

NEPHROGENE

PUBLICATION DE L'ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES • JANVIER 2018

L'AIRG-FRANCE
Avec toutes les AIRG
d'Espagne, de Belgique,
de Suisse et du Maroc
FÊTERA SES

**LE 20
OCTOBRE
2018**

**30
ANS**

**EN CÉLÉBRANT
LA RÉVOLUTION GÉNÉTIQUE**

ACTUALITÉS

RECHERCHE

ASSOCIATION

RENCONTRES

SOMMAIRE



→ ACTUALITÉS

- Éditorial de la présidente Sandra Sarthou-Lawton 03
- Journée annuelle de l'AIRG-France à Lyon 04
- Procès verbal de l'assemblée générale de l'AIRG-France 08
- Renouvellement complet du bureau de l'AIRG-France 12



→ RECHERCHE

- Atelier Alport International & Session Alport ESPN 2017 19
- Alport, quoi de neuf ? 24
- Maladie de Fabry : Actualités thérapeutiques 31
- Le Tolvaptan réduit le vitesse de progression 39
- ITMO génétique : Génomique et Bioinformatique 41
- Hyperoxalurie primitive de type 1 42



→ ASSOCIATION

- Concert à Maintenon au profit de l'AIRG-France 45
- Interview de Anja Helm - Eurordis 46
- Journée Annuelle de l'AIRG-Belgique 48
- Assemblée générale de l'AIRG-Suisse 49
- Journée mondiale du rein 50
- Témoignage de Marjolaine Fleury : Transplantation l'aventure intérieur 52
- 13^e jornada AIRG-España 54
- AIRG-Maroc en 2017 56



→ RENCONTRES

- Poème de Florence Signoret 57
- Chronique littéraire 57

ÉDITORIAL

DE SANDRA SARTHOU-LAWTON, PRÉSIDENTE DE L'AIRG-FRANCE



En mars 2017, j'ai souhaité devenir Présidente de l'AIRG-France, après en avoir été la trésorière durant 3 ans, et je remercie le Conseil d'Administration de l'AIRG-France de sa confiance. Mon implication dans l'Association a toujours été forte depuis mon adhésion. Je succède à Roger Pierré qui a brillamment porté les couleurs de l'AIRG-France, avec de belles réalisations, comme un fort soutien à la recherche avec un engagement de 260 K€ sur 3 ans. Roger a piloté avec brio notre journée annuelle du 14 octobre à Lyon. Cette journée fut un succès avec 230 participants venus écouter les éminents spécialistes de la Néphrologie en France et échanger avec eux lors des ateliers organisés par pathologie. Je remercie Roger en mon nom et en celui de l'Association pour son action et son engagement dans notre lutte contre les maladies rénales génétiques.

Il faut noter que la parité tente toujours d'être appliquée dans l'Association. Une femme à nouveau à la tête de l'AIRG-France, c'est non sans émotion et pour rappeler les précédentes Présidentes, M^{me} Anne Graftiaux, M^{me} Isabelle Manciet, et M^{me} Ghislaine Vignaud à qui je souhaite rendre un hommage particulier. Cet engagement féminin n'est sans doute pas dû au hasard, puisque les femmes transmettent la vie et, comme vous le savez, dans certains modes héréditaires comme l'hérédité liée au chromosome X, ce sont les femmes qui peuvent aussi transmettre la maladie génétique. Notre combat est bien sûr également celui de nos maris, de nos fils qui peuvent parfois transmettre la maladie comme les femmes en cas d'hérédité autosomique dominante.

Les maladies génétiques sont souvent des maladies familiales et notre engagement dans l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques concerne volontiers plusieurs membres d'une même famille. A l'heure de l'évolution du dépistage génétique par les techniques de séquençage nouvelle génération à haut débit (NGS), un dépistage précoce est parfois possible pour une meilleure prise en charge. La recherche fondamentale a permis de faire émerger de nouveaux essais cliniques à visée thérapeutique, parfois dans le cadre d'une médecine personnalisée (médicament actif sur un type particulier de mutation génétique). On peut citer les essais dans la polykystose rénale dominante et la molécule chaperon pour les mutations sensibles de la maladie de Fabry.

Ces espoirs dans notre lutte contre ces pathologies doivent accentuer nos motivations, particulièrement à l'approche des 30 ans de l'Association AIRG-France le 20 octobre 2018 à Paris où nous vous promettons une belle journée annuelle.

Je souhaite également rendre hommage au Président de notre Conseil Scientifique, le Professeur Dominique Chauveau, néphrologue au CHU de Toulouse qui a œuvré depuis de nombreuses années pour notre Association et qui cède aujourd'hui sa place au Professeur Georges Deschenes. Le Professeur Deschenes est néphro-pédiatre à l'Hôpital Robert Debré à Paris et un expert en physiologie rénale. Il va poursuivre le travail du Professeur Chauveau au sein du Conseil Scientifique pour les attributions de recherche et par ses conseils médicaux.

L'AIRG-France a besoin de vous et de vos proches dans ses actions et vous remercie de votre participation. Nous comptons sur vous pour venir animer la Journée Mondiale du Rein dans votre région le 10 mars 2018, n'hésitez pas à prendre contact avec notre permanence airg.permanence@orange.fr

Je vous souhaite mes meilleurs vœux pour l'année prochaine.

Bien amicalement,

→ JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-France à Lyon

LE 14 OCTOBRE 2017 À LYON

Lyon le 14 Octobre dernier. Un franc succès pour cette manifestation qui a réuni plus de 230 personnes dont 16 médecins et les laboratoires Alexion et Otsuka.

Cela représente 80% des personnes pré inscrites, 67% des personnes présentes sont de la région Auvergne, Rhône-Alpes. C'est une réussite de constater que notre communication a su mobiliser nos adhérents. Le fort taux de participation nous a permis de « sonder » les attendus autour de ces journées annuelles mais aussi les capacités de mobilisation des adhérents autour de l'AIRG-France.

Les attentes sont maintenues quant aux besoins d'informations des patients et de leurs familles. Un besoin d'informations sur la recherche, la compréhension des maladies et les questions éthiques. Ces dernières influencent fortement les trajets de vie de nos adhérents.

Ces rencontres annuelles « démystifient » les questions qui se posent sur le don du rein, la greffe, envisager une naissance, et les allègent quand elles sont abordées hors contexte médical, et en présence d'autres personnes qui vivent les mêmes choses à un moment donné. L'AIRG-France a toute sa place sur sa compétence à véhiculer et diffuser l'information médicale sur les maladies génétiques rénales, en complémentarité avec d'autres associations. Ce doit être un axe fort de déploiement en région. Les thématiques abordées, présentées et animées par les experts ont été proposées par les intervenants, même de l'AIRG-France au regard du besoin d'informations des adhérents et de l'actualité des avancées sur des questions clés.



Journée Annuelle

AIRG FRANCE



La Journée Annuelle 2017 de l'AIRG-France s'est déroulée à l'Université Claude Bernard

La matinée modérée par le **Pr Maurice Laville** fut consacrée aux différentes interventions :

- « Le Don du rein dans les maladies rénales génétiques » par le **Professeur Claire Pouteil-Noble** de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon
- « Les aspects techniques et éthiques du Diagnostic Anténatal » par le **Professeur Pierre Cochat**, Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon
- « Le devenir des greffés dans les maladies rénales génétiques » par le **Professeur Denis Morin** du CHU de Montpellier et le **Docteur Charlène Levi** de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon



ACTUALITÉS



Pr Pierre Cochat



Pr Maurice Laville



Pr Claire Pouteil-Noble



Pr Denis Morin



Pr Yannick Le Meur



Dr Patrick Halonnet



Dr Charlène Lévi

- « Les médecines alternatives » par le **Docteur Hallonnet** du Centre Hospitalier de Vienne
- « Les actualités sur la PKD » par le **Professeur Yannick Le Meur** du CHU de Brest

Les textes de ces interventions paraîtront dans le N°65 de Néphrogène.

L'après-midi, 5 ateliers furent organisés autour de thèmes orientés sur les maladies génétiques rénales. Chaque atelier fut animé par 2 professeurs. Ceux-ci ont suscité un réel intérêt, avec une implication

faisant suite aux interventions du matin. Les questions ont bouillonné et ont captivé toutes les parties prenantes. Les personnes ont apprécié ce moment privilégié d'échanges et de meilleure compréhension de leurs questionnements, hors consultation. Le secrétaire Michel Laurent a présenté l'Association et son action avant que les AIRG-sœurs s'expriment à leur tour et c'est Raphael Vite, Délégué Régional de Rhône-Alpes qui a conclu la journée avec son énergie coutumière. ■

Jeannine Besler
[Commission Communication de l'AIRG-France en Rhône-Alpes](#)





Uarda

TÉMOIGNAGE
MERCI !

Uarda est née le 5 janvier 2002. Après deux mois, elle a commencé les vomissements et un jour pendant qu'elle dormait, elle s'est tétanisée...! Très vite elle est hospitalisée à Prishtina au Kosovo. Après 3 jours nous sommes arrivées à l'hôpital pédiatrique de Belgrade, où elle a été diagnostiquée avec Hyperoxaluria Primaria- Oxalosis. En soins intensifs elle a commencé la DP, et Uarda se fatiguait tous les jours...

Après trois mois de DP, le pédiatre à Belgrade me dit qu'aux Balkans ça ne se fait pas la greffe pour les enfants. Donc, vous retournez chez vous et continuer la DP au Skopje, jusqu'à la fin...! La douleur de ce moment, je la sens encore aujourd'hui...

Mais, par grande chance, avec ma belle Uarda, nous avons continué le chemin pour Lyon. Le jeudi, 9 juillet 2002 nous sommes arrivées à l'Hôpital Edouard Herriot, au pavillon S, à Grange Blanche. Uarda était très fatiguée...!

A Lyon, tout d'abord ils ont opéré les hernies et le 19 juillet, elle a commencé l'hémodialyse, 2,5h jusque 3,5h par jour. Jusqu'en novembre 2003, une chambre à l'hôpital, a été notre maison...

Le 17 février 2004, après minuit, le Prof. Pierre Cochat nous appelle pour nous annoncer que le moment de la greffe est arrivé... Grande greffe, Foie et Rein ! Grandes émotions...!

Le Prof. Olivier Boileau, et le Prof. Xavier Martin, les deux hommes avec les mains en or, ont fait la greffe de Uarda. Rêve ou réalité ...!

De tout cœur, merci aux équipes de greffes et aux familles donneuses !

Uarda, avec deux nouveaux organes qui ont commencé à travailler, recommence la vie...! Quel bonheur !

Depuis, nous retournons à l'Hôpital Femme Mère Enfant pour les consultations et Uarda vit pleinement. Elle est une excellente lycéenne, très sociable et surtout très joueuse. Elle fait de la danse contemporaine au Conservatoire de Lyon et elle s'entraîne une fois par semaine à la natation, avec le groupe de transplantées, SporLyGref.



Le Dr Kouchner et Uarda

Uarda participe aux Jeux Nationaux et Européens de Dialysée et Transplantée. Elle se prépare fortement pour les Jeux Européens 2018 qui se dérouleront en Sardaigne, Italie.

Aujourd'hui je vous remercie vous, L'AIRG-France, de nous avoir donné la chance de remercier de tout cœur l'équipe médicale et paramédicale et aussi toutes et tous qui nous permettent de vivre cette vie extraordinaire. ■

Merci, et encore merci !

La Maman de Uarda Klinaku
Shuki



→ PROCÈS VERBAL de l'assemblée générale de l'AIRG-France

LE SAMEDI 25 MARS 2017 À L'ASIEM

La séance débute à 15h par la présentation à l'assemblée de la nouvelle présidente Sandra Sarthou en remplacement de Roger Pierré, du nouveau trésorier Jean-Pierre Schiltz en remplacement de Sandra Sarthou et du nouveau secrétaire Michel Laurent en remplacement de Jacques Vignaud, tous trois élus lors du Conseil d'Administration qui s'est tenu le samedi 25 mars 2017 à l'ASIEM, 6 rue Albert de Lapparent - 75007 PARIS à 10h.

Présents : 19
Représentés : 162
Total votes : 181
Quorum : 181/2 = 90

1. RAPPORT MORAL 2016

Roger Pierré expose le rapport Moral 2016 :

SOUTIEN À LA RECHERCHE

2016 a été une année forte sur le plan du soutien à la recherche.

- Tout d'abord grâce au lancement d'un appel d'offres international sur le Syndrome d'Alport, qui a abouti au choix de 2 projets australiens pour un montant de 150 000 €. L'un du Pr Sharon Ricardo, qui ambitionne l'utilisation des cellules souches pour ralentir la dégradation de la fonction rénale et l'autre du Pr Judy Savige, qui vise à tester les protéines chaperons dans le but de diminuer la protéinurie.
- Ensuite grâce à l'appel d'offres traditionnel AIRG-France, doté de 80 000 € et destiné à financer deux projets. L'évaluation des candidatures ayant pris du retard, le choix des lauréats a été planifié pour la réunion du Conseil d'Administration du 25 mars.
- Enfin, dans le domaine de la recherche de fonds, nous avons lancé en novembre dernier un appel de fonds spécifique pour la Recherche. Cette initiative, qui s'est révélée bénéfique, a vocation à être reconduite en 2017.

ACTIONS D'INFORMATION

• Livrets scientifiques

2016 a vu la publication du livret sur les Hyperoxaluries primitives, ainsi que la mise en chantier d'une nouvelle version de la PKD, qui doit paraître tout prochainement. Celle-ci donnera lieu à une traduction en allemand par l'AIRG-Suisse.

A noter également un imposant travail d'étude et de rédaction sur le livret consacré au Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, dont l'achèvement est planifié pour la fin du second trimestre 2017.

• Journée Annuelle à Lille

Je veux également citer notre belle Journée Annuelle à Lille, qui s'est déroulée dans une ambiance conviviale, avec un public attentif et coopératif, avec des médecins talentueux et bienveillants, avec en point d'orgue l'intervention du Pr Arnold Munnich sur la génétique. Tout juste a-t-on pu constater une affluence moins forte qu'attendue (environ 120 personnes), mais nous prévoyons de faire mieux en 2017.

• Articles traitements et recherche

Année de la recherche oblige, nous avons commandé à nos médecins et chercheurs une série de douze articles de synthèse sur les traitements et la recherche dans le domaine des maladies rénales génétiques. Six ont été publiés sur Néphrogène 63, ainsi que sur l'infolettre, et nous ne manquerons pas de relancer le processus au cours de l'année 2017.

• Journée du Rein

En 2017 l'AIRG-France a renouvelé sa participation à la Journée Mondiale du Rein qui s'est tenue entre le 6 et le 15 mars. Présents dans 15 hôpitaux à Paris et en Province, nous avons pu dialoguer avec les patients et leurs familles en mettant à leur disposition des revues, livrets, et dépliants sur les maladies rénales génétiques.

Cette belle opération de communication a pu se faire grâce à l'implication de nos bénévoles et à la coordination active de Carmen Valenzuela-Blanca.

• Réunions, journées d'information et congrès

L'AIRG-France a été présente lors de nombreux évènements :

- Journée Annuelle AIRG-Belgique et Espagne
- 42^{èmes} Séminaires Universitaires de Néphrologie au Palais des Congrès à Paris
- Actualités Néphrologiques de Necker
- Journée d'Information sur la Cystinurie à Marseille
- 2^{ème} journée de sensibilisation de l'Alliance SHUa
- Société de Néphrologie Dialyse Transplantation à Strasbourg
- Journée Centres de référence et filière ORKID le 5 novembre à Paris
- Journée d'information sur la Cystinose le 16 décembre à Lyon
- Congrès Franco-Britannique de Néphrologie Pédiatrique à l'Institut Imagine de Necker

Et au niveau européen, représentation essentiellement par Daniel Renault :

- Congrès international IPNA (pédiatrie)
- Congrès EURORDIS à Edimbourg du 25 au 28 mai
- Réunions de bureau FEDERG
- Réunions préparatoires à la création du Réseau Européen de référence des maladies rénales rares (ERN)

• Événement musical le 5 juin

Un récital de piano a été organisé au château de Maintenon par Catherine Jagu et le Lions Club local, en présence de 120 personnes, qui ont pu apprécier un programme d'œuvres de Frédéric Chopin et de Ludwig Van Beethoven, magistralement interprété par Gérard de Botton.

PERSPECTIVES 2017

• Structures de l'association

Situation inédite cette année, le bureau est intégralement renouvelé : Sandra Sarthou présidente, Jean-Pierre Schiltz trésorier, Michel Laurent secrétaire.

La transition sera assurée en liaison avec les anciens titulaires.

Sur le plan des structures, il conviendra encore et toujours de chercher à consolider :

- le bureau par un ou deux secrétaire(s) adjoint(s),

- la permanence de Paris par de nouveaux bénévoles,
- les régions en étoffant les équipes et en complétant le maillage (action régionale).

• Appel d'offres

Cette année nous allons lancer un appel d'offres sur l'ensemble des maladies rénales génétiques, qui sera doté d'un montant de 100 000 €.

• Journée Annuelle

La Journée Annuelle 2017 se tiendra à Lyon le samedi 14 octobre.

Avec un format proche de l'édition 2016, comportant des exposés médicaux le matin et des ateliers longue durée l'après-midi.

• Activité livrets

Le livret SHUa sera finalisé et le livret PKD traduit en allemand par l'AIRG-Suisse.

Micheline Lévy remettra au goût du jour la série des Opuscules sur l'encadrement juridique (transplantation, conseil génétique, diagnostic prénatal, scolarisation, hormone de croissance) qu'elle avait rédigée par le passé.

• Communication

Pour gagner des adhérents, l'AIRG-France doit mieux se faire connaître auprès des Néphrologues, qui sont nos prescripteurs naturels. Cela passe par une présence accrue au niveau des hôpitaux, à Paris et en Province, et aussi par une intensification de notre action régionale. Elle doit également rechercher toutes les améliorations possibles au niveau de ses médias : site internet, Facebook, Infolettre, Néphrogène.

• Conseil Scientifique

Au fil du temps les relations entre l'AIRG-France et son Conseil Scientifique se sont relâchées. Il est indispensable de renouer le contact, de rapprocher les entités, afin d'obtenir une meilleure synergie.

• Bientôt 30 ans !

En 2018 l'AIRG-France soufflera ses 30 bougies. Bien évidemment, il conviendra de donner à cet événement tout le rayonnement qu'il mérite. Je vous remercie de votre attention et vous assure de mes meilleurs sentiments associatifs. ■

Roger Pierré
Président AIRG-France

ACTUALITÉS

2. COMPTES 2016

Sandra Sarthou prend ensuite la parole pour présenter les comptes de 2016 :

Avant toute chose, je voudrais remercier ici notre comptable bénévole qui est à Bordeaux et qui contrôle ma mission de Trésorière depuis 3 ans déjà, mais aussi depuis de nombreuses années avant moi. Elle va continuer avec notre nouveau Trésorier, Jean-Pierre Schiltz. Elle s'appelle Isabelle Fabre et je voudrais saluer ici toute sa disponibilité à l'égard de l'AIRG-France. Pour en venir à ce qui nous intéresse réellement, je vais commenter les tableaux que nous avons préparés.

PRODUITS

Le premier tableau Produits reprend les entrées et nous sommes enfin en phase avec les bulletins d'adhésion dont nous avons modifié la présentation en 2015, souvenez vous. Maintenant c'est clair : 1/ les adhésions ; 2/ les dons.

Globalement, la tendance est bonne, le poste Total Adhésions et Dons augmente de 6,3 % par rapport à 2015 même si nous ne rattrapons pas encore le niveau de 2014. Nous avons eu notamment une belle rentrée grâce aux dons suite au décès d'un patient dans le nord de la France ; nous en avons parlé lors de notre journée annuelle à Lille en octobre 2016. L'important c'est le chiffre de 167 548 € total Adhésions et Dons. En effet, le total des Produits (173 321 €) englobe les produits financiers (5 773 €) comprenant près de 4 000 € suite à la vente d'une ligne obligataire détenue depuis 2006 qui ne rapportait quasi rien et qui engendrait des frais supplémentaires (droits de garde). Quant à la ligne Livrets, elle a été maintenue pour comparaison alors qu'ils sont désormais téléchargeables gratuitement sur le Net.

PRODUITS	2014	2015	2016	N/N-1
Adhésions	32 377	54 512	61 879	-
Dons	139 151	103 121	105 669	-
Total Adhésions & dons	171 528	157 633	167 548	6,3 %
Produits financiers	1 949	1 653	5 773	-
Vente livrets	417	147	-	-
Total Produits (€)	173 894	159 432	173 321	8,7 %

CHARGES

Les masses à regarder sont celles des Services Extérieurs et de la Recherche. En effet, le poste Fournitures est isolé mais reste insignifiant au

regard du total des charges : il reste aux alentours de 1 000 €. La dotation aux Amortissements représente l'achat d'un ordinateur, seul investissement que nous ayons fait cette année. Les Services Extérieurs englobent les Frais de Fonctionnement et d'Information ; ce poste a un peu baissé par rapport à 2015 (53 K€ au lieu de 55 K€). Il est important de souligner que les Frais de Fonctionnement sont maintenus cette année à 7 %, ce qui est très bien. On voit donc qu'on a pu allouer 95 K€ à la Recherche et qu'il reste encore 23 K€ de résultat, ce qui n'est pas le but de l'association mais qui prouve une gestion prudente. Donc avec une nette augmentation du poste RECHERCHE comme l'avait souhaité Roger cette année, puisqu'on arrive à presque 64% du total.

CHARGES	2014	2015	2016
Fournitures	1 020	932	1 049
Services extérieurs	42 860	55 457	52 993
Dotations aux amortissements	200	457	504
Subventions à la Recherche	20 000	80 000	95 743
Total Produits (€)	64 080	136 837	173 321
Resultat (€)	+ 109 813	+ 22 595	+ 23 033

REPARTITION DES CHARGES (hors DOA)	2015	%	2016	%
Fonctionnement	11	8,08	11	7,18
Information	45	33,08	43	28,78
Recherche	80	58,84	96	63,71
Total (K€)	136		150	

BILAN

Le total du Bilan est de 428 K€.

La Trésorerie placée est de 347 K€ et permet de faire face aux « Engagements » de 236 K€ et aux 77 K€ de

BILAN 2016			
ACTIF (€)		PASSIF (€)	
Immobilisations nettes	1 685	Fonds associatifs et réserves	76 817
Créances	12 618	Autres réserves	88 547
Trésorerie placée	347 220	Résultat exercice	23 033
Disponibilités	66 750	Sous-total Fonds propres	188 397
Charges constatées d'avance	118	Charges à payer	4 061
		Engagements	235 933
Total (€)	428 391	Total (€)	428 391

réserves statutaires. Des engagements sont pris pour 236 K€ mais ne sont pas encore totalement payés. Nous partons sur un budget prévisionnel de 160 K€ pour pouvoir allouer 95 K€ ou 100 K€ à la Recherche. Nous décidons d'un montant de 100 K€ afin de soutenir 2 projets en AO de 50 K€ chacun.

