaire chez les adolescentes greffées (capacités sociales et affectives, capacités à procréer, etc.). Chez les jeunes ayant eu une greffe de rein, la taille finale est encore souvent inférieure à la taille cible familiale malgré l'amélioration des traitements pré greffe (hormone de croissance) et post greffe (immunosuppresseur). La littérature rapporte que la taille finale des enfants greffés est conditionnée par la taille au moment de la transplantation.

Les docteurs Maud Bidet (Hôpital Necker Enfants Malades) et Zeina Chakhtoura (Hôpital Pitié Salpêtrière) ont évoqué le suivi gynécologique et la contraception des jeunes filles greffées. Si les cycles et les règles sont perturbés avant la greffe, il n'en est rien après la transplantation. Mme Bidet très rassurante a pu signifier à l'auditoire exclusivement féminin « vous êtes comme les autres ! ». Elle a également rapporté que 7,6% des femmes greffées rénales vivaient une grossesse non désirée

#### Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares

Site internet :  
hôpital-necker.aphp.fr  
Nous contacter :  
cmr.gyn@nck.aphp.fr  
1 site pédiatrique :  
- Hôpital Necker  
Enfants Malades.  
149, rue de  
Sèvres.75743 Paris  
Cedex 15.  
1 site adulte :  
- Groupe Hospitalier  
Pitié Salpêtrière.  
47-83, boulevard de  
l'hôpital.75651  
Paris Cedex 13.



invitant les auditrices à engager un suivi gynécologique et des discussions avec leur médecin-gynécologue. Du point de vue contraceptif, la contraception par micro ou macro progestatifs est bien adaptée. Les pilules du lendemain peuvent être utilisées. Par ailleurs, si des études australienne (1995) et néozélandaise (2009) ne rapportent pas davantage de cancer du sein chez les femmes greffées, les risques du cancer du col de l'utérus sont en revanche 6 fois plus élevés chez les greffées que chez les femmes de la population générale ; le traitement immunosuppresseur étant probablement en cause dans l'élévation de cette fréquence. La prévention par la vaccination anti HPV et un suivi gynécologique régulier sont donc recommandés. M<sup>me</sup> le docteur Anne Bachelot (Hôpital Pitié Salpêtrière), avec une grande clarté, a parlé de l'impact gonadique des traitements immunosuppresseurs en soulignant l'absence de répercussion sur le fonctionnement des ovaires, sur la fertilité et sur la grossesse. Les risques plus importants d'avoir des kystes ovariens bénins avec ces traitements anti-rejets ont été évoqués. M<sup>me</sup> Bachelot a insisté sur le fait que la greffe améliorait la fonction gonadique perturbée par l'insuffisance d'organe avant la greffe.

C'est le Professeur Marc Dommergues (Hôpital Pitié Salpêtrière) qui a exposé les questionnements propres à la grossesse avec deux interrogations qui ont organisé son propos vif et plein d'humour : une grossesse pour les femmes greffées, oui mais : quand ? Comment ?

Dans cette perspective, il est notable que le médecin a une place dans le projet de bébé et que les échanges tout au long du parcours de grossesse sont nécessaires. Souvent, la naissance est programmée pour éviter une fatigue inutile de la mère, en écar-

tant autant que possible le risque de trop grande prématurité du nourrisson. Enfin, le professeur Dommergues renvoie les femmes au site « lecrat.org » pour connaître toutes les interférences éventuelles entre certaines prises de médicaments.

Marianne Baudin (Université PARIS VII) et Karinne Gueniche (Hôpital Necker Enfants Malades), toutes deux psychanalystes, ont abordé l'imaginaire et le vécu des adolescentes et des femmes greffées à l'aune de leur expérience de cliniciennes auprès de patients transplantés cardiaques, pulmonaires et hépatiques. La greffe d'organes sollicite de façon très profonde nos constructions fantasmatiques, nos désirs, nos modes d'être et de nous projeter dans la vie. Avec la greffe, c'est la représentation et la place psychique de l'autre, l'autre humain semblable, qui sont en cause tout autant que la représentation de soi. L'autre, en psychanalyse on le désigne comme l'objet, est présent psychiquement en chacun de nous dès la naissance. Avec la greffe, l'autre est représenté par l'organe greffé, et il prend place dans le sujet. Pour continuer à vivre, la greffe d'organe impose en effet une relation avec un hôte, un autre, à la fois étranger à soi-même mais suffisamment proche. La greffe est une procédure thérapeutique qui met à l'épreuve toutes les problématiques les plus fondamentales de l'Homme : le don, la dette et le sentiment de culpabilité ; le deuil, la dépression et les angoisses de nature différente, comme l'angoisse de perdre tout ou partie de son identité, de rester fidèle –ou non– à sa propre filiation... La transplantation d'organe illustre de manière concrètement médicalisée, via l'irruption du réel biologique dans le monde symbolique et imaginaire du malade, la relation conflictuelle à l'autre, pour que se construise ou se reconstruise une psyché animant un corps « érogène pulsionnel », un corps vivant, porteur de désirs et de fantasmes, de besoins élémentaires et de rêves en quête de réalisation. C'est sur ce fond commun à toute greffe que la greffe chez la jeune fille prend des contours particuliers. Comment,



#### **ATELIER GREFFE, PUBERTÉ, ADOLESCENCE**

- Karinne Gueniche, psychologue, psychanalyste Hôpital Necker
- Dr Dominique Debray, hépatologue pédiatre Hôpital Necker
- Dr Hélène Crosnier, endocrinologue pédiatre Hôpital de Poissy-Saint Germain
- Drs Elisabeth Thibaud et Maud Bidet, gynécologues Hôpital Necker



à l'adolescence, vivre avec l'organe d'un autre ? Comment l'intrus, l'hôte porteur de vie, peut-il être appréhendé, accepté à l'âge de la nécessaire désaliénation ? Comment se sentir le même après l'intromission à l'intérieur de soi d'un corps étranger ? Quelles sont les vicissitudes identitaires (« suis-je toujours le même ? ») et identificatoires (« suis-je toujours une fille avec le foie d'un garçon ? ») que la greffe d'organe réactivent ? Comment cette transformation corporelle extraordinaire et invisible impose-t-elle un travail psychique à la jeune fille en proie à des bouleversements intérieurs ?

L'atelier réunissant des jeunes filles greffées sur le thème de la puberté, aura porté sur le vécu de la greffe d'organe du point de vue des parents, notamment les mères. Tout s'est passé comme si l'orientation prise par les interactions patientes, parents et professionnels témoignaient de ce que les préoccupations autour de la puberté des jeunes filles n'étaient pas centrales ; il se peut que les jeunes filles, prises seules en atelier (sans leurs parents), aient parlé de leurs soucis et de leurs interrogations autour de leur vécu d'adolescente. Débutant sur des questionnements des parents sur la non-compliance au traitement de leurs enfants, les nombreux échanges ont eu, semble-t-il, valeur de groupe de parole pour les parents. Force a été de constater que les parents restent douloureusement et gravement fixés aux premiers mois de la vie de leur enfant alors en danger vital (notamment pour les maladies hépatiques ayant nécessité une greffe de foie dans les premières années de la vie) ou à l'annonce traumatique de la nécessité d'avoir à transplanter leur fille pour qu'elle survive. On a pu avoir du mal à entendre les difficultés (normales ?) de ces filles dans leur vécu adolescent tant les affects et les préoccupations de leur parents sont lourds et émotionnellement chargés. Ces jeunes

filles semblent être les destinataires des angoisses vives de mort de leurs parents, fixées en eux depuis leur petite enfance, oblitérant toute autre forme de communication intra-familiale.

