

→ JOURNÉE ANNUELLE 25 ANS SESSION 1

Point sur les actualités dans les maladies rénales héréditaires communiquées par différents intervenants à l'occasion des 25 ans de l'AIRG-France pendant la journée du 7 décembre 2013.



→ SYNDROME D'ALPORT

Docteur Laurence Heidet,
service de Néphrologie Pédiatrique,
Hôpital Necker - Paris

Les avancées récentes portent :

1 • Sur l'amélioration du diagnostic et du conseil génétique grâce aux nouvelles techniques de séquençage (séquençage haut débit ou NGS pour Next Generation Sequencing). Ces techniques permettent de séquencer d'un seul coup les 3 gènes (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*) de façon relativement rapide et beaucoup moins coûteuse que les techniques classiques de séquençage.

Les études récentes réalisées par notre équipe et par une équipe italienne montrent que les formes autosomiques dominantes du syndrome d'Alport (associées à une mutation touchant une seule des deux copies du gène *COL4A3* ou du gène *COL4A4*) sont plus fréquentes que ce que nous imaginions jusqu'à maintenant.

Il s'agit d'un élément important pour le conseil génétique dans les familles.

2 • Sur de nouvelles approches thérapeutiques potentielles évaluées dans des modèles animaux de la maladie, en particulier le travail de Laura Perin qui a montré que l'injection de cellules souches

d'origine amniotique chez des souris atteintes de syndrome d'Alport permettait de diminuer la fibrose du rein, de diminuer le déclin de la fonction rénale, et d'améliorer la survie des animaux.

Les travaux de Jeffrey Miner ont également montré que l'induction de l'expression d'un transgène codant pour la chaîne mutée, après le début de la maladie, permet également de ralentir la maladie rénale et la survie des animaux (nous savions déjà grâce à nos travaux antérieurs que cette chaîne, exprimée à partir du transgène, s'assemble bien dans la membrane basale des glomérules des souris malades).

3 • Sur la mise en évidence d'un possible rôle de micro-ARN (petites molécules régulant l'expression des gènes). Des travaux récents suggèrent que des molécules dirigées spécifiquement contre certains micro-ARN impliqués dans la fibrose rénale pourraient ralentir la progression de la néphropathie dans le syndrome d'Alport. Il s'agit de nouvelles pistes qui pourraient conduire à des nouveaux traitements de la maladie.

4 • Sur la recherche de biomarqueurs urinaires dans le syndrome d'Alport, les travaux de Cliford Kashtan ont mis en évidence un nouveau marqueur, le CTGF (Connectiv Tissue Groth Factor), qui pourrait être un marqueur potentiel de la progression de la maladie rénale dans le syndrome d'Alport, et jouer un rôle dans la progression de la maladie.

5 • Sur les projets en cours concernant les traitements par les inhibiteurs du système rénine angiotensine dans cette pathologie. Les travaux concernant la cohorte européenne qui ont montré un possible effet de ces traitements pour retarder l'insuffisance rénale et améliorer l'espérance de vie publiés en 2012 à partir d'une étude rétrospective, doivent être confirmés par une ou plusieurs études prospectives en double aveugle afin d'apporter un niveau de preuve suffisant de ces traitements.

Deux études sont actuellement en cours, la première sous la direction du Professeur Cliford Kashtan à Minneapolis aux Etats-Unis, qui est une étude de faisabilité visant à évaluer le nombre de patients éligibles pour un essai contrôlé.

Cette étude est internationale et est conduite aux Etats-Unis, en Chine, au Canada et en Europe (notamment en France). Elle démarrera en France en janvier 2014. La base de données du syndrome d'Alport Cemara sera actualisée. L'ensemble des patients (ou leurs parents), seront contactés afin de leur proposer une consultation de génétique localement pour reprendre l'histoire familiale et identifier d'autres sujets potentiellement atteints n'ayant pas été informés de la maladie dans leur famille.

