

RECHERCHE



→ ATELIER ALPORT INTERNATIONAL & Session Alport ESPN 2017

. GLASGOW 4-6 SEPTEMBRE 2017 - DANIEL RENAULT - PRÉSIDENT DE LA FEDERG

Une semaine importante pour la communauté ALPORT début septembre 2017. Tout d'abord 3 jours d'atelier international, puis un éclairage marqué sur Alport et les membranes glomérulaires lors de la première journée du congrès ESPN qui fêtait ses 50 ans à Glasgow.

A. ATELIER ALPORT INTERNATIONAL

En premier lieu, un grand merci à Susie Gear (Présidente d'Alport UK) et Rachel Lennon (Néphrologue à Manchester) qui ont dirigé avec efficacité le consortium de mise en œuvre de l'Atelier Alport International.

Il faut rappeler aussi en préliminaire que, sans avoir participé financièrement à l'organisation de cet évènement, l'AIRG-France y tient une place reconnue et importante.

Le Pr. Gross ne manque jamais une occasion de relever que c'est grâce aux patients de l'AIRG-France que l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a pu être évalué pour ses effets sur les délais d'atteinte du stade final de l'insuffisance rénale. L'action de l'association a ainsi pu influencer la pratique des néphrologues pédiatres quant à l'usage maintenant répandu des hypotenseurs. Aujourd'hui tous les patients diagnostiqués ALPORT sont traités par des IEC et, pour l'heure, c'est la seule mesure efficace prouvée.

L'association chinoise ALPORT, aujourd'hui forte de 1200 membres, n'a pas non plus manqué de rappeler que l'AIRG-France a soutenu leur démarche dès le premier jour.

En décembre 2012, l'AIRG-France a financé le voyage de participants ruraux à la première réunion de patients à Pékin. Daniel Renault avait fait le déplacement pour co-parrainer leur initiative avec le Professeur Cliff Kashtan de l'Université du Minnesota.

Lors de cette semaine à Glasgow, Daniel Renault a représenté l'AIRG-France. Il a pu intervenir dans les débats pour exprimer les préoccupations des patients de l'association et aussi a été invité à présenter la démarche européenne notamment l'organisation de l'ERN sur les maladies rénales rares et en particulier le volet maladies glomérulaires héréditaires.

Environ 60 participants à l'atelier international ALPORT. La néphrologie française était représentée par le Pr. Bertrand Knebelman (Necker).

Il faut enfin rappeler que cette série d'ateliers a débutée en 2014 à Oxford 2014 et s'est poursuivie à Göttingen en 2015, et que l'objectif initial du premier



Susie Gear (Alport UK) lors de la session inaugurale

RECHERCHE

atelier était de dégager une stratégie de recherche qui permette de faire avancer rapidement les traitements de la maladie au delà de l'usage actuel des IEC.

L'objectif a-t-il été atteint ? Un article séparé, essaie de faire le point lucidement sur la question de la recherche. Ce qui est certain c'est qu'à l'occasion de cette entreprise, des objectifs secondaires sont apparus et ont été atteints, par exemple l'affirmation d'une communauté internationale autour de la maladie, communauté mixte faite de patients, de représentants d'associations, de cliniciens, de généticiens, de chercheurs et de représentants de laboratoire.

La fréquence de ces ateliers et une participation qui ne faiblit pas, en sont le témoignage.

L'atelier s'est déroulé sur 3 jours, du lundi 4 au mercredi 6 septembre 2017 au cours desquels se sont succédés :

- Session 1 : Le point sur les sciences de base
- Session 2 : Le point sur la génétique
- Session 3 : Les recherches en cours et les registres
- Session 4 : La clinique pour Alport
- Session 5 : La transition et la grossesse
- Session 6 : Les nouveaux développements scientifiques
- Session 7 : Groupes de travail sur: Sciences de base – Diagnostic et génétique – Le soin clinique
- Session 8 : (répartie) : Les perspectives des patients.

SESSION 0



Pr Oliver Gross

Réunion des représentants des associations : avec des représentants des USA, de Chine, d'Espagne, des Pays-bas, d'Allemagne, du Royaume Uni et de France. Le représentant d'Australie a du au dernier moment annuler sa participation. L'une des mesures importantes décidées lors de cette réunion est d'accélérer la mise en œuvre de l'Alliance internationale pour le Syndrome d'Alport (ASA).

Session 1 : Sciences de base

La première séance était consacrée à des aspects généraux et aux sciences de base :

- **Sara Ryan** : Une première intervention sur une initiative UK (Healthtalk – Parlons santé) permettant de consolider des interviews de patients en un certain nombre de message clefs. A retenir en particulier pour ce qui nous concerne un message de reproche important émanant de femmes ayant été déclarées « porteuses » (sous entendu, porteuses saines) et se retrouvant soudainement en insuffisance rénale. Ce thème, de patientes laissées sans contrôle (pourtant relativement simple à faire) car supposées saines, a resurgit à différentes occasions lors de l'atelier (voir O. Gross ci dessous).
- **Billy Hudson** sur le Collagène et la manière des brins de s'assembler et les défauts des Alpha 3, 4 et 5.
- **Wilhelm Kriz** sur les membranes glomérulaires.
- **Oliver Gross** sur les facteurs qui conduisent à penser que des patients diagnostiqués hétérozygotes sont bien affectés par le syndrome d'ALPORT (Dominant).
- **Mary Nabity** sur les biopsies rénales de chiens Alport.
- **Dan Jagger** sur la recherche auditive en lien avec le syndrome d'Alport. Une intervention très appréciée par les participants, sans doute la première fois qu'une tentative d'explication est apportée sur le rôle des membranes dans la réduction de l'amplification du son et du signal vers le cerveau. Cela permet de mieux affirmer qu'ALPORT ne conduit pas à la surdité et que l'insuffisance auditive qui se marque plutôt sur les hautes et moyennes fréquences, est corrigible.
- **Laura Perin** a passé en revue les recherches sur les cellules souches et présenté son approche spécifique. Le développement d'organoïdes à partir de cellules souches pluripotentes reconditionnées vers la création de podocytes. Quelques 30 essais utilisant des cellules souches pour améliorer la fonction rénale sont actuellement en cours, 9 ont moins d'un an. Les premiers résultats sont encourageants quant aux effets bénéfiques sur le rein et quant à la sécurité de l'injection.

Laura Perin explore elle-même une piste prometteuse : le vésicule extra cellulaire (Evs) qui joue le rôle de cellule de communication dans différents processus biologiques. Les Evs dérivés des cellules souches semblent jouer un rôle clef dans la communication entre cellules pour la régénération des tissus. Des essais précliniques sont en cours.

- **Tsubasa Yokota** a présenté une nouvelle approche testée sur des souris, visant à stopper la progression de la néphrite en inhibant la protéine STAT3.

Session 2 : Le point sur la génétique

La session a d'abord réuni **Judy Savige, Ron Korstanje Constantinou Deltas, Roser Torra, Alessandra Renieri**. Judy Savige recense tous les variants relevés par les centres de génétiques de la communauté, 1000 nouveaux variants ont été recensés depuis 2015. Autre thème abordé **la corrélation** Génotype-phénotype en particulier pour les patients présentant une mutation hétérozygote du COL4A3 et du COL4A4, et de la recherche de « modificateurs » (autre défaut pouvant expliquer la variation du pronostic). C'est le thème classement des « hétérozygotes » (porteurs sains ?) abordé sous l'angle de la génétique.

- **Frances Flinter** : a présenté le projet ambitieux « 100K en UK » en cours, qui vise à produire et analyser 100 000 génomes de patients au Royaume Uni. Pour la glomérulopathie familiale (Alport) 56 patients ont été pour l'instant recrutés.
- **Jeff Miner** : Pathogénicité de la mutation de la Laminine humaine beta2 S80R et son impact sur le syndrome d'ALPORT.
- **Danica Galesic Ljubanovic, Tamara Nikuseva Martic** : Les premiers résultats en Croatie, des tests génétiques systématiques pour le syndrome d'ALPORT et les néphropathies des membranes basales glomérulaires.

Session 3 : Les recherches en cours et les registres

- **Roser Torra** et **Daniel Renault** : Présentation du réseau ERKNet - Vidéo portrait ERN préparée par la commission.
- **Moin Saleem** : La médecine de précision pour les maladies rénales.
- **Jie Ding** : Le mir21 et la perte des podocytes dans le rein des patients Alport.
- **Valentine Gillion** : Génotype et résultats après transplantation chez les patients Alport. Un message important : « **la degré de sévérité de l'atteinte Alport chez les jeunes n'influence pas la performance post-greffe** ».

- **Baihong Li** : Recherche d'un biomarqueur urinaire pronostiquant la progression Alport chez les enfants.
- **Danny Gale** : Les essais cliniques en maladies rares : contraintes et mise en œuvre.
- **Oliver Gross** : Les essais Alport en cours : Early-Protect (ACE Ramipril); Hera (Anti-mir21) ; Cardinal : Bordoloxone methyl.

Session 4 : La clinique pour Alport

- **Rachel Lennon** : Le diagnostic de l'hématurie persistante chez les enfants.
- **Cliff Kashtan et Oliver Gross** : Les recommandations cliniques pour les enfants et les adultes Alport.
- **Michelle Rheault** : Les perspectives de thérapies nouvelles.

Session 5 : La transition et la grossesse

- **Neil Turner, Arvind Nagra** : L'approche de l'adolescence et la transition pédiatrie adulte. Un programme original Ready-Steady-Go (A vos marques- Prêt-Partez) qui s'étale sur 3 ans et permet à l'adolescent de s'approprier en 3 phases progressives son univers médical et ne plus dépendre de ces parents.
- **Matt Hall** : La grossesse et le syndrome d'Alport : un débat se fait jour concernant la décision d'arrêter les traitements Alport (ICE et RAAS). Tout le monde est d'accord pour considérer que les traitements doivent être arrêtés pour éviter une malformation rénale chez l'embryon.



Pr Jeff Miner

RECHERCHE

Mais la question est quand ? Certains prônent l'arrêt anticipé lors de la décision du projet de grossesse, d'autres au début de la grossesse, enfin d'autres à la fin du premier trimestre de grossesse. Aucune évidence en provenance des cliniques ne permet de confirmer la meilleure option. C'est là un champ d'étude à investir, l'une des possibilités à cet égard est d'en charger le nouveau réseau ERKnet.

Session 6 : Les nouveaux développements scientifiques

- **Karl Kadler** : L'influence d'horloge interne dans la construction du collagène et son assemblage en matrice.
- **Tom van Agtmael** : Phénotype d'un rein Col4a1 et le traitement par chaperon

Session 7 : Groupes de travail sur : Sciences de base – Diagnostic et génétique – Le soin clinique.

Session 8 : Les perspectives des patients

Le développement des associations en Chine, aux USA, au RU, en Europe. A noter deux interventions intéressantes :

- **Susie Gear** : la charge du suivi de la maladie. Pour une famille avec deux enfants Alport, le nombre et les coûts des consultations (multi-spécialités) sur une année (2014) s'est élevé à 56 !
- **Patrick Gear** : a présenté une vidéo sur comment gérer sa maladie, réalisée à l'occasion d'un atelier de jeunes, mis en image par un artiste graphique. On pourrait utilement en assurer une version française.

Des contacts pris avec les professionnels de Pologne et de Croatie, permettent d'envisager d'étendre le réseau de patients Alport à ces deux pays, voir à la sous région des Balkans par le biais de la Croatie.



Vues de l'atelier ALPORT: Frances Flinter lors de son intervention

B. ESPN 50^{ÈME} ANNIVERSAIRE

Séance inaugurale mercredi 6 septembre

Une vidéo a retracé l'histoire de la néphrologie pédiatrique depuis 1967 à partir d'interviews d'acteurs cliniciens qui ont fait cette histoire. Vidéo émouvante permettant de mesurer le chemin parcouru en 50 ans, de voir aussi combien la France en particulier a été pionnière sur le front de la néphrologie pédiatrique.

Jeudi Matin : en séance plénière Invité spécial Jeff Miner, Washington Université - Saint Louis (USA). Pr. Jeff Miner est le chercheur qui a créé les souris Alport, devenu modèle standard d'étude depuis.

La membrane basale glomérulaire : amie ou adversaire ?

Intervention scientifique de haut niveau, un défi pour les non-professionnels. Quelques points captés :

- La présence provoquée d'albumine aggrave les symptômes chez les souris Alport.
- Inversement l'absence d'albumine réduit sensiblement les blessures du canal tubulaire proximal chez les souris Alport.
- En conséquence une meilleure compréhension des mécanismes de l'albumine dans les podocytes et les tubules est de nature à ouvrir des voies pour améliorer la fonction rénale chez les patients Alport.

Est-il possible de réparer les membranes par une intervention génétique, cellulaire ou par une approche visant le remplacement de la membrane elle-même ?

Jeff Miner a conduit une étude expérimentale au cours de laquelle la modification du génome d'une souche de souris modèles du Syndrome d'ALPORT a permis de retarder la dégradation de la fonction rénale chez ces souris.

Jeff Miner a aussi testé positivement une intervention sur la laminine, protéine qui constitue le principal composant, avec le collagène, de la membrane basale (Syndrome de Pierson).

Jeudi 11h30-13h00 :

Session spéciale ESPN sur ALPORT et les maladies des membranes glomérulaire :

les mécanismes à l'œuvre par Rachel Lennon (U. Manchester) les options thérapeutiques par Oliver Gross (Göttingen).

CYSTINOSE

Autre séance suivie à ESPN : Jeudi 18h00 Industrie symposium ORPHAN EUROPE : La Cystinose, avon-nous une bonne vision pour le traitement ?

Séance présidée par **Katharina Hoenfelner** (Allemagne). Message clef de son intervention: la détection très tôt de la maladie est primordiale pour assurer par la prise de médicament un développement harmonieux de l'enfant.

A noter la présentation très intéressante du Pr. Antoine Labbé qui a développé une nouvelle approche pour la prise des gouttes oculaires de cystéamine, permettant de réduire la fréquence de prise et une facilité d'usage avec un produit ne nécessitant plus un stockage au froid. ■

Daniel Renault - 11 septembre 2017

(Les informations de cet article sont complétées par l'article suivant : Alport quoi de neuf ?)