Cet atelier aura été bouleversant tant pour les professionnels que pour les patientes et leurs familles ; l'émotion engagée dans ces échanges aura permis, semble-t-il, à la fois le partage d'une expérience humaine douloureuse et l'expression d'une souffrance de facto élaborée ensemble. Être ensemble dans des éprouvés communs souvent extrêmes mais toujours singuliers autour de cette expérience hors-du-commun pourrait constituer tout autant le ciment que le terreau de ce moment d'échanges féconds et émouvants.

La dynamique de l'atelier a reposé sur des témoignages de différentes femmes, ayant des enfants, actuellement enceintes ou en projet de grossesse et pour certaines de leur conjoint. A la faveur de ces récits, de nombreuses questions ont pu être soulevées par les participants et adressées aux professionnels présents : la faisabilité d'une grossesse suivant le type de greffe et le type de traitement, le risque encouru par la femme, le risque encouru par le fœtus-bébé, par le greffon, etc.

La question de la responsabilité, et la culpabilité qui en découle, étaient au cœur des préoccupations. En effet, le désir de grossesse, le désir de bébé et le désir d'enfant viennent faire résonner fortement le sentiment de dette présent en filigrane dans l'essentiel des interventions de l'après-midi. Ce ressenti s'exprime à divers niveaux. Dans un premier temps, la dette envers le donneur dont la patiente porte l'organe et sa famille a pu être exprimée. Le risque d'altérer la fonctionnalité du greffon, voire de le perdre, pendant la grossesse, n'est pas exempté d'un sentiment de culpabilité prononcé.

#### ATELIER GROSSESSE ET TRANSPLANTATION D'ORGANE

- Marianne Baudin, psychologue et psychanalyste
- Dr Albane Brodin Sartorius, néphrologue, service du Pr Legendre – Hôpital Necker
- Dr Jacqueline Caby, gynécologue – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
- Dr Benjamin Deloison, gynécologue-obstétricien – Hôpital Necker
- Chloé Ouallouche, psychologue clinicienne, Centre de Référence des Maladies Gynécologiques Rares – Hôpital Necker



S'est exprimée également la dette de la patiente envers les médecins et l'équipe soignante qui ont déjà permis sa survie, comme si le désir d'enfant devenait une faveur à leur demander dans ce contexte. Certains hommes, dont la femme a été transplantée, ont vivement fait entendre leur crainte de faire un enfant, potentiellement synonyme de risque vital pour la santé de leur conjointe ainsi que de l'enfant à venir. Le poids de la responsabilité d'une grossesse est lourd.

Certaines femmes ont témoigné de leur crainte d'être une « mère malade ». Ainsi, nous avons pu entendre leurs angoisses de mort pouvant entraver leur projet d'avenir et notamment leur désir d'enfant. Tout se passe comme si les enjeux de devenir mère et père, inhérents à tout être humain, devenaient cruellement manifestes à la conscience de nos patientes et de leur conjoint, ne laissant que peu de place à la rêverie maternelle.

Cet atelier a, semble-t-il, pu avoir valeur de groupe de parole, tant les échanges entre patientes, conjoints et professionnels ont pu être riches et soutenant. Les expériences des unes sont venues faire résonner les questionnements et inquiétudes des autres, sous-tendus par les interventions des différents professionnels présents. • **L'ÉQUIPE DU**

**CENTRE DE RÉFÉRENCE DES PATHOLOGIES GYNÉCOLOGIQUES RARES. M<sup>ME</sup> KARINNE GUENICHE, PSYCHOLOGUE ET DR ELISABETH THIBAUD, GYNECOLOGUE.**

**Un grand merci aux interventions de M<sup>ME</sup> Vignaud, représentante de AIRG-France et de M<sup>ME</sup> Yvanie Caillé, représentante de Renaloo, qui nous ont présenté les nombreuses activités de leurs associations avec leur site riche en informations et en liens. Un grand merci également aux autres associations et laboratoires qui nous ont aidés à organiser cette belle journée.**



## TÉMOIGNAGE

Un grand bravo pour l'organisation de cette journée qui était riche en information et en émotions. Dans un premier temps, cette journée nous a apporté un bon éclairage sur la grossesse "future" d'Estelle, âgée aujourd'hui de 20 ans et greffée d'un rein à l'âge de 8 ans. En effet, nous n'avions encore jamais abordé cette question avec les médecins qui la suivent. Les explications accompagnées de supports vidéos très clairs. Les interventions des différents professeurs, gynécologues, psychologues étaient très intéressantes. En seconde partie l'atelier sur la grossesse avec l'intervention d'une jeune femme enceinte était aussi très rassurante.

Concernant l'atelier sur la puberté auquel nous avons assisté avec Estelle était chargé d'émotions et nous a fait vivre, moi maman un "come back" de 12 ans, et on se rend compte que c'est toujours aussi frais, notre voix vibre quand nous prenons la parole chargée d'une émotion de la part de tous les parents qui est très palpable.

C'était très intéressant de partager notre rituel, nos questions, nos doutes avec d'autres familles qui ont vécu la même chose. Les jeunes filles ont pu s'exprimer sur leur quotidien. Mais un petit bémol le temps était trop court. Il aurait peut-être été judicieux de prévoir plus de temps sur ce sujet car je pense que les jeunes filles et les parents avaient encore beaucoup de choses à partager."

Merci encore à vous • M<sup>ME</sup> M.G.,  
maman d'une jeune fille 20 ans.



## Soliris® (éculizumab) obtient une autorisation de mise sur le marché en Europe pour le traitement des patients atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

C'est le premier et seul traitement approuvé à la fois en Europe et aux États-Unis pour les patients souffrant du SHUa, une maladie extrêmement rare et potentiellement mortelle.

Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALXN) a annoncé aujourd'hui que la Commission Européenne (CE) avait étendu l'indication thérapeutique du Soliris® (éculizumab) au traitement des patients pédiatriques et adultes souffrant du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Soliris est le premier traitement approuvé dans l'Union Européenne pour soigner le SHUa, une maladie génétique chronique extrêmement rare, potentiellement mortelle, qui détruit progressivement les organes vitaux, ce qui peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une cardiopathie, une insuffisance rénale ou la mort.