BUDGET PREVISIONNEL 2017			
PRODUITS (€)		CHARGES (€)	
Adhésions	65 000	Services extérieurs (dont fonctionnement 12K€ et information 53 K€)	65 000
Dons	95 000	Subventions aux Projets pour les maladies rénales génétiques	95 000
Total (€)	160 000	Total (€)	160 000

Je vous remercie de votre attention et vous demande de nous donner quitus de ces comptes.

Je passe maintenant à la lecture des conclusions de notre Commissaire aux Comptes Stéphane BRAMI.

3. VOTES

Les participants sont appelés à exprimer leurs votes sur les 5 propositions qui leur étaient soumises :

- Rapport Moral
- Comptes 2016
- Budget Prévisionnel 2017
- Réélection de Nicolas Mullier, administrateur
- Election de Carmen Valenzuela-Blanca, administrateur

Quorum : 90

VOTE (suffrages exprimés)	OUI	NON	ABS.	RÉSULTATS
Rapport Moral	181	-	-	Approuvé
Comptes 2016	181	-	-	Approuvés
Budget Prévisionnel 2017	181	-	-	Approuvé
Réélection de Nicolas Mullier	181	-	-	Réélu
Election de Carmen Valenzuela-Blanca	181	-	-	Elue

Le Procès-verbal de cette Assemblée Générale sera publié *in extenso* suivant les règles légales, sur le site ou sur Néphrogène. ■

Sandra Sarthou-Lawton
La Présidente



Michel Laurent
Le Secrétaire



Les rapports généraux et spéciaux

Stéphane Brami

Commissaire aux comptes, demeurant au 13, rue Madeleine Michelis 92200 Neuilly sur Seine, ont été lus en Assemblée Générale et peuvent être consultés sur le site : AIRG-France.fr

Samedi 25 mars 2017
à l'ASIEM





→ BUREAU DE L'AIRG-FRANCE renouvellement complet

. EN 2017

Pour que vous les connaissiez mieux, il a été demandé aux trois nouveaux membres du Bureau de l'AIRG-France de participer à une interview dans laquelle ils répondent tous aux mêmes questions, ensuite la Présidente présente l'allocution de Jacques Vignaud. Puis nous terminerons cet article en évoquant le changement au sein du Conseil Scientifique



INTERVIEW

Sandra Sarthou-Lawton
Présidente de l'AIRG-France

NÉPHROGÈNE : Bonjour Madame, Sandra Sarthou-Lawton ! Pouvez-vous vous présenter ?

SSL : Issue d'une famille de négociants en vins d'origine irlandaise implantée à Bordeaux depuis le XVIII^{ème} siècle, je suis âgée de 55 ans et ai deux frères et une sœur. Je suis mère de 3 enfants âgés de 33 à 15 ans, Jeremy, Adelaïde et Paul, et aujourd'hui grand-mère de 2 petites filles, Agathe et Heidi, que je chérie. J'ai longtemps travaillé dans la banque et ne travaille plus actuellement. Je suis porteuse d'une polykystose rénale dominante et ai découvert ma maladie sur une échographie abdominale en 1995. Je dois prochainement bénéficier d'une greffe rénale. Je ne sais pas si la PKD provient d'une nouvelle mutation ou est héritée d'un de mes parents, ceux-ci étant décédés sans que ce diagnostic soit évoqué. Etant désormais plus disponible, je peux consacrer mon temps à l'AIRG-France.

NÉPHROGÈNE : Vous étiez précédemment Trésorière donc déjà connue et reconnue en assumant cette responsabilité, mais pouvez-vous nous rappeler comment vous avez connu l'AIRG-France ?

SSL : Le Professeur Christian Combe, chef de service de néphrologie au CHU de Bordeaux, m'a indiqué l'existence de l'AIRG-France en consultation, me montrant le livret sur la PKD. J'y ai trouvé beaucoup d'informations concernant cette maladie et je sautais

le pas en me rendant un jour à la permanence de l'Association à la Mairie du 6^{ème} arrondissement de Paris. J'ai alors rencontré plusieurs personnes très motivées qui m'ont convaincue de m'impliquer. J'ai longuement discuté avec Madame Ghyslaine Vignaud qui m'a raconté son parcours, ses enfants, les débuts de l'Association. Il y avait aussi dans ce minuscule bureau Beatrice Sartoris, Jacques Vignaud, Dominique Rousiot.

J'ai tout de suite senti que je devais aider et j'ai signé un bulletin d'adhésion. Je pense que notre implication et la transmission de cette motivation de s'impliquer sont des éléments majeurs de l'évolution des associations de patients ce qui permettra, j'espère, l'amélioration de la prise en charge de nos conditions.

NÉPHROGÈNE : Quelles sont les raisons qui vous ont amené à devenir une bénévole active de l'Association ?

SSL : J'avais plus de temps disponible, ne travaillant plus dans la banque. J'ai rencontré des personnes bénévoles bienveillantes qui m'ont rassurée sur ma maladie, certaines avaient déjà été greffées, toutes avaient le moral ! J'ai eu envie, à mon tour d'apporter un peu de réconfort à ceux qui venaient en chercher.

NÉPHROGÈNE : Comment s'est opéré votre recrutement si l'on peut dire pour vous faire passer d'adhérente bienveillante à responsable d'un secteur vital ?

SSL : Lors du 25^{ème} anniversaire de l'Association à Paris, je me souviens de beaucoup de monde. Au moment de la pause, Dominique Rousiot m'a présenté sa fille, Marie Sophie Roquebert, adhérente à Bordeaux. Nous avons sympathisé et

elle m'a proposé de m'impliquer davantage dans l'Association, Marianne Worbe, trésorière, voulant laisser sa place. C'est ainsi que je suis devenue trésorière de l'AIRG-France au printemps 2014.

NÉPHROGÈNE : Comment avez-vous vécu votre expérience de Trésorière ?

SSL : *Ce fut une expérience ! J'ai eu la chance d'être accompagnée par une fidèle bénévole depuis de nombreuses années en la personne d'Isabelle Fabre, expert-comptable de métier à Bordeaux et qui a été ultra disponible tout au long de mon mandat de trésorière. Basée moi-même à Bordeaux, nous sommes devenues amies et je voudrais ici lui rendre hommage et la remercier chaleureusement pour tout le temps qu'elle nous a consacré et ce, toujours bénévolement.*

NÉPHROGÈNE : Comment avez-vous pu exercer votre fonction ? Avez-vous éprouvé des difficultés en débutant ?

SSL : *C'est tout naturellement qu'après 3 ans de trésorerie, je n'ai pas hésité à proposer ma candidature comme Présidente de l'AIRG-France au départ de Roger Pierré.*

NÉPHROGÈNE : Aujourd'hui vous êtes Présidente quelles sont vos motivations pour exercer cette mission ?

SSL : *Mon souhait est que l'AIRG-France devienne mieux connue du grand public, des autorités de santé afin de sensibiliser à financer davantage la recherche, pour que nos enfants puissent bénéficier de traitements moins lourds et enrayer les causes de ces maladies rénales génétiques.*

Aujourd'hui, je suis entourée de personnes motivées et nous formons une équipe sympathique qui ne demande qu'à s'élargir avec de nouveaux bénévoles. En étant dans le Bureau, en tant que trésorière pendant 3 ans, j'ai pu mieux connaître encore le rôle

de l'Association et la joie que l'on reçoit à donner, à écouter. Animer cette équipe et la renforcer parce qu'ensemble, on va plus loin...

NÉPHROGÈNE : Quels sont vos projets pour laisser votre empreinte dans la conscience des adhérents ?
SSL : *Continuer l'action de mes prédécesseurs et développer notre aura auprès du corps médical, le convaincre s'il est besoin que le patient peut être acteur de sa maladie.*

NÉPHROGÈNE : Quelle est la question que vous aimeriez poser aux autorités sanitaires ?

SSL : *Pourquoi le dépistage n'est-il pas la priorité ?*

NÉPHROGÈNE : Quelles sont les 3 idées forces que vous comptez développer en 2018 ?

SSL : *Assurer un beau 30^{ème} anniversaire de cette belle association dont je suis fière.*

Soutenir financièrement la Recherche pour que nos médecins, chercheurs, biologistes puissent travailler, trouver des médicaments ; trouver un ou des mécènes pour financer nos actions .

Dynamiser notre réseau de correspondants régionaux et ainsi mieux connaître les attentes de nos adhérents (malades, familles et sympathisants). Sans leur engagement et leur soutien, notre combat serait vain !

NÉPHROGÈNE : Pour vous c'est Quoi l'AIRG-France ?

SSL : *Une belle Association, déjà 30 ans d'expérience, la grande sœur de l'AIRG-Belgique, AIRG-Espagne, AIRG-Maroc, AIRG-Suisse... qui ne demande qu'à avoir d'autres sœurs... ■*

Merci pour votre disponibilité.



INTERVIEW

Jean-Pierre Schiltz
Trésorier de l'AIRG-France

NÉPHROGÈNE : Bonjour Monsieur Jean-Pierre Schiltz, Trésorier de l'AIRG-France. Nous vous écoutons :

JPS : *J'habite à Paris depuis la fin de mes études. Je suis informaticien de formation, mais je travaille à présent dans le secteur bancaire. Je suis membre d'une chorale, la musique vocale est depuis longtemps une de mes passions. Je suis marié, j'ai 57 ans et je suis père de deux enfants, qui sont maintenant des adultes.*

NÉPHROGÈNE : Quelles sont les raisons qui vous ont amené à devenir il y a longtemps bénévole de l'Association ?

JPS : *J'ai rencontré le professeur Grünfeld dans les années 1990, et il m'a fait part des difficultés de certains de ses patients à contracter des prêts immobiliers à cause de leur maladie rénale génétique. Comme je travaille dans la banque, il pensait que je pouvais les aider. Je me suis donc intéressé au sujet dans le cadre de l'AIRG-France, et petit à petit je me suis de plus en plus investi dans l'association, comme référent des assurances, puis comme responsable des dossiers de subventions « entreprises », et maintenant comme trésorier.*

NÉPHROGÈNE : Comment s'est opéré votre recrutement si l'on peut dire pour vous faire passer de bénévole à responsable d'un secteur vital ?

JPS : *Lorsque Roger Pierré, après plusieurs années comme président, a souhaité céder cette lourde responsabilité, Sandra Sarthou, la trésorière, s'est proposée. S'est alors posé le problème de son remplacement. Je présume que c'est mon secteur d'activité qui a fait qu'elle a pensé à moi, même si ce n'est pas vraiment ma spécialité.*

NÉPHROGÈNE : Comment avez-vous pu exercer votre fonction ? Avez-vous éprouvé des difficultés en débutant ?

JPS : *J'avais déjà des notions de comptabilité, mais il m'a fallu m'habituer au logiciel et aux méthodes comptables spécifiques à une association Reconnue d'Utilité Publique. Maintenant, je maîtrise bien le « courant », et je me prépare à faire ma première clôture.*

NÉPHROGÈNE : Aujourd'hui vous êtes Trésorier, quelles sont vos motivations pour exercer cette mission ?

JPS : *Comme je suis toujours en activité, cette responsabilité me convient bien, car elle peut s'exercer aux moments que je choisis. Par ailleurs la comptabilité est un domaine nouveau pour moi et m'intéresse beaucoup. J'essaie d'en faire un outil au service du Bureau et du Conseil d'Administration, pour les aider au mieux dans le pilotage des projets et des actions.*

NÉPHROGÈNE : Quels sont vos projets pour améliorer le fonctionnement de la Trésorerie ?

JPS : *Pour l'instant, j'effectue ma première année complète, il est encore trop tôt pour penser à des changements. Nous travaillons en étroite collaboration avec la présidente et le secrétaire, par exemple pour bien identifier dans la comptabilité analytique les différents postes de recettes et de frais.*

NÉPHROGÈNE : Quelle est la question que vous aimeriez poser aux autorités sanitaires ?

JPS : *La discrimination par la santé est un fait dans notre pays, elle est (théoriquement) réprimée dans le monde du travail, et ce n'est pas tout à fait le cas puisqu'une personne dialysée, par exemple, ne peut accéder à certaines responsabilités, malgré les outils et méthodes modernes (par exemple le télétravail). Mais les assureurs la pratiquent au quotidien. Quand de vraies mesures seront-elles prises pour donner à tous l'égalité des chances, en faisant la promotion de la mutualisation des risques et non de leur individualisation ?*

NÉPHROGÈNE : Pour vous c'est Quoi l'AIRG-France ?

JPS : *C'est une association qui prend le problème « par le bon bout », puisqu'elle s'intéresse à une large famille de maladies et non à une seule maladie. Je pense en effet que la recherche scientifique et les progrès thérapeutiques sont transversaux, et passent souvent par des chemins inattendus. Il est même*

fréquent que des médicaments identifiés pour des maladies rares s'avèrent intéressants pour des classes beaucoup plus larges de pathologies, et réciproquement.

Il est tout à fait logique que des familles touchées par une maladie spécifique souhaitent « pousser » la recherche clinique sur cette maladie, et c'est même probablement souhaitable dans le cas de maladies qui ne faisaient pas l'objet de recherches, comme par exemple le syndrome d'Alport ou le SHU atypique (je cite les exemples auxquels je pense, mais c'est vrai de toutes les maladies rénales génétiques).

Mais il est aussi indispensable qu'une association fédère tous ces efforts, par exemple pour promouvoir la recherche fondamentale sur le fonctionnement du rein, qui ne peut que profiter à tous.

Par ailleurs le rôle de l'AIRG-France dans l'information des familles et dans la mise en œuvre de réseaux de solidarité me semble également fondamentale, surtout pour les maladies très rares pour lesquelles il faudrait faire des dizaines ou des centaines de kilomètres pour rencontrer un autre malade. ■

Merci pour votre attention.

MALADIES RENALES GÉNÉTIQUES

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



Richard Berry
parrain d'AIRG France

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

www.airg-France.org



INTERVIEW

Michel Laurent
Secrétaire de l'AIRG-France

NÉPHROGENÈ : Bonjour Monsieur Michel Laurent, Secrétaire de l'AIRG-France, pouvez-vous vous présenter ?

ML : Bonjour, je suis parisien et ai toujours vécu à Paris. Je suis de formation ingénieur ce qui m'a amené dans ma carrière professionnelle à avoir non seulement des activités et des responsabilités variées mais aussi à voyager et à rencontrer des personnes d'horizons, de cultures et de nationalités très diverses.

J'ai appris que j'étais touché par la PKD à l'âge de 45 ans, mais ceci ne m'a pas empêché de vivre normalement sur le plan familial, sportif et professionnel. J'ai eu l'immense chance de bénéficier d'un don de rein familial, ce qui m'a permis de « revivre » normalement tout en faisant attention à mon alimentation et en continuant à faire du sport.

NÉPHROGENÈ : Quelles sont les raisons qui vous ont amené à devenir bénévole de l'Association ?

ML : Je connais l'AIRG-France depuis des années par mon père qui y avait trouvé, grâce aux livrets sur les maladies rénales, une source d'informations médicales sensationnelle et répondant à ses interrogations.

Comme je suis depuis peu dégagé de mes obligations professionnelles, je dispose de plus de temps et j'ai estimé que l'AIRG-France valait d'y consacrer du temps afin de défendre des causes qui me sont sensibles et personnelles.

NÉPHROGENÈ : Comment s'est opéré votre recrutement si l'on peut dire pour vous faire passer de bénévole à responsable d'un secteur vital ?

ML : Lors de la Journée Annuelle parisienne de 2015, où j'ai manifesté mon désir de donner de mon temps, j'ai vraiment été accueilli à bras ouverts tant les besoins en bénévoles étaient grands et que, au vu de mon profil, je pouvais rendre service à l'association.

ACTUALITÉS

NÉPHROGÈNE : Comment avez vous vécu votre expérience de secrétaire adjoint ?

ML : *Pendant plus d'un an, j'ai travaillé à la permanence parisienne en parallèle du secrétaire Jacques Vignaud.*

Cela m'a permis, à son écoute et par son expérience, de connaître plus en profondeur les activités, les bénévoles, les outils ainsi que les besoins des patients qui font que l'AIRG-France existe et fonctionne.

NÉPHROGÈNE : Comment avez-vous pu exercer votre fonction ? Avez-vous éprouvé des difficultés en débutant ?

ML : *Bien sûr il est délicat d'apprendre à connaître les rouages intérieurs indispensables au bon fonctionnement d'une association.*

Mais cela s'est fait progressivement en restant à l'écoute de chacun et chacune grâce à tous ceux qui m'ont accueilli. Avoir un œil extérieur permet aussi d'identifier ce qui peut être amélioré et développé.

NÉPHROGÈNE : Aujourd'hui vous êtes Secrétaire, quelles sont vos motivations pour exercer cette mission ?

ML : *Continuer à apporter le soutien et le développement nécessaires pour être en ligne avec les objectifs fixés par le Conseil d'Administration et la Présidente de l'association. Mes motivations passent par le développement indispensable de l'AIRG-France qui doit profiter aux générations d'aujourd'hui et de demain.*

NÉPHROGÈNE : Quels sont vos projets pour améliorer le fonctionnement du secrétariat ?

ML : *L'activité du secrétariat est très diverse et variée, et est parfois très terre à terre (répondre à des courriers ou à des appels de patients, enregistrer les dons et adhésions, envoyer des livrets, réserver des salles de réunion,). Elle demande l'engagement de plusieurs bénévoles et toutes les bonnes volontés motivées sont les bienvenues.*

L'amélioration se fera par une bonne coordination entre ces diverses activités internes et avec les acteurs indispensables comme les responsables régionaux, le trésorier et la présidente de l'AIRG-France. Développer les activités régionales me semble également indispensable à la croissance de l'association.

NÉPHROGÈNE : Quelle est la question que vous aimeriez poser aux autorités sanitaires ?

ML : *En tant que patient, j'ai deux préoccupations majeures à soumettre : diminuer fortement les effets secondaires indésirables des médicaments et développer et favoriser encore plus la recherche sur les traitements des maladies rénales génétiques.*

NÉPHROGÈNE : Quelles sont les 3 idées forces que vous comptez développer en 2018 ?

ML : *Rigueur de gestion, enthousiasme des équipes, faire coïncider talents des bénévoles et activités dans l'AIRG-France pour son développement.*

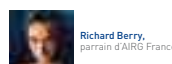
NÉPHROGÈNE : Pour vous c'est Quoi l'AIRG-France ?

ML : *Une extraordinaire communauté de bénévoles et de patients dynamiques qui, ayant tous une implication personnelle ou familiale directe avec une maladie rénale génétique, se rassemblent et œuvrent ensemble pour s'entraider, partager l'information et faire reculer ces maladies. ■*

Merci pour votre disponibilité.

MALADIES RENALES GÉNÉTIQUES

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



Rejoignez l'AIRG France pour mieux connaître votre maladie et mieux la combattre en aidant la Recherche.
www.airg-france.org





Jacques Vignaud
Directeur de la publication
du Néphrogène

Le départ de Jacques après 20 ans de dévouement à l'AIRG-France

A l'origine, en 1988, le Pr Grünfeld et le Dr Ginette Albouze qui menait une étude sur les patients atteints de polykystose dans le Berry, eurent l'idée de fonder une Association pour cette maladie. Par la suite Ghislaine Vignaud les rejoint et l'association devient L'AIRG. Une idée particulièrement novatrice du Pr Grünfeld car peu de personnes à l'époque ne s'intéressaient à la Génétique. En 1997, Jacques Vignaud les rejoint et grâce à Ghislaine et Jacques, l'Association est reconnue d'utilité publique en 2007 et devient l'AIRG-France, en même temps sont créés l'AIRG-Suisse, l'AIRG-Belgique, l'AIRG-España, l'AIRG-Maroc... En 2017, Jacques laisse sa responsabilité de Secrétaire non sans émotion à Michel LAURENT, mais reste actif dans l'Association en tant que Directeur de la publication de notre revue Néphrogène et voilà ce qu'il a dit lors de l'Assemblée Générale du 25 mars 2017.

Sandra Sarthou-Lawton

Bonjour à tous

Vous qui êtes présents à cette Assemblée Générale du 25 mars 2017 et qui représentez toute l'association. Avant de donner la parole à mon successeur, je vais essayer de vous expliquer pourquoi ce matin du 25 mars 2017, j'ai passé le relais à Michel Laurent. En premier lieu, à un moment donné, il faut laisser la place et en quelque sorte prendre une semi retraite. Cependant, on m'a demandé de continuer de diriger encore Néphrogène, ce que je vais faire de mon mieux. De plus, je suis référent pour le syndrome d'Alport et je me dois de poursuivre le combat, quand aujourd'hui encore cette maladie frappe ma famille. Enfin j'ai encore quelques projets à terminer.

En ce moment, malgré mon âge canonique, je ne vous cacherai pas que, comme Shimon Perez, j'ai plus de projets que de temps pour les réaliser.

Mais c'est quand même pour moi une épreuve d'abandonner une responsabilité que j'ai exercée avec passion et à temps complet pendant près de 20 ans auprès de Ghislaine ma chère épouse. 20 ans fructueux où nous avons connu la reconnaissance d'Utilité Publique, la naissance des AIRG-sœurs et plus récemment une belle fête pour les 25 ans de l'AIRG-France.

Je remercie ici tous les membres de l'Association que je connais et ils sont nombreux, car tous les contacts et l'amitié que j'y ai connus avec eux ont embelli ma vie. Je pense en particulier avec émotion à toute la famille Couppey et au beau travail que nous avons réalisé ensemble avec Françoise et son mari Georges au secrétariat, et aussi à leur fils Vincent qui a été un webmestre particulièrement compétent pendant des années.

Sans oublier François, défenseur passionné des malades atteints de cystinose. Georges nous a quittés prématurément et la maladie nous a privés des capacités exceptionnelles de Françoise -tous deux ont été irremplaçables car ils furent les piliers assidus et efficaces de la permanence pendant plus de 10 ans et nos amis.

Aujourd'hui, je suis fier de ce que nous avons fait ensemble de l'AIRG-France, avec tous les membres de l'association sans distinction.

Nous avons créé une association qui a sa place en Europe et au Maghreb, une réelle crédibilité auprès du monde médical, et nous avons surtout des adhérents fidèles qui nous soutiennent depuis toujours.

Mais de plus et personnellement, je suis fier de la phrase du Pr Oliver Gross de l'université de Göttingen en Allemagne, qui faisait référence à notre soutien à ses travaux sur Alport en 2006. Au décès de Ghislaine il m'a écrit « Grace à vous (l'Airg-France) des milliers de familles vivent mieux aujourd'hui dans le monde » .

Cette phrase est notre récompense commune, mon soutien et nous encourage tous pour l'avenir. ■

Merci de votre attention.
Jacques Vignaud

2007-2017

dix ans déjà !



Jean-Pierre Grünfeld

L'AIRG-France est reconnaissante à Dominique Chauveau pour la tâche accomplie à la tête du Conseil scientifique. Dominique avait été élu Président lors de la réunion de la Société de Néphrologie à Lyon

en septembre 2007, alors qu'Anne Graftiaux était Présidente de notre association.

A la demande de l'AIRG-France, j'avais écrit pour le n°46 de Néphrogène de novembre 2007, un court texte résumant sa carrière et ses qualités. Ce texte garde toute son actualité, je n'ai pas changé d'avis et Dominique n'a pas déçu à la présidence du Conseil scientifique.

Cette fonction n'est pas facile : conseiller le Conseil d'Administration sur le contenu scientifique des Journées annuelles de l'Association, construire les appels à projets de Recherche, nationaux et internationaux, sélectionner les meilleurs projets... Et en même temps, animer l'activité de recherche de sa propre équipe à l'Hôpital Rangueil - Centre hospitalier de Toulouse (dans un poste créé par l'un des pionniers de la Néphrologie, Jean-Michel Suc), développer le centre de référence SORARE consacré aux maladies rénales rares et y développer des thèmes de recherche spécifiques (par exemple, sur la maladie caractérisée par des mutations d'HNF1B, avec les néphropédiatres comme Stéphane Decramer à Toulouse et d'autres néphrologues dans les hôpitaux voisins).

Dominique Chauveau a l'endurance du coureur de fond, du Parc de Vanves aux collines de Rangueil. Grand merci d'avoir mené toutes ces activités sans vous essouffler, au service des personnes malades et de leurs familles. Je suis certain que vous garderez un œil attentif sur l'action de l'AIRG-France qui vous accueillera toujours avec gratitude et amitié. ■

Jean-Pierre Grünfeld



Bienvenue au Pr Georges Deschenes à la Présidence du Conseil Scientifique de l'AIRG-France

1986/2001 : Thèse d'Université, Biologie rénale, Directeur : A Doucet, Université Pierre et Marie Curie, Paris - Titres : Thèse de Médecine, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, Paris

2001 : Habilitation à diriger les recherches, Université Pierre et Marie Curie, Paris

1986-1990 : Chef de clinique-Assistant, Néphrologie Pédiatrique (Pr Broyer), Hôpital Necker-Enfants Malades

1990-1994 : Praticien Hospitalier, Néphrologie Pédiatrique (Pr Nivet), Hôpital Gatien de Clocheville, Tours

1994-2006 : Praticien Hospitalier puis Professeur des Universités-Praticien Hospitalier après 2003, Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Depuis 2006 : Chef du service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris

Travaux : *J'ai commencé ma carrière de chercheur par le syndrome d'Alport sous la direction du Dr Marie-Claire Gubler et j'ai gardé un intérêt très vif pour les maladies génétiques pendant toute ma carrière hospitalière et hospitalo-universitaire (Cystinose, Bartter, Fabry, SHU atypiques). Depuis 1992, mon principal sujet de recherche a été le syndrome néphrotique idiopathique (non génétique) comme en témoigne une cinquantaine de publications sur ce sujet.*

Georges Deschenes

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 débuté 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 ?)





Daniel Renault

Dr Micheline Levy

Pr Bertrand Knebelmann

→ ALPORT quoi de neuf ?

GLASGOW 4-6 SEPTEMBRE 2017

→ LE SYNDROME D'ALPORT

Le syndrome d'Alport est une maladie rare, héréditaire, caractérisée par l'association d'une atteinte rénale hématurique évoluant progressivement vers l'insuffisance rénale, d'une surdité de perception d'évolution également progressive et parfois d'anomalies oculaires¹. Elle est à l'origine de 1 à 2 % des insuffisances rénales terminales en Europe et aux États-Unis.

Le syndrome d'Alport est hétérogène d'un point de vue clinique et génétique. La transmission dans les familles peut être dominante liée au sexe (70 %), autosomique dominante (peut-être 20 à 30 %, de plus en plus reconnue) ou autosomique récessive (10 %). C'est une maladie due à des anomalies du collagène IV (le principal constituant des membranes basales). Elle est liée à la présence de variants pathogènes dans les gènes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 codant respectivement pour l'une des trois chaînes, $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ constituant le collagène.

Ces anomalies génétiques provoquent la perte de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire qui sert normalement de barrière filtrante.

Ceci conduit au passage excessif de protéines à travers cette membrane, puis à leur réabsorption excessive dans le tube proximal, responsable d'inflammation chronique, puis de fibrose (c'est-à-dire la perte progressive du tissu rénal fonctionnel remplacé par du tissu non fonctionnel). Les anomalies du collagène sont également responsables de la surdité de perception et de l'atteinte oculaire.

Il n'y a pas actuellement de traitement spécifique.

En Septembre 2017, le syndrome d'Alport a été le sujet d'une session scientifique et d'un « Workshop international² » (atelier) lors du Congrès européen sur les maladies rénales pédiatriques (European Society for Paediatric Nephrology) qui s'est tenu à Glasgow (Royaume Uni). Quelques uns des projets de recherche discutés pendant ces journées sont développés ici.

→ TROIS ESSAIS THERAPEUTIQUES EN COURS QUELQUES DEFINITIONS

Qu'appelle-t-on un essai thérapeutique ?

Après une phase préclinique réalisée chez l'animal (souvent la souris) pour vérifier l'efficacité et l'absence de toxicité, d'effets tératogènes, mutagènes et cancérogènes, le nouveau traitement peut être étudié chez l'homme.

Un essai thérapeutique vise à préciser, dans une population de patients atteints d'une maladie précise, à un stade d'évolution bien défini, sélectionnés et particulièrement surveillés, les effets du nouveau traitement.

Quelques données de méthodologie

Pour s'assurer de la validité des résultats, l'utilisation chez l'homme d'un nouveau traitement nécessite des essais conduits avec une méthodologie rigoureuse et adoptée sur le plan international. Ils peuvent être conduits de diverses façons, selon le traitement étudié, la maladie traitée et l'objectif de l'étude.

Phase I. Première administration chez l'homme (le plus souvent des volontaires sains, parfois des patients). Evaluer la sécurité d'emploi et le devenir dans l'organisme.

Phase II. Tester l'efficacité du produit chez un petit nombre de patients et déterminer la dose optimale.

Phase III. Analyse comparative de l'efficacité d'un produit et d'un placebo ou d'un traitement déjà utilisé entre deux groupes de patients. Constaté la disparition d'un symptôme ne suffit pas pour affirmer que le médicament est efficace. L'amélioration peut être due à :

- l'évolution spontanée de la maladie ;
- l'influence d'un autre facteur, qui n'est pas obligatoirement le produit testé ;
- un effet placebo, c'est-à-dire un effet psychologique favorable qui peut faire disparaître certains symptômes ou au moins les faire passer au second plan.

L'essai prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé, en double aveugle

C'est l'essai le plus puissant pour mettre en évidence l'efficacité d'un produit. Que signifie essai contrôlé ? Le médicament expérimental est comparé soit à un placebo, soit à un médicament d'efficacité connue, dit « de référence ». Que signifie essai randomisé ? Les participants sont répartis dans différents groupes par tirage au sort : par exemple, dans un groupe prenant le médicament A à étudier, ou dans un groupe prenant le médicament connu B ou un placebo.

Que signifie essai en double aveugle ? Ni le patient, ni l'investigateur ne savent si le patient prend le médicament A ou le médicament B ou un placebo.

L'ESSAI EARLY-PROTECT PHASE 3

Les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine ou IEC

Ce sont des antihypertenseurs bien connus³.

Il a été démontré en outre qu'ils diminuaient la protéinurie et amélioraient le pronostic des maladies rénales chroniques. Mais chez l'enfant, ils ne sont officiellement autorisés que s'il existe une hypertension artérielle.

Les études antérieures

Elles ont été menées par le docteur Oliver Gross (Université de Göttingen, Allemagne).

Daniel Renault

Fédération Européenne des associations de patients atteints de maladies Rénales Génétiques

Dr Micheline Levy

Anciennement Directeur de recherches INSERM
Coordinateur Livrets AIRG-France

Pr Bertrand Knebelmann

Néphrologie Adulte,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

1. En 2003, une étude sur des « souris Alport » montrait l'effet bénéfique des IEC sur la survie et la fonction rénale lorsqu'ils étaient donnés précocement.
2. En 2011, une étude⁴ reposant sur les données rétrospectives cliniques, familiales, recueillies chez les patients (Allemands, Espagnols et Français) suivis pendant 20 ans, montrait l'effet bénéfique des IEC sur la fonction rénale en retardant l'âge d'arrivée en dialyse et ce d'autant plus que le traitement était débuté tôt.

L'essai Early-Protect Phase 3

L'essai ne concerne que des enfants : 40 enfants, âgés de 2 à 17 ans, doivent être recrutés.

Il est en cours en Allemagne (dans 15 centres) sous la direction du Dr. Oliver Gross ; les résultats sont attendus pour la mi-2019.

Les questions posées. Les IEC (le Ramipril) prescrits à des enfants précocement (au stade hématurie microscopique ou micro-albuminurie) sont-ils sans danger ?

Sont-ils efficaces, c'est-à-dire préviennent-ils (ou au moins retardent-ils) le passage au stade de protéinurie et la dégradation de la fonction rénale ?



RECHERCHE

C'est un essai contrôlé, c'est-à-dire comparant l'évolution de la maladie sur 3 ans chez des enfants recevant précocement des IEC versus des enfants recevant un placebo, en double aveugle, randomisé. Si des signes de progression apparaissaient chez un patient, le double aveugle sera levé et un patient sans traitement recevra du ramipril. Au total, des résultats positifs obtenus pourraient influencer les recommandations sur l'utilisation des IEC chez l'enfant à un stade précoce de la maladie.

L'ESSAI HERA, PHASE 2

Les micro-ARN

Présent dans le noyau de chacune des cellules, l'ADN (acide désoxyribonucléique) renferme toutes les informations relatives à leur fonctionnement. La cellule produit une molécule appelée Acide Ribonucléique messager, ou ARNm, copie de l'ADN qui est envoyé dans le cytoplasme, où il peut « transmettre » les consignes nécessaires à la production de protéines par la cellule. Il a été montré récemment que de petites molécules d'ARN ou micro-ARN participaient à la régulation de quasiment tous les processus cellulaires et que l'expression aberrante de ces micro-ARN était associée à bon nombre de maladies. D'où l'idée de cibler des ARN avec des anti-micro-ARN (ou antagomir) afin de corriger ou modifier des voies biologiques anormales.

Les études antérieures

Le laboratoire Regulus Therapeutics (San Diego, Etats-Unis) est spécialisé dans le développement de micro-ARN afin de traiter différentes maladies et plus récemment d'empêcher le développement de la fibrose.

Un micro-ARN appelé miR-21, très augmenté dans les reins de souris atteintes du syndrome d'Alport, a été identifié.

D'où l'idée que miR-21 participe au développement de la fibrose et que le blocage de miR-21 pourrait ralentir le développement de la fibrose. Une molécule qui inhibe *in vitro* et *in vivo* la fonction de miR-21 a été synthétisée et appelée RG-012.

1. L'administration de RG-012 à des « souris Alport » a entraîné une baisse de la vitesse de progression de la fibrose rénale, une amélioration de la fonction rénale, une survie prolongée.
2. En 2014, l'étude ATHENA menée dans 13 centres cliniques dans le monde (en France dans le Service de Néphrologie Adulte de l'Hôpital Necker-Enfants malades) a concerné des patients âgés de plus de

16 ans et dont le débit de filtration glomérulaire (qui permet d'évaluer la fonction des reins) était entre 30 et 75 ml/min. Elle a permis de tracer l'histoire naturelle de la progression de l'insuffisance rénale dans le syndrome d'Alport en s'appuyant notamment sur des mesures précises du débit de filtration glomérulaire. L'étude est tout juste terminée et les résultats en cours d'analyse.

3. L'essai Phase 1 RG-012

Conduit chez des volontaires sains, cet essai a testé des doses croissantes de RG-012 donné par injections sous-cutanées. Le traitement a été bien toléré et aucun effet secondaire sérieux n'a été observé.

En 2014, RG-012 a reçu le statut de médicament orphelin par les autorités américaines (U.S. Food and Drug Administration) pour le traitement du syndrome d'Alport.

L'essai HERA Phase 2

Cet essai sera mis en place à l'automne 2017 uniquement aux Etats-Unis et doit inclure environ 40 patients âgés de 16 à 60 ans. Son but. Déterminer la tolérance et l'efficacité du RG-012 chez l'homme. L'essai est contrôlé (patients recevant le RG-012 ou un placebo, chaque semaine, en double aveugle et randomisé. Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion est maintenu. Les données recueillies par l'étude Athéna servent de base clinique.

Une biopsie rénale, réalisée dans un sous-groupe de patients, permettra d'étudier la cinétique du RG-012 dans les reins et ses effets sur les cellules rénales. Selon les résultats de cet essai Phase 2, un essai phase 3 international, sera ou non mis en place.

L'ESSAI CARDINAL Phase 2/3

Le méthyle de Bardoxolone

C'est un dérivé des « triterpénoïdes » produits par des plantes et utilisées en Asie pour leurs effets anti-inflammatoire, antioxydant, antiprolifératif, anti-cancer. Pour augmenter leur efficacité, des dérivés ont été synthétisés (CDDO-Me or RTA 402). Leur action a été précisée : le méthyle de Bardoxolone active un facteur (appelé Nrf2) qui permet de lutter contre l'inflammation en restaurant l'activité des mitochondries, ces organites cellulaires essentiels pour l'énergie.

Les études antérieures

La molécule fut initialement développée pour son action anti-cancer. De nombreux essais ont été développés par le laboratoire REATA Pharmaceutical (Texas, Etats-Unis) pour étudier sa tolérance et les

doses utiles chez des volontaires sains, puis chez des patients.

1. Lors des essais phase 1/2 chez des patients ayant des cancers avancés, une amélioration du débit de filtration glomérulaire a été notée.
2. Cette constatation a conduit en 2011 à l'essai clinique multinational (BEACON) de Phase 3 précisant son efficacité chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et un diabète de type 2.
3. Un essai Phase 2 a été mis en place dans le syndrome d'Alport.

Son but. Déterminer si les patients bénéficient d'une amélioration de la fonction rénale semblable à celle observée dans de multiples essais antérieurs de bardoxolone chez des patients présentant d'autres formes de maladie chronique du rein. Trente patients ont été inclus. Une augmentation significative du débit de filtration glomérulaire a été notée dans le groupe sous traitement comparé au groupe recevant un placebo. Cependant, des effets indésirables cardiaques ont été observés et l'étude interrompue. Par la suite, il a été noté que ces effets cardiaques étaient provoqués par une rétention d'eau et de sel et étaient survenus uniquement chez les patients à haut risque (ayant des antécédents cardiaques). Le méthyle de Bardoxolone a reçu en juillet 2017, le statut de médicament orphelin par les autorités américaines (FDA) pour le traitement du syndrome d'Alport.

L'essai CARDINAL Phase 2/3

C'est une étude multicentrique, internationale (environ 60 centres : Etats-Unis, Canada, Australie, Europe, dont trois centres français : Hôpital Necker-Enfants malades à Paris, CHU de Grenoble et CHU de Lyon), en double aveugle, randomisée. Son but. Déterminer l'efficacité du méthyle de Bardoxolone, donné une fois par jour par voie orale, pour ralentir, arrêter et peut être inverser le déclin de la fonction rénale et diminuer la fibrose du rein. Environ 150 patients âgés de 12 et 60 ans, ayant un diagnostic génétique ou histologique de syndrome d'Alport, dont la filtration glomérulaire estimée est entre 30 et 90 ml/mn et recevant un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, seront recrutés. Lors de l'essai précédent, des effets indésirables ayant été enregistrés chez quelques patients, les patients ayant des anomalies cardiaques seront exclus. Le débit de filtration glomérulaire sera étudié très régulièrement jusqu'à 48 semaines de traitement. Aux Etats-Unis, l'inclusion a commencé en août 2017. En France, l'autorisation administrative est attendue.



→ DES AVANCÉES DANS LA CONNAISSANCE

La connaissance sur le syndrome d'ALPORT, avance, par petites étapes, suivant différentes directions.

LA PROTEINE STAT3

La protéine STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) est impliquée dans la régulation de divers processus cellulaires. Des auteurs japonais ont montré que cette protéine était en plus grande quantité dans les reins de « souris Alport ». Puis, ils ont démontré que l'utilisation d'un inhibiteur de la protéine pendant une courte période entraînait une diminution de la protéinurie ainsi qu'une diminution de l'inflammation et de la fibrose dans les reins. La protéine STAT3 pourrait donc réguler la progression de la maladie et être une cible thérapeutique prometteuse.

LES CELLULES SOUCHES

Signalons le numéro 57 de Néphrogène en 2013 consacré aux cellules souches et contenant l'article intitulé : Intérêts et risques du traitement par cellules souches dans les maladies rénales génétiques : biothérapie dans le syndrome d'Alport.

<https://www.airg-france.fr/wp-content/uploads/2016/06/Néphrogène-57.pdf>

RECHERCHE

Et aussi le numéro 63 de Néphrogène en 2016 rapportant le projet intitulé Utilisation des cellules souches dans le syndrome d'Alport.

<https://www.airg-france.fr/wp-content/uploads/2016/07/Projet-du-Pr-Sharon-Ricardo.pdf>

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées capables de générer des cellules spécialisées. Les premières connues ont été les cellules souches embryonnaires. En 2006, un chercheur japonais (Shinya Yamanaka, Prix Nobel de Médecine 2012) montrait que des cellules adultes différenciées (comme les fibroblastes de la peau) pouvaient être génétiquement reprogrammées pour donner n'importe quel type de cellules ; c'est ce qu'on appelle pluripotence.

D'où l'idée d'utiliser ces cellules souches pluripotentes induites (IPS) pour générer des podocytes, ces cellules présentes sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Pourquoi les podocytes ?

Parce qu'ils élaborent les chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ ou $\alpha 5$ du collagène IV.

D'où aussi l'idée d'obtenir des cellules souches à partir de n'importe quel individu, y compris des patients porteurs d'anomalies génétiques comme le syndrome d'Alport. Ces cellules souches pourraient être mobilisées, se transformer en podocytes, sécréter du collagène, réparer les anomalies de la membrane basale glomérulaire et éventuellement ralentir la maladie.

Suite à l'appel d'offres international, le projet de recherche du Pr Sharon Ricardo (Université de Monash, Australie) avait été sélectionné en 2016 par les AIRG-France, AIRG-Belgique et AIRG-Espagne. Son but est de créer une lignée de cellules souches induites à partir de la peau de patients porteurs d'un syndrome d'Alport lié au chromosome X. Ces cellules porteuse de l'anomalie pourront permettre d'approcher les mécanismes *in vitro*, d'étudier l'effet des anomalies génétiques sur la synthèse du collagène (chaîne $\alpha 5$), de comprendre pourquoi ces anomalies sont responsables de la maladie. Peut-être permettront-elles de trouver des cibles pour des interventions thérapeutiques.

VESICULES EXTRA-CELLULAIRES

On découvrait il y a 10 ans la présence de cellules souches pluripotentes dans le liquide amniotique. Or, ces cellules ont l'avantage d'être faciles à obtenir et à étudier. Des chercheurs (Laura Perin, Los Angeles, Etats-Unis) montraient que l'injection de cellules

souches provenant du liquide amniotique de souris permettaient d'inverser la progression de la fibrose chez des « souris Alport ». Ces cellules souches se localisent dans les glomérules et sécrètent des vésicules extra-cellulaires (EVS) dont le mécanisme d'action est actuellement étudié. Il semble que ces vésicules régulent l'action d'un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ou VEGF) qui joue un rôle clé dans la filtration glomérulaire et qui serait anormal dans le Syndrome d'Alport.

L'ALBUMINE

Afin de comprendre le rôle joué par l'albumine filtrée par le glomérule dans la progression de la maladie, des chercheurs américains (Jeff Miner, St Louis, Missouri, Etats-Unis) ont croisé des « souris génétiquement sans albumine » avec des « souris Alport ». L'étude des souris issues de ces croisements a montré que leur survie était prolongée et que les lésions des glomérules, des tubes et de l'interstitium étaient réduites. Les auteurs concluent que l'albumine filtrée par les glomérules altère les cellules rénales dans le syndrome d'Alport, mais que sans doute d'autres facteurs leur sont associés.

De plus, l'ajout d'un IEC chez ces « souris Alport sans albumine » permettait d'améliorer les lésions rénales, suggérant que l'effet bénéfique des IEC va au delà de leur effet sur la réduction de la protéinurie.

L'AUDITION

Dans le syndrome d'Alport, l'audition est normale à la naissance. La surdité pour les hautes fréquences se développe progressivement et est présente chez près de 80 % des garçons atteints d'une forme liée au chromosome X.

Quelques données sur l'audition et son développement

Les vibrations sonores se transmettent à la cochlée (un organe interne de l'oreille), la structure essentielle de l'audition. Là, les ondes sonores entraînent l'oscillation d'une membrane, la membrane basilaire. Sur cette membrane s'appuient les cellules sensorielles qui sont le siège de la transformation de la vibration sonore en un message interprétable par des centres auditifs dans le cerveau.

Or le collagène IV formé des chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ est un constituant de la membrane basilaire de la cochlée. La cochlée humaine a achevé son développement à la naissance, mais les voies et les centres auditifs dans le cerveau ne se développent que plus lentement et progressivement : il est achevé entre la 4e et la

8e année. Le développement des centres auditifs du cerveau dépend étroitement du bon fonctionnement de la cochlée. Au cours des premières années de la vie, le rôle des stimulations de cellules sensorielles de la cochlée est capital : le cerveau auditif a besoin d'une cochlée fonctionnelle et en parfait état pour se développer normalement.

Quelques données sur la cochlée dans le syndrome d'Alport.

La cochlée n'a été encore que peu étudiée que ce soit chez l'animal ou chez l'homme.

Des études concernant la distribution des chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ du collagène IV dans la membrane basilaire de la cochlée sont en cours.

On peut penser qu'une harmonisation défectueuse des vibrations sonores de la membrane basale basilaire et un défaut de stimulation des cellules ciliées dues aux anomalies du collagène sont responsables de la diminution de l'audition.

La surdité progressive dans le syndrome d'Alport est due à la perte des cellules responsables d'un système d'amplification qui peut être compensé par des prothèses auditives.

L'intérêt de ces prothèses posées précocement est possible. Dans des essais thérapeutiques à venir, l'audition sera surveillée afin de savoir si une amélioration survient, en plus de celle attendue de la fonction rénale.

→ DEUX PROBLÈMES SOULEVÉS

LES « PORTEURS SAINS »

Le terme de « porteurs sains » (*carriers en anglais*) est ambigu et ne doit plus être utilisé. Cette notion fait référence à des individus hétérozygotes, porteurs d'une mutation du gène COL4A3, COL4A4 ou COL4A5.

1. Dans le Syndrome d'Alport lié au chromosome X, dû à des mutations du gène COL4A5, les femmes hétérozygotes ont un chromosome X porteur de la mutation et un chromosome X normal. Ces femmes ne doivent pas être appelées « porteuses saines », puisque 20 à 30 % d'entre elles vont développer une insuffisance rénale sévère pouvant aller jusqu'à la dialyse. Ces femmes doivent être surveillées, toute leur vie, par une simple recherche de protéine dans les urines (chaque année ou tous les deux ans). Actuellement, il est quasiment impossible de prévoir quelles sont les femmes qui vont développer une maladie sévère.

Comment expliquer ces différences ? Par un processus biologique complexe, l'inactivation du chromosome X. Chez les femmes, un seul chromosome X est actif ; le second est inactif. Dans une cellule donnée, l'inactivation de l'un des chromosomes X, survenant au cours de la vie embryonnaire, est due au hasard. Par conséquent,



RECHERCHE

la proportion de cellules synthétisant du collagène IV normal, nécessaire au bon fonctionnement de la membrane basale glomérulaire, varie d'une femme atteinte à l'autre.

Lorsque la proportion de cellules synthétisant du collagène IV normal est en nombre suffisant, les femmes n'ont généralement que peu de signes. Mais lorsque la majorité des chromosomes X porteurs du gène normal est inactivée, la maladie évolue vers l'insuffisance rénale.

2. Le Syndrome d'Alport autosomique dominant apparaît chez une personne porteuse d'une mutation d'une seule copie (soit un allèle normal et un allèle porteur de la mutation) de l'un ou l'autre des gènes COL4A3 ou COL4A4.

Le diagnostic de Syndrome d'Alport dominant est porté de plus en plus souvent et il pourrait représenter 30 % des patients.

Cette augmentation du pourcentage est due aux progrès apportés par les nouvelles techniques de séquençage génétique (appelées Next Generation Sequencing) qui permettent l'étude simultanée d'un grand nombre de gènes. C'est ainsi que des mutations hétérozygotes des gènes COL4A3 ou COL4A4 ont été identifiées chez des patients, hommes et femmes, jusque là suspects de présenter une maladie glomérulaire, sans atteinte auditive ni oculaire, et appelée hyalinose segmentaire et focale.

Dans le Syndrome d'Alport dominant, existe aussi une grande variabilité dans la sévérité de la maladie : de la simple hématurie microscopique sans protéinurie, ni insuffisance rénale jusqu'au tableau complet associant protéinurie, insuffisance rénale, surdité, mais cependant pratiquement jamais d'atteinte oculaire.

3. Le Syndrome d'Alport autosomique récessif apparaît chez une personne porteuse de deux mutations de l'un ou l'autre des gènes COL4A3 et COL4A4. La maladie est toujours sévère ; l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale généralement avant 40 ans.

LA GROSSESSE ET LE BLOCAGE DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans sont formellement contre-indiqués pendant

le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'anomalie du développement des reins du fœtus. Au premier trimestre, le risque de malformation cardio-vasculaire est suggéré, mais il est encore discuté.

Par conséquent, le moment où une femme prenant de tels médicaments et prévoyant une grossesse doit arrêter son traitement, est débattu.

Faut-il arrêter le traitement dès que le projet de grossesse est mis en route, mais cette attitude entraîne des mois sans traitement.

Faut-il attendre que la grossesse ait débuté, mais arrêter bien sûr le traitement avant le deuxième trimestre ?

Ces choix doivent être discutés au cas par cas conjointement avec le néphrologue et l'obstétricien. ■

Références

1. Il est possible de télécharger le Livret Syndrome d'Alport édité en 2007 par l'AIRG-France <https://www.airg-france.fr/telechargement-du-livret-syndrome-dalport/>
2. A noter que ces « Workshop international » sur le syndrome d'Alport se tiennent régulièrement depuis plusieurs années : en 2014 à Oxford (Royaume Uni) et en 2015 à Göttingen (Allemagne).
3. Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que les Sartans sont des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle. Ils bloquent le système rénine angiotensine, système de régulation de la pression artérielle.
4. Cette étude avait bénéficié du soutien financier de l'AIRG-France.
5. Le débit de filtration glomérulaire (l'abréviation DFG est souvent utilisée) est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. Il est exprimé en millilitres par minute. Son estimation se fait à l'aide de formules mathématiques (différentes chez l'enfant et chez l'adulte) établies à partir du taux sanguin de créatinine.
6. Le statut de médicament orphelin entraîne des mesures incitatives pour le développement du produit (recherche, commercialisation). Mais avec cette désignation, le produit ne dispose pas d'une Autorisation de mise sur le marché. Il devra satisfaire aux critères de tolérance, d'efficacité, et de qualité.
7. Contact pour les essais en cours : Pr Knebelmann, Néphrologie Adulte, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris : bertrand.knebelmann@nck.aphp.fr ou le Dr Heidet Centre de références des maladies rares MARHEA, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris : laurence.heidet@inserm.fr.
8. Le liquide amniotique est le liquide dans lequel baigne l'embryon, puis le fœtus tout au long de la grossesse.

→ MALADIE DE FABRY : actualités thérapeutiques

DR OLIVIER LIDOVE - HÔPITAL DE LA CROIX SAINT SIMON

INTRODUCTION

1 • Bref rappel historique

1898 : Description de la maladie par 2 médecins allemands (J. Fabry) et anglais (W. Anderson).

1967 : La maladie de Fabry (OMIM* 301 500) est rapportée à un déficit en une enzyme, l'alpha-galactosidase A.

2000 et années suivantes : On reconnaît avec retard que les femmes peuvent être atteintes à des degrés divers, mais parfois aussi sévèrement que les hommes.

2001 : 2 médicaments – enzymothérapies par voie intra-veineuse - obtiennent une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne, l'agalsidase alpha (Replagal®) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme®).

2016 : Le médicament migalastat (Galafold®) qui est une molécule chaperon et se prend par voie orale, obtient une AMM européenne.

*OMIM = Online Mendelian Inheritance in Men. Chaque maladie génétique a un code spécifique (301 500 pour la maladie de Fabry)

2 • Généralités

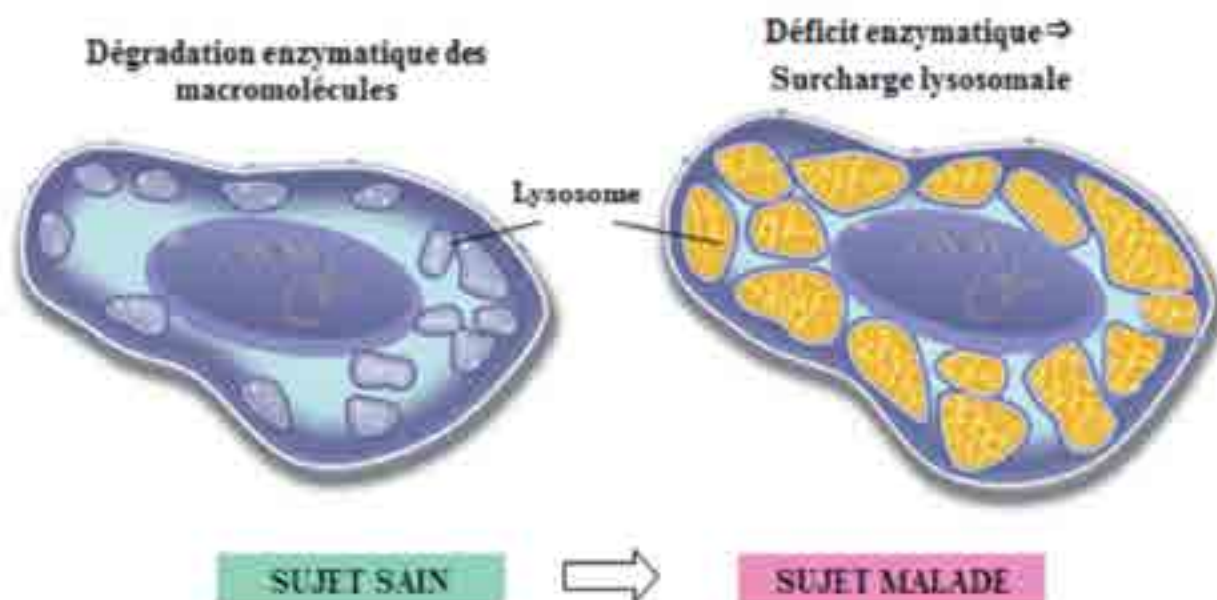
La maladie de Fabry est une maladie héréditaire liée à une anomalie d'un gène porté par le chromosome X entraînant un défaut d'activité d'une enzyme, l'alpha-galactosidase A.

Il en résulte une accumulation, par défaut de dégradation, de substances lipidiques (graisses) de type glycophospholipides, en particulier le Gb3 et le lyso-Gb3, au sein de structures intra-cellulaires appelées lysosomes.

Il s'agit donc d'une maladie de surcharge, mais, à l'inverse des autres maladies de surcharge, il n'est pas observé de gros foie ni de grosse rate.

Les dépôts accumulés sont situés principalement dans les cellules des parois des vaisseaux de nombreux organes. On les retrouve également dans les cellules du muscle cardiaque et, au niveau du rein, dans les podocytes qui sont des cellules qui recouvrent le versant externe de la membrane basale des glomérules.

Physiopathologie : le lysosome



RECHERCHE

L'atteinte préférentielle des vaisseaux perturbe la circulation d'aval qui se trouve réduite ; ce processus -ischémie- conduit au remplacement du tissu normal par un tissu « cicatriciel », fibreux, compromettant la fonction de l'organe.

Chez le sujet de sexe masculin (XY), la maladie de Fabry est habituellement sévère, avec atteinte progressive de plusieurs organes, et une activité de l'enzyme l'alpha-galactosidase A inférieure à 1%. Chez le sujet de sexe féminin (XX), le chromosome X non atteint par l'anomalie génétique permet une certaine activité enzymatique, toutefois très variable d'une patiente à l'autre (entre 1% et 30%), d'où une moindre sévérité de la maladie. Le diagnostic de la maladie de Fabry repose sur le dosage de l'activité de l'enzyme alpha-galactosidase A chez l'homme, et, chez la femme, par l'étude génétique qui consiste à analyser en totalité le gène GLA porté par l'X (séquençage complet).

3 • Bref rappel clinique

3.1 Quelles sont les manifestations cliniques de la maladie de Fabry ?

3.1.1 Dans l'enfance et jusqu'à 16 ans, des douleurs des extrémités (acroparesthésies), à type de brûlures, classiquement favorisées par le chaud, l'effort physique, le stress, associées parfois à des douleurs articulaires. Il n'y a pas de troubles moteurs ou de la sensibilité. Il peut s'y associer un syndrome de Raynaud (doigts qui changent de couleur au froid, avec pâleur, puis recoloration douloureuse).

Des angiokératomes, petites taches rouges foncées siégeant au niveau des fesses, des organes génitaux, de la face interne des cuisses, de la cavité buccale. Des anomalies oculaires et $\frac{3}{4}$ des patients ont une anomalie de la cornée appelée cornée verticillée (ce terme vient de la botanique) avec aspect tourbillonnant de la cornée visible avec un examen à la lampe à fente (examen réalisé par un ophtalmologiste). Une baisse de l'acuité auditive ou hypoacousie. Une sécheresse de la peau par diminution de la sudation. Une albuminurie, premier signe clinique de l'atteinte rénale. Une fatigue, une apathie.

3.1.2 Plus tard entre 17 et 30 ans

Outre l'aggravation des manifestations précédentes (angiokératomes plus nombreux, albuminurie au-delà de 1g/jour...).

Une sensibilité à la chaleur, de la fièvre. Des douleurs abdominales avec une satiété précoce (manger trois bouchées et ne plus avoir faim). Une atteinte cardiaque, avec augmentation du volume du cœur (ventricule gauche), troubles de la conduction cardiaque entraînant une bradycardie (ralentissement du pouls) excessive nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

3.1.3 Au delà de 30 ans

Une maladie cardiaque plus sévère aboutissant à l'insuffisance cardiaque. Une maladie rénale chronique avec hypertension évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, nécessitant la dialyse ou la transplantation. Des complications neurologiques, AVC (accident vasculaire cérébral) ou AIT (accident ischémique transitoire) parfois récidivants, par atteinte des petites artères du cerveau, notamment dans sa partie postérieure. Une surdité.

3.2 Quelle est son évolution ?

La maladie de Fabry évolue en l'absence de traitements chez le sujet adulte vers des complications d'organes, cardiaques, rénales et cérébrales. L'atteinte cérébrale concerne environ 10% des patients. L'épaississement du cœur concerne 90% des hommes à l'âge de 30 ans et 60% des femmes à l'âge de 40 ans. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est fréquente chez l'homme (environ 50%) et concerne 10% des femmes.

4 • Mécanismes expliquant les différentes atteintes d'organes

La maladie de Fabry se caractérise par une accumulation dans de nombreux organes de Gb3. Cette accumulation de Gb3 est très nette au niveau des cellules qui recouvrent la paroi des vaisseaux sanguins, c'est à dire les cellules endothéliales. Avec le temps cette surcharge des cellules endothéliales de Gb3 peut atteindre jusqu'à 460 fois la normale. Elle est inversement corrélée avec l'activité résiduelle en alpha-galactosidase A.

Atteinte vasculaire de la maladie de Fabry

Il est classiquement admis que les dépôts de Gb3 au sein des cellules endothéliales mais aussi au niveau d'autres cellules des vaisseaux comme les cellules musculaires lisses sont responsables d'anomalies conduisant à la réduction du flux sanguin (ischémie), à l'occlusion vasculaire et au remplacement du tissu d'aval par un tissu fibreux non fonctionnel. On observe en effet au cours de la maladie de Fabry

une prolifération des cellules musculaires lisses, un épaississement de la paroi vasculaire, une perte de l'élasticité vasculaire, la synthèse de facteurs favorisant l'occlusion vasculaire, ainsi que la diminution de synthèse par l'endothélium d'un facteur de dilatation du vaisseau, le NO ou nitrite d'oxyde.

A ce stade, il est important de souligner le poids des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'évolution de la maladie de Fabry: tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, manque d'activité physique, hypertension. Leur correction fait partie intégrante du traitement de la maladie de Fabry.

5 • Résultats des enzymothérapies (ou ERT : enzyme replacement therapy)

Il s'agit d'apporter au patient l'enzyme déficient, soit l'alpha-galactosidase A. Deux formulations de l'alpha-Gal recombinante humaine ont été développées : l'agalsidase alpha ou Replagal® et l'algasidase bêta ou Fabrazyme®.

Résultats des enzymothérapies : expériences cumulées entre 2001 et 2015.

L'efficacité des deux enzymothérapies substitutives (agalsidase alpha = Replagal® et agalsidase bêta = Fabrazyme®) est essentiellement démontrée pour l'atteinte rénale à condition de débiter précocement le traitement, chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 60 ml/mn/1.73m² et la protéinurie inférieure à 1g/jour. Les deux enzymothérapies ont en outre démontré leur capacité à diminuer modérément l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du cœur, là aussi à condition de débiter tôt le traitement. A ce jour, il n'y a pas d'effet démontré cliniquement, concernant la prévention des accidents ischémiques cérébraux et l'amélioration de l'atteinte auditive.

5.1 Résultats à 10 ans chez l'homme (et un peu chez la femme)

Nous avons rapporté un travail de synthèse de la littérature qui illustre le déclin important de la fonction rénale chez les patients ayant été uniquement traités par mesures symptomatiques (déclin de la fonction rénale entre - 7 et - 12 ml/mn/an).

Dans ce travail, nous avons revu les études de West avec l'agalsidase alpha, et celles de Breuning-Germain avec l'agalsidase bêta; ces études ont analysé l'évolution de la fonction rénale chez les patients en fonction de leur taux de protéinurie avant tout traitement enzymatique.

On constate dans ces trois études que le déclin annuel de la fonction rénale -réduction du débit de filtration glomérulaire- chez les patients ayant une protéinurie importante en relation avec des lésions de fibrose rénale (glomérulosclérose) est globalement identique aux résultats des patients non traités.

En revanche, lorsque l'enzymothérapie (alpha ou bêta), est initiée alors même qu'il y a moins d'1 g de protéinurie/jour, le déclin de la fonction rénale est alors compris entre - 1 et - 2 ml/mn/an, peu différent du déclin physiologique de la fonction rénale.

Une étude d'extension de phase 3 évaluant l'agalsidase bêta a été publiée avec des résultats à 10 ans : 52 patients ont été analysés, séparés en deux groupes, un groupe (32 patients) avec atteinte rénale légère et un groupe (20 patients) avec atteinte rénale plus marquée, notamment une protéinurie supérieure à 1g/jour. Au terme de 10 ans, 49 des 52 patients étaient en vie, avec absence d'événements cliniques (en particulier AVC) chez 42 des 52 patients. Un âge jeune et une faible atteinte rénale à l'initiation du traitement étaient les deux critères associés à des bons résultats de l'enzymothérapie. En revanche, une maladie rénale avancée à l'initiation du traitement est associée à une progression de la maladie.

L'évaluation à 10 ans de l'agalsidase alpha a montré que les résultats sur le cœur étaient très dépendants de l'échographie cardiaque réalisée avant traitement. En effet, chez 45 patients étudiés (21 hommes et aussi 24 femmes), aucun des patients n'ayant pas d'hypertrophie ventriculaire gauche avant traitement n'a développé d'hypertrophie par la suite. En revanche, les patients ayant déjà une hypertrophie avant traitement n'ont pas eu de diminution de la masse de leur ventricule gauche à long terme.

5.2 Résultats chez la femme

A ce jour, une seule étude prospective s'est intéressée spécifiquement à cette population. Au terme de 4 ans de traitement par agalsidase alpha, 36 femmes ont eu une globale stabilité clinique, en notant cependant plusieurs accidents cérébraux sous traitement.

Deux études menées chez des femmes atteintes de MF ont montré un possible effet de réduction de la protéinurie aussi bien chez certaines patientes traitées par agalsidase alpha que chez des patientes traitées par agalsidase bêta. Ce résultat n'a pas été démontré par les 2 enzymothérapies chez l'homme.

5.3 Résultats chez des patients jeunes

Des résultats préliminaires ont été rapportés aussi bien avec l'agalsidase alpha qu'avec l'agalsidase bêta. En synthèse, le traitement semble préventif chez les patients les plus jeunes, avec une stabilité de la fonction rénale, une absence inconstante d'épaississement du myocarde, et une bonne tolérance.

Une étude importante a été publiée en 2013 par une équipe norvégienne. Dans cette étude, 12 patients jeunes âgés de 7 à 33 ans ont reçu une enzymothérapie substitutive par agalsidase alpha ou agalsidase bêta pendant 5 ans. Des biopsies rénales ont été effectuées avant le début du traitement puis au terme de 5 ans de traitement. Les auteurs ont retrouvé une forte corrélation entre la dose cumulée d'enzymothérapie reçue et la réduction des inclusions de Gb3 au niveau des podocytes, cellules qui recouvrent le versant externe de la paroi des glomérules et qui sont les cellules rénales les plus difficiles à « purger » du Gb3. Cette étude tend à illustrer la capacité des enzymothérapies à prévenir les dépôts histologiques de Gb3.

Il est à noter qu'à ce jour, les autorisations de mise sur le marché des deux enzymothérapies stipulent que ces deux traitements doivent être débutés au plus tôt à l'âge de 7 ans.

5.4 Rattrapage en cas de déclin de la fonction rénale ?

L'intensification thérapeutique à savoir perfusion hebdomadaire au lieu d'une perfusion toutes les deux semaines par agalsidase alpha a été étudiée chez douze patients ayant tous un déclin du débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à 5 ml/mn par an.

Un seul patient sur les 12 a eu un effet positif sur son débit de filtration glomérulaire. En revanche, aucune amélioration rénale n'a été constatée chez la majorité des patients et la moitié a évolué vers l'IRC terminale nécessitant la dialyse.

5.5 Eléments d'évaluation oubliés

Le phénotype de la maladie de Fabry, véritable maladie systémique, inclut différentes atteintes d'organes, peu ou pas analysées dans la plupart des essais thérapeutiques: qualité de vie, retentissement psychologique, capacité d'effort, atteinte pulmonaire, maladie microvasculaire: « pied Fabry = pied diabétique ».

5.6 Conséquences des anticorps anti enzymothérapie : données in vitro et perspectives

L'enzymothérapie de la maladie de Fabry est en général bien tolérée. Des réactions allergiques, allant d'une simple éruption à d'exceptionnels collapsus en cours de la perfusion ou au décours de celle-ci ont été décrits. Les RCP (caractéristiques des médicaments) indiquent actuellement des valeurs différentes de 24% pour l'agalsidase alpha et de 79% pour l'agalsidase bêta. La plus grande fréquence des anticorps avec l'agalsidase bêta serait expliquée par des différences de glycosylation de l'enzyme. La présence d'anticorps n'influait pas la réponse clinique dans les 2 études princeps.

Le taux des anticorps diminuait fréquemment au cours du temps, avec disparition complète possible après plusieurs mois (tolérance immunologique). Les femmes, en raison d'une activité enzymatique résiduelle spontanée, développent moins souvent ces anticorps. La capacité neutralisante des anticorps -perte de fonction de l'enzymothérapie-n'est pas confirmée à ce jour, même si la formation de complexes circulants enzyme-anticorps augmente la fixation de ces complexes aux globules blancs, entraînant théoriquement une diminution de l'enzyme disponible pour les cellules endothéliales où siège le Gb3.

Des travaux visant à mieux préciser le rôle de ces anticorps sont actuellement en cours à l'INSERM.

En synthèse, après 15 ans d'expérience des enzymothérapies :

- Stabilisation de la fonction rénale obtenue à condition de débiter tôt le traitement et de l'associer à une néphro-protection (par bloqueur du système rénine-angiotensine)
- Diminution de l'épaisseur du cœur, mais incomplète lorsque l'enzymothérapie est débutée tard
- Absence de preuve en termes de diminution de risque d'accident cérébral
- Absence de preuve à ce jour concernant l'amélioration de l'espérance de vie

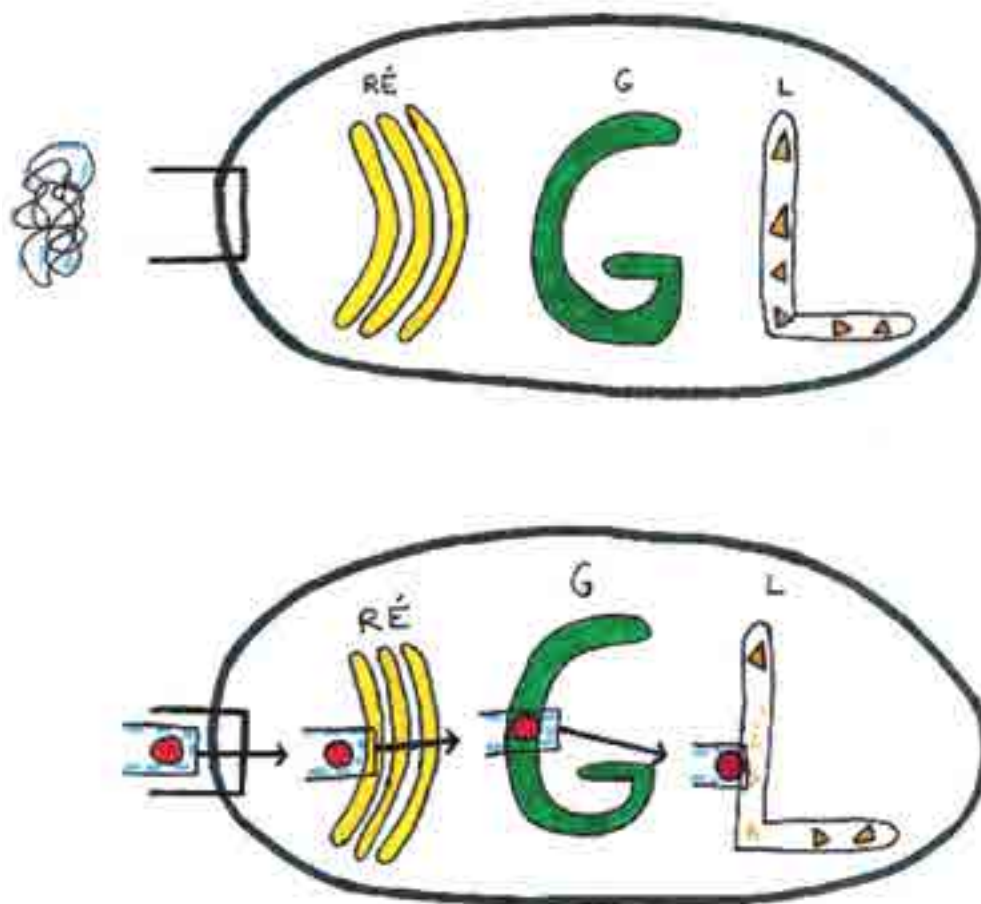
6 • Nouvelles perspectives de traitement Molécule chaperon: migalastat (Galafold®)

Le mécanisme d'action de ce nouveau médicament nécessite la présence d'enzyme résiduelle produite par le patient ou la patiente. Ceci concerne environ un tiers de la totalité des patients et patientes avec maladie de Fabry. Ce médicament est un chaperon pharmacologique administré par voie orale tous les

2 jours. Il permet de délivrer l'alpha galactosidase A résiduelle jusqu'au lysosome permettant son activité enzymatique de dégradation du Gb3. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en Europe. Les conditions d'utilisation en France sont en train d'être précisées et reposaient jusqu'à il y a quelques mois sur les bases de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte : « le migalastat est indiqué chez les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry et porteurs de mutations sensibles au migalastat, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement enzymatique actuellement disponible ».

Le terme de mutation sensible rend compte du fait que la mutation en cause doit être déterminée préalablement à tout traitement par migalastat. Depuis début 2017, ce traitement est disponible dans le cadre de l'AMM, en première intention chez les patients éligibles et âgés de plus de 16 ans.

Le schéma ci-dessous présente 2 situations différentes (sans et avec chaperon) :



En haut :

L'enzyme résiduelle (tirets bleu ciel à gauche) est mal repliée et ne peut donc pas entrer dans la cellule pour atteindre le lysosome (L) et dégrader le Gb3 (triangles en orange)

En bas :

L'enzyme est mieux repliée, grâce au chaperon (rond rouge), entre dans le réticulum (Ré), puis dans le Golgi (G), puis atteint le lysosome (L) avec comme conséquence la possibilité de dégrader une partie du Gb3 (triangles en orange).

RECHERCHE

Les résultats d'une étude de phase 3 randomisée contre placebo ont été rapportées en 2016. Ce travail a inclus initialement 67 patients mais seuls 50 d'entre eux étaient authentiquement porteurs de mutations « appropriées » à l'utilisation de migalastat.

Le traitement a été donné à raison de 150 mg par voie orale 1 jour sur 2. Des hommes et des femmes ont été inclus. La durée maximale de suivi a été de 48 mois chez certains patients.

Chez ces 50 patients, il a été constaté une stabilisation de la fonction rénale, une diminution de la masse du ventricule gauche, ainsi qu'une amélioration des symptômes gastro-intestinaux. Dans cette étude, le migalastat n'a pas démontré d'efficacité sur le système nerveux central ; cependant il faut garder à l'esprit que ce traitement passe la barrière hémato-encéphalique (entre vaisseaux et cerveau) à l'inverse de l'enzymothérapie substitutive.

On manque de recul par rapport à ce traitement qui représente une alternative à l'enzymothérapie. Il n'est pas non plus exclu d'envisager une association entre enzymothérapie et molécule chaperon chez des patients ayant une activité enzymatique résiduelle, éligibles pour le chaperon.



« Portrait robot » du chaperon dans la maladie de Fabry : le migalastat commercialisé sous le nom de Galafold®

Traitement oral

Mécanisme d'action :

- Nécessite la présence d'enzyme alpha-galactosidase A résiduelle
- Liaison du chaperon à l'alpha-galactosidase A mal repliée (misfolding pour les anglo-saxons)
- Facilite l'entrée de l'alpha-galactosidase A dans les cellules et le transport jusqu'aux lysosomes (voir schéma)

Résultats sur les principaux organes (synthèse) :

- Deux études ont évalué ce traitement, l'une comparativement à un placebo, l'autre comparativement aux 2 enzymothérapies chez des patients traités préalablement par enzymothérapie (recul de 18 mois au plus dans ces études)
- Reins : stabilisation de la fonction rénale
 - Cœur : diminution de l'hypertrophie du cœur
 - Système nerveux central : pas de données

Perspectives :

- Traitement ayant une AMM européenne (Autorisation de Mise sur le Marché)
- Pourra être proposé à des patients ou patientes âgées de 16 ans et plus
- Ce traitement ne pourra être proposé qu'à 30% des patients ayant une maladie de Fabry (notion de mutation « sensible » c'est-à-dire que la connaissance de la mutation en cause chez un patient ou une patiente est nécessaire pour définir le côté « éligible » ou non à ce traitement)
- Le chaperon passant la barrière entre le sang et le cerveau, contrairement aux enzymothérapies, une efficacité sur la prévention des atteintes cérébrales est possible (non prouvée à ce jour)
- Evaluation à long terme nécessaire car moins de recul qu'avec les 2 enzymothérapies disponibles depuis 2001 en Europe

7 • Autres approches

Un autre traitement de la maladie de Fabry par réduction du substrat est en cours d'évaluation : il s'agit d'un inhibiteur de la glucosylcéramidésynthase (GENZ-682452) réduisant la formation de Gb3. Celui-ci a été testé chez la souris. Ce traitement est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. Une perspective sera éventuellement de combiner ce traitement à une enzymothérapie.

8 • Prise en charge globale

Celle-ci doit associer le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires, la néphroprotection par inhibiteur du système rénine angiotensine, le traitement antidouleurs des acroparesthésies par carbamazépine. Il est recommandé de fournir au patient une carte de soins et d'urgences. En France, plus de 300 patients sont actuellement traités par enzymothérapie. En septembre 2016, 7 patients étaient traités par migalastat dans le cadre de l'ATU. Il y a une quinzaine de patients actuellement traités en France (Juin 2017).



Le soutien psychologique, le recours à l'assistante sociale, et l'exonération du ticket modérateur (« 100% ») au titre de la 17^{ème} maladie sont également des éléments importants de la prise en charge.

Un programme d'éducation thérapeutique destiné au patient avec maladie de Fabry va être progressivement développé dans différents centres en France. Ce programme a été construit avec les associations de patients et différents partenaires prenant en charge des patients (médecins, infirmiers, travailleurs sociaux, psychologues).

9 • Où en est la recherche ?

9.1 Définition fonctionnelle de la maladie de Fabry

Si l'on considère uniquement le dosage biochimique de l'alpha galactosidase A, 40% des femmes ont un taux normal et seront donc exclues à tort avec cet examen.

De la même façon, l'analyse génétique des 7 exons du gène GLA, sur le chromosome X chez l'homme et sur les deux chromosomes X chez la femme peuvent conduire à tort à un diagnostic de maladie de Fabry, en cas d'absence de collaboration entre le médecin clinicien et le généticien. En effet, un certain nombre d'anomalies génétiques sont uniquement des polymorphismes ou des anomalies génétiques non pathogènes.

Retenons dans ce sens que le mot mutation implique une pathogénicité alors que le mot « sequence variant » des anglo-saxons inclut la possibilité d'anomalies génétiques non pathogènes. En cas de difficultés, il faut confronter examen clinique, symptômes, généalogie, et éventuellement examen histologique d'une biopsie d'organe.

En cas de diagnostic difficile ou douteux de maladie de Fabry en néphrologie adulte, il est parfois difficile de relier le phénotype rénal à une maladie de Fabry certaine. Une étude hollandaise montre que la biopsie rénale couplée à un examen en microscopie électronique peut être une aide au diagnostic dans ces cas.

9.2 Le lysoGb3 : un nouveau biomarqueur ?

Valider un ou des marqueurs intermédiaires d'efficacité thérapeutique est un objectif important. Plusieurs candidats existent : Gb3 urinaire, LysoGb3 plasmatique, résidus 3NT*.

Rappelons qu'un biomarqueur (sanguin ou urinaire) doit être utile au suivi des patients et évoluer parallèlement aux attentes de la maladie et surtout évoluer parallèlement à l'amélioration sous l'effet du ou des traitements. Le lysoGb3, en cours d'évaluation est des 3 marqueurs ci-dessus celui correspondant le plus à cette définition.

*3NT = 3 nitrotyrosine

10 • Conclusions

L'efficacité des deux enzymothérapies substitutives est essentiellement démontrée pour l'atteinte rénale et l'atteinte cardiaque, à condition pour ces deux atteintes de débiter précocement le traitement. A ce jour, il n'y a pas d'effet démontré cliniquement, concernant la prévention des accidents ischémiques cérébraux et l'amélioration de l'atteinte auditive.

Le diagnostic précoce est fondamental et est centré sur la reconnaissance des douleurs des extrémités présentes ou passées.

La prise en charge moderne des patients avec maladie de Fabry doit impliquer de façon la plus précoce possible l'association de traitements symptomatiques et d'une enzymothérapie en privilégiant les traitements préventifs aux traitements « palliatifs » tardifs.

La molécule chaperon devra être évaluée à la fois chez des patients naïfs (jamais traités par enzymothérapie) ou s'aggravant sous enzymothérapie et/ou en échec de traitement sur certaines atteintes en particulier sur l'atteinte du système nerveux central.

Des preuves cliniques complémentaires de l'efficacité des traitements (enzymothérapies, migalastat) sont nécessaires en rappelant, qu'il n'existe pas de biomarqueur intermédiaire fiable et validé à ce jour.

11 • Pour en savoir plus

Associations de malades

Il existe trois associations de patients impliquées dans l'accueil et la prise en charge des patients atteints de maladie de Fabry :

- **APMF**

Association Patient Maladie de Fabry

www.apmf-fabry.org

- **VML**

Vaincre les maladies lysosomales

www.vml-asso.org

- **AIRG-France**

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

www.airg-france.fr

Un patient = une famille

Il est ainsi nécessaire d'établir un arbre généalogique et d'informer les membres de la famille susceptibles d'être atteints/porteurs de l'anomalie génétique.

Références bibliographiques

Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature.

Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, Parini R, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A. Genet Med.

2010 Nov;12(11):668-79. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f13b75. Review. PMID:20962662

Treatment of Fabry disease: Successes, failures, and expectations

Lidove O, Barbey F, Joly D.

NephrolTher. 2016 Apr;12Suppl 1:S105-13. doi: 10.1016/j.nephro.2016.02.003. Epub2016 Mar 8. French. PMID:26968478

Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat

Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H, Bratkovic D, Feldt-Rasmussen U, Nedd K, Sharaf El Din U, Lourenco CM, Banikazemi M, Charrow J, Dasouki M, Finegold D, Giraldo P, Goker-Alpan O, Longo N, Scott CR, Torra R, Tuffaha A, Jovanovic A, Waldek S, Packman S, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Benjamin ER, Johnson F, Lockhart DJ, Skuban N, Castelli J, Barth J, Barlow C, Schiffmann R. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):545-55. doi: 10.1056/NEJMoa1510198. PMID:27509102

Maladie de Fabry : actualités thérapeutiques

Olivier Lidove

Service de médecine interne-rhumatologie

Hôpital de la Croix Saint Simon

125 rue d'Avron - 75020 PARIS - FRANCE

Centre de Référence Maladies Lysosomales (CRML, site Diaconesses-Croix Saint Simon)

UMRS 974, UPMC - INSERM - équipe muscle inflammatoire/thérapies innovantes ciblées

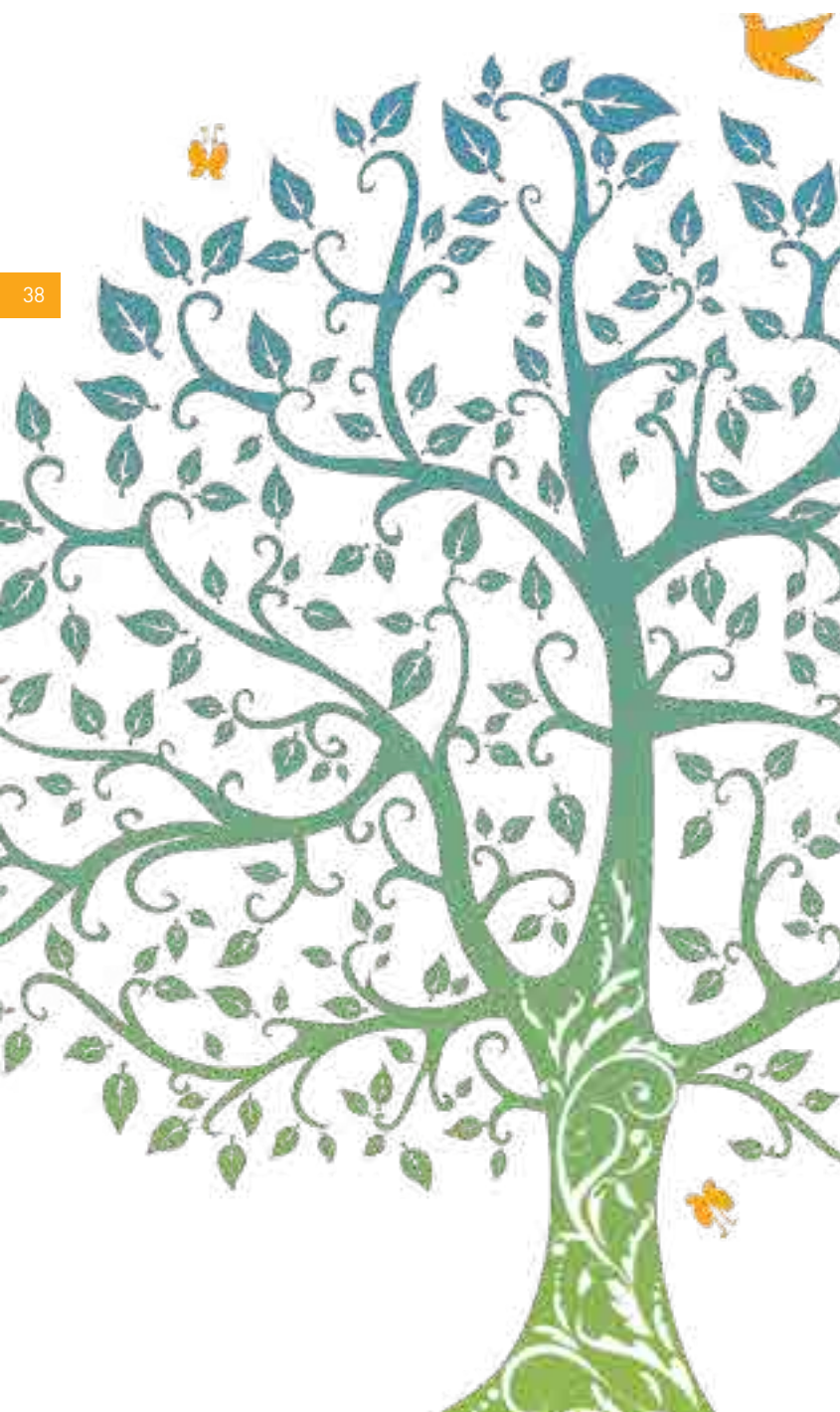
Tél. : 33 (1) 44 64 16 02

Fax : 33 (1) 44 64 33 38

Email : olidove@hopital-dcss.org

Liens d'intérêt :

Billets d'avion et collaborations scientifiques avec les laboratoires : Sanofi-Genzyme, Shire, Amicus





Pr Dominique Chauveau

→ LE TOLVAPTAN RÉDUIT LA VITESSE DE PROGRESSION de l'insuffisance rénale des patients atteints de polykystose rénale dominante parvenus aux stades 3-4 de l'insuffisance rénale

PR DOMINIQUE CHAUVEAU

L'insuffisance rénale progressive est la complication fréquente la plus sévère de la polykystose rénale autosomique dominante (PKD). Le terme « insuffisance rénale » désigne la perte de la capacité de filtration des reins. Dans la PKD, l'âge auquel le déclin de la filtration rénale débute et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale sont variables : parfois le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'abaisse – et la créatinine dans le sang s'élève – dès l'âge de 25-30 ans, à une vitesse rapide qui peut atteindre -10 ml/min/an ; à l'opposé, l'insuffisance rénale peut démarrer vers l'âge de 50 ans et progresser lentement (-2 ml/min/an). Conséquence de cette hétérogénéité, l'âge de l'insuffisance rénale terminale chez les patients PKD est variable, parfois dès 35-40 ans dans les formes les plus rapides, parfois à 75-80 ans dans les formes lentes. En France, l'âge moyen du début de la dialyse (ou de la transplantation rénale préemptive) est de 55 ans.

La compréhension d'une partie des mécanismes qui favorisent la croissance des kystes des reins dans la PKD a ouvert la possibilité de tester des traitements ciblés pour s'opposer aux conséquences des mutations génétiques dans les cellules rénales. Le tolvaptan est un bon exemple de traitement ciblé. Ce produit agit comme une antihormone qui s'oppose aux effets de l'hormone anti-diurétique en bloquant les récepteurs (V2) localisés dans les tubules des reins. Ce faisant il diminue la production de l'AMP cyclique, un messenger localisé dans la cellule, qui augmente la multiplication des cellules bordant les kystes et la sécrétion de liquide dans les kystes, favorisant leur croissance. En 2012, une première étude (TEMPO3/4) avait montré que le tolvaptan utilisé aux stades précoces de l'insuffisance rénale (en

majorité stades 1 et 2 de la maladie rénale chronique) chez des patients PKD ayant des reins volumineux ralentissait l'augmentation de taille des reins, et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale.

Les conclusions d'un deuxième essai (REPRISE) évaluant l'efficacité du tolvaptan ont été dévoilées début novembre 2017 à la réunion annuelle de l'American Society of Nephrology. Cet essai a été réalisé chez 1 370 patients PKD selon les règles habituelles d'évaluation d'un nouveau produit : par tirage au sort, le patient recevait soit le tolvaptan, soit un placebo, en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne savent si le produit administré est le principe actif ou un placebo). Les patients inclus dans REPRISE avaient une fonction rénale plus altérée que dans l'essai précédent Tempo^{3/4} : pour les patients âgés de 18 à 55 ans, l'inclusion dans REPRISE, nécessitait un DFG entre 25 et 65 ml/min/1.73m² ; et pour les patients plus âgés (56-65 ans) le DFG devait être entre 25 et 44 ml/min/1.73m².

Donc des patients parvenus au stade 3 ou 4 de la maladie rénale chronique (v. tableau). Selon la tolérance du tolvaptan, le produit était utilisé à la posologie de 90 mg ou 120 mg par jour, en deux prises. L'essai a été mené pendant 12 mois.

Dans l'ensemble, pendant l'année de l'essai, la baisse de filtration glomérulaire a été plus lente chez les patients recevant le tolvaptan que chez ceux qui ont reçu le placebo : -2,3 ml/min/1,73m² pour les premiers, -3,6 ml/min/1,73m² pour les autres. Cette différence est dite « significative » au sens scientifique du terme : bien qu'elle soit faible, elle indique que l'usage de tolvaptan prolongé pendant une année



ralentit la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chez les patients PKD parvenus aux stades 3 ou 4 de l'insuffisance rénale chronique. Deux groupes de patients ne tirent pas davantage perceptible de l'usage du tolvaptan : les sujets noirs américains, et ceux qui sont âgés de plus de 55 ans.

Quelle a été la tolérance du produit au cours de l'essai ? 15,4 % des patients traités par tolvaptan et 7,2 % des patients traités par le placebo ont cessé leur participation à l'essai en majorité pour effets indésirables. La toxicité du tolvaptan pour le foie a été scrutée avec soin par une détermination mensuelle des tests du foie : une élévation modérée de ceux-ci, réversible et sans gravité ni séquelle, a été observée chez 5,6 % des patients recevant le tolvaptan et 1,2 % dans le groupe placebo.

Quelles sont les forces et les limites de cet essai ? Le bénéfice tiré de l'usage de tolvaptan aux stades 3-4 de l'insuffisance rénale (essai REPRISE) est de même amplitude que plus tôt dans la maladie, aux stades 1-2 (essai Tempo^{3/4}) : le bénéfice est mince en valeur absolue, mais plus net en valeur relative (environ 35 %).

La surveillance mensuelle des tests du foie permet le dépistage précoce de la toxicité hépatique rare mais possible du médicament (hépatite idiosyncratique). Principale réserve, cet essai de durée brève (12 mois) ne permet pas de répondre à la question de la durée

de l'impact favorable du tolvaptan sur la progression de l'insuffisance rénale dans la PKD : est-il bref ou pérenne (plusieurs années), et permet-il dans ce cas de différer l'âge de début de dialyse ou de la greffe préemptive ? ■

Dominique CHAUVEAU
CHU Rangueil Toulouse

Les stades de la maladie rénale chronique et les inclusions dans les deux essais évaluant le tolvaptan

Stade	DFG (mL/min/1,73m ²)	INCLUSION DA	NS ESSAI
		Tempo ^{3/4}	Reprise
1	→ 90	OUI	NON
2	60-89	OUI	5%
3	30-59	OUI, très peu	75%
4	15-29	NON	20%
5	← 15	NON	NON

¹Conflit d'intérêt : 12 patients suivis au CHU de Toulouse ont participé à l'essai REPRISE. A ce titre, le service de Néphrologie du CHU de Toulouse et l'unité de recherche INSERM1048 ont bénéficié de soutiens financiers du laboratoire Otsuka qui a développé le tolvaptan : ces financements ont été utilisés pour projet de recherche, ou participation à des réunions scientifiques.

→ ITMO GÉNÉTIQUE

Génomique et Bioinformatique

SOURCE AVIESAN

Les domaines rattachés à l'ITMO GGB couvrent la Génétique et la Génomique de tous les organismes vivants depuis les virus, les microorganismes, les plantes et jusqu'à l'homme. Ces disciplines reposent sur une recherche fondamentale abordant les problèmes de base de l'organisation, de la stabilité et de la variation du matériel génétique, la réplication et la réparation de l'ADN, ainsi que la régulation de l'expression et de l'évolution des génomes et enfin la génomique des populations. La connaissance fondamentale de ces mécanismes dans tous les organismes permet de mieux appréhender leurs conséquences sur le plan évolutif. La comparaison des génomes qu'elle soit inter-individuelle ou inter-espèce est centrale pour comprendre les liens complexes entre génotype et phénotype, pour appréhender à l'échelle moléculaire les processus en jeu dans l'évolution et la biodiversité.

Les perspectives cognitives et appliquées à la médecine et à l'agronomie sont immenses. L'étude de la régulation de l'expression des gènes et des contrôles épigénétiques, omniprésents dans le monde du vivant, représente un enjeu important pour comprendre les fonctions moléculaires de la physiologie cellulaire, la relation génotype-phénotype et les liens entre gènes, environnement et santé. La découverte des ARN interférants, dont l'importance ne se limite pas aux mécanismes de régulation génique, ouvre des nouvelles perspectives et constitue un outil puissant pour la recherche fondamentale et prometteur en thérapie. Il est important de souligner que la génétique et la génomique sont des thèmes centraux pour toutes les disciplines du vivant, dont aucune ne peut se passer. Si elles sont essentielles au développement des connaissances, elles sont également essentielles pour l'étude des maladies multifactorielles ou monogéniques et offrent des ouvertures dans le domaine des thérapies, de l'agro-alimentaire et des biotechnologies en général. Au même titre que la physique, la biologie de ce début de XXI^{ème} siècle, et notamment les domaines couverts par l'ITMO GGB, nécessitent la présence d'outils puissants d'acquisition et de traitement des données. Depuis quelques années, une véritable révolution se produit dans le domaine du séquençage, révolution qui va radicalement affecter aussi bien la biologie fondamentale que la

médecine et l'agronomie. Les capacités hors normes des nouvelles générations de séquenceurs sont en train de bouleverser en profondeur les stratégies de recherche en permettant d'explorer de façon différente non seulement le séquençage des génomes dans leur globalité, mais aussi le génotypage, l'étude de l'expression génique, l'analyse de l'épigénome, des petits ARN...

La compétitivité des équipes scientifiques dépendra largement de leur accès à ces technologies en pleine évolution. Il faut remarquer également que la Génétique et la Génomique doivent pouvoir aussi bénéficier de l'extraordinaire développement des nouvelles techniques d'imagerie pour observer et mesurer les dynamiques des différents constituants du vivant. Par ailleurs, le développement de ces technologies doit impérativement être accompagné du développement de la bioinformatique, qui est une discipline stratégique, à la fois riche par les développements méthodologiques susceptibles d'avoir un impact fort sur la modélisation du vivant, mais également potentiellement bloquante par rapport à la gestion et l'exploitation des données qui sont en train d'être produites massivement. Ces développements devront s'appuyer sur un renforcement important du potentiel humain en bioinformatique et la mise en place de la formation d'un plus grand nombre à l'utilisation de ces technologies et au traitement des données.

En s'appuyant sur son groupe d'experts issus des différentes composantes d'AVIESAN, l'ITMO GGB a réalisé une analyse stratégique sur les thèmes suivants :

- Régulation génique, épigénétique
- Le maintien de l'intégrité des génomes, la création de la diversité génétique, l'organisation et l'évolution des génomes
- Génomique des populations, génomique comparative, métagénomique et évolution
- Génétique des maladies multifactorielles
- Maladies rares
- Bioinformatique, plateformes, séquençage et génotypage

Les textes issus de cette réflexion (en annexe) sont des documents susceptibles d'évoluer légèrement. A ce stade, les documents concernant les traits complexes dans les modèles de plantes ou certains modèles animaux sont encore en élaboration. ■



Pr Pierre Cochat

→ HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Point d'actualité sur les nouvelles thérapeutiques

. PIERRE COCHAT, ANNE-LAURE LECLERC

Les hyperoxaluries primitives sont transmises sur le mode autosomique récessif ; il s'agit d'affections rares (une naissance sur 120 000 en France) et souvent graves, engageant le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce (Tableau). Le type 1 (HP1), le plus fréquent, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase, ou AGT) dans les peroxysomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs avec ou sans néphrocalcinose. Au fur et à mesure que la fonction rénale diminue du fait de l'atteinte rénale, une surcharge systémique apparaît et n'épargne aucun organe, mais l'essentiel du stockage de l'oxalate est osseux.

Le diagnostic repose sur l'oxalurie, puis le génotypage, car la confirmation du type d'hyperoxalurie est indispensable à la prise en charge et permet le diagnostic prénatal. Le traitement conservateur (pyridoxine, hydratation, inhibiteurs de la cristallisation) est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production d'oxalate, de sorte que la transplantation hépatique et rénale doit être planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les dégâts de la thésaurismose. C'est actuellement le traitement recommandé mais, dans un avenir proche, de nouvelles thérapeutiques pourront probablement remplacer ou compléter la transplantation d'organes. Les hyperoxaluries primitives de type 2 et 3 sont plus rares et ont un phénotype moins sévère.

Certaines perspectives sont séduisantes

L'utilisation d'ARN interférant (short interfering RNA, siRNA) permet de neutraliser spécifiquement – essentiellement par clivage initié par la ribonucléase Dicer- des molécules d'ARN messenger

et donc d'inhiber l'expression du gène d'intérêt. Par ailleurs, le ciblage des hépatocytes requis dans l'HP1 est rendu possible du fait de modifications de l'ARN interférant par conjugaison à la N-acétyl galactosamine.

Ainsi, le blocage enzymatique –nécessairement en amont de l'AGT- peut se faire au niveau de la glycolate-oxydase (GO) (Figure), mais d'autres cibles sont envisageables comme la lactico-déshydrogénase-A (LDH-A), qui permettrait de traiter aussi les hyperoxaluries primitives de type 2. Les premiers essais de blocage de la GO sur des souris AGXT knock-out sont très concluants avec réduction considérable la production d'oxalate. D'autres essais chez les primates ont permis de démontrer que l'augmentation de glycolate qui résulte du blocage de la GO ne semble pas délétère et que la tolérance est jusque-là très bonne. A la différence de la thérapie génique, l'effet obtenu est temporaire et nécessite donc des injections répétées (sous-cutanée ou intraveineuse) à vie, a priori tous les mois, voire moins fréquemment. Chez l'homme, un essai de phase 1 utilisant le lumasiran est actuellement en cours dans plusieurs pays. Si ce traitement s'avère efficace, il est légitime de penser que les indications de transplantation hépatique vont disparaître ou au moins diminuer considérablement, mais les patients pris en charge tardivement nécessiteront encore une transplantation rénale.

Des inhibiteurs chimiques de la glycolate-oxydase seraient potentiellement séduisants. Plus de 4000 composés ont ainsi été testés et deux ont été identifiés comme ayant un effet inhibiteur de la glycolate-oxydase, le dichromate de potassium/sodium et le colistiméthane. Mais le problème du ciblage hépatocytaire n'est pas résolu et il n'y a donc pas d'application clinique potentielle à ce jour.

Des substituts polypeptidiques de l'AGT sont à l'étude sur des modèles cellulaires et sont a priori stables dans le plasma et non immunogéniques, laissant donc entrevoir des applications thérapeutiques intéressantes.

Il apparaît ainsi que la conjugaison de l'AGT au poly(éthylène glycol)-co-poly(L-acide glutamique) peut restaurer ses capacités de détoxification du glyoxylate. Toutefois, le problème du ciblage hépatocytaire persiste et cette piste n'a donc pas encore d'application clinique.

La composante inflammatoire est importante dans l'évolutivité de la néphrocalcinose associée à l'HP1 et il existe une augmentation de production d'IL-1 β sous l'action des médiateurs de l'inflammasome.

Le blocage d'IL-1 β par l'anakinra chez la souris permet de réduire les altérations tissulaires et d'améliorer la fonction rénale, ce qui peut représenter une piste thérapeutique chez l'homme, mais dont les indications sont certainement ponctuelles.

D'autres approches thérapeutiques ont déçu

La transplantation hépatique auxiliaire a l'avantage de ne pas imposer l'hépatectomie totale, mais la production d'oxalate par le foie propre restant est

majeure et ne permet pas l'amélioration escomptée ; elle est donc contre-indiquée car expose aux risques l'immunosuppression sans bénéfice métabolique.

Oxalobacter formigenes est une bactérie anaérobie saprophyte de la flore intestinale qui dégrade l'oxalate alimentaire. De ce fait, un essai basé sur l'ingestion de gélules contenant de grandes quantités d'*Oxalobacter formigenes* a été conduit mais sans résultat significatif sur l'oxalurie ou l'oxalémie.

La *pyridoxamine* peut chélater des précurseurs de l'oxalate et a montré son efficacité sur des modèles animaux, mais sa tolérance et son efficacité chez l'homme ne sont pas validées.

Certaines petites molécules, capables de diffuser largement dans les cellules, agissent comme chaperonnes et permettent aux protéines mutées nouvellement synthétisées de recouvrer une conformation tridimensionnelle normale. Ces molécules chaperonnes peuvent trouver des applications dans les anomalies de conformation des protéines, comme c'est le cas pour certains génotypes d'HP1.

Toutefois, outre l'effet chaperonne que l'on peut d'ailleurs attribuer au phosphate de pyridoxine, aucun résultat significatif n'a été publié à ce jour.

Tableau : Les trois types d'hyperoxalurie primitive

TYPE	PHÉNOTYPE OMIM	FRÉQUENCE EN EUROPE	ALLÈLE MUTÉ	DÉFICIT ENZYMATIQUE	SURVIE RÉNALE À L'ÂGE DE 40 ANS
1	259900	85 %	AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransférase 1	40 %
2	260000	5 %	GRHPR	Glyoxylate/hydroxypyruvate reductase	80 %
3	613616	10 %	HOGA1	4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase	95 %

RECHERCHE

La greffe d'hépatocytes a été initiée à partir d'un modèle murin *Agxt*^{-/-} en associant irradiation hépatique et expression de HGF (*hepatic growth factor*). L'injection d'hépatocytes d'animaux *Agxt*^{+/+} est réalisée par voie intrasplénique, permettant un taux de colonisation hépatocytaire de plus de 90 % après 24 semaines. Cette repopulation cellulaire permet une diminution de l'oxalurie et une réduction de la cristallurie.

Chez l'homme, cela peut représenter une solution d'attente à la transplantation hépatique, mais l'amélioration observée n'est que transitoire et nécessite en outre une immunosuppression non dénuée de risque.

La thérapie génique est séduisante dans ce contexte et la transduction de l'AGT dans des hépatocytes a permis quelques résultats encourageants sur des modèles murins.

Toutefois, dans le cas particulier de l'HP1, indépendamment des difficultés liées à la multiplicité des mutations, les vecteurs actuels ne permettent pas d'obtenir un taux de transfection suffisant ni les moyens d'assurer un adressage péroxyosomal sélectif, et son application en pathologie humaine est encore lointaine.

Actuellement, la limitation de la transduction est principalement liée à l'immunogénicité des vecteurs viraux mais des travaux récents utilisant un nouveau vecteur simien recombinant (SV40) peut ouvrir de nouvelles perspectives car a priori non immunogène chez l'homme.

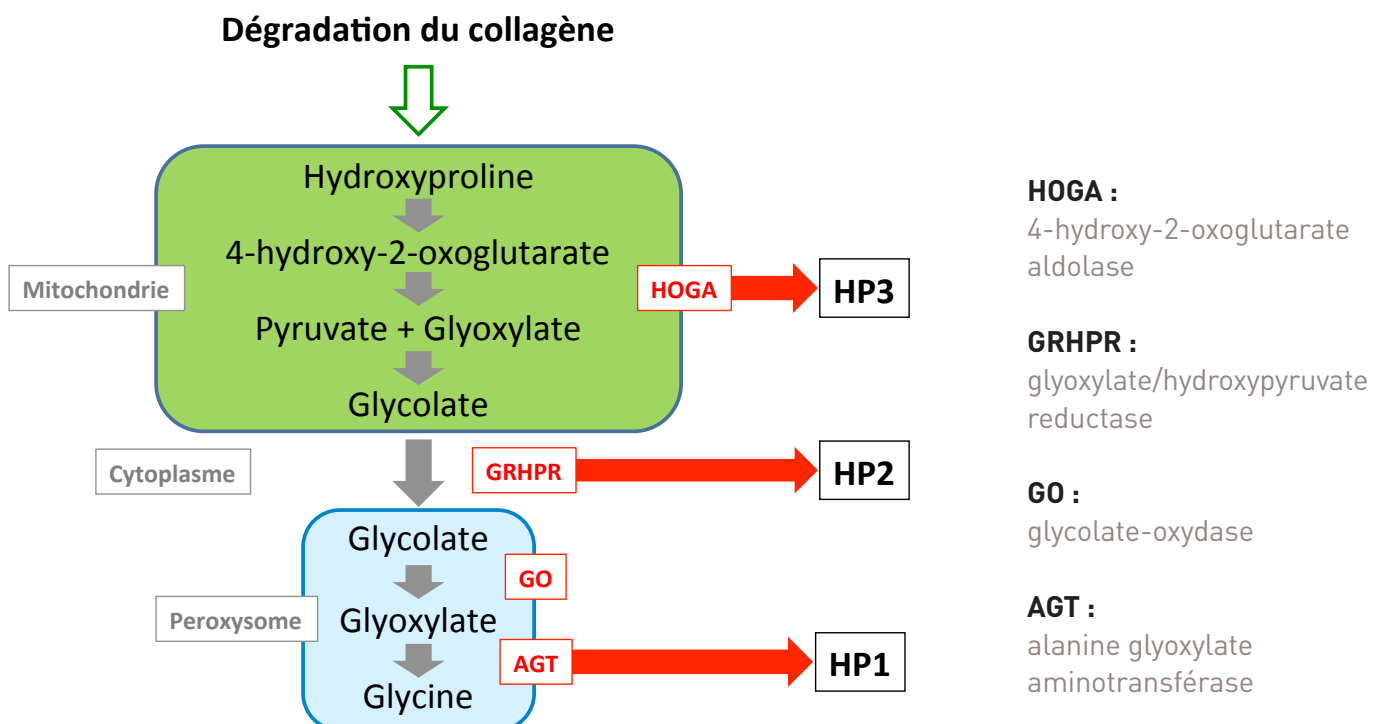
Pour conclure, l'hyperoxalurie primitive de type 1 reste une affection gravissime dont le diagnostic est trop souvent retardé, même s'il est assez simple à confirmer lorsqu'il a été évoqué.

Le traitement est lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société. De nombreuses perspectives de recherche sont néanmoins engagées, avec des espoirs thérapeutiques légitimes à court terme. ■

.....
Pierre Cochat, Anne-Laure Leclerc

- Centre de référence des maladies rénales rares
Néphrogones
 - Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon
 - Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel,
69677 Bron cedex
 - pierre.cochat@chu-lyon.fr
 - Tél. : 04 27 85 61 25
-

Figure : Dégradation hépatocytaire du collagène : voies métaboliques affectées en cas d'hyperoxalurie



ASSOCIATION

→ CONCERT À MAINTENON au profit de l'AIRG-France

. DIMANCHE 11 JUIN 2017

Dimanche 11 juin 2017 le Lions Club Maintenon Allée du ROI a organisé un concert de musique et de chants sacrés à l'orangerie du Château de Maintenon au profit de l'AIRG-France.

Après une introduction de Martial GLENISSON, Président du Lions Club Maintenon Allée du Roi, Sandra SARTHOU, Présidente de l'AIRG-France a présenté l'association.



45



Deux formations se partageaient l'affiche

L'orchestre Vents de Travers, ensemble de flûtistes issus de différents orchestres d'Eure-et-Loir a ouvert le concert avec le Trio n°1 Op.24 de Gaspard KUMMER, une promenade musicale colorée, puis l'Orchestre de Poche a proposé Sérénade de TCHAIKOVSKI et Stabat Mater de PERGOLÈSE avec la Soprano Antje GIRAULT-SACRE et l'Alto Christine GLENISSON. La formation s'est montrée à la hauteur des chanteuses. Un équilibre parfait entre musique et drame pour une émotion transmise par des voix bien posées, puissantes et expressives.

Les personnes présentes, dont plusieurs adhérents de l'AIRG-France ont été conquis par le programme et son interprétation.

Une somme de 1495 € a été remise à l'AIRG-France à l'issue de ce concert. ■

Catherine JAGU
Administrateur AIRG-France



Anja Helm

INTERVIEW

→ ANJA HELM Directrice Principale des relations avec les Associations de Patients à EURORDIS

. MANAGER OF RELATIONS WITH PATIENT ORGANISATIONS EURORDIS

NÉPHROGÈNE : Bonjour ANJA HELM, L'Association AIRG-France est membre d'Eurordis et de l'Alliance Maladies Rares. A ce titre nos adhérents seront heureux, d'abord de mieux vous connaître et aussi d'en savoir plus sur Eurordis dont vous êtes responsable des relations avec les associations ?

AE : *Je m'appelle Anja, je suis d'origine allemande et je vis en France depuis 30 ans. J'ai deux enfants, qui ont 14 et 21 ans maintenant.*

NÉPHROGÈNE : Comment êtes-vous entrée en Contact avec les maladies rares ?

AE : *A 35 ans, j'ai été atteinte d'un syndrome de Guillain Barré, une maladie rare, auto-immune, qui atteint les nerfs périphériques. J'ai passé 2 mois à l'hôpital, paralysée, mais j'ai eu la chance d'avoir pu me rétablir complètement. Mais cette maladie m'a ouvert les yeux, j'ai connu l'errance diagnostique, le manque d'information et de soutien. Quelques années plus tard j'ai vu que EURORDIS recrutait une responsable des relations avec les associations de patients. Avec mes qualifications, je me suis dit que ce travail était fait pour moi, et cela fait 12 ans que je suis à ce poste.*

NÉPHROGÈNE : EURORDIS c'est quoi ?

AE : *EURORDIS est une Alliance à but non lucratif, qui regroupe plus de 700 associations dans 69 pays de patients atteints de maladies rares. En mettant en relation patients, familles et groupes de patients, en rapprochant toutes les parties prenantes et en mobilisant la communauté des maladies rares, EURORDIS renforce la voix des patients et contribue au développement de politiques de recherche et de santé publique et de services aux patients.*

NÉPHROGÈNE : Pouvez vous nous décrire votre responsabilité au sein d'EURORDIS ?

AE : *Je suis la personne contact pour toutes les associations, membre ou non membres. A ce titre je m'occupe des adhésions, des cotisations, j'organise l'Assemblée Générale et la Réunion annuelle des membres. Bien sûr la communication, notamment via la Newsletter des Membres, est très importante. Je gère deux groupes de travail : le Conseil des Alliances Nationales et le Conseil des Fédérations Européennes, et je suis en charge d'un programme de soutien aux fédérations européennes.*

NÉPHROGÈNE : Quels sont les objectifs et les actions principales d'Eurordis ?

AE : *EURORDIS rassemble la communauté des maladies rares. Nous permettons aux patients de partager des informations et d'apprendre les uns des autres. Nous facilitons l'organisation de plateformes telles que le Conseil des Alliances Nationales et le réseau des Fédérations européennes sur les maladies rares, et de services comme RareConnect, les communautés de patients en ligne.*

- Mène des enquêtes et des projets destinés à faire entendre la voix des patients au sujet des politiques de santé qui les concernent. Sur cette base, nous proposons des parcours de soin des services sociaux adaptés à la situation et aux besoins spécifiques des personnes vivant avec une maladie rare.

- Contribue à faire des maladies rares une priorité des politiques de recherche de l'UE et des dispositifs de financement associés.

- Participe aux processus réglementaires sur les médicaments orphelins, les thérapies innovantes



et leur application en pédiatrie. Notre Fédération travaille avec les industriels à accélérer le développement des traitements et à assurer leur disponibilité dans les pays de l'UE.

- Propose des programmes et des ressources de formation pour renforcer la capacité des représentants de patients à défendre efficacement les intérêts de la communauté des maladies rares.

NÉPHROGÈNE : Le réseau ERKNET réseau des maladies rénales en Europe est-il rattaché à votre action ?

AE : ERKNET fait partie des 24 Réseaux Européens de Références. Partenaire essentiel de l'Action européenne conjointe sur les maladies rares, EURORDIS travaille avec le Groupe d'experts de la Commission sur les maladies rares, des responsables cliniques et des représentants de patients pour aider à délimiter les ERN et à veiller à ce que les patients soient bien représentés au sein de leur conseil de direction et de leurs comités.

EURORDIS œuvre pour que chaque patient atteint de maladie rare puisse bénéficier d'un réseau européen de référence. EURORDIS a créé un groupe de représentants des patients (ePAG) par ensemble de maladies.

Les associations de patients peuvent adhérer à un ePAG, et les patients, devenir représentants ePAG. EURORDIS met également en place un programme de renforcement des capacités de leadership pour les ePAG, qui vise à transmettre aux représentants de patients des ePAG les connaissances et les compétences nécessaires pour participer efficacement aux activités des réseaux européens de référence.