L'ensemble des patients (ou leurs parents) recevront un questionnaire les interrogeant sur leur intention de participer (ou de faire participer leur enfant) à un essai thérapeutique contrôlé. Cet essai comparera l'effet des bloqueurs du système rénine-angiotensine ou d'un placebo chez les patients n'ayant pas encore développé certains niveaux de protéinurie. Chez les patients ayant déjà développé un niveau important de protéinurie, l'essai comparera l'association d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un diurétique anti-aldostérone (qui pourrait avoir des vertus anti-fibrosantes), versus un bloqueur du système rénine-angiotensine seul. L'ensemble des patients identifiés dans la base Cemara recevront donc un courrier de leur médecin référent avec un formulaire d'information sur l'étude et un questionnaire. Nous espérons qu'un grand nombre de patients répondront à ce questionnaire et qu'ils nous le renverront.

La deuxième étude a été initiée récemment par le Docteur Oliver Gross en Allemagne et consiste en une étude contrôlée en double aveugle comparant l'effet d'un traitement par Ramipril (inhibiteur du système rénine-angiotensine), versus placebo pour les enfants atteints de syndrome d'Alport sans macro-protéinurie (pas de micro-albuminurie ou micro-albuminurie jusqu'à 300 mg/g de créatininurie), financée par le

Ministère de l'Education et de la Recherche allemand. Des financements ont été obtenus en 2013 pour l'ouverture de l'étude et l'inclusion de patients en France et au Royaume Uni.

Malheureusement un seul centre sera ouvert en France à Paris (et un seul centre au Royaume Uni à Londres). Actuellement nous sommes en train de régler les aspects réglementaires et de faire une convention entre la France et l'Allemagne et cette étude démarrera en France en 2014. Le fait d'ouvrir un seul centre en France reste une difficulté pour beaucoup de médecins néphrologues pédiatres ou néphrologues en province.

A noter que les inclusions en Allemagne ont été beaucoup moins nombreuses que prévu sur les deux dernières années et qu'il est très important que le maximum possible de patients français et anglais participent à cette étude. L'essai doit durer 3 ans après l'inclusion.



→ CYSTINOSE

**Professeur Georges Deschênes,
service de Néphrologie Pédiatrique,
Hôpital Robert Debré - Paris**

L'actualité consiste essentiellement dans des nouveautés concernant le traitement. Il s'agit toujours de la cystéamine, mais d'une nouvelle forme médicamenteuse qui est une forme retard qui devait être diffusée à l'ensemble des patients fin 2014.

Le principe actif du médicament est dans une résine qui ne se dissout pas dans l'estomac mais dans l'intestin grêle ce qui permet de donner le traitement toutes les 12 heures et ainsi de considérablement simplifier le traitement chez des petits patients atteints de cystinose qui devaient jusqu'à présent prendre leur traitement toutes les 6 heures sans déroger à cet impératif.

En plus du confort pour les patients par l'espacement des prises, on espère de ce traitement une meilleure exposition à la cystéamine et donc une meilleure clairance de la cystine et une amélioration de la pathologie et ainsi de retarder la date d'évolution vers l'insuffisance rénale. En outre, cette augmentation de la clairance de cystine, si elle se confirme, permettrait de diminuer les doses et donc de diminuer l'odeur des patients liée à la prise de médicament.

La 2^{ème} avancée est toujours sur le plan thérapeutique et concerne le Cystadrop qui est un collyre qui a été développé par Orphan Drug, qui est plus concentré (0.5 % contre 0.1 %) et qui permet la conservation des médicaments à température ambiante (alors que jusqu'à présent les gouttes de collyre devaient être conservées au frigidaire et déposées glacées sur les cornées). Là encore le nouveau traitement a des vertus « retard » ce qui devrait permettre de diminuer les doses et le nombre d'instillations.

Le problème restant en première ligne dans la cystinose et l'irréversibilité du syndrome de Toni Debré Fanconi (mauvais fonctionnement d'une partie du tubule rénal qui ne parvient plus à réabsorber un certain nombre de molécules) qui nécessite la prise de nombreux médicaments (bicarbonate, calcium, phosphore, potassium ...) qui restent difficiles à manipuler. On peut déplorer le manque de recherche sur ce sujet spécifique qui, même s'il ne met pas en jeu la survie rénale et la survie des patients, est très important pour le confort quotidien des malades atteints de cystinose.

Enfin, sur le plan de la thérapie génique, Georges Deschênes rappelle que les résultats de Stéphanie Cherqui sur des modèles murins de la maladie sont extrêmement encourageants mais que ces thérapies (greffe de moelle) sont très lourdes et entraînent une mortalité importante. A ce jour aucun patient n'a été traité par greffe de moelle dans la cystinose et la faisabilité de ces traitements en terme de bénéfice et de risque reste à évaluer.



→ SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE

Professeur Dominique Frémeaux-Bacchi,
laboratoire d'Immunologie, Hôpital Européen
Georges Pompidou - Paris et

Professeur Chantal Loirat, service de Néphrologie
Pédiatrique, Hôpital Robert Debré - Paris

L'histoire d'un rêve devenu réalité.

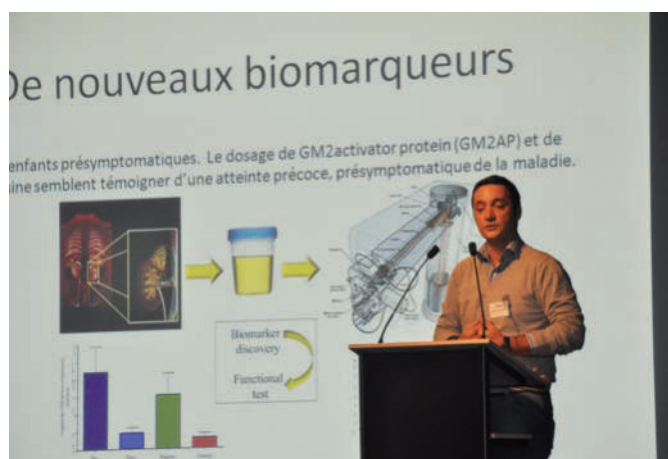
Les mécanismes responsables de la maladie et conduisant à l'attaque des petits vaisseaux (notamment ceux du rein) dans lesquels des plaquettes forment des caillots et les globules rouges se cassent, ont été grandement élucidés grâce à la recherche et en particulier aux données de Véronique Frémeaux-Bacchi sur le complément (en particulier le rôle du C3b), utile pour éliminer les microbes, et dont l'activité est contrôlée par un certain nombre de protéines.

Le défaut d'activité de ces protéines régulatrices joue un rôle très important dans l'apparition du syndrome hémolytique et urémique atypique. En effet, le mauvais contrôle de l'activité du complément conduit à l'activation d'une cascade de protéines qui aboutit à une protection insuffisante des cellules endothéliales (les cellules des vaisseaux) des reins.

Le nouveau traitement par Eculizumab, qui bloque les dernières étapes de cette cascade de réactions, a permis d'améliorer très considérablement le pronostic chez les patients atteints de SHU atypique, même si ce traitement ne s'attaque qu'à la fin de la cascade de réactions et pas aux premières étapes responsables de la maladie. Au jour d'aujourd'hui une centaine de patients ont été traités dans le cadre de protocoles contrôlés et une soixantaine de patients en dehors des protocoles, avec des résultats très positifs. On note que plus la mise en route du traitement est

précoce, plus le gain de fonction rénale est important. Chez les patients chez qui l'on sait que le risque de récurrence après greffe est important, l'Eculizumab prophylactique prévient la récurrence de la maladie.

Enfin, ce médicament est bien toléré. Le principal risque est celui d'infections à méningocoques qui concernera environ 1 patient sur 160 et pour lequel une prévention doit être mise en route par vaccination et antibiothérapie prophylactique (la vaccination ne couvre pas toutes les souches de méningocoque). Il y a à l'heure actuelle beaucoup de recherches sur d'autres médicaments, qui ciblent d'autres étapes de la cascade d'activation du complément et/ou leur activité dans le rein. On a beaucoup de raisons d'être optimistes.



→ MALADIE DE FABRY

Professeur Michel Timaratos,
service Néphrologie Pédiatrique,
Hôpital La Timone - Marseille

Le diagnostic chez l'enfant est très difficile puisque les symptômes sont souvent réduits aux accroparesthésies (douleurs des extrémités), qui mettent très souvent les médecins en défaut. Il est important de faire le diagnostic pour traiter les douleurs pour lesquelles un arsenal thérapeutique existe. Il y a un certain nombre de questions pour savoir quand commencer le traitement par enzymothérapie dans ce cadre. Les associations ont un rôle très important pour réaliser des enquêtes dans ce domaine.

Pour ce qui concerne l'adulte atteint de la maladie de Fabry, l'intervention est donnée par le Professeur Dominique Joly – service de Néphrologie adulte – hôpital Necker

Pour l'adulte la maladie a une expression différente avec fréquemment des accidents vasculaires cérébraux, des accidents cardiaques et une maladie rénale qui peut progresser vers l'insuffisance rénale (l'ensemble de ces atteintes étant lié à une atteinte des vaisseaux de ces organes).

Alors que l'enzymothérapie a été accueillie comme un traitement qui allait réussir à enrayer les problèmes cardiovasculaires, cérébraux et rénaux, après plus de 10 ans d'évolution, et en évaluant ces traitements sur des critères « durs », il n'y a pas eu de preuve de l'efficacité de l'enzymothérapie en terme de diminution de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou en terme de diminution des complications cardiovasculaires. Pour ce qui concerne la fonction rénale, si l'enzymothérapie est débutée après l'apparition d'une protéinurie supérieure à 1 g/24 h ou une insuffisance rénale, il n'y a pas de bénéfice prouvé. La preuve d'un traitement introduit plus tôt reste à démontrer mais est très probable.



→ LA NÉPHROPATHIE À IGA

Professeur Dominique Joly,
service de Néphrologie adulte, Hôpital Necker - Paris

Il s'agit d'une maladie assez fréquente notamment en néphrologie adulte, qui est habituellement sporadique. En effet, la plupart des cas ne sont pas familiaux. Les progrès réalisés récemment concernent principalement les mécanismes impliqués dans la pathologie qui mettent en cause une anomalie de « sucrage » des immunoglobulines de type A1 qui vont, sous forme de complexe immun, se déposer dans les reins et y faire des dégâts.

Cette pathologie entraîne une hématurie qui survient principalement pendant les épisodes infectieux avec

dans certains cas apparition d'une protéinurie, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale. On comprend à l'heure actuelle assez mal pourquoi les immunoglobulines A1 sont « mal sucrées ». L'activité de l'enzyme responsable de l'adjonction des galactoses à ces immunoglobulines A1 pourrait être déficiente.



Ceci pourrait dans certains cas être lié à une modification de l'activité d'un micro-ARN régulant l'activité du gène codant pour cette enzyme. Sur le plan thérapeutique, l'objectif actuellement est de stabiliser la maladie et à l'heure actuelle les bloqueurs du système rénine angiotensine chez les patients présentant une maladie sévère avec des signes d'activité sur la biopsie rénale et une protéinurie, semblent actifs.

Il convient également de contrôler l'hypertension artérielle ce qui peut être fait avec la même classe de molécules.

On s'oriente dans le futur vers un traitement plus personnalisé en fonction de la protéinurie, de l'existence ou non d'une hypertension artérielle, et d'un profil moléculaire qui sera peut être plus précisément déterminé chez chaque patient dans le futur. Enfin, sur le plan génétique, Micheline Lévy avait déjà décrit il y a quelques années un certain nombre de familles avec maladie de Berger et/ou purpura rhumatoïde.

Cette agrégation familiale a été rapportée dans différents endroits dans le monde (en Italie, aux Etats-Unis, en Allemagne, en Autriche, en Australie) et suggère le rôle des facteurs génétiques dans le déterminisme de la néphropathie à IgA avec un mode de transmission complexe faisant probablement intervenir plusieurs gènes. Un certain nombre de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (jouant

un rôle dans la réponse immune) de protéines régulant l'activité du complément (jouant également un rôle dans la défense immunitaire) et dans l'activité de la galactosyl transférase (qui ajoute des galactoses à un certain nombre de molécules parmi lesquelles les immunoglobulines A) pourraient être en cause.

→ LA POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

**Professeur Pierre Cochat,
service Néphrologie Pédiatrique,
Hôpital Femme-Mère-Enfant - Lyon-Bron**

La première information nouvelle concerne la prévalence de la maladie qui d'après les études récentes réalisées sur une cohorte européenne serait plus fréquente que ce qui est rapporté jusqu'à présent, puisque la maladie concernerait une personne sur 15 000 et non une personne sur 40 000.

Il existe des corrélations génotypiques qui ont été rapportées notamment par l'équipe de l'hôpital Robert Debré de Chantal Loirat. Il semblerait que les anévrysmes cérébraux puissent être observés dans la polykystose récessive (alors qu'ils ont jusqu'à présent été rapportés uniquement dans la polykystose dominante), les cas rapportés sont extrêmement rares (et ne justifieraient pas une recherche systématique chez ces patients), mais touchaient des enfants. Enfin, les données récentes concernent les informations issues d'un registre européen très récent qui a vu le jour notamment grâce au travail de néphrologues pédiatres belges et hollandais. Les critères rentrés dans ce registre sont d'être atteint d'une polykystose autosomique récessive et d'avoir atteint du stade d'insuffisance rénale terminale. Au jour d'aujourd'hui le registre concernerait 239 patients.

L'âge à l'insuffisance rénale terminale serait de 7,2 ans. Le sexe ratio ne montrerait pas de prédominance de sexe. En revanche, l'âge à l'insuffisance rénale terminale chez les garçons serait supérieur à l'âge à l'insuffisance rénale terminale chez les filles, en tout cas après l'âge de la puberté. Ces résultats suggèrent la possible influence de facteurs hormonaux dans la progression de la maladie.

Au jour d'aujourd'hui Monsieur Cochat rappelle qu'aucun essai clinique n'existe dans cette pathologie et que les médicaments qui permettent de ralentir la progression des kystes dans d'autres maladies seront de bons candidats pour la polykystose autosomique récessive.



→ LA POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Professeur Dominique Chauveau, Toulouse

Il faut d'abord rappeler les travaux récents et très importants de l'équipe Bretonne de Claude Férec à Brest qui en collaboration avec Yann Le Meur, Madame Le Cornec Le Gall et Madame Audrezet, a permis de mieux comprendre les corrélations entre le génotype (le type de mutation) et le phénotype (la maladie et sa sévérité).

En analysant une grande cohorte de patients ils ont pu confirmer que statistiquement les patients présentant une mutation du gène *PKD1* progressent plus vite vers l'insuffisance rénale terminale que les patients présentant une mutation *PKD2*. Les mutations *PKD1* les plus sévères (« tronquantes ») conduisent en moyenne à une insuffisance rénale terminale à l'âge de 55 ans, les mutations *PKD1* moins sévères (« non tronquantes ») conduisent en moyenne à une insuffisance rénale terminale à l'âge de 67 ans, alors que les mutations *PKD2* conduisent en moyenne à l'âge de 79 ans. Il est important de noter que 50 % des patients présentant une mutation du gène *PKD2* n'ont pas atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à l'âge de 80 ans.

Sur le plan des essais thérapeutiques, Dominique Chauveau a rappelé le résultat de l'essai TOLVAPTAN avec 1 500 patients inclus. Les critères d'inclusion étaient un âge < 50 ans, des reins dont le volume faisait plus de 750 ml (donc assez volumineux) et une fonction rénale relativement préservée (débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 ml/mn). Il a été montré que le Tolvaptan permettait de diminuer la symptomatologie douloureuse, et surtout de ralentir la croissance des reins (même s'il ne l'arrête pas complètement) et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale (même si là encore il ne l'arrête pas complètement). Les effets secondaires

du médicament sont principalement une polyurie (volume de diurèse très important) et des problèmes hépatiques.

L'agence européenne du médicament a reconnu le statut de maladie orpheline à la polykystose autosomique dominante, même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'une maladie rare (sa fréquence est relativement élevée), elle a été néanmoins considérée comme « orpheline de traitement ». De plus, l'agence européenne a reconnu le volume rénal comme un critère d'évaluation thérapeutique ce que n'a pas fait la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. On attend la réponse de l'agence européenne pour ce qui concerne le traitement par Tolvaptan dans cette indication fin 2014, on sera également très attentifs à la discussion autour du prix du médicament.

Toujours dans les essais thérapeutiques, un essai portant sur les analogues de la somatostatine a montré que l'augmentation de volume rénal était moins importante chez les patients traités que chez les patients recevant un placebo et possiblement un effet également sur la fonction rénale. Cette étude a porté sur un petit nombre (80) de patients. Il ouvre donc la porte à d'autres essais pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus. L'intérêt de ces traitements par analogues de la somatostatine est également qu'ils agissent sur la kystogénèse hépatique et pas simplement sur la kystogénèse rénale.



→ LES SYNDROMES DE BARTTER ET GITELMAN

Docteur Anne Blanchard,

Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

Le Dr Blanchard commence par rappeler que dans les familles connues pour avoir un 1er enfant atteint de

ACTUALITÉS

syndrome de Bartter, le diagnostic prénatal permet une prise en charge précoce et adaptée en cas de naissance d'un nouvel enfant atteint. Dans les cas de suspicion de syndrome de Bartter avant la naissance dans les familles dans lesquelles la maladie n'est pas connue, il est actuellement très difficile de tester tous les gènes dans un temps court pour pouvoir apporter un diagnostic.

Les nouvelles techniques de séquençage (séquençage à haut débit) devraient permettre d'améliorer considérablement les possibilités de diagnostic moléculaire prénatal dans les mois qui viennent. En ce qui concerne le syndrome de Gitelman, Anne Blanchard rappelle que pour lutter contre l'hypokaliémie (diminution du taux de potassium dans le sang), certains praticiens prescrivent des diurétiques (comme le Modamid ou l'Aldactone) qui augmentent le taux de potassium dans le sang, mais qui aggravent également la perte de sel alors que la perte de sel représente le « primum movens » (l'anomalie responsable de la pathologie) de la maladie. Un autre traitement possible est représenté par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme le chrono-Indocid, qui diminue la perte de sel et indirectement inhibe l'augmentation de l'aldostérone responsable de l'hypokaliémie.

Ces médicaments comportent malheureusement une toxicité principalement rénale (mais également extra-rénale). Afin d'évaluer plus précisément les bénéfices et les risques de ces traitements, un essai a été conduit par l'équipe du Docteur Blanchard, dans lequel un peu plus d'une trentaine de patients traités par magnésium et potassium, recevaient sur des périodes successives de 6 semaines, et dans un ordre aléatoire, les différents traitements. Tous les patients avaient un potassium bas en début de traitement.

Cette étude a montré que les 3 médicaments (amiloride, eplerenone et indometacine) avaient un effet sur la kaliémie (le plus important était obtenu grâce à l'Indocid), mais les 2 diurétiques entraînaient une aggravation de la déshydratation.

Surtout lors des analyses complètes des résultats, il apparaît qu'un tiers des patients ne répondent à aucun traitement, un tiers des patients ne répondent qu'à un seul des traitements, et un tiers des patients répondent à 2 ou 3 traitements. Anne Blanchard indique donc qu'il est important de tester la réponse clinique et biologique des patients aux différents traitements et d'adapter les thérapeutiques en fonction de la réponse de chaque patient. ■