La morbidité et la mortalité prématurée dans le cas du SHUa sont causées par une activation chronique incontrôlée du système du complément, aboutissant à la formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins dans l'organisme tout entier, appelée microangiopathie thrombotique ou MAT.2,3 malgré des soins de soutien, plus de la moitié de tous les patients atteints de SHUa succombent, nécessitent une dialyse rénale ou présentent des lésions rénales permanentes dans l'année suivant le diagnostic.4

« L'approbation de Soliris pour le SHUa en Europe est un cap majeur franchi pour les patients atteints du SHUa, dont l'activation incontrôlée du complément entraîne la défaillance progressive d'un organe et un large éventail de complications potentiellement mortelles », a déclaré le Dr Christophe Legendre, Professeur de Néphrologie à l'Université René Descartes-Hôpital Necker de Paris.5 « lors des études cliniques, le traitement chronique par Soliris a engendré une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément. Ce médica-

ment modifie l'évolution du SHUa et peut faire une grande différence dans la vie des patients ».

Soliris, le premier inhibiteur de sa catégorie de la voie terminale du complément, cible spécifiquement l'activation incontrôlée du complément. La CE a accordé une autorisation de mise sur le marché de Soliris pour le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints du SHUa. La section Informations cliniques de l'étiquette du produit dans l'UE indique : « Il est recommandé de poursuivre le traitement par Soliris pendant toute la vie du patient, sauf si l'arrêt du Soliris est cliniquement justifié », tel que décrit dans la sous-section Mises en gardes spécifiques et précautions particulières d'emploi. Alexion entamera des discussions sur le remboursement du médicament avec les autorités de santé des principaux pays européens et prévoit de commencer à s'occuper des patients atteints du SHUa dans les premiers pays européens durant le premier semestre 2012 ; les autres pays européens suivront d'ici le milieu de l'année 2013.

« L'approbation de la CE constitue une autre étape décisive pour Soliris ; elle donne l'espoir d'une vie transformée aux familles européennes qui vivent avec cette maladie grave, dévastatrice et potentiellement mortelle », a déclaré le Dr Leonard Bell, Président-directeur général d'Alexion. « Nous allons travailler avec diligence avec les autorités de santé des différents pays pour que Soliris soit disponible dès que possible aux enfants et aux adultes souffrant du SHUa ».

Soliris a déjà été approuvé par la FDA américaine (Food and Drug Administration) le 23 septembre 2011 pour le traitement des patients atteints du SHUa en vue de prévenir la microangiopathie thrombotique induite par le complément. Soliris est également approuvé aux États-Unis, dans l'Union Européenne, au Japon et dans d'autres pays, comme premier traitement destiné aux patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), un trouble sanguin débilant,



extrêmement rare et potentiellement mortel.

### **SOLIRIS DANS LES DONNÉES CLINIQUES SUR LE SHUA**

L'approbation de Soliris comme traitement indiqué pour le SHUA repose sur des données provenant de deux essais cliniques pivots ouverts prospectifs chez des patients adolescents et adultes atteints de SHUA, ainsi que sur une troisième étude rétrospective réalisée chez des patients pédiatriques atteints du SHUA, qui portaient conjointement sur un large éventail de patients atteints du SHUA. Tous les patients traités par Soliris conformément aux recommandations ont présenté une réduction rapide et durable de l'activité terminale du complément, et ceux qui ont bénéficié d'une administration régulière de Soliris ont présenté une réduction rapide et durable de la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément.

Dans l'étude C08-003 A/B, qui comprenait 20 patients ayant préalablement bénéficié d'un traitement de longue durée du SHUA avant de débiter le Soliris, 16 des 20 patients traités par Soliris (80%) n'ont pas présenté de survenue d'une microangiopathie thrombotique, définie par au moins 12 semaines consécutives de stabilité de la numération plaquettaire, sans échange/infusion de plasma (PE/PI) et sans nouveaux cas de dialyse. Une normalisation hématologique a été observée chez 18 des 20 patients traités par Soliris (90%). Les fonctions rénales, telles que mesurées par le récepteur du facteur de croissance endothélial (eGFR), ont progressé durant le traitement par Soliris, et aucun patient n'a nécessité de nouveau cas de dialyse.

Dans l'étude C08-002 A/B, qui comprenait 17 patients présentant des complications cliniques progressives de la MAT malgré un PE/PI intensif, Soliris a inhibé la MAT induite par le complément, comme le montre une amélioration sensible de la numération plaquettaire du point de départ jusqu'à la semaine 26 de  $73 \times 10^9/L$  ( $p=0.0001$ ). Une normalisation hématologique a été observée chez 13 des 17 patients traités par Soliris (76%). Chez 15 des 17 patients traités par Soliris (88%), on n'a pas observé de survenue d'une microangiopathie thrombotique (numération plaquettaire stable, pas de PE/PI et pas de nouveau cas de dialyse). Les fonctions rénales, telles que mesurées par le récepteur du facteur de croissance endothélial (eGFR), ont progressé sensiblement durant le traitement par Soliris, et quatre

patients sur cinq qui avaient besoin de dialyse lors de l'admission à l'étude ont pu interrompre la dialyse pendant la durée du traitement. Les patients ont également signalé une amélioration de leur qualité de vie liée à leur santé.

L'étude C009-001r comportait 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à plus de 12 ans) qui ont reçu Soliris en dehors des essais cliniques prospectifs et avec ou sans échange/infusion de plasma préalable. La numération plaquettaire a été normalisée chez 14 des 15 patients pédiatriques traités par Soliris (93%). On a également observé chez tous les patients traités par Soliris une réduction du taux des interventions en cas de survenue de microangiopathie thrombotique. Les données d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en cohérence avec les résultats des patients recrutés dans le cadre des études prospectives sur le SHUA. Aucun patient pédiatrique n'a nécessité de nouvelle dialyse durant le traitement par Soliris.

Soliris a été bien toléré dans ces études cliniques. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient l'hypertension, l'infection des voies respiratoires supérieures et la diarrhée.

### **À PROPOS DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE (SHUA)**

Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUA) est une maladie chronique extrêmement rare et potentiellement mortelle, dans laquelle une déficience génétique dans l'un au moins des gènes régulateurs complémentaires entraîne une activation incontrôlée du complément tout au long de la vie qui aboutit à une microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément ainsi que la formation de caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins dans tout l'organisme.<sup>1,2</sup> L'activation incontrôlée permanente du complément chez un patient atteint du SHUA entraîne un risque de microangiopathie thrombotique tout au long de la vie, qui aboutit à des lésions rénales, cérébrales, cardiaques - et dans d'autres organes vitaux?<sup>3</sup> soudaines, catastrophiques et potentiellement mortelles, ainsi qu'au décès précoce.<sup>2,3</sup> Plus de la moitié de tous les patients atteints de SHUA décèdent, nécessitent une dialyse rénale ou présentent des lésions rénales permanentes dans l'année qui suit le diagnostic.<sup>4</sup> Les patients atteints du SHUA bénéficiant d'une greffe de rein contractent généralement une microangiopathie thrombotique systémique ultérieure qui aboutit à un taux d'échec de la greffe de 90%.