NÉPHROGÈNE : Quels sont vos rapports avec notre FEDERG ?

AE : FEDERG est membre d'EURORDIS depuis 2015, et participe depuis aux réunions et réflexions du Conseil des Fédérations.

FEDERG a eu un rôle important dans la mise en place de l'ERN ERKNET et de ePAG et siège maintenant au Conseil de l'ERN ERKNET pour représenter les patients atteints de maladies rénales. ■

Merci Anja Helm de nous avoir consacré un peu de votre précieux temps.

.....

EURORDIS Paris' Office
Plateforme Maladies Rares

96 rue Didot, 75014 Paris - France
+33 1 56 53 52 17

More information: www.eurordis.org

Follow us: Facebook Twitter Anja Helm

Manager of relations with Patient Organisation





→ JOURNÉE ANNUELLE de l'**AIRG-Belgique**

. DIMANCHE 15 OCTOBRE 2017

Dimanche 15 octobre 2017, notre 11^e journée annuelle commence à 9 heures. Les premières personnes sont déjà arrivées sous une chaleur très inhabituelle en cette saison. Nous sommes tous prêts à les recevoir avec un petit déjeuner pour être en forme pour cette longue journée. Beaucoup de monde est présent pour nos conférences destinées à tous les porteurs d'une maladie rénale génétique. La salle est remplie.



Midi : le buffet avec un choix d'aliments adaptés permet d'échanger agréablement et de faire connaissance avec des patients et leur famille et de parler des tracas quotidiens.

L'après-midi reprend avec une conférence sur le don d'organe. Les pourquoi, comment, quand, types de donneurs, avantages et désavantages, les aspects légaux, temps d'attente... Tout est passé en revue et expliqué en détail.

Avant de passer aux ateliers, nous faisons le point sur la scolarité des enfants atteints de maladies rénales. Ce problème est très important au vu de l'avenir des enfants et il implique de nombreuses personnes : l'enfant, la famille, le milieu scolaire, médical. Tous doivent se coordonner.

Les ateliers nous permettent de rencontrer et de discuter réellement avec les néphrologues sur des questions plus précises et de partager notre expérience personnelle avec d'autres malades et familles. Nous terminons la journée sur un film documentaire très émouvant sur un petit garçon greffé du rein et sa joie de vivre. ■

**Rendez-vous en 2018, notez déjà la date :
le 7 octobre !**

Le programme débute par une conférence sur le passage de la pédiatrie vers la médecine adulte. Ce processus de transition est très délicat et doit se faire avec beaucoup de douceur.

Le jeune et sa famille doivent y être préparés progressivement dès l'adolescence pour assurer une transition sans problèmes au début de l'âge adulte vers une équipe (médecin – infirmier – assistant social) dédiée aux adolescents – jeunes adultes et connaissant l'importance de cette transition vers le futur.

La matinée se poursuit sur le thème de l'alimentation dans le cadre des maladies rénales, exposé par une diététicienne spécialisée en néphrologie. Nous continuons avec un sujet qui interpelle nombre d'entre nous pour le futur : « Ma vie après la greffe » en considérant tous les avantages et inconvénients d'une greffe. Les avantages sont nombreux : efficacité du rein, amélioration de la survie et de la qualité de vie (travail, scolarité, régime, ... et de la croissance des enfants. Les inconvénients sont surtout dus aux contraintes nécessaires telles les consultations régulières et la prise de médicaments. Le sport et la vie professionnelle peuvent être rapidement repris avec un peu de précautions. Une greffe permet de reprendre une vie (presque) normale.



Les néphrologues N. Godefroid et A. Ho pendant leur présentation



→ ASSEMBLÉE GÉNÉRALE de l'AIRG-Suisse

. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 29 AVRIL 2017

C'est à Vaux-sur-Morges, pas très loin des rives du lac léman, que l'AIRG-Suisse a tenu son assemblée générale le 29 avril 2017.

Des patients enfants, adultes, des familles, des néphrologues avaient fait le déplacement pour assister comme chaque année à cette belle rencontre. La présidente a rappelé les activités réalisées depuis un an :

- La participation au congrès de la Société suisse de néphrologie à Interlaken.
- La participation à la journée mondiale du rein à Bern en mars avec l'équipe du professeur Bruno Vogt.
- L'attribution de deux bourses de recherches de 90'000CHF pour les projets suivants :
 - Role of MEMO in modulating mineral metabolism Laboratoire du Prof. Olivier Bonny
 - Epigenetic regulation of genes involved in the development of chronic kidney disease and hypertension endothelial progenitor cells dysfunction in a rodent model of intrauterine growth restriction - Laboratoire du Prof. Umberto Simeoni
- L'organisation d'une après-midi pétanque
- La participation à la journée annuelle Proraris
- La refonte des brochures AIRG et la création de cartes de visites. Le nouveau design a été créé gracieusement par la société Tilt-Design que nous remercions et le financement de l'impression des documents a été sponsorisé par Otsuka.

Ensuite la présidente a annoncé les activités en cours telles que :

- La traduction des nouvelles brochures ainsi que la version 03 du livret ADPKD en allemand afin de pouvoir étendre plus facilement l'AIRG dans les cantons suisses-alsémaniques



Jean-Pierre Venetz, CHUV Lausanne



De gauche à droite : Stéphanie Sénéchal, Brigitte de Raemy, Marjolaine Fleury, Elles Essade

- Préparation du futur congrès de néphrologie à Fribourg les 7 - 8 décembre 2017
- Organisation d'événement pour la collecte de dons

Puis ce fut le moment de s'intéresser au syndrome d'Alport, qui était le thème de la journée.

Tout d'abord le docteur Jean-Pierre Venetz, médecin adjoint au centre de transplantation d'organes au CHUV de Lausanne, a expliqué ce qu'était cette maladie.

Puis la présentation fut suivie du témoignage de Marjolaine Fleury, greffée depuis 20 ans suite à cette maladie. Avec l'aide de Brigitte de Raemy, psychologue et psychothérapeute, Marjolaine nous a raconté sa transplantation qu'elle a appelée « l'aventure intérieure » et qui est expliquée dans les pages suivantes.

Cette année, notre assemblée générale fut fidèle aux autres années : un moment privilégié de rencontres, d'échanges avec des patients, familles de patient et médecins, Je me réjouis, avec l'ensemble du comité, de préparer d'ores et déjà la future Assemblée Générale. ■

« Ce n'est que quand les patients se mobilisent, que les choses bougent – Alfred Wibauer »

Stéphanie Sénéchal



Pr Jean-Pierre Guignard

→ JOURNÉE MONDIALE du rein

. BERNE SUISSE, LE 9 MARS 2017

L'AIRG-Suisse était à nouveau présente à Berne le 9 mars 2017 lors de la célébration de la Journée Mondiale du Rein. Organisée par le Prof. Bruno Vogt, Chef du Département de Néphrologie à l'Hôpital Universitaire de l'île à Berne, la célébration avait pour cadre le salon Trianon de l'Hôtel Schweizerhof, à deux pas du Palais fédéral.

Le public était venu nombreux pour célébrer, comme l'an dernier la Journée Mondiale du Rein. La matinée comportait deux parties, la première donnant la parole à des associations de patients, la seconde à des professionnels spécialistes dans différents domaines des maladies rénales.

Les Associations de patients :

M. Andrea Schäfer, président de l'Association suisse des patients du rein, rappelle que cette dernière a été fondée en juin 1975, et qu'elle s'est développée sous formes de groupes régionaux de sensibilisation, de soutien et de réflexion. Au centre des débats actuels figure le problème de la prise en charge du patient âgé. L'Association est heureuse d'annoncer la sortie d'un livre de cuisine pour les patients insuffisants rénaux.

Le **Dr Fredi Wiesbauer** présente ensuite l'Alliance des Maladies rares ProRaris. Fondée en juin 2010, l'Alliance s'est fait rapidement connaître dans notre pays. Elle comporte maintenant 20 groupes de référence pour maladies rares (Néphrologie, neurologie, cardiologie, ...), et un centre de coordination nationale. Elle est en contact avec l'Assurance Invalidité ainsi qu'avec l'industrie pharmaceutique. Elle coordonne ses actions et ses activités de recherche avec d'autres institutions nationales et internationales. La dernière réunion annuelle a eu lieu le 4 mars 2017 à Lausanne et a réuni près de 400 participants.

Stéphanie Sénéchal, présidente d'AIRG-Suisse, rappelle brièvement la naissance de l'association en septembre 2004. Elle décrit, photos à l'appui, les premiers pas de l'AIRG-Suisse, son comité jeune et

dynamique, et ses activités au cours des dernières années: organisation de conférences médicales, de concerts, d'ateliers 'éprouvettes' sur le site universitaire de l'Unil. L'AIRG-Suisse participe aux congrès annuels de la Société suisse de néphrologie et de l'Alliance ProRaris. Elle suit la progression des deux projets de recherche qu'elle soutient au CHUV, ainsi que la traduction en allemand de deux livrets de l'AIRG-France.

Enfin elle collabore à la revue Néphrogène qu'elle distribue à ses membres. La prochaine Assemblée générale de l'AIRG-Suisse aura lieu le 29 avril 2017. Lors de la deuxième partie de la matinée, les participants ont l'occasion d'entendre différents orateurs sur des sujets d'actualité en relation avec l'insuffisance rénale chronique:

Le **Pr Daniel Fuster** présente et actualise quelques aspects de la Polykystose rénale autosomale dominante dont les points cardinaux sont pour lui la présence de kystes, la présence d'une hypertension artérielle, et la présence de calculs urinaires. Différents organes peuvent être aussi touchés, notamment le cœur (prolapsus de la valve mitrale) ou l'intestin (diverticules).

La mesure du volume rénal (MRI-based volumetry) est le meilleur critère du point de vue pronostic. Le traitement par tolvaptan, un inhibiteur des récepteurs de la vasopressine, fait actuellement l'objet d'une étude prospective en Suisse. Les résultats sont encourageants, même si des effets secondaires freinent parfois l'enthousiasme (polyurie, toxicité hépatique). Le coût du traitement est estimé à 26 000 - CHF par an.

Mme le Prof. Uyen Huynh-Do aborde le thème de la Préparation à la transplantation rénale. Elle rappelle



qu'une transplantation rénale n'est indiquée que lorsqu'elle est en mesure d'améliorer la qualité de vie du patient. Si la transplantation rénale représente le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique, elle est aussi soumise à un certain nombre de contraintes. La distribution des greffes, longtemps acrobatique, s'effectue désormais grâce à un système centralisé pour toute la Suisse, le Swiss organ allocation system. L'épée de Damoclès que représente le rejet peut être un fardeau très lourd pour certains patients, de même que la stricte discipline médicamenteuse nécessaire à la bonne survie du greffon. Globalement, la survie à 5 ans des greffons est bonne, avec des taux atteignant 90% lors de greffe intrafamiliale.

Le **Pr Dominique Uehlinger** est un fervent partisan du Traitement de l'insuffisance rénale chronique par hémodialyse à domicile. Cette forme de traitement apparue en 1964 a eu un apogée en 1990, avant de régresser. Une très forte proportion des traitements de dialyse s'effectue actuellement dans l'un des 110 centres suisses de dialyse. Et pourtant, selon l'orateur, la dialyse à domicile est associée à une meilleure qualité de vie, et au meilleur taux de survie. Elle est aussi, du point de vue économique, la plus avantageuse. Au moment où le nombre des insuffisants rénaux est en progression constante, ce dernier argument doit être pris en compte.

Le **Dr Felix Burkhalter** décrit la situation actuelle du Traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse péritonéale (DP). Il y a en Suisse 3800 patients traités par dialyse, dont 14.5 % par DP. Le choix entre DP et l'hémodialyse devrait être pris après présentation au patient des avantages et des désavantages des deux modes de dialyse. La qualité de vie est souvent considérée comme meilleure lors de DP. D'une manière générale les

patients âgés préfèrent le traitement de DP. Le coût annuel d'un traitement par hémodialyse est de 80 000 - CH, alors qu'il est de 45-60 000 - pour la DP.

Le **Dr Robert Kalicki** termine la séance en évoquant les problèmes nutritionnels liés à l'insuffisance rénale chronique.

Il rappelle les normes recommandées en ce qui concerne les apports quotidiens de sodium, de potassium, de calcium et d'eau. Il évoque les conséquences délétères pour l'os de l'hyperphosphatémie et l'importance de la vitamine D active (calcitriol) et des chélateurs du phosphore pour protéger l'os.

Un apport protéique de 45-60 g/j et calorique de 30-35 cal/kg par jour est adéquat pour les besoins courants de l'insuffisant rénal.

Comme l'an dernier, les présentations ont été suivies de questions pratiques par les participants, questions auxquelles les différents orateurs ont pu répondre de façon claire. Les discussions se sont prolongées autour d'un buffet copieux digne du Schweizerhof. Les Prs **Uyen Huynh Do et Bruno Vogt**, tous deux de l'Inselspital à Berne, ont été vivement remerciés pour l'organisation parfaite de cette Journée Mondiale du Rein. ■

Pr Jean-Pierre Guignard



Marjolaine Fleury

TÉMOIGNAGE

→ TRANSPLANTATION l'aventure intérieure

PAR MARJOLAINE FLEURY

Pourquoi parler de la transplantation ?

Cela va faire 20 ans au mois de juin que j'ai été greffée et je trouvais que c'était une jolie occasion d'en parler. Je ne suis plus intéressée à retourner dans la problématique de la maladie. Je ne suis plus dans cette énergie là et il m'est très difficile désormais d'en parler. Et parce que comme dans les contes de fée, on ne parle jamais de ce qui se passe après. Donc il y a 20 ans, je me vois encore arriver au CHUV en ce 22 juin 1997.

Je venais de quitter précipitamment un dîner entre amis, sans avoir eu le temps de manger mon dessert. L'appel pour un organe nous surprend toujours là où l'on ne s'y attend pas. Il y avait un rein pour moi. Il y a eu là une parenthèse dans ma vie, de ce coup de téléphone jusqu'au moment où sur la table d'opération, je suis devenue inconsciente suite à l'anesthésie. Je reviendrai à cette parenthèse, mais pour l'instant retournons deux ans en arrière.

Depuis 2 ans en dialyse, je m'interroge beaucoup sur le sens de la vie et de la mort. Je lis beaucoup, la dialyse m'en laisse le temps. Et je sens que je ne suis pas prête pour une greffe, que j'ai besoin de temps. Donc je me propose lors de ma prochaine consultation avec le néphrologue, de lui demander de me retirer de la liste des transplantations.

Je n'en ai pas eu le temps car l'on m'appelle un dimanche, là aussi nous étions chez des amis. Je vais au téléphone fixe (pas de natel à cette époque) et je refuse la greffe, grand silence à l'autre bout, puis un « *mais vous êtes sûre ?* ». Je n'avais jamais été aussi sûre de ma vie. Je crois même que cela a été un NON fondateur de ma petite existence. Comment expliquer, c'était un non du corps, de mon ressenti intérieur. Rien de raisonnable, rien de mental. A cet instant, intérieurement il y a eu une sensation de justesse, d'être centrée, d'être en accord avec quelque chose de profond en moi.

Et donc à la suite de cet épisode magistral pour moi, j'ai demandé à être retirée de la liste. J'ai pris mon temps pour accueillir l'idée d'être greffée et à presque une année et demi après, j'ai demandé à revenir sur

la liste, en sachant que cette fois, j'étais en ordre avec cette décision. Et environ neuf mois plus tard (sic) j'étais appelée, il y avait un rein pour moi. Je reviens à cette parenthèse dans ma vie. En prenant le téléphone cette deuxième fois, mon OUI était une vrai oui, tout comme le non l'avait été.

Et à la suite de ce OUI, un ressenti corporel que je n'oublie pas. Il y eu une légèreté, quelque chose d'intemporel s'est installé en moi et autour de moi.

Les choses, les événements glissaient comme dans un rêve. Je me sentais joyeuse, sans aucune peur, très calme et toutes les actions semblaient s'emboîter les unes dans les autres avec précision.

- le fait que l'on m'ait trouvé chez mes amis car j'avais lâché cette angoisse de devoir toujours être atteignable (toujours pas de natel)
- une place en zone rouge à l'entrée des urgences (à cette époque, il y en avait encore)
- l'infirmière qui me donne le nom du chirurgien et que je connais bien car il avait fait la chirurgie de ma fistule.

Je me sentais vraiment en confiance. Une dernière dialyse, puis l'attente avant la préparation à l'opération. Je refuse un calmant, je me sens déjà assez calme et je veux rester consciente le plus longtemps possible. On parle souvent de lâcher-prise et je crois que là, j'ai vraiment lâché quelque chose. Lâcher prise sur ce qui allait se passer. Je suis reconnaissante d'avoir pu consciemment m'allonger seule sur la table d'opération, d'avoir senti dans mes veines, le produit de l'anesthésie aller jusqu'au coeur et de là partir dans tout le corps et en même temps sombrer dans l'inconscience. Le réveil fut plus pénible. J'entends une voix me dire : « *vous êtes guérie, vous êtes guérie* ». Et je m'entends répondre « *et moi j'ai mal* ».

Etre greffée, ce n'est pas anodin. Au-delà de la physiologie et de la médication et de ses effets secondaires, il y a une dimension un peu plus subtile qui nous fait entrer dans l'énergie d'une autre personne, qui elle ne vit plus sur Terre. Au tout début de ma transplantation, je me suis sentie



squattée, comme une lutte intérieure. Une difficulté à me retrouver avec moi-même. J'ai pris beaucoup de temps à accueillir ce morceau de corps qui n'était pas le mien. Certes, il y a les médicaments qui aident physiologiquement à accepter ce corps « étranger », mais il me semble qu'il y a tout un travail à faire pour l'accepter entièrement avec l'énergie qu'il dégage, au fond pour l'accueillir corps et âme. Parfois cela a pour moi, donné des réactions disproportionnées. Je me souviens d'un exemple. J'ai un studio où je donne mes cours de yoga et au-dessus venait d'emménager un jeune couple. Ils écoutaient du hard rock et à travers les murs, j'entendais un peu la musique. J'ai commencé à développer des peurs et je sentais en même temps que c'était complètement irrationnel, avec une partie de moi qui était spectatrice de l'autre. Il m'a semblé que cela relevait de ce phénomène que j'avais déjà senti auparavant. De quelque chose qui ne m'appartenait pas. Au fil des années, ces phénomènes se sont estompés et je pense que j'ai réussi à intégrer cet organe qui n'est pas le mien à la base et qui maintenant fait partie intégrante de mon schéma corporel. Il me semble avec le recul, qu'il y a un travail d'accueil important à faire lors d'une greffe. Certes d'accueil physique au départ, mais il me semble qu'ensuite il devrait y avoir un travail d'intégration au niveau plus subtil. J'avais, deux ou trois ans après ma greffe, été assister à une conférence d'un anthropologue (Mondher Kilani), qui parlait de la greffe d'organe. Il disait que le fait de se

voir greffer une partie du corps d'un autre pour retrouver la santé est tout sauf anodin. Comment remercier celui ou celle à qui l'on doit la vie ? Recevoir implique de pouvoir donner : *« Tout lien social repose sur le principe de réciprocité. Or dans le cas des greffes d'organe, la réciprocité est impossible. »*

Pour vraiment intégrer cet organe dans son schéma corporel et psychique, il me semble qu'il y aurait plusieurs choses à faire. Des plus

concrètes au plus subtiles. J'ai entendu que dans certains centres de transplantations en France, l'équipe propose à la personne greffée d'écrire une lettre à la famille du donneur que le centre se chargera de donner aux destinataires. Cela peut-être un travail plus subtil et plus imagé qui accueille l'organe, comme un nouveau membre de la « famille », de lui faire une place dans notre corps, dans notre cœur. Ne faisons-nous pas partie d'un grand tout et finalement comme les cellules d'un même corps, ne faisons-nous pas tous partie de notre monde et n'en sommes-nous pas une petite cellule. Il me semble que la manière de voir la vie et son sens, m'ont grandement aidé à l'intégration de ce rein qui au départ n'était pas le mien. La transplantation m'a mise dans un autre paradigme et c'est tant mieux, car je ne crois pas qu'après une greffe, on peut continuer sa vie comme avant.

Ce n'est pas non plus, me semble-t-il, une nouvelle vie d'où tous problèmes passés seraient résolus, c'est la Vie ! C'est à nous, de manière individuelle à aller dans un travail de conscience pour vraiment intégrer cet organe. Pour les personnes intéressées à aller vers plus de conscience, il y a beaucoup de pistes à explorer pour ne pas seulement subir ce qui nous arrive et pas seulement d'ailleurs pour la transplantation, il y a des scientifiques qui explorent ces zones frontières entre matière et subtil. ■

Marjolaine Fleury

ASSOCIATION



Carmen Caballero

→ 13^e JORNADA AIRG-España

. 25 NOVEMBRE 2017

Le magnifique amphithéâtre Novartis accueillait ce matin du 25 novembre comme chaque année les participants dans la bonne humeur mais aussi la rigueur d'un contrôle minutieux à l'entrée.

La séance était ouverte par la Présidente Carmen Caballero qui présentait les intervenants avec sa gentillesse habituelle. Le programme de la séquence médicale se rapprochait de celui des autres AIRG pour la plupart des sujets traités mais aussi abordait de plus un nouveau registre fermement tourné vers l'avenir de la médecine.

Ainsi ce sont Roser Torra toujours présente et compétente avec José Cacharon qui ont exposé où en était la recherche sur le S. d'Alport, Judith Martins à traité du Tolvatpan, Mercedes Lopez a parlé des traitements spécifiques des enfants et Roser Francisco a expliqué la complexité de la réglementation spécifique Catalane sur la Santé.

Ensuite Roser Sauri nous a expliqué l'originalité de la Médecine Alternative en faisant participer l'assistance

entière à une séance de Yoga et l'auditoire s'y est prêté de bonne grâce en appréciant les bienfaits d'une attitude corporelle spéciale dans le silence, pendant près de 20 minutes. Première originalité de cette réunion.

Enfin Pedro Aljama de l'Université de Cordoue a créé l'évènement choc en venant sur le podium traiter de la Régénération Rénale. Titre évocateur, mais personne ne soupçonnait ce qu'allait nous démontrer cet homme extraordinaire :





LA FABRICATION EN EPROUVETTE D'UN REIN COMPLET EN 16 JOURS ! Stupeur, émotion, multiples questions ont terminé cette séquence dans un tonnerre d'applaudissements...

Après un déjeuner abondant et délicieux, la parole a été donnée à Jacques Vignaud, qui avec Rose-Marie Payrot, déléguée Régionale des Pyrénées-Orientales, représentaient l'AIRG-France. Encore sous le coup de l'émotion sur la Régénération Rénale, Jacques Vignaud a fait une courte intervention en Espagnol pour saluer nos amis Catalans de la part de l'AIRG-France, tracer un bref compte-rendu de l'activité de l'Association Française et inviter les « socios » Espagnols à notre fête des 30 ans du 20 octobre 2018.

La journée s'est poursuivie par la tenue des Ateliers et s'est terminée tard dans la soirée par l'Assemblée Générale. On se rappellera qu'un 25 novembre 2017 pour la première fois au monde (Tout au moins pour

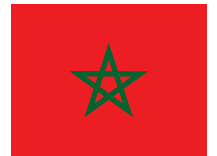


Jacques Vignaud, Rose-Marie Payrot et Dr Pedro Aljama

nous Européens) un merveilleux médecin passionné par son travail est venu donner un espoir fou à des millions de malades et de leurs familles. C'était à Barcelone à la Jornada de l'AIRG-España. ■

La rédaction





→ AIRG-MAROC en 2017

. PROFESSEUR FATIMA ZAHRA SOUILMI

AIRG-Maroc a démarré l'année 2017 par un renouvellement de son comité scientifique désormais présidé par Professeur Fatima Zahra Souilmi, néphro-pédiatre au centre hospitalier universitaire de Fès. Ce nouveau comité composé de néphrologues, pédiatres, et généticiens a défini les nouvelles orientations stratégiques en concertation avec le bureau de l'AIRG-Maroc.

Ainsi, si la stratégie de l'année 2016 a été axée sur la sensibilisation et l'information des patients et de leurs familles ainsi que des professionnels de santé sur les maladies rénales génétiques, l'année 2017 a été décrétée l'année de démarrage d'une activité de recherche scientifique dédiée à cette thématique.

L'année en cours a été marquée par la mise au point de l'étude moléculaire au sein du laboratoire de génétique médicale du CHU Hassan II de Fès pour les différents gènes en cause dans les néphropathies héréditaires les plus fréquentes dans la population marocaine :

- Séquençage de l'exon 12 du gène ATP6V1B1 impliqué dans l'acidose tubulaire rénale distale avec surdité.
- Délétions du gène NPHP1 dans la néphronoptose.
- Néphropathies tubulo-interstitielles associées au gène UMOD.
- Diagnostic moléculaire de l'hyperoxalurie primitive.
- Analyse du gène NPHS2 chez les patients présentant un syndrome néphrotique cortico-résistant.

Ces tests génétiques ont été mis à disposition des praticiens et des patients gratuitement, ce qui facilitera la notification de ces pathologies et des maladies rénales héréditaires. Le registre régional des néphropathies héréditaires de l'enfant et de l'adulte est ainsi dans sa phase de démarrage sous l'instigation d'AIRG-Maroc. Ceci permettra d'avoir une idée plus précise de l'épidémiologie des néphropathies héréditaires dans la région de Fès-Meknès et au Maroc en général. L'étape suivante sera alors l'élaboration d'un panel de gènes, adapté à notre contexte, pour une étude par séquençage haut débit.

De plus, plusieurs thèses de Doctorat en Sciences sur les thématiques prioritaires d'AIRG-Maroc sont actuellement en cours d'encadrement par les différents membres du comité scientifique. Une importance particulière est accordée à la thématique des lithiases urinaires d'origine génétique à la demande du bureau d'AIRG-Maroc interpellée par le nombre important de

cas de lithiases urinaires dans un contexte familial ou syndromique, particulièrement chez l'enfant.

Une unité de lithiase urinaire a ainsi été créée au sein de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. AIRG-Maroc a participé à son équipement pour permettre la réalisation sur place de la cristallurie, de l'analyse morfo-constitutionnelle des calculs urinaires avec analyse par spectrophotométrie infrarouge, et de différents tests biochimiques. Une animalerie est aussi mise à disposition de l'équipe de Recherche REIN (Renal Explorations & Investigations in Nephrology) pour encourager la recherche sur cette thématique. C'est dans cette même logique que le thème des « lithiases urinaires d'origine génétique » a été choisi pour les prochaines journées de l'AIRG-Maroc prévues en Février 2018. En six ans d'existence, AIRG-Maroc a participé à attirer l'attention sur les maladies rénales héréditaires au Maroc, à créer une communauté de patients qui partagent les mêmes soucis et les mêmes intérêts, et qui œuvrent pour améliorer le quotidien et le futur des patients atteints de ces maladies. Cela passe par l'information et la sensibilisation, mais aussi par la promotion de la recherche scientifique orientée vers cette thématique. Un prix du meilleur travail scientifique sur les maladies rénales héréditaires sera même décerné par AIRG-Maroc dès 2018. ■



Pr Fatima Zahra Souilmi et son équipe

RENCONTRES

→ LE POÈME
« Peau d'Âme »

. DE FLORENCE SIGNORET - TOUS DROITS RÉSERVÉS (2012).



*Radieux sois-tu, toi qui sors du bois,
Au ciel strié par les branches mortes ;
Feuilles blessées par l'hiver narquois...
S'envoleront sonner à ta porte.*

*Radieux sois-tu, toi qui sors du bois,
Au sol mesquin, tapissé de boue ;
Terre mouillée par de tristes mois
Viendra sécher autour de ton houx.*

*Radieux sois-tu, toi qui sors du bois,
Au vol raté d'oiseaux égarés ;
Plumage pâle et chant maladroit
Iront guérir dans ta cage ailée.*

*Radieux sois-tu, toi qui sors du bois,
Vers la lumière de ton jardin ;
Prends le soleil, marche devant toi
Et oublie donc les temps assassins.*

→ CHRONIQUE LITTÉRAIRE
3 livres à découvrir**Une promenade de santé**

(L'histoire de notre greffe)
de **Christian et Olga Baudelot**
Édition Stock

**D'autres reins que les miens**

de **Yvanie Caillé**
et **Dr Franck Martinez**
Édition du Cherche Midi

**Reparer les vivants de Maylis de Kerangal**

Un livre émouvant parce que c'est
l'histoire d'un homme jeune ...
Édition Gallimard

Pas trop de temps ?

Voici une recette toute simple, rapide, fraîche et... diététique !

Avocat + crevette + pomme + mâche ou jeunes pousses d'épinard : le tout en quantité répondant aux envies de chacun et surtout assaisonné avec une sauce préparée avec de la mayonnaise diluée dans un mélange de citron additionné d'un peu d'eau et bien poivrée.

Une bonne entrée ou un bon plat du soir en y ajoutant éventuellement un œuf dur.

→ AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

→ L'AIRG-France a besoin d'optimiser sa politique de communication en accueillant de nouveaux bénévoles pour exercer une mission qui implique :

- Disponibilité de quelques heures par semaine.
- Compétence bureautique de base en informatique.
- Capacité rédactionnelle.
- Polyvalence indispensable dans une association.

→ Pour renforcer la cellule de Communication ayant pour objet de :

- Collecter l'information concernant les objectifs de l'Association.
- Sélectionner ce qui devrait être publié ou débattu.
- Le diffuser aux divers media de l'association : Site, Réseaux sociaux, Néphrogène, Info-Lettre.
- Évaluer les résultats.

Cette cellule est en prise directe avec le Bureau de l'AIRG-France : Présidente, trésorier, secrétaire.

ET TOUJOURS

En Province comme à Paris, nous accueillons toujours toutes celles et ceux qui disposent d'un peu de temps pour aider l'AIRG-France dans le cadre de ses activités / visites dans les hôpitaux, participation à des événements, organisation d'actions, rédaction d'articles, contacts avec les autorités etc...

POUR NOUS CONTACTER :

- Permanence : airg.permanence@orange.fr
01 53 10 89 98 (avec répondeur)
- Sandra Sarthou-Lawton (Présidente) :
sandra.sarthou-lawton@airg-france.fr
06 11 91 14 96
- Jean-Pierre Schiltz (Trésorier) :
jean-pierre.schiltz@airg-france.fr
06 07 51 80 34
- Michel Laurent (Secrétaire) :
michel.laurent@airg-france.fr
06 50 73 58 37

→ VOTRE AIDE est notre véritable soutien

COUPON RÉPONSE



M. Mme

Nom :

Prénom :

Adresse :

Téléphone :

Courriel :@.....

Souhaite devenir bénévole de l'AIRG-France



→ LES OBJECTIFS de l'association



- **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients grâce à :
 - notre journée annuelle
 - la revue Néphrogène
 - l'info-lettre
 - les livrets sur les pathologies
 - les sites Internet : www.airg-france.fr - www.facebook.com - www.carenity.com
- **AIDER** les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute et de défense de leurs intérêts.
- **SOUTENIR** dans la mesure du possible le développement de toute forme de recherche (En 10 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 200 000,00 € à la recherche sur les maladies rénales génétiques).

Toutes ces actions ne sont possibles que grâce aux adhésions et aux dons qui sont faits à l'AIRG-France. Notre Association ne bénéficie ni de retombées médiatiques ou publicitaires.

La conjoncture actuelle entraîne une diminution des dons. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons vous sensibiliser à notre cause.

→ VOTRE AGENDA 2018

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

- **LE 18 JANVIER**
3^{ÈME} JOURNÉE MÉDICALE
de la filière ORKID - Paris
- **LES 6,7,8, ET 9 FÉVRIER**
44^{ÈME} SÉMINAIRES
de Universitaires de Néphrologie
Paris
- **LE 8 MARS**
JOURNÉE MONDIALE
du rein
- **LE 31 MARS**
ASSEMBLÉE GÉNÉRALE
AIRG-France - Paris
- **LES 23 ET 24 AVRIL**
ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES
Hôpital Necker à l'Institut Pasteur
- **LE 21 AVRIL**
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Suisse
- **LES 23, 24 ET 25 MAI**
CONGRÈS AFIDTN à Antibes-Juan les Pins
- **LE 2 JUIN**
CONCERT DE PIANO
en soutien à l'AIRG-France à Maintenon
- **LES 1, 2, 3, 4 ET 5 OCTOBRE**
38^{ÈME} CONGRÈS de la Société Francophone de
Néphrologie Dialyse et Transplantation à Lille
- **LE 7 OCTOBRE**
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Belgique
- **LE 20 OCTOBRE**
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-France
Et fête des 30 ans de l'Association

→ COURRIER DES LECTEURS La Sécurité Sociale !

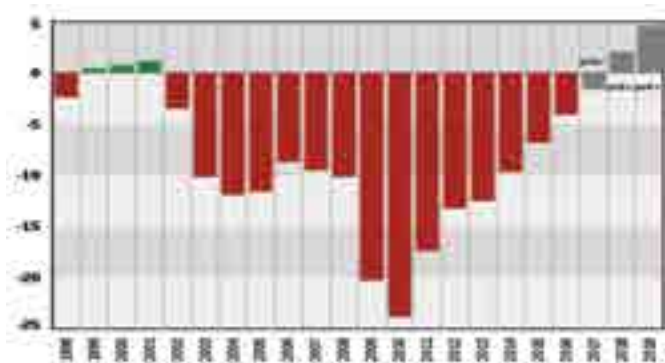
Bonjour à tous j'ai pensé adresser ma lettre au Courrier des Lecteurs de Néphrogène quand j'ai entendu Madame la Ministre de la Santé dire :

« Je veux sauver la Sécurité Sociale »

J'ai d'abord pensé Bravo car cela concerne 60 millions de bénéficiaires. Ensuite je me suis enhardie et j'ai voulu me pencher un peu plus sur ce problème tout naturellement examinons les Comptes !

Les comptes

Comme on le voit sur ce schéma le déficit augmente de 1999 jusqu'en 2010 ensuite les comptes s'améliorent jusqu'en 2017 où était même prévu un redressement positif.



Les dépenses

Dépenses de santé.....	196,4
Accidents du travail et maladies professionnelles.....	9,1
Vieillesse.....	115,4
Famille.....	34,8
TOTAL.....	355,7 milliards d'euros

Les recettes

Financement du régime général

(charges sur l'emploi : 58,2%)

- La contribution sociale généralisée (CSG) pour 20,1 %
- Les contributions, impôts et taxes pour 13,1 %
- Des transferts pour 6,6 %
- D'autres produits pour 1,2 %
- Les cotisations prises en charge par l'État pour 0,8 %

Les recettes sont évidemment tributaires du Chômage et des multiples exonérations de charges actuelles. De plus la dette de la sécurité sociale qui est intégrée

dans la dette publique de la Nation avoisine les 25 milliards. Voilà la situation et le vrai problème est cette dette qui apparaît à chaque fin d'exercice et nous fait parler à tort du « trou de la Sécu ».

COMMENT y remédier : je propose une solution déjà employée jadis et qui a eu des effets particulièrement positifs : l'emprunt style Pinay comme une mise en place urgente d'une sorte de plan Marshall qui pourrait rétablir les comptes de notre Sécurité Sociale sans diminuer en aucune façon l'accueil des malades à l'hôpital.

« L'emprunt »

Les orientations budgétaires reflétant la volonté gouvernementale d'orienter les épargnes vers les entreprises en vue de développer l'emploi, les assurances vie perdant de leur pertinence, pourquoi ne pas songer à un emprunt d'Etat. Les emprunts ultérieurs se firent dans des conditions économiques et financières autres et hors un environnement européen exigeant notamment de réduire la dette publique.

Mais un emprunt d'Etat en direction de la santé aurait tout son sens et son efficacité N'étant pas en période d'inflation, son taux raisonnable pourrait engendrer un moindre coût pour l'État que les emprunts précédents. Enfin tirant les conclusions des emprunts antérieurs, il ne s'adresserait pas aux marchés financiers mais aux français, sécuriserait ainsi davantage les investissements dans l'héxagone, serait exonéré d'impôts et de droits de successions, rassurerait les épargnants, et convaincrerait les classes moyennes, alliant ainsi efficacité et citoyenneté.

Dans cette Hypothèse la définition des taux d'intérêt devrait donc résulter d'une délicate conciliation entre attractivité pour les souscripteurs et impact raisonnable sur les finances publiques.

Cette proposition vous paraît-elle utile et réalisable ?

Dans l'attente de vos remarques merci d'envoyer vos réflexions au « COURRIER DES LECTEURS » de Néphrogène AIRG-France BP78-75261 Paris Cedex 06

Monique Stiker, Adhérente AIRG-France

Dans ce 64^{ème} numéro de votre revue, Florence Signoret a bien voulu nous dédier un de ses beaux poèmes. La rédaction la remercie vivement de mettre son talent au service de la cause des maladies rares.

CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU :

Présidente : Sandra SARTHOU-LAWTON
Trésorier : Jean-Pierre Schiltz
Secrétaire : Michel LAURENT

ADMINISTRATEURS :

Catherine CABANTOUS :
Landes..... 05 58 09 27 43
Catherine JAGU : *permanence*..... 06 81 11 34 06
François COUPPEY :
Languedoc-Roussillon..... 04 66 75 59 88
Laetitia LEPOIX :
Ile-de-France..... 06 61 87 60 13
Nicolas MULLIER :
Nord-Pas de Calais..... 06 99 18 69 36
Nicole PATIN : *Midi Pyrénées*..... 06 20 96 49 00
Daniel RENAULT :
Relations Internationales - FEDERG..... 06 89 27 79 64
Michel ROCHETEAU :
Chargé de mission..... 06 79 16 68 35
Dominique ROUSIOT : *Ile-de-France*..... 06 70 79 19 74
Valérie SLAMA : *Bouches du Rhône*..... 04 91 66 38 70
Marianne WORBE : *Aquitaine*..... 06 08 31 77 54

CORRESPONDANTS :

Jean-Louis DANNEPOND : *Charente*..... 05 45 39 76 76
Lucien MIKOLAJCZAK : *Gard*..... 04 66 75 45 72
Damien GABORIAU : *Gironde*..... 05 57 25 50 70
Nicole CABLAT : *IDF*..... 09 82 36 06 17
Maryvonne NORDEY :
Loire Atlantique..... 02 28 03 50 16
Bernadette BAUDIN : *Picardie*..... 03 23 83 46 20
Rose-Marie PAYROT :
Pyrénées Orientales..... 04 68 54 65 86
Jeaninne BESLER : *Isère*..... 06 22 44 80 39
Raphaël VITE : *Rhône-Alpes*..... 06 11 95 16 73
Jacki ROUSTANG : *Vaucluse*..... 04 90 34 46 43
Catherine MAZÉ :
Vienne, Indre et Loire..... 06 08 97 13 36
Karl STEINECKER : *Lille Nord*..... 03 20 52 26 57
Patricia VAILLANT :
Bouches du Rhône..... 06 10 57 29 20
Josiane VAULEON : *Bretagne*..... 07 61 09 93 44
Anne-Thérèse TRELU : *Bretagne*..... 06 69 13 37 83

PERMANENCE PARIS :

Jean-Manuel BESSÉ : 06 66 66 44 76
Françoise COUPPEY : 06 87 00 05 88
Ingrid FEJAN : 06 87 93 64 80
Armelle ZAFRA : 06 83 06 83 60

COMMUNICATION :

Jeannine BESLER : 06 22 44 80 39
Victor BANQUY : 06 28 26 61 02
Carmen VALENZUELA : 06 07 88 43 24
Jacques VIGNAUD : 06 03 86 39 32

WEB MESTRE :

Catherine MAZÉ : 06 08 97 13 36

CONSEIL SCIENTIFIQUE :

Président : Pr Georges DESCHENES
Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
Président d'Honneur : Pr Jean-Pierre GRÜNFELD
Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

MEMBRES :

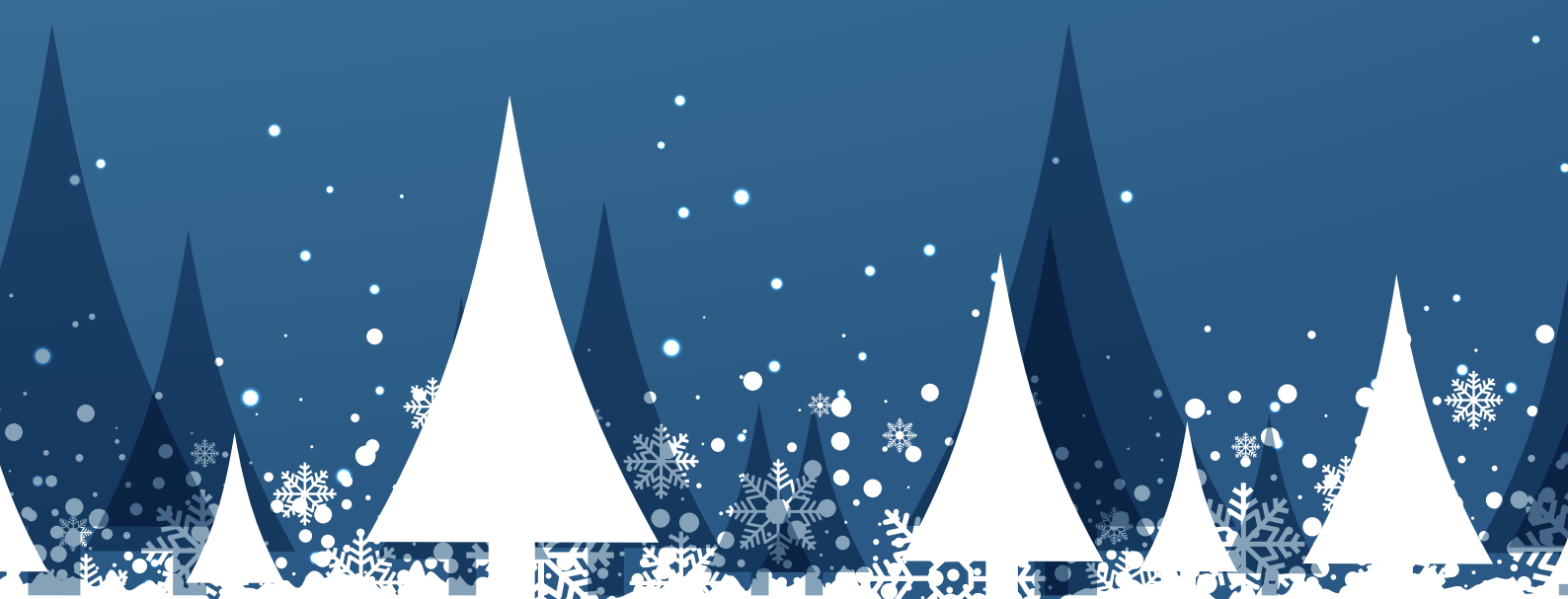
Pr Eric ALAMARTINE CHU Nord St Etienne •
Pr Corinne ANTIGNAC Inserm U 423 Paris •
Pr Christian COMBE CHU Bordeaux • Pr Pierre COCHAT Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron •
Pr Dominique CHAUVEAU CHU Rangueil, Toulouse • Pr Thierry HANNEDOUCHE Hospices Civils Strasbourg • Dr Laurence HEIDET Hôpital Necker-Enfants Malades Paris • Pr Dominique JOLY Hôpital Necker-Enfants Malades Paris • Pr Bertrand KNEBELMAN Hôpital Necker-Enfants Malades Paris • Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron • Pr Patrick NIAUDET Hôpital Necker-Enfants Malades Paris • Pr Yves PIRSON Cliniques St Luc Bruxelles • Pr Philippe RIEU CHU Reims • Pr Rémy SALOMON Hôpital Necker-Enfants Malades Paris • Pr Michel TSIMARATOS Hôpital de la Timone Marseille • Pr Philippe VANHILLE CHR Valenciennes

→ 30 ANS D'EXISTENCE,
de combat et de recherche...



30 ans que vous nous soutenez dans notre combat face à la maladie génétique.
Nous vous serons éternellement reconnaissants.

MERCI À TOUS
Bonne année 2018



**Nous espérons que les progrès
de la génétique apporteront
demain des solutions thérapeutiques
à toutes les maladies rénales
et aux autres :**

**la révolution génétique
est en marche !**



DIRECTION DE LA PUBLICATION

Jacques Vignaud
AIRG-France
BP 78
75261 Paris cedex 06
lapasset66@gmail.com

CRÉATION GRAPHIQUE :

José Da Cruz
studio.traffik@free.fr

COMITÉ DE RÉDACTION

Catherine Jagu
Michel Laurent
Catherine Mazé
Roger Pierré
Florence Signoret

N°ISSN

1967-7855/NEPHROGENE
AIRG-France
Association pour l'Information
et la Recherche sur les
maladies rénales Génétiques

www.airg-france.fr

Envoyez vos idées, articles,
témoignages à :

Jacques Vignaud
AIRG-France B-P 78
75261 Paris Cedex 06
Mail : lapasset66@gmail.com