

# NEPHROGENE

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



# AIRG

FRANCE

**participe à la recherche  
pour avancer dans la  
compréhension et le traitement  
des maladies rénales  
d'origine génétique**

ACTUALITÉS

RECHERCHE

ASSOCIATION

RENCONTRES

# SOMMAIRE



## → ACTUALITÉS

■ Éditorial de la présidente Sandra Sarthou-Lawton	03
■ Les 30 ans de l'AIRG-France	04
■ Procès verbal de l'assemblée générale de l'AIRG-France	09



## → RECHERCHE

■ Nouveauté en thérapeutique et en recherche : la cystinurie Pr Isabelle TOSTIVIN, Chu Pitié Salpêtrière	13
■ Le don du rein Pr Claire POUTEIL-NOBLE, Hôpital Édouard Herriot, LYON	17
■ Le devenir des enfants greffés dans les maladies rénales génétiques Pr Denis MORIN, CHU Montpellier	25
■ Le devenir des greffés dans les maladies rénales génétiques Dr Charlene LEVI, Hôpital Édouard Herriot, LYON	30
■ Actualités de la Polykystose Pr Yannick LEMEUR, HI La Cavale Blanche, BREST	36
■ Médecines alternatives Dr P. Hallonet du CH de VIENNE	46
■ Le diagnostic anténatal : le DAN Pr Pierre COCHAT, HI Femme Mère Enfant, LYON	51

2



## → ASSOCIATION

■ Initiatives au profit de l'AIRG-France	56
■ Journée Annuelle de l'AIRG-España	57
■ AIRG-Suisse : retour sur une année riche en échanges	58
■ Journée Mondiale du rein	60
■ Journée Annuelle de l'AIRG-Belgique	62
■ Journée Annuelle de l'AIRG-Maroc	63



## → RENCONTRES

■ Olivier Kourilsky, un grand ami de l'AIRG-France	64
■ Conte de Noël de Florence Signoret	65

# ÉDITORIAL

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



Je souhaiterais d'abord vous présenter personnellement mes meilleurs vœux pour l'année 2019 pour vous et vos familles. Depuis bientôt 2 ans, j'ai l'honneur et le plaisir de présider notre association, l'AIRG-France. Je remercie le Conseil d'Administration de l'association (Carmen Blanca, Catherine Cabantous, Ingrid Fejan, Catherine Jagu, Hélène Monnier, Dominique Rousiot, Valérie Slama, Michel Laurent, Nicolas Mullier, Roger Pierré, Jean-Pierre Schiltz,) et le Conseil Scientifique de l'association, notamment son président le professeur Georges Deschenes, de son soutien et de sa confiance. Notre association est de plus en plus forte avec plus de 1000 adhérents. Nos actions sont relayées par notre participation à de nombreuses manifestations (Journée mondiale du rein, SFNDT, AFIDTN, SUN, Actualités Néphrologiques de Necker...) et nous sommes représentés dans les plus hautes instances françaises et européennes concernant nos maladies, comme la filière ORKID dont nous sommes membre du Conseil d'Administration, et le réseau européen pour les maladies rares rénales génétiques (ERKNET).

Nous avons deux réunions annuelles dans le cadre de notre association. L'assemblée générale s'est déroulée à Paris le 26 mai 2018 avec une vingtaine seulement d'adhérents. Nous étions 250 aux 30ème anniversaire de notre association le 20 octobre 2018 et la journée fut un succès avec de nombreuses communications scientifiques des meilleurs spécialistes français, néphrologues, pédiatres et généticiens, sur le thème de la révolution génétique. Les ateliers ont été particulièrement appréciés par les familles. L'avancée de la recherche dans le domaine des thérapies issues des technologies génétiques est aujourd'hui importante et le Professeur Pierre Cochat de l'université de Lyon nous a fait un brillant exposé sur l'hyperoxalurie primitive avec une approche d'oligonucléotide anti-sens.

L'AIRG-France participe à la recherche pour avancer dans la compréhension et le traitement des maladies rénales d'origine génétique. Des essais sont en cours dans plusieurs pathologies, comme la polykystose rénale de transmission autosomique dominante (PKRD). L'association a débloqué un budget de 115 000 euros pour des projets de recherche dans le domaine (PKRD, Alport, SHU...). Notre engagement reste fort et constant pour avancer dans une meilleure prise en charge de ces maladies et nos motivations restent intactes dans la lutte. Nous remercions tous les membres qui aident l'association par diverses actions, comme la foire aux puces à Crévecoeur-Le-Grand le 30 mai 2019, le concert à Maintenon, un rendez-vous annuel, prévu en juin 2019 et la nouvelle association PAIP'Art, née pour s'associer aux missions de l'AIRG-France. Nous remercions particulièrement pour son soutien à la recherche sur le SHU atypique la famille Gaslain pour son action avec la course solidaire des 2 étangs organisée par l'association les mille pattes. La prochaine course est prévue le 14 avril 2019 à Plerguer. Nous remercions également le soutien de nos partenaires industriels.

Nous poursuivons nos actions dans l'information aux familles avec l'édition d'un nouveau livret sur le SHU atypique, grâce à une approche collaborative de nombreux médecins coordonnée par le docteur Micheline Lévy. Nous soutenons, à l'initiative de l'AIRG-Belgique, une conférence sur le syndrome de Gitelman le 9 mars 2019 à l'Hôpital Georges Pompidou. Nous nous intégrons dans la dynamique européenne de nos associations sœurs et participons à la Journée internationale des maladies rares le 28 février 2019.

Le dynamisme de notre association ne se dément pas grâce à votre action et votre aide à tous qui nous permet d'être plus efficace ensemble. N'oubliez pas de renouveler votre adhésion à l'AIRG-France !

Bien amicalement

## → LES 30 ANS de l'AIRG-France

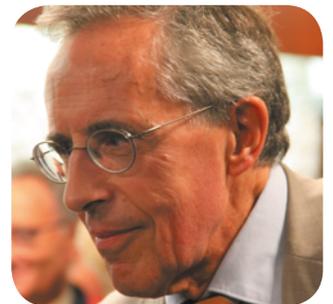
LE 20 OCTOBRE 2018 À PARIS

Il faisait beau, en ce matin du 20 octobre 2018, quand la présidente Sandra Sarthou-Lawton et le Pr Deschênes, de l'Hôpital Robert Debré à Paris, ont ouvert la journée en accueillant les participants qui étaient venus nombreux dans le grand amphithéâtre de l'ASIEM.

La première intervention de la journée, qui s'étendait de 9h30 à 11h20, regroupait le thème central de la journée : « La génétique à l'heure de la génomique ». Les Pr Jean-Pierre Grünfeld, Yves Pirson et le Dr Chantal Loirat en étaient les modérateurs, toujours fidèles au poste, apportant la caution de la continuité de 30 ans de combat, de recherche et d'espoir ! C'est le Pr Claude Ferec, Hôpital Cavale Blanche, Brest, qui prend la parole en premier lieu pour exposer les perspectives thérapeutiques dans le domaine génétique. Ensuite le Pr Corinne Antignac, Institut Imagine, Département génétique, Paris, nous parle du développement rénal *ex-vivo* et de l'ingénierie génétique. Pour clore cette session, le Pr Michel Vidaud, Hôpital Cochin, Paris, a développé le plan génomique et les grands projets nationaux comme SequOIA. Après une pause-café, nos trois intervenants donnent la parole aux patients pour répondre à leurs questions.



Pr G. Deschênes



Pr Y. Pirson



Pr C. Antignac



Dr C. Loirat



Pr M. Vidaud



Dr M. Lévy



Pr C. Ferec



Pr Y. Chauveau



Pr J-P. Grünfeld et les modérateurs

### L'ÉCLAIRAGE CHANGE, POUR PASSER DU FUTUR DE LA MÉDECINE, AU PASSÉ DE L'AIRG-FRANCE.

Le Dr Micheline Lévy, retrace le riche parcours de notre association bien aimée, suivie de Jacques et Raphaël Vignaud qui ont évoqué la belle et magnifique histoire des AIRG-sœurs, suivie des interventions des présidentes des AIRG-sœurs. Suite à cela, tout le monde s'est retrouvé autour d'une coupe de champagne, pour déguster un buffet largement mérité !

# Journée Annuelle

## AIRG FRANCE

# 30

anniversaire

Samedi 20 octobre 2018

De retour du repas, le Pr Pierre Cochat, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon, nous a présenté les avancées réalisées sur les Hyperoxaluries primitives. Le Pr Didier Lacombe, du CHU de Bordeaux, a parlé Génétique et Bioéthique, et a souligné l'exigence d'avoir un regard éthique sur cette médecine génomique.

À LA SUITE DE CES EXPOSÉS, LES PATIENTS ONT PU TÉMOIGNER.

Les ateliers par pathologie ont remporté le succès qu'ils ont à chaque journée annuelle, et la journée s'est terminée sur la conclusion de Michel Laurent, secrétaire de l'AIRG-France, et du Pr Georges Deschênes, président du Conseil Scientifique. Tous les adhérents venus à cette manifestation se sont retrouvés en famille, et le plaisir de se revoir, de retrouver le contact, de constater que l'association est toujours présente, s'est traduit par une ambiance très sympathique. *Les exposés médicaux de cette journée seront publiés dans le prochain numéro.* ■

La rédaction



Pr P. Cochat



Pr D. Lacombe



Raphaël, J. Vignaud, Pr D. Lacombe et S. Sarthou-Lawton

## → INTERVIEWS de nos adhérents

. LE 20 OCTOBRE 2018 À PARIS



Ingrid Fejan, Paris

*“Mieux connaître les avancées de la recherche.”*

**Raphaël Vignaud :** *Bonjour Madame !*

**Ingrid :** Bonjour, je suis Ingrid Fejan, mon mari est atteint de la PKD et a été diagnostiqué en 2000 et a été greffé en 2004.

**RV :** *Quelqu'un d'autre est-il touché par la PKD dans votre famille ?*

**Ingrid :** Oui, j'ai 2 filles et, une de mes deux filles est atteinte de la PKD.

**RV :** *Comment va votre mari ?*

**Ingrid :** Mon mari est greffé depuis 15 ans ça se passe très bien et je suis à l'AIRG-France depuis 2005.

**RV :** *Que faites-vous dans l'association ?*

**Ingrid :** J'ai attendu d'être à la retraite en 2010 pour pouvoir être bénévole directement à l'association, j'ai commencé avec monsieur Jacques Vignaud et maintenant je m'occupe de rentrer les adhésions.

Je suis à l'AIRG-France pour mieux connaître les avancées qui pourraient être faites pour ma fille et mes petits-enfants.

6



Marie-Sophie Roquebert,  
Paris

*“Ca fait toujours du bien de voir que la recherche avance.”*

**RV :** *Bonjour Madame, comment vous appelez-vous ?*

**Marie-Sophie :** Je m'appelle Marie-Sophie Roquebert.

**RV :** *Depuis quand est-ce que vous connaissez l'AIRG-France ?*

**Marie-Sophie :** Je la connais depuis 2010, depuis qu'on a diagnostiqué une maladie rénale génétique à ma fille et c'est à la journée annuelle de 2011 que je l'ai connue.

**RV :** *Et quelle maladie vous concerne ?*

**Marie-Sophie :** Une Polykystose Autosomique Récessive.

**RV :** *Qu'avez-vous appris aujourd'hui ?*

**Marie-Sophie :** J'ai appris que la génétique avait fait énormément de progrès, que le séquençage du génome était de plus en plus rapide, de plus en plus efficace et que les traitements allaient s'orienter vers une thérapie génique. Ça fait toujours du bien de voir que la recherche avance.



AIRG-España

*“J'ai trouvé beaucoup de personnes qui m'ont aidé à accepter ma maladie.”*

**RV :** *Bonjour Madame, comment vous appelez-vous ?*

**Carmen :** Carmen Caballero, je suis la présidente de l'AIRG-España.

**RV :** *Depuis quand connaissez-vous l'association ?*

**Carmen :** J'ai connu l'association en 2004, et un an plus tard, je suis devenue présidente. Je suis toujours présidente depuis 2005.

J'ai trouvé beaucoup de personnes qui m'ont aidé à accepter ma maladie, je connais beaucoup de médecins qui m'ont bien soigné, car je suis greffée depuis 4 ans, et je les en remercie. Je suis atteinte de la Polykystose Hépatorenale.



Patricia Godin, Céret

“Avant, on ne connaissait pas cette association.”

**RV :** Bonjour Madame, comment vous appelez-vous ?

**Patricia :** Je m'appelle Patricia Godin.

**RV :** Depuis combien de temps est-ce que vous connaissez l'AIRG-France ?

**Patricia :** Depuis pas très longtemps, on a reçu un courrier d'invitation et avant on ne connaissait pas cette association.

**RV :** Qui vous l'a fait connaître ?

**Patricia :** C'est le professeur qui s'occupe de notre fils qui a dû avoir notre nom et notre adresse sur listing nous avons reçu un courrier.

Malheureusement, mon époux et mon fils sont atteints par la PKD.

Ouiza Amrane,  
Brive-la-Gaillarde

“Redonner le sourire aux patients...”

**RV :** Bonjour Madame, comment vous appelez-vous ?

**Ouiza :** Je suis Ouiza Amrane, j'ai 37 ans et je viens de Brive-la-Gaillarde.

**RV :** Comment vous avez connu l'AIRG ?

**Ouiza :** Je l'ai connue par le biais d'Alliance Maladie Rares, et l'association en fait partie.

**RV :** Qu'avez-vous appris grâce aux interventions des médecins ?

**Ouiza :** J'ai rencontré des personnes formidables, des experts que l'on ne voit pas partout et j'ai appris où en étaient les évolutions en terme de recherche, de génétique qui est très à la mode aujourd'hui : c'est un espoir pour les patients. On est sur la bonne voie pour leur redonner le sourire.

**Un grand merci à toutes les personnes qui ont bien voulu témoigner, lors des 30 ans de l'AIRG-France.**

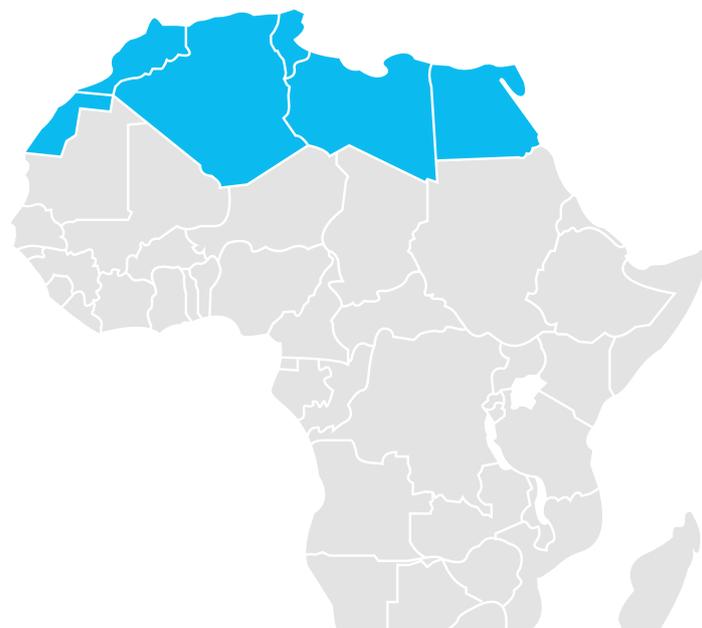
Raphaël Vignaud

## Peut être du nouveau au MAGHREB

Ce même jour des 30 ans une personne s'est manifestée et a déclaré vouloir essayer de créer l'AIRG-Algérie. On en est là.

### Nous faisons ainsi le pari de l'avenir :

Voir un jour l'AIRG se reprendre dans toute l'Afrique du Nord après avoir repris nos négociations avec la Tunisie.





**A:RG**  
FRANCE

*Vous souhaitez...*

8

### **UNE BONNE ANNÉE**

À tous les adhérents • à tous les bénévoles qui nous soutiennent  
• à tous les médecins qui travaillent pour la recherche médicale  
• aux médecins de notre conseil scientifique • à tous ceux qui  
participent à la vie de l'association • à ceux qui inventent des  
actions pour nous aider • aux collectionneurs de bouchons de liège  
• à ceux qui organisent des courses, des concerts, des levées de  
fonds • et bonne année à vous, chers lecteurs de Néphrogène !

### **UNE BONNE ANNÉE**

À nos sponsors • aux sociétés qui nous soutiennent  
• à toutes les associations amies

### **UNE BONNE ANNÉE ET LONGUE VIE**

À l'association Demain, qui depuis des années soutient  
fidèlement notre action !



## → PROCÈS VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE de l'AIRG-France

QUI S'EST DÉROULÉE LE SAMEDI 26 MAI 2018 DE 14H30 À 17H  
À L'ESPACE CONFÉRENCES DES DIACONNESSES, 85 RUE DE REUILLY 75012 PARIS.

**Présents : 19**

**Représentés : 138**

**Total votes : 157**

**Majorité absolue : 157/2 = 79**

La séance débute à 14h30.

### 1. RAPPORT MORAL 2017

Sandra Sarthou-Lawton expose le rapport Moral 2017 :

#### → SOUTIEN À LA RECHERCHE

Dans la poursuite du soutien à la recherche de 2016 qui avait été particulièrement conséquent, nous avons lancé un appel à projets sur les maladies rénales génétiques en mai 2017.

Le projet retenu a été celui piloté par les Docteurs Laurent MESNARD et Thomas ROBERT à hauteur de 50 000 euros sur « Analyses génétiques par whole exome sequencing (séquençage complet d'exome) des néphropathies à IgA de l'enfant : implications physiopathologiques et thérapeutiques ». Nous avons poursuivi en 2017 le lancement d'un appel de fonds spécifique dans le domaine de la recherche.

#### → ACTIONS D'INFORMATION

**Livrets scientifiques :** 2017 a vu la publication de la nouvelle version du livret sur la PKD. La traduction en allemand du livret par l'AIRG Suisse est en cours. Le livret consacré au SHU a, qui repose sur un important travail, devrait prochainement voir le jour en 2018.

Un opuscule sur l'encadrement juridique de la transplantation rénale en France est en préparation par l'équipe de Micheline Levy.

**Notre JA 2017** s'est déroulée à l'Université Claude Bernard de Lyon. L'affluence a été très forte cette année (environ 200 personnes contre 120 pers à Lille en 2016), ce qui marque le dynamisme de notre Association.

Nous vous remercions tous chaleureusement de votre participation à cette belle journée annuelle lyonnaise. Concernant les 12 articles sur la Recherche lancés en 2016, 6 avaient été publiés dans le Néphrogène 63 et 2 dans le Néphrogène 64 :

- Maladie de Fabry par le Docteur Olivier Lidove
- Hyperoxalurie primitive de type 1 par le Professeur Pierre Cochat

**Semaine du rein** du 6 au 15 mars 2017 sous le « patronage » de Carmen Blanca qui a repris le flambeau de Michel Rocheteau qui avait assuré ce rôle en 2016. Grand succès, présence dans une quinzaine d'hôpitaux dans toute la France.

#### Participation à des réunions, journées d'information et congrès :

- Journée de la filière ORKID qui inclut l'ensemble des centres de références impliqués dans les maladies rénales rares le 19 janvier 2017 :
- 43<sup>èmes</sup> SUN (Séminaires Universitaires de Néphrologie) au Palais des Congrès, Paris, 25 au 27 janvier 2017
- Journée du rein dans les hôpitaux le 9 mars 2017
- Actualités Néphrologiques de Necker les 24 et 25 avril 2017 à l'Institut Pasteur
- AFIDTN du 17 au 19 mai 2017 à Angers
- Portes ouvertes des Hôpitaux de l'APHP le 20 mai 2017 à Imagine
- Les chercheurs accueillent les Malades du 6 au 9 juin 2017 à Paris
- Concert de musique à Maintenon le 11 juin 2017
- Assemblée générale de l'Association Polykystose le 17 juin 2017 à Paris
- Projection du film « Chroniques impatientes » à l'hôpital Tenon le 21 juin 2017
- Inauguration de la Maison des Usagers à l'Hôpital Foch de Suresnes
- Congrès de la SFNDT à Nice (Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation) du 9 au 13 octobre 2017 à Nice

# ACTUALITÉS

- Journée annuelle Espagne le 25 novembre 2017 à Barcelone
- Journée d'information Cystinose à Lyon le 15 décembre 2017

## Au niveau européen :

- Réunion Federg le 4 mars 2017 à Amsterdam
- Réunion ERN les 9 et 10 mars 2017 à Vilnius
- 50<sup>ème</sup> Congrès ESHG (European Society of Human Genetics) à Copenhague, mai 2017
- Atelier ALPORT International du 4 au 6 septembre 2017 à Glasgow
- ESPN Congrès européen de la société de Néphrologie Pédiatrique à Glasgow du 4 au 6 septembre 2017

## → PERSPECTIVES 2018

**Bureau de l'Association :** L'idée est de renforcer l'équipe de bénévoles à Paris, à la permanence pour pouvoir poursuivre ensuite l'action à la province. Il convient de trouver des volontaires afin de prendre des responsabilités au sein du bureau. 7 mandats arrivent à échéance en 2018.

**Appel à projets :** Nous allons continuer à soutenir la recherche avec un appel à projets d'un montant que l'on peut estimer à 30 000 Euros.

**Journée Annuelle 2018 :** 30<sup>ème</sup> anniversaire le 20 octobre 2018 à l'ASIEM à Paris. Un comité organisateur est en place avec pour pilote Roger PIERRÉ qui a déjà mené avec succès la JA 2017 à Lyon.

**Livrets :** Un opuscule sur l'encadrement juridique de la transplantation rénale en France devrait pouvoir être édité cette année en plus de celui du SHUa. Lancement du travail de mise à jour du Livret Néphronophtise.

**Rapprochement** avec l'ANSM pour la Cystinurie avec Mr Jérôme Defazio.

**Communication :** Nous sommes toujours en recherche de bénévoles pour nous aider sur le sujet.

**Conseil Scientifique :** Le Pr. Georges Deschênes a complété le conseil scientifique existant par la venue de 3 nouveaux membres (Yannick Le Meur, Christophe Mariat, et Emmanuelle Plaisier) que nous pourrions découvrir au 30<sup>ème</sup> anniversaire !

**A très vite pour nos 30 ans !  
Je vous remercie de votre attention.**

## 2. COMPTES 2017

Jean-Pierre Schiltz, trésorier, prend ensuite la parole pour présenter les comptes de 2017 :

### → COMPTE DE RESULTAT

L'année a vu une baisse de 36 % de l'excédent, qui est passé de 23 033 à 14 928 euros, si l'on ne tient pas compte d'éléments exceptionnels.

	2016	2017	N/N-1
Produits (hors produits exceptionnels)	173 321	141 804	- 18%
Charges (hors charges exceptionnelles)	150 289	126 876	- 15%
Excédent/Déficit (hors produits exceptionnels)	+ 23 033	+ 14 928	- 36%
Produits et charges exceptionnelles	-	+ 53 624	n.a
<b>Excédent/Déficit (€)</b>	<b>+ 23 033</b>	<b>+ 68 552</b>	<b>n.a</b>

Le résultat comporte en effet un important produit exceptionnel, à hauteur de 53 849 euros, qui provient pour l'essentiel de l'annulation de la subvention prévue pour une équipe de recherche sur le syndrome d'Alport (décision du CA du 16 décembre 2017), du fait de l'impossibilité pour l'équipe sélectionnée de procéder à la recherche subventionnée.

Les 50 000 euros correspondants seront naturellement réutilisés pour un autre projet de recherche « Alport ».

Le reste, pour un montant de 3 849 euros, correspond à des reprises d'engagements devenus sans objet. Il y a donc lieu de comparer les chiffres en ne tenant pas compte de ce résultat exceptionnel.

Nous constatons alors une baisse de 36% de l'excédent, à 15 000 euros environ, qui s'explique par une diminution de 18% des produits (essentiellement les collectes) et de 15% des charges.

PRODUITS	2015	2016	2017	N/N-1
Adhésions	54 512	69 379	56 927	-
Dons	103 121	98 169	83 078	-
Total Adhésions & dons	157 633	167 548	140 005	-
Produits financiers	1 653	5 773	1 799	-
Vente livrets	147	-	-	-
<b>Sous-Total (€)</b>	<b>159 432</b>	<b>173 321</b>	<b>141 804</b>	<b>- 18,2%</b>
Produit exceptionnel (reprise projet Alport)	-	-	53 849	-
<b>Total Produits (€)</b>	<b>159 432</b>	<b>173 321</b>	<b>195 653</b>	<b>+12,9%</b>

Les produits sont en baisse de 18,2 % (hors produits exceptionnels). Il y a en particulier une baisse des adhésions et des dons, de 168 000 euros à 140 000 euros, qui correspond à ce qu'observent toutes les associations, mais risque de compromettre notre capacité à financer la recherche. On constate un retour à la normale des produits financiers, à 1 800 euros, après un chiffre exceptionnel en 2016 lié à la liquidation des OPCVM et à la constatation de la plus value correspondante.

## → CHARGES

CHARGES	2015	2016	2017
Fournitures	923	1 049	2 124
Services extérieurs	55 457	52 993	76 037
Impôts et taxes	-	-	268
Dotations aux amortissements	457	504	637
Subventions à la Recherche	80 000	95 743	47 811
<b>Sous-Total Charges (€)</b>	<b>136 837</b>	<b>150 289</b>	<b>126 876</b>
Charges exceptionnelles	-	-	225
<b>Total Produits (€)</b>	<b>136 837</b>	<b>150 289</b>	<b>127 101</b>

Les charges présentent une forte baisse des subventions à la recherche, puisqu'un seul projet a été sélectionné au lieu des deux envisagés, soit 50 000 euros, contre 100 000 en 2016.

L'augmentation des services extérieurs provient de dépenses d'information, comme par exemple Néphrogène et les livrets.

RÉPARTITION DES CHARGES	2015	%	2016	%	2017	%
Fonctionnement	11	8,1	11	7,2	12	9,8
Information	45	33,1	43	28,8	67	52,6
Recherche	80	58,8	96	63,7	48	37,6
<b>Total (K€)</b>	<b>136</b>		<b>150</b>		<b>127</b>	

Les charges de fonctionnement restent maîtrisées, à moins de 10 %, là où l'information représente 53 %, et la recherche 38 %, des mêmes charges.

Le souhait de l'association est de préserver un équilibre entre ces deux postes et de garder de faibles coûts de fonctionnement.



# ACTUALITÉS

## → BILAN

BILAN 2017			
ACTIF (€)		PASSIF (€)	
Immobilisations nettes	824	Fonds associatifs et réserves	79 120
Créances	12 516	Autres réserves	109 277
Trésorerie placée	-	Résultat exercice	68 552
Disponibilités	333 740	<b>Sous-total Fonds propres</b>	<b>256 949</b>
Charges constatées d'avance	271	Charges à payer	15 132
		Engagements	75 270
<b>Total (€)</b>	<b>347 351</b>	<b>Total (€)</b>	<b>347 351</b>

Notre association a de solides réserves (257 000 euros environ), et peut par conséquent, malgré des excédents modestes, subventionner des appels à projets cette année encore.

## → BUDGET 2018

BUDGET PREVISIONNEL 2018			
PRODUITS (€)		CHARGES (€)	
Adhésions	50 000	Services extérieurs (dont fonctionnement 13 K€ et information 77 K€)	90 000
Dons	80 000	Subventions aux Projets pour les maladies rénales génétiques	115 000
Reprise sur réserves	75 000		
<b>Total (€)</b>	<b>205 000</b>	<b>Total (€)</b>	<b>205 000</b>

C'est pourquoi il est proposé, en ne tablant pas trop sur un rebond, naturellement souhaitable, de recettes, un budget de 205 000 euros, comportant 50 000 euros de projet « Alport », et 65 000 euros d'appel à projets sur un thème à définir avec le Conseil Scientifique, l'ensemble étant financé par une reprise de 75 000 euros sur nos réserves.



Il est impératif, face à la baisse de la collecte, de trouver de nouvelles sources de financement, pour préserver notre capacité à subventionner la recherche.

Je passe maintenant la parole à Michel Laurent pour la lecture des conclusions de notre commissaire aux comptes Stéphane BRAMI (voir en Annexe).

## 3. VOTES

Les participants sont appelés à exprimer leurs votes sur les 10 propositions qui leur étaient soumises :

- Rapport Moral
- Comptes 2017
- Budget Prévisionnel 2018
- Réélection de C.Jagu, D.Rousiot, S.Sarthou-Lawton, J.P.Schiltz et V.Slama, administrateurs,
- Election de Ingrid Féjan et Hélène Monnier, administratrices

VOTE (suffrages exprimés)	OUI	NON	ABS.	RÉSULTATS
Rapport Moral	147	-	10	Approuvé
Comptes 2017	157	-	-	Approuvés
Budget Prévisionnel 2018	157	-	-	Approuvé
Réélection de Catherine Jagu	157	-	-	Réélue
Réélection de Dominique Rousiot	157	-	-	Réélue
Réélection de Sandra Sarthou-Lawton	147	-	10	Réélue
Réélection de Jean-Pierre Schiltz	157	-	-	Réélu
Réélection de Valérie Slama	157	-	-	Réélue
Élection de Ingrid Féjan	157	-	-	Élue
Élection de Hélène Monnier	157	-	-	Élue

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

Le rapport du commissaire aux comptes Mr. BRAMI est joint en annexe. ■

La Présidente Sandra Sarthou-Lawton

Le Secrétaire Michel Laurent



Pr Isabelle Tostivint

## → LA CYSTINURIE

# Nouveautés en thérapeutique et en recherche

PR ISABELLE TOSTIVINT, CHU PITIÉ-SALPÉTRIÈRE - PARIS

**La cystinurie est une maladie génétique rare autosomique récessive exposant à la formation de calculs urinaires de cystine.**

Elle est liée à une mutation des gènes codant pour un transporteur tubulaire (COLA) qui laisse « fuir » la cystine dans les urines ainsi que la lysine, l'ornithine et l'arginine, acides aminés dibasiques non présents à l'état physiologique car ré absorbé après leur filtration par le rein. Seule la cystine cristallise car le pH urinaire physiologique est inférieur à 7,5, pH auquel elle est plus soluble. Cette maladie peut être diagnostiquée tôt dans la vie voire *in utero* quand le colon du fœtus est décrit comme « hyperéchogène ».

Le diagnostic est basé sur l'analyse des calculs composés de cystine, voire par la présence de cristaux de cystine de forme hexagonale dans les urines (photos 3 et 4) examinées lors de la cristallurie (photo 2).

### Nouveautés dans la prévention des récives : Compléments alimentaires et nouveaux médicaments alcalinisant

La survenue de ces calculs peut être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques. Il s'agit d'obtenir :

- une diurèse c'est-à-dire un volume uriné par 24 heures au-delà de 2 litres 5 à 3 litres
- en visant une densité urinaire en-dessous 1010 le matin
- incluant un lever nocturne pour une miction avec prise de boissons en milieu de nuit pour interrompre le jeûne
- une alcalinisation des urines pour viser entre 7.5 et 8 en particulier le matin.
  - Le recours à une alimentation alcalinisante utilisant des aliments à indices PRAL négatifs est très intéressant.
  - Souvent il est nécessaire d'utiliser des alcalinisants de type citrate de potassium, qu'il s'agisse de préparation magistrale en poudre diluée dans de

l'eau ou de compléments nutritionnels sous forme de comprimés à libération prolongée, récemment introduits en France par le laboratoire italien Biohealth. Ce laboratoire finance un protocole de recherche mis en place par plusieurs centres parisiens qui teste l'hypothèse d'une réversibilité de l'agression inflammatoire du rein qui « pleure » des protéines inflammatoires (non dosées en routine) suite à l'agression cristalline après alcalinisation. Les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs mois mais cette recherche ouvre des portes puisque elle a recours à des techniques de recherche fondamentale protéomique urinaire. Ces compléments nutritionnels restent contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique en raison de leur richesse en potassium.

- Le laboratoire français Advicenne met en place un programme de recherche clinique européen utilisant un nouveau médicament alcalinisant qui sera évalué (phase 3) prochainement pour les personnes atteintes de cystinurie.
  - Il est important de ne pas dépasser 8 pour le pH car il existe un risque d'infection urinaire surajouté au risque de précipitation des cristaux de phosphate quand les urines sont trop alcalines.



Photo 2 : cristallurie

# RECHERCHE

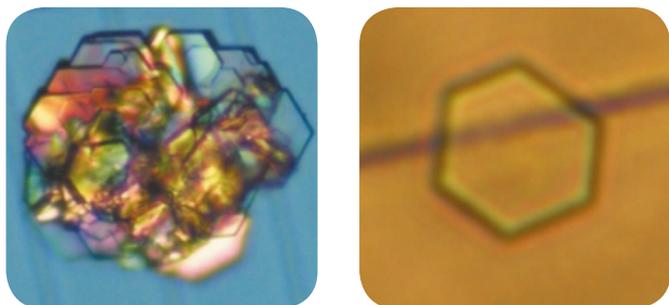


Photo 3 et 4 : cristaux de cystine en mâcles et isolé

Pour atteindre ces objectifs ciblés, certaines équipes ont mis en place des ateliers collectifs d'éducation thérapeutique, très utiles sur le plan motivationnel lorsqu'on interroge les patients. Sont utilisés des outils tels que le calendrier mictionnel, les nouveaux pH-mètres électroniques fiables au centième d'unité de pH, ce qui augmente la motivation puisqu'on peut vérifier l'amélioration rapidement.

Enfin, plusieurs publications insistent sur l'intérêt d'être pris en charge par ces centres de références pluridisciplinaires incluant la nutrition pour améliorer la qualité de vie.

## Nouvelles pistes thérapeutiques de recherche

La recherche s'intéresse à l'effet d'une molécule, un ester de cystine, qui agit comme un « leurre » qui empêche la croissance des cristaux de cystine : il s'agit d'études sur la souris. Il n'existe pas actuellement d'études chez l'homme. Cette voie semble intéressante même si les études de sécurité et de tolérance sont à faire.

L'acide alpha-lipoïc semble également être une molécule intéressante pour prévenir chez la souris la formation de cristaux de cystine en augmentant sa solubilité. Le groupe français d'étude de la cystinurie étudie le mécanisme moléculaire des effets inhibiteurs des mutations du transporteur tubulaire de la cystine, dans l'espoir de trouver un moyen de redresser ces effets. Il aide également l'ensemble des équipes françaises à identifier et à prendre en charge efficacement la totalité des patients atteints de cystinurie dans notre pays.

## Nouveautés en génétique : un nouveau gène mais pas de corrélation génotype-phénotype ! voire d'autres gènes de protéines modulant l'inflammation ?

Récemment en plus des 2 gènes connus codant pour des structures différentes du transporteur COLA,

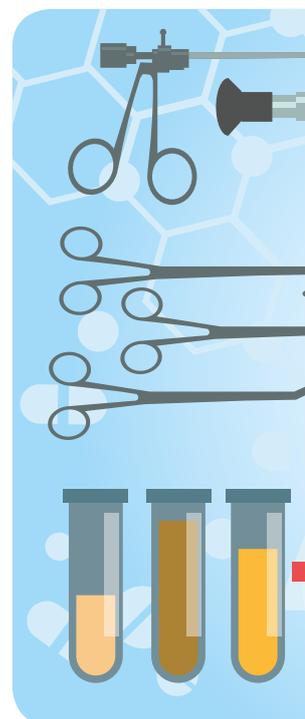
il a été découvert un 3<sup>e</sup> gène SLC7A13. On parle de maladie autosomique récessive car il est nécessaire que les 2 allèles transmis celui du père et celui de la mère soient modifiés pour que la maladie s'exprime. Ainsi dans une fratrie plusieurs personnes peuvent être touchées alors que la transmission d'un père ou d'une mère à son enfant reste très rare.

De nombreuses équipes font des analyses génétiques afin de mieux comprendre s'il existe une corrélation entre la sévérité des symptômes et les mutations observées des gènes : aucune étude « phénotype-génotype » n'a permis de faire des corrélations entre les gènes et les symptômes de la cystinurie en dehors d'une étude très récente montrant que le gène le plus souvent muté dans les cas de colon hyperéchogène était le gène SLC3A1.

De nombreuses études sont en cours pour mieux comprendre la génétique. 160 différentes mutations sur le gène SLC3A1 et 116 sur le gène SLC7A9, la notion de SLC7A13 est si récente que nous n'avons pas encore le nombre de mutations décrites. Un article de 2015 indique qu'il existe probablement des mutations en dehors des gènes codant pour les transporteurs COLA, abordant de possibles mutations des gènes intervenant dans la régulation de l'inflammation. L'hypothèse serait que le stress oxydatif, l'inflammation, les capacités de guérison et de réparation ainsi que les protéines intervenant dans le mécanisme de la fibrose soient activées chez les nourrissons atteints de cystinurie avec des possibles mutations aux différentes étapes : cette hypothèse laisse envisager de nouvelles cibles thérapeutiques méritant des investigations complémentaires.

## Traitements urologiques : de moins en moins invasifs et de moins en moins irradiants en per-opératoire et en post-opératoire

Le traitement de ces calculs volontiers très récidivants en l'absence de mesures de prévention est spécifique : on aura recours selon les équipes entraînées aux urétérorénoscopies souples en cas de calculs inférieur



à 2 cm, ou à des opérations appelées « mini percutanées » en « perforant » le rein par un trocart et en laissant de la colle pour colmater la brèche en cas de calcul plus volumineux. Il est nécessaire de recourir à des équipes expérimentées car le moindre fragment est amené à croître : il faut être au maximum l'état « sans fragment » ou « Stone free ». De plus en plus, les équipes opèrent sans irradiation afin de minimiser les rayons. De même l'imagerie de post-opératoire est de moins en moins irradiante avec la notion de Scanner appelée Basse dose (faible irradiation).

### Une nouveauté : études sur la qualité de vie des personnes souffrant de cystinurie !

Récemment, une étude australienne sur la qualité de vie a montré qu'elle était très entravée chez les personnes souffrant de cystinurie par rapport à celles qui souffrent de calcul d'une autre nature. Les auteurs pensent qu'il est nécessaire d'utiliser un questionnaire « spécifique cystinurie » et donc d'adresser dans des centres de référence les personnes atteintes.

Il est nécessaire de prendre en charge ses aspects de retentissement sur la qualité de vie comme les troubles du sommeil, les arrêts de travail, le syndrome anxio-dépressif réactionnel afin de ne pas entrer dans un cercle vicieux.

Cette étude aboutit à des conseils et à des recommandations comme :

- le recours à un seul urologue bien formé à la prise en charge de cette pathologie récidivante
- une approche multidisciplinaire incluant la néphrologie, la diététique et l'endocrinologie,
- le monitoring régulier de la concordance des thérapies médicamenteuses avec l'objectif de diminuer les drogues,
- encouragements de l'importance du traitement conservateur comme objectif,
- préférer les techniques mini-invasives pour diminuer le nombre d'interventions,
- sélectionner les techniques d'imagerie les plus objectives en diminuant l'exposition irradiation,
- utilisation judicieuse de techniques plus invasives telles que la néphrolithotomie percutanée seulement si besoin.

### Une autre nouveauté en 2017 : l'arrêt de la production de la tiopronine

Le recours à la tiopronine (ACADIONE) a été rendu impossible depuis la cessation brutale de la production par le laboratoire Sanofi qui le 17 juillet 2017 a informé les patients qu'il avait interrompu la commercialisation depuis le 1<sup>er</sup> juin 2017.