Le SHUa touche à la fois les enfants et les adultes. 60 % des patients d'un groupe important de patients atteints du SHUa maladie ont été diagnostiqués pour la première fois avant l'âge de 18 ans.6 La microangiopathie thrombotique induite par le complément entraîne également une réduction de la numération plaquettaire (thrombocytopenie) et la destruction des globules rouges sanguins (hémolyse). Alors que les mutations ont été identifiées dans au moins dix gènes régulateurs à complément distincts, les mutations ne sont pas identifiées chez 30 à 50 % des patients diagnostiqués comme étant atteints du SHUa.7

### À PROPOS DE SOLIRIS

Soliris est un inhibiteur de la voie terminale du complément développé par Alexion, du laboratoire à la mise sur le marché, en passant par l'approbation réglementaire. Soliris a été approuvé aux Etats-Unis, dans l'Union européenne, au Japon et dans d'autres pays, comme premier et seul traitement destiné aux patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), un trouble sanguin débilitant, extrêmement rare et potentiellement mortel, caractérisé par une hémolyse induite par des compléments (destruction de globules rouges). Soliris a été approuvé aux Etats-Unis, comme premier et seul traitement destiné aux patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), un trouble génétique, extrêmement rare et potentiellement mortel, caractérisé par une microangiopathie thrombotique induite par des compléments (caillots dans les petits vaisseaux sanguins). L'efficacité de Soliris dans le traitement du SHUa repose sur les effets sur la microangiopathie thrombotique et sur les fonctions rénales. Des essais cliniques prospectifs chez des patients supplémentaires sont en cours pour confirmer les avantages de Soliris chez les patients atteints du SHUa. Soliris n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints du syndrome hémolytique et urémique causé par les *Escherichia coli* producteurs de shiga-toxines (STEC-HUS). L'approche révolutionnaire d'Alexion vis-à-vis de l'inhibition du complément a été récompensée par certains des plus prestigieux prix de l'industrie : le Prix Galien USA 2008 du Meilleur produit technologique, avec de larges implications pour le futur de la recherche biomédicale, et le Prix Galien France 2009 dans la catégorie Médicaments traitant les maladies rares. Pour de plus amples informations sur Solaris, y compris les renseignements posologiques complets, consultez le site [www.soliris.net](http://www.soliris.net).

### INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT LA SÉCURITÉ

Soliris est habituellement bien toléré chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Chez les patients atteints d'HPN et traités par Soliris, les effets secondaires les plus fréquents observés dans des études cliniques étaient les céphalées, la rhinopharyngite (nez qui coule), les douleurs dorsales et la nausée. Le traitement par Soliris des patients atteints d'HPN ne devrait pas altérer la gestion des anticoagulants, car l'effet de la suspension du traitement anticoagulant lors du traitement par Soliris n'a pas été établi. Chez les patients atteints de SHUa et traités par Soliris, les effets secondaires les plus fréquents observés dans des études cliniques étaient l'hypertension, l'infection des voies respiratoires supérieures, la diarrhée, les céphalées, l'anémie, les vomissements, la nausée, l'infection des voies urinaires et la leucopénie.

En Europe, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour Soliris comprend une mise en garde particulière et des précautions d'emploi : *« En raison de son mode d'action, l'usage de Soliris augmente la vulnérabilité du patient aux infections à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Ces patients peuvent être exposés à un risque de méningococcie attribuable à des sérogroupes rares (particulièrement Y, W135 et X), bien qu'une méningococcie attribuable à n'importe quel séro groupe puisse se produire. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant de recevoir Soliris. Les patients âgés de moins de 2 ans et ceux qui sont traités par Soliris moins de 2 semaines après avoir reçu un vaccin antiméningococcique doivent prendre des antibiotiques prophylactiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Les patients doivent être revaccinés conformément aux directives médicales en vigueur pour l'utilisation des vaccins. Les vaccins tétravalents contre les sérotypes A, C, Y et W135 sont fortement recommandés, de préférence conjugués. La vaccination peut ne pas être suffisante pour prévenir les infections à méningocoque. Il convient d'accorder une attention particulière aux instructions officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens. Des cas d'infections à méningocoque graves ou fatals ont été signalés chez des patients traités par Soliris. Tous les patients doivent être suivis pour détecter les signes précoces de méningococcie, évalués immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités aux*

#### Références et notes de bas de page

- Noris M, Remuzzi G: Le syndrome hémolytique et urémique atypique. *N Engl J Med* 2009 361:1676-87
  - Benz K, Amann K. Nouveaux aperçus dans la microangiopathie thrombotique. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 May;19(3):242-7
  - Tsai HM. La biologie moléculaire de la microangiopathie thrombotique. *Kidney Int* 2006 Jul;70(1):16-23.
  - Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; pour l'International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. La génétique du syndrome hémolytique et urémique : l'impact des mutations MCP, CFH, et IF sur la présentation clinique, la réponse au traitement et les résultats. *Blood*. 2006;108:1267-1279.
  - Le Dr Christophe Legendre bénéficie d'une subvention de recherche de la part d'Alexion Pharmaceuticals, Inc. et officie comme consultant pour la société.
  - Bresin E, Daina E, Noris M, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Résultat de la greffe rénale chez les patients atteints du syndrome hémolytique et urémique non causé par les shiga-toxines : signification pronostique du contexte génétique. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:88-99.
  - Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Rôle relatif des anomalies du complément génétique dans les syndromes hémolytiques et urémiques sporadiques et familiaux, et leur impact sur le phénotype clinique. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859.
- Le texte du communiqué issu d'une traduction ne doit d'aucune manière être considéré comme officiel. La seule version du communiqué qui fasse foi est celle du communiqué dans sa langue d'origine. La traduction devra toujours être confrontée au texte source, qui fera jurisprudence.

Alexion Pharmaceuticals, Inc.  
 Irving Adler, Directeur principal des communications d'entreprise  
 203-271-8210 ou Makovsky & Company  
 Kristie Kuhl (médias)  
 212-508-9642 ou Rx Communications  
 Rhonda Chiger (investisseurs)  
 917-322-2569  
 Copyright Business Wire 2011

*antibiotiques si nécessaire. Les patients doivent être informés de ces signes et symptômes ; le cas échéant, ils doivent immédiatement consulter un médecin ».* L'étiquette du produit aux États-Unis inclut également une mise en garde encadrée : « *Des infections à méningocoque potentiellement mortelles et mortelles ont été signalées chez des patients traités par Soliris. Si elle n'est pas décelée et traitée à temps, une infection à méningocoque peut rapidement menacer la vie des patients ou devenir mortelle. Suivre les recommandations les plus récentes du Comité consultatif du CDC sur les pratiques d'immunisation (ACIP), en matière de vaccination des patients présentant des insuffisances de complément contre les infections à méningocoque. Immuniser les patients à l'aide d'un vaccin à méningocoque au moins deux semaines avant l'administration de la première dose de Soliris, à moins que le risque de retarder le traitement à base de Soliris ne l'emporte sur celui de développer une infection à méningocoque (voir infection à méningocoque grave (5.1) pour des recommandations supplémentaires sur la gestion de l'infection à méningocoque.) Surveiller, chez les patients, les signes précoces d'infection à méningocoque et agir sans délai en cas de soupçon d'infection. Soliris n'est disponible que dans le cadre d'un programme restreint d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (Risk Evaluation and Mitigation Strategy - REMS). Dans le cadre de cette stratégie, les médecins doivent s'inscrire au programme (5.2). Pour des informations relatives à toute participation au programme REMS de Soliris et autres informations supplémentaires, veuillez téléphoner au : 1-888-soliris (1-888-765-4747) ».*

Avant de débiter un traitement par Soliris, tous les patients et leurs médecins prescripteurs aux États-Unis seront inscrits dans le Registre de sécurité Soliris, dans le cadre d'un programme spécial de gestion des risques qui comprend une formation initiale et continue, ainsi qu'une surveillance à long terme pour détecter les nouvelles découvertes en matière de sécurité.

Veillez consulter la posologie complète de Soliris, y compris la MISE EN GARDE encadrée concernant le haut risque d'infection à méningocoque.

#### À PROPOS D'ALEXION

Alexion Pharmaceuticals, Inc. est une société biopharmaceutique qui se consacre à répondre aux besoins des patients souffrant de troubles graves et extrêmement rares, grâce à l'innovation, le développement et la commercialisation de produits

thérapeutiques qui changent la vie. Alexion est le chef de file mondial de l'inhibition du complément ; la Société a développé et commercialise Soliris® (éculizumab) comme traitement des patients atteints d'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN) et du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), deux troubles débilissants, extrêmement rares et potentiellement mortels causés par l'activation chronique incontrôlée du complément. Soliris est actuellement approuvé dans plus de 35 pays pour le traitement de l'HPN, et aux États-Unis pour le traitement du SHUa. Alexion évalue d'autres indications potentielles du Soliris et poursuit le développement d'autres candidats-médicaments biotechnologiques novateurs en phase de développement précoce. Le présent communiqué de presse, ainsi que des informations relatives à Alexion Pharmaceuticals, Inc., peuvent être consultés sur le site [www.alexionpharma.com](http://www.alexionpharma.com).

#### ÉNONCÉS PROSPECTIFS

Le présent communiqué de presse contient des déclarations prospectives, dont des déclarations relatives au développement clinique prévu, d'importantes étapes en matière réglementaire et commerciale, et des bienfaits potentiels en matière de médecine et de santé de Soliris® (éculizumab) pour le traitement potentiel de patients atteints du SHUa. Les déclarations prospectives sont sujettes à des facteurs susceptibles d'entraîner des écarts entre les résultats et les projets d'Alexion et ceux attendus, y compris, à titre d'exemple, les décisions des autorités réglementaires en matière d'autorisation de mise sur le marché ou de restrictions importantes portant sur la commercialisation de Soliris pour ses indications actuelles ou de nouvelles indications potentielles, ainsi que divers autres risques mentionnés le cas échéant dans les documents déposés par Alexion auprès de la Securities and Exchange Commission (la commission américaine de surveillance des opérations boursières), y compris, mais non exclusivement, les risques examinés dans le rapport trimestriel d'Alexion sur formulaire 10-Q pour la période se terminant le 30 septembre 2011, ainsi que dans d'autres documents déposés par Alexion auprès de la Securities and Exchange Commission. Alexion n'envisage nullement d'actualiser ces déclarations prospectives dans le but de refléter des événements ou des éléments survenus après la date du présent communiqué de presse, sauf dans la mesure où l'exigent les lois en vigueur. [ALXN-G]



AIRG-France était présente aux journées annuelles de formation de l' **Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique APNP** les 15 et 16 octobre 2011 à Besançon

**L**a réunion annuelle de l'APNP se tenait à Besançon et a rassemblé environ une centaine de participants : médecins néphrologues, infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puériculture, psychologues et pédopsychiatres, ainsi que des diététiciennes, toutes catégories de personnels travaillant en service de néphrologie ou en service de réanimation.

L' AIRG-France, soucieuse d'être présente auprès des professionnels, était représentée par Mme Christine Bregy assistée de sa fille Bérangère. Mme Brégy a rejoint en 2011 l'équipe d'animation AIRG-France en région et s'est porté volontaire pour la région Franche Comté. Immédiat baptême du feu pour Christine Brégy qui plus est sans appui, puisqu'aux mêmes dates se tenait à Montpellier notre journée annuelle où nous étions mobilisés. Baptême réussi pour notre présence à cette journée APNP avec un stand bien signalé (voir photo). Une fois de plus l'occasion de constater la forte demande des participants pour nos livrets, mais aussi pour de l'information, des contacts et des dépliants avec l'intention de diffuser l'information auprès des patients.



De nombreuses demandes de contacts ont été enregistrées ; elles ont donné lieu à l'envoi des documents par courrier.

Le contenu de ces journées de formation était organisé autour de 4 grands thèmes :

- Education thérapeutique
- Diagnostic anténatal
- Le SHU en 2011
- La dialyse péritonéale

**Vue du stand AIRG-France aux Journées Annuelles de l'APNP 15 et 16 Octobre 2011 : Bérangère et Christine Brégy.**

# lecture

**5<sup>ÈME</sup> ROMAN POLICIER, DERNIER HOMICIDE CONNU, SERA DONC EN LIBRAIRIE EN JANVIER 2011.**


Docteur Olivier KOURILSKY  
Prof. Hon. Coll. Méd. Hx Paris  
34 rue Serpente  
75006 Paris

**Dernier homicide connu**

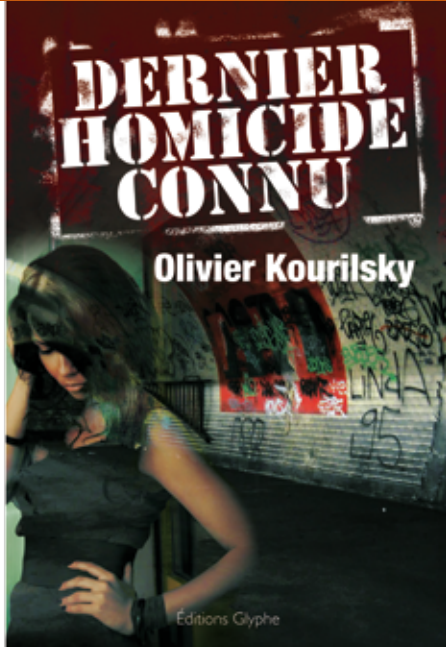
Un producteur de films X et un proxénète sont sauvagement assassinés sous un coup.

Les prélèvements d'ADN accablent un prêtre de Saint-Séverin. Mais pourquoi l'homme d'Eglise mènerait-il une telle croisade contre le vice ? Et qui est la mystérieuse inconnue qui envoie des messages aux victimes le jour de leur mort ?

Claude, la jeune chef de groupe de La Crime, doit résoudre l'énigme si elle veut gagner le respect de toute l'équipe.



Dans ce nouvel épisode de sa saga policière, le Docteur K. Pris l'année 2010, nous entraîne dans le dédale des stations fantômes du métro parisien.



Olivier Kourilsky

Dernier homicide connu

Éditions Glyphe

Éditions Glyphe

# L' AIRG-France au **Congrès** **ESPN** à Dubrovnik



**E**SPN, la société européenne des néphrologues pédiatres organisait son 44<sup>ème</sup> Congrès Scientifique en Croatie, dans la ville de Dubrovnik, du 14 au 17 septembre 2011.

L' AIRG-France souhaitait être présente à cette manifestation afin de profiter de la présence de nombreux néphropédiatres d'Europe pour leur présenter l'initiative d'une fédération européenne de patients concernés par les maladies rénales génétiques et de solliciter leur appui dans l'identification de groupes de patients susceptibles de s'associer à notre démarche. Grâce au soutien du Pr. Cochat, actuel secrétaire d'ESPN, l' AIRG-France

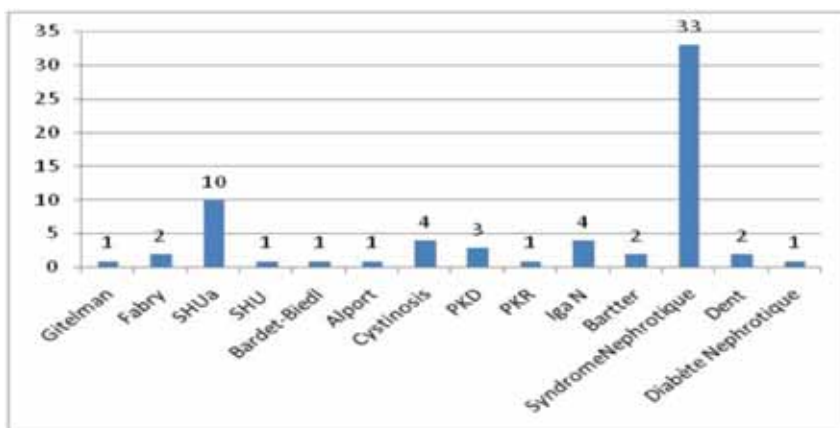
représentée par Daniel Renault, a pu bénéficier d'un stand gratuit dans le hall de la conférence.

Le congrès scientifique comportait des interventions en séance plénière et 3 sessions de posters d'une journée chacune. La première session portait principalement sur la transplantation, la deuxième sur les maladies rénales et la troisième sur les aspects cardiovasculaires des maladies rénales. Quelques 145 posters étaient présentés lors de la deuxième session sur les maladies rénales, et parmi ceux-ci 66 pathologies étaient spécifiées. Les posters sont des rendus des recherches en cours effectuées le plus souvent par de jeunes chercheurs. Leur examen reflète ainsi les pistes récentes d'investigation ainsi que les tendances actuelles dans la prise en compte des pathologies. Sur le diagramme ci-dessous nous avons fait figurer le nombre de posters relevés par pathologie.

La pathologie la plus fréquente est le syndrome néphrotique qui apparaît pour moitié des pathologies spécifiées. Il faut rappeler que la majorité des variantes de cette pathologie ne sont pas héréditaires cependant certaines le sont. Il faut aussi rappeler que si la PKD n'apparaît que marginalement, c'est parce qu'il s'agit ici de pédiatrie. La deuxième pathologie mentionnée est le SHUa avec 10 posters, la cystinose et l'Iga N venant en troisième position avec 4 posters. Les autres pathologies n'excèdent pas 2 citations. À noter que sur les 10 posters portant sur le SHUa, 6 sont liés à des résultats d'essais cliniques basés sur l'usage de la molécule eculizumab.

Notre participation à ce congrès nous a confortés dans l'idée qu'il est intéressant de travailler en étroite collaboration avec les organisations médicales professionnelles européennes pour mener à bien notre initiative de fédération européenne AIRG.

La suite avec ESPN va consister en une prise de contact avec chaque représentant national de cette société par le biais de son secrétaire le Pr Cochat. L' AIRG-France devrait être invitée à la prochaine réunion du bureau d'ESPN début 2012 pour y exposer son projet.



# AIRG-France en région

L' AIRG-France poursuit ses efforts pour développer son tissu régional. L' action commencée en 2011 va s' amplifier en 2012 ; elle visera principalement :

- Le renforcement de notre présence dans les capitales régionales pour notamment affirmer notre présence auprès des néphrologues des CHU.
- Le développement de notre organisation dans les 8 grandes régions. L' accent en 2012 sera mis sur la région Grand Est ; notre réunion annuelle s' y tiendra le 20 octobre à Nancy à l' initiative du professeur Luc Frimat (CHU - Hôpitaux de Brabois – Adultes – Nancy).
- La multiplication de nos activités sur nos territoires locaux : départements et villes moyennes. Cette échelle est idéale pour favoriser la mobilisation dans des manifestations à caractère local: concerts, vide-greniers ou toute autre initiative, au profit de la recherche sur les maladies rénales génétiques.

## LES GRANDES RÉGIONS AIRG-FRANCE

- **Grand Sud Ouest** : Aquitaine, Languedoc-Roussillon, Limousin, Midi-Pyrénées (calquée sur SO-RARE Centre de Références du Sud Ouest)
- **Grand Ouest** : Bretagne et Pays de Loire
- **Normandie** : Basse et Haute Normandie
- **Nord** : Picardie et Nord-Pas-de-Calais
- **Grand Est** : Alsace, Bourgogne, Champagne-Ar-

denne, Franche-Comté et Lorraine

- **Auvergne Rhône** : Auvergne et Rhône-Alpes
- **Grand Sud-Est** : Corse, Provence-Alpes-Côte d' azur
- **Centre** : Centre, Ile de France, Poitou-Charentes.



## Appel à volontaires sur tous nos territoires

Afin de développer notre action au plan local, nous recherchons des volontaires prêts à se joindre à nous pour que dans chaque département, dans chaque ville nous assurions nos missions d' information, de solidarité entre les patients, leurs familles et le monde médical mais aussi pour animer nos campagnes de levée

de fonds pour la recherche.

Contact AIRG-France

D. Renault : daniel.renault34@orange.fr

04 67 27 55 24.

Et : airgfrance.info@gmail.com

Monique Chevallier

trimouille.monique@gmail.com



# Les adhérents de l' AIRG-France se mobilisent

**D**imanche 13 novembre, en l'église d'Étain (Meuse), c'est un public nombreux et enthousiaste qui a pu apprécier la voix de Malou Diomède, accompagnée de Marie-Aurore Picard, pianiste à l'Opéra-Théâtre de Metz.

Neuf enfants, Claire, Marie, Pierre-Emmanuel, Léa, Emma, Estelle, Marianne, Louise et Côme, artistes en herbe, ont mêlé leurs voix à celle de Malou dans de nombreuses chansons.

Ce petit ensemble a enchanté et ému le public avec plus d'une vingtaine de chants évoquant le thème de l'enfance : Les crayons de couleur, Change le monde, Si j'avais un marteau, Le rire des enfants, Papa n'a pas voulu, Mille colombes...

Ce concert a été proposé en hommage à la Convention des Droits de l'Enfant et l'intervention de Madame Tedesco, membre de l'association, a contribué à informer le public sur les objectifs et les actions de l' AIRG-France.

Merci à Malou, Marie-Aurore, aux enfants et au public qui ont apporté leur soutien à l' AIRG-France. »



## NOCES D'OR

Claude Chevalier a fêté ses cinquante ans de mariage entouré de ses enfants, petits enfants et de nombreux amis. À cette occasion, il a pensé à l' AIRG en demandant à l'assistance de faire un don à l'Association au lieu de lui offrir des cadeaux. Bravo et un grand merci en souhaitant à Claude et son épouse de longues années de bonheur.



## LA TRANSPLANTATION RÉNALE

*Sous la direction de Christophe Legendre*

La transplantation rénale est la greffe la plus courante et la plus fiable. Elle est l'une des illustrations les plus emblématiques des progrès médicaux réalisés au cours des cinquante dernières années. Cependant d'importantes difficultés persistent, justifiant une recherche clinique fondée sur la recherche fondamentale.

Ce livre est le premier ouvrage collaboratif et multidisciplinaire en langue française consacré exclusivement à la transplantation rénale et à ses différents aspects. Il expose l'état actuel des connaissances aussi bien dans l'organisation clinique des greffes rénales, les techniques et le suivi des malades, que sur les avancées de la recherche fondamentale, à travers treize grandes parties : l'histoire, l'immunologie, la préparation à la transplantation, les donneurs, la chirurgie, les méthodes d'exploration du greffon, l'immunosuppression, la dysfonction du greffon, les complications, les facteurs psychologiques et éthiques, la grossesse post-transplantation, la transplantation pédiatrique et les résultats. Fruit d'une longue expérience et richement documenté, cet ouvrage complet, actuel et unique est indispensable à la pratique quotidienne de la néphrologie

et plus particulièrement de la transplantation rénale.

Cet ouvrage s'adresse aux néphrologues et aux médecins et chirurgiens spécialisés dans la transplantation rénale ainsi qu'aux étudiants en néphrologie et DIU de transplantation. Ils y trouveront les références incontournables, les schémas indispensables, ainsi qu'une mise à jour sur les différents aspects de la transplantation et une synthèse sur les grands sujets.

Christophe Legendre, chef du service de transplantation rénale à l'hôpital Necker, spécialiste de la transplantation rénale, a coordonné cet ouvrage. Il s'est entouré de plus de cent auteurs, éminents spécialistes des équipes de transplantation française, belge et suisse (néphrologues, chirurgiens, anesthésistes, immunologistes, radiologues, infectiologues, psychologues, etc.).

Nous espérons que cet ouvrage intéressera vos lecteurs et vous remercions de l'accueil que vous lui réserverez.

### POUR INFORMATION

ISBN : 978-2-257-20418-9 - Format : 15,5 x 24 - 984 p. - 135 € Éditeur : Médecine Sciences Publications - Lavoisier  
Vous pouvez vous procurer cet ouvrage dans toutes les librairies spécialisées et sur le site Lavoisier : [www.lavoisier.fr](http://www.lavoisier.fr)

# Journée de solidarité à Sainville Eure-et-Loir (3 déc. 2011)

Catherine Mazé Chargée de Mission de l' AIRG-France était présente à cette journée de solidarité qui s'est bien déroulée bien que la pluie se soit invitée. La fréquentation s'en est ressentie et il n'y a pas eu autant de monde qu'il y a 2 ans. Certaines animations extérieures ont dû être annulées.

Toutefois le repas du soir comptait 150 participants confirmés plus ceux de dernière minute venus sans réservation.

L'accueil a été très sympathique, aussi bien de la part de notre adhérente, Mme Prospa, Présidente de l' Association Evasion qui coorganisait cette journée que de la part de Mme Martine Baldy, Maire de Sainville.

Le journal «Les Echos d'Eure et Loir» était présent et un article paraîtra dans la semaine.

Voici quelques photos des animations et du stand AIRG-France avec Mmes Baldy et Prospa

## LA MOBILISATION CONTINUE...

Ici certains organisent un vide grenier à Montpellier, d'autres montent une brocante éphémère en Bretagne.

Il en est qui lors d'un deuil familial pensent à l' Association et nous les remercions particulièrement de penser à l' AIRG-France dans ces tristes circonstances. Beaucoup, maintenant recommandent l' AIRG-France à leur réseau d'amis.

## ET VOUS QU'ALLEZ-VOUS FAIRE ?







⇒ **38<sup>èmes</sup> Séminaires d'Uro-Néphrologie les 25, 26 & 27 janvier 2012** au Palais Brongniart, Centre de Conférences du Palais de la Bourse.



⇒ **49<sup>ème</sup> Congrès de ERA EDTA European Renal Association et European Dialysis and Transplantation Association.** 24-27 Mai 2012 Palais des Congrès 2 Place de la Porte Maillot 75017 Paris France.



⇒ **8-10 mars 2012 – 6<sup>ème</sup> JOURNÉE MONDIALE DU REIN** avec pour thème « Protéger ses reins, c'est sauver son cœur »



⇒ **PERPIGNAN : 34<sup>e</sup> Sessions Nationales d'Etude et de Perfectionnement des Infirmiers(ères) de Dialyse, Transplantation et Néphrologie.** PERPIGNAN 30-31 Mai & 1<sup>er</sup> juin 2012



⇒ **Assemblée Générale AIRG Samedi 24 Mars 2012 Paris**



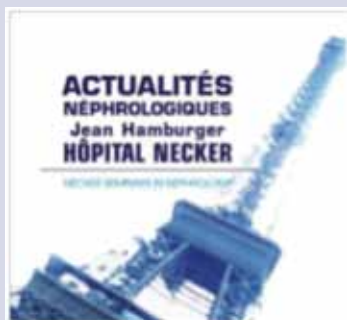
⇒ **2 au 5 octobre 2012 Congrès de la société francophone de néphrologie** Palais des expositions – Genève



⇒ **TRANSFORME 26<sup>ème</sup> édition de la Course du Cœur «Paris / Bourg Saint Maurice - Les Arcs» !** Du 28 mars au 1<sup>er</sup> avril 2012 :



⇒ **NANCY 20 Octobre 2012 Journée Annuelle AIRG-France** Salle du Musée Place Stanislas Faculté de Médecine, Nancy Université



⇒ **23-24-25 avril 2012 Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker.** Maison de la Chimie 28 bis, rue St-Dominique – 75007 Paris



⇒ **Assemblée Générale EURORDIS le 23 Mai 2012** à l'occasion de la conférence sur les Maladies Rares à Bruxelles, Belgique

# AGENDA

## INFORMATION

En Février 2012, l'AIRG-Tunisie verra le jour grâce au professeur Jamil Hachicha à l'occasion de la réunion scientifique de la Société Tunisienne de Néphrologie à laquelle assistera le président de l'AIRG-France, Daniel Renault.



# Disparitions



## Jean-Claude

**N**ous avons appris avec une grande tristesse la disparition accidentelle de Jean-Claude Barré ancien président de l'AIRG- France.

Cet homme d'une force de caractère peu commune avait pu résister aux attaques de sa maladie, à la dialyse, la greffe, et à diverses opérations invalidantes. Il connaissait sa maladie mieux que quiconque avec une sorte d'acharnement scientifique. Il l'avait presque dominée quand il a été frappé par un accident de la circulation.

Jean-Claude Barré était un passionné en tout.

Après avoir enseigné aux Etats-Unis, il en a rapporté une certaine façon de penser américaine novatrice. Il a exercé la mission de président de l'AIRG dans les débuts de l'association et une deuxième fois en 2004.

Toujours fougueux et inventif, il avait la passion de l'écriture et a beaucoup apporté à l'association en crédibilité scientifique.

En quittant l'AIRG il nous avait dit être alors devenu un militant pour la cause européenne enthousiasmante à ses yeux.

Nous n'oublions pas cet homme hors du commun.



## Georges

**G**eorges Cuppey nous a quittés un matin d'octobre. Georges nous a quittés sans se retourner, avec élégance et retenue, comme à son habitude. Il était le grand-père de Geoffrey atteint de systinose. Il était aussi l'homme indispensable de la permanence, prévenant, à l'écoute de tous, il se plaisait à rendre service et avait conquis par sa gentillesse tous les bénévoles des associations de la Mairie du 6<sup>ème</sup> arrondissement.

Cet homme qui se passionnait pour les animaux prati-

quait un humour gouailleur et incisif sans avoir l'air d'y toucher.

Il étonnait par sa vaste culture historique et musicale, ce qui ne l'empêchait pas d'avoir de l'or dans les mains, fabriquant à ses moments perdus de magnifiques modèles réduits.

Tous les jeudis, le revoir était un plaisir désormais perdu, tant il nous manque. Mais chaque jeudi, tout ce que nous faisons nous le rappelle.

# Entretiens **entre greffés**



## Le billet de **Monique**

**Entretien avec une jeune maman, mère d'un enfant atteint de maladie rénale**, qui est venue s'informer durant la journée annuelle à Montpellier. Cette maman a posé ses questions avec son langage qui est le notre à tous. Durant cette journée les Docteurs sont intervenus sur plusieurs maladies des enfants. Cette dame, le soir venu avait un visage heureux. Elle avait les réponses à toutes ces questions, elle pouvait enfin avancer sans appréhension.

**Entretien avec une patiente greffée depuis 4 ans.** Toujours aussi heureuse d'être greffée; son sourire parle pour elle. Malgré quelques ennuis (œdème - diabète) avec de la patiente, elle ne comprend pas son état. Je lui réponds, mais Necker est là.... Réponse de la patiente un énorme sourire. Croire et avoir confiance, c'est la solution.

**Entretien avec un patient greffé depuis 3 ans.** Heureux me dit-il, tout c'est très très bien passé pour moi à la greffe. Heureux, au point de ne pas en revenir d'être toujours aussi bien. Je n'ai pas le temps de répondre, qu'il intervient à nouveau pour me dire : je suis moi-même un scientifique, je n'ai jamais cherché à savoir pour la greffe. J'ai préféré occulter, et vivre cette jolie et belle épreuve.

**Entretien avec ma voisine en dialyse.** Cette patiente greffée depuis 3 mois. Elle est au comble du bonheur. Je peux manger de tout. Elle se régale rien que d'en parler (elle pense aux pistaches). Tout c'est très bien passé et je ne réalise pas encore ce qui m'est arrivé. Son visage est beau, plus de rougeurs, elle est superbe. Je dois dire que la métamorphose va jusqu'à la beauté. Nous restons en ligne.

**Entretien avec une patiente greffée depuis 3 semaines.** Une double greffe, cette patiente est exemplaire, tout c'est très très bien passé. Très curieuse sur sa greffe, pose beaucoup de questions. Etant greffée moi-même, je lui propose d'appeler AIRG-France qui l'aidera.

**Entretien avec une jeune femme de 39 ans, qui vient d'être greffée.** Rencontre de son mari en dialyse. Très heureuse, mais une pointe de retenue à l'égard de son mari, qui n'est toujours pas greffé. Mais le désir d'enfant, depuis 10 ans, est tel ..... Ils sont prêts à franchir le pas.

La vie repart avec un enfant en route et une greffe parfaitement réussie. Quelle joie d'être libre, plus de dialyse, me dit-elle.

Nous restons en ligne entre greffés. A très bientôt.  
Monique : [trimouille.monique@gmail.com](mailto:trimouille.monique@gmail.com)

## Appel aux familles concernées par la PKR

Raphaël VITE, référent pour cette maladie à l' AIRG-France appelle les adhérents concernés par la PKR à entrer en contact avec lui.

Raphaël Vite  
Funke France  
1 rue de Mailly  
69300 Caluire et Cuire

Tel. 04 78 30 11 88  
Fax. 04 78 30 43 77  
[www.funkegruppe.de](http://www.funkegruppe.de)  
[r.vite@funkegruppe.de](mailto:r.vite@funkegruppe.de)

## 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

**54/1** Sexe féminin Département 22 : Syndrome de Gitelman

**52/2** Sexe féminin Département 32 : Polykystose autosomique dominante

## INFORMATIONS

### ➔ EGIRE

Le Compte rendu de la journée EGIRE qui s'est déroulée le 21 octobre 2011 sera publié dans notre prochaine édition

### ➔ GROUPE DE PAROLES

En 2012 Gilbert LAZAR animera un groupe de Paroles une fois par mois à la Maison des Associations du 7<sup>ème</sup> arrondissement 4 rue Amélie Paris. Merci de vous inscrire en indiquant vos jours et heures de disponibilité à [airgfrance.info@gmail.com](mailto:airgfrance.info@gmail.com) pour que nous puissions former des sessions et décider du jour.

contacts



# Roche, partenaire de votre quotidien

26 Mémos disponibles

Guides et  
Mémos Roche

Les collections Roche de guides et de 26 Mémos, avec chaque année l'édition de 2 nouveaux Mémos font, en quelques pages, un tour d'horizon des questions auxquelles les transplantés sont très souvent confrontés.



## Roche, un engagement permanent

Le soutien de Roche aux différentes associations de patients s'inscrit dans le temps.

En mettant des films, BDs, guides et Mémos à leur disposition, Roche s'engage auprès des bénévoles, dans leurs différentes actions de sensibilisation du grand public à la « culture du don ».

Bandes dessinées



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

Président : Daniel RENAULT  
Trésorière : Marianne WORBE  
Secrétaire : Jacques VIGNAUD  
Secrétaire adjointe : Françoise COUPPEY

#### ADMINISTRATEURS

Catherine CABANTOUS : Webmestre	05 58 09 27 43
Claude CHEVALIER : PACA	04 90 33 39 80
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
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 83 44 08 09
Ghislaine VIGNAUD : Paris	01 42 22 47 13
Raphaël VITE : Rhone-Alpes	04 78 27 03 44

#### 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
Ernest LEBRUMAN : Bretagne	02 98 67 14 21
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

### 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. 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. DESCHÈNES	Hôpital Debré, Paris
Pr. Michel FONTES	Inserm U 491 Marseille
Pr. Thierry HANNEDOUCHE	Hospices civils Strasbourg
Dr. Laurence HEIDET	Hôpital Necker enfants Malades
Pr. Bertrand KNEBELMAN	Hôpital Necker - Enfants Malades Paris
Dr. Micheline LEVY	Courbevoie
Pr. Chantal LOIRAT	Hôpital Robert Debré Paris
Dr. Aurélie BERTHOLET-THOMAS	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. RIEU	CHU Reims
Pr. 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



genzyme