Même si la communication du laboratoire SANOFI parle de recours au trolovol (D-pénicillamine), il est absolument nécessaire d'utiliser avec précaution cette molécule compte tenu de ses effets secondaires potentiellement graves.

En pratique, dans les équipes expertes, le recours aux chélateurs de cystine est assez rare.

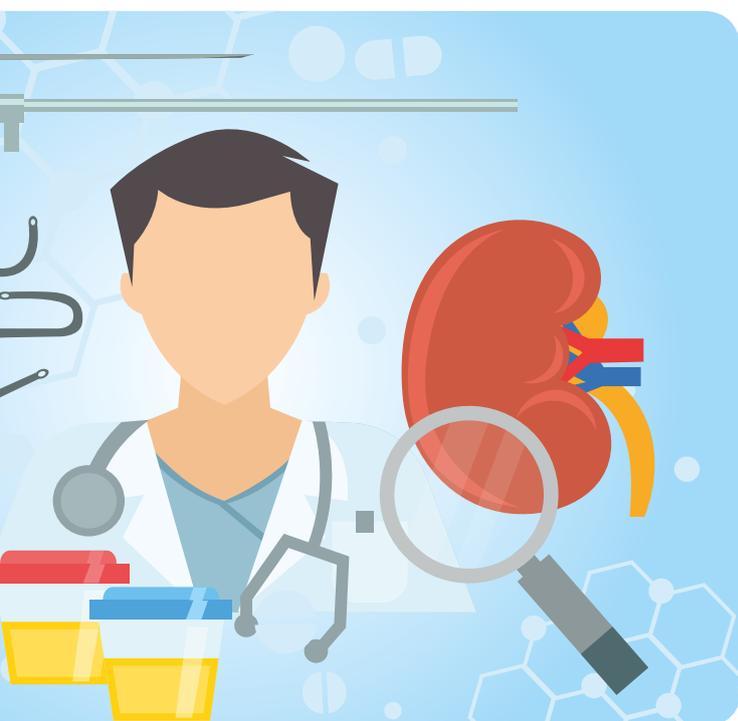
### La cystinurie : un risque particulier de développement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale chronique ?

Il a été montré l'importance de minimiser les récurrences pour également conserver une fonction rénale le plus longtemps normale.

En effet les personnes atteintes de cystinurie ont un risque de développer une insuffisance rénale selon une étude rétrospective sur la cohorte française publiée en 2016.

Cette étude montre que l'insuffisance rénale augmente avec l'âge et avec la durée du retard diagnostique.

Elle montre également le peu d'efficacité par rapport à leurs effets secondaires des dérivés thiol dans le contrôle des récurrences lithiasiques.





## Femme jeune et cystinurie : des spécificités à connaître ?

Il existe des spécificités de prise en charge de femmes jeunes atteintes de cystinurie. En effet il s'agit d'encadrer et d'accompagner un projet de grossesse puisque la grossesse en cas de calculs en place peut être compliquée avec nécessité de pose de sonde double J itérative en raison du risque de calcification de celle-ci avec naissance souvent d'un bébé prématuré dans un contexte de pyélonéphrite.

Alors qu'en l'absence de calcul à la conception, la grossesse peut se passer tout à fait correctement sous couvert d'une dilution alcaline des urines.

Effectivement les médicaments sont interdits pendant cette période. L'utilisation de gélules de bicarbonate de sodium peut être autorisée.

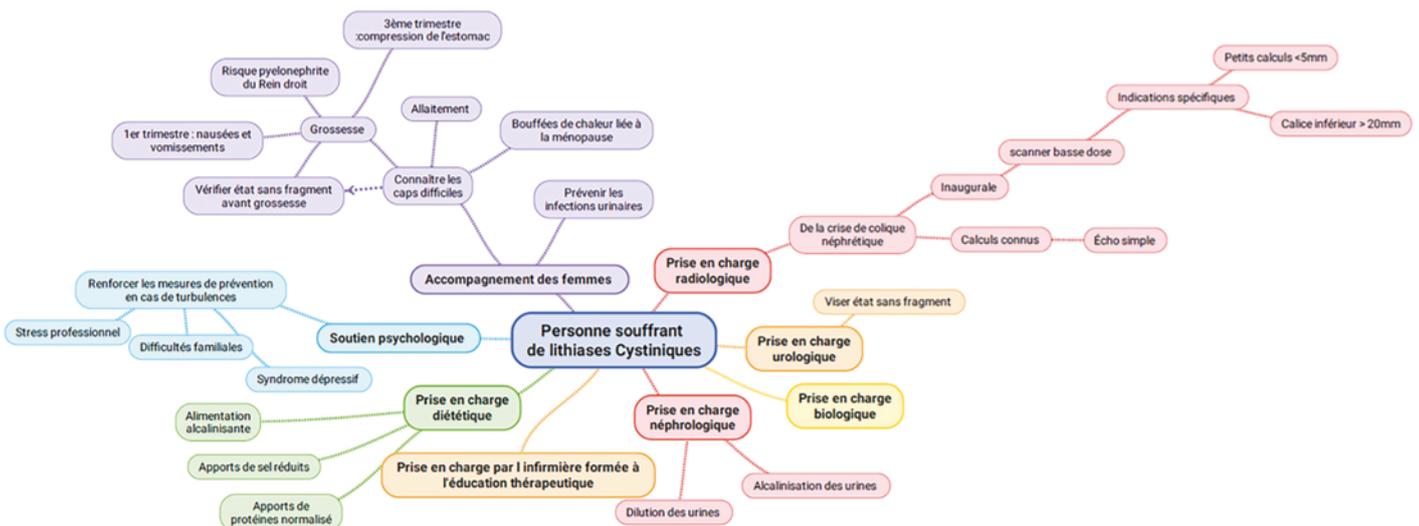
La grossesse constitue un risque d'augmentation de calcul théorique puisque au premier trimestre les nausées et les dégoûts alimentaires peuvent survenir. Les vomissements peuvent diminuer l'hydratation et le dernier trimestre peut être vécu de manière difficile avec compression sur l'estomac par l'utérus et le fœtus rendant l'hydratation plus compliquée.

### En conclusion

Même s'il s'agit d'une maladie rare, les données progressent concernant la cystinurie tant sur le plan fondamental que thérapeutique qu'il s'agisse de prévention avec renfort de l'équilibre hygiéno-diététiques avec compléments nutritionnels, avec approche interdisciplinaire incluant la dimension psychologique et motivationnelle, le tout afin de diminuer le retentissement sur la qualité de vie chez ces patients souvent très jeunes et également de diminuer sur le l'effet de l'agression par les cristaux et les calculs sur le rein afin de préserver la fonction rénale sur le long terme. Les pistes sont de plus en plus développées pour accompagner les contraintes, prévenir les agressions cristallines, diminuer les agressions de l'irradiation et des opérations délabrantes, le tout pour améliorer le pronostic global et la qualité de vie de ces personnes souvent jeunes. Au total de nombreux progrès sont à venir. ■

### Références :

chaîne cystinurie youtube. Site cystinurie.com





Pr Claire Pouteil-Noble

## → LE DON du Rein

PR CLAIRE POUTEIL-NOBLE (HÔPITAL EDOUARD HERRIOT DE LYON)

**Bonjour à tous, quand nous avons élaboré le programme avec Pierre COCHAT et l'AIRG-France, il est vrai qu'il y avait certains thèmes qui me tenaient à cœur et en particulier le don de rein dans les maladies rénales génétiques. On parle bien de don de rein et non pas de prélèvement de rein, il s'agit bien de donneurs vivants. Juste un rappel pour vous préciser où on en est sur les greffes de donneurs vivants en France en 2017 : 567 greffes à partir de donneurs vivants soit 16% de la totalité des greffes de rein, avec une augmentation de plus de 60% depuis 2012, mais qui tend cependant à stagner depuis 2015 et 2016.**

L'âge moyen des donneurs augmente, il est vrai que l'on retient comme candidat à un don des patients de plus en plus âgés (51,5 ans) alors que l'âge moyen des donneurs cadavériques prélevés est de 53,5 ans. On constate que 567 greffes c'est déjà beaucoup, mais l'objectif théorique pour 2021 ce serait d'atteindre 2000 greffes/an et on verrait la quantité de travail sous-marin que cela représente. On est content d'avoir **16 % de donneurs vivants** cependant quand on reporte ce chiffre au nombre d'habitants cela représente 8,5 par million d'habitants ce qui place la France au 9<sup>ème</sup> rang et l'agence de biomédecine qui essaie de promouvoir ce type de greffe comme nous tous, s'est penchée sur les raisons de ce classement, disons modéré, et a fait toute une analyse. Ce qui ressort pour nous en terme d'analyse logistique et non pas en termes de motivation des patients, c'est une durée du parcours un peu longue et un taux de prélèvement de 40 % ce qui veut dire qu'on fait en moyenne 2,6 bilans de donneur pour en retenir 1 qui va être prélevé. A Lyon par exemple, c'est 3 bilans pour retenir un donneur ce qui fait une charge de travail importante. Par ailleurs il existe des difficultés dans les équipes pour pouvoir suivre et faire autant de greffes de donneurs vivants qu'on pourrait le souhaiter : en particulier ce qui a été relevé dans les équipes, c'est la disponibilité des chirurgiens, des anesthésistes, des néphrologues, la durée et les délais pour réaliser des examens en amont. Tous les leviers d'amélioration ont été analysés et je peux dire qu'il y a encore beaucoup de travail pour atteindre mille donneurs vivants en 2021.

Toujours à partir des données de l'agence de biomédecine, vous savez que les lois de bioéthique

ont été changées en 2011 et on note que cette année 62% des donneurs étaient génétiquement liés (majorité de donneurs directs, c'est-à-dire dans la fratrie, 31% ascendants directs 24%, descendants et collatéraux indirects dans un pourcentage plus faible). Parmi les 28% de donneurs qui étaient génétiquement non liés, le conjoint représente 27,5% des donneurs, les personnes pouvant justifier de deux ans de vie commune 3% et les personnes ayant un lien affectif étroit et durable depuis plus de deux ans, ce qui était la nouveauté de la loi de bioéthique de 2011, 7%. Tout ceci pour vous tracer l'épidémiologie des donneurs vivants en France.

### Les avantages d'une greffe à partir d'un donneur vivant sont, je vous le rappelle :

- D'avoir un délai d'attente moindre voire au mieux d'avoir une greffe préemptive pour éviter la dialyse (le délai médian d'attente pour une greffe autre est de 31,3 mois, et bien plus importante pour des patients des groupes sanguins O ou B ou pour des patients immunisés)
- L'indice de « pénurie », je mets des guillemets car nous ne sommes pas dans une dynamique commerciale, il s'agit de la discordance entre l'offre et la demande : 13 431 patients inscrits sur la liste d'attente ce qui représente 4,9 candidats pour un greffon. Ceci étant, 43% de ces patients sont en contre-indication temporaire pour des raisons diverses. Le rapport réel entre l'offre et la demande est donc un peu plus favorable puisqu'on a 2 candidats pour un rein. Ceci reste encore malheureusement beaucoup trop ce qui justifie en partie l'énergie que l'on doit avoir pour essayer de développer les greffes à partir de donneurs vivants.

# RECHERCHE

- Meilleure qualité du greffon parce-que le donneur a un bilan complet sur lequel je ne reviendrai pas
- Survie du greffon, ceci reste toujours valable en 2016 : la survie à 10 ans est 15% supérieure dans le cas de greffe de donneur vivant par rapport à donneur cadavérique et de + 17% à 5 ans.

En ce qui concerne les néphropathies causales et en particulier, ce qui nous intéresse aujourd'hui, **les maladies rénales génétiques**, elles représentent **environ 10% des causes d'insuffisance rénale terminale**. C'est relativement faible mais important.

	Nb de patients	%	Taux par million d'habitants
Total	11 093	100	
Diabète, HTA	5249	47,3	75,6
Polykystose autosomique dominante	593	5,3	8,9
Néphropathie à IgA	387	3,5	5,8
SHU, MAT	59	0,5	0,9
Agénésie, hypoplasie, dysplasie	60	0,5	0,9
Maladie rénale héréditaire	47	0,4	0,7
Syndrome d'Alport	17	0,2	0,3
Néphronophtise et apparentés	7	0,1	0,1
Polykystose rénale de l'enfant	8	0,1	0,1
Oxalose primitive	2	0	0
Cystinose	0	0	0
Maladie de Fabry	1	0	0

Dans le don de rein dans les néphropathies héréditaires, on est confronté à deux impératifs :

- Protéger le donneur c'est-à-dire ne pas risquer de le voir arriver en insuffisance rénale dans quelques années
- Donner un rein de qualité au receveur.

## Quelles précautions devons-nous prendre pour le donneur à court terme et à long terme ?

La morbi-mortalité post-opératoire est faible, la question qui se pose dans le contexte de maladies rénales génétiques, c'est ne pas prélever un rein chez quelqu'un qui aurait la même maladie, qui aurait déjà une insuffisance rénale ou quelqu'un qui va développer une insuffisance rénale. Dans ce contexte-là, il faut rappeler qu'il y a plus d'insuffisants rénaux dans l'entourage de patients qui ont une insuffisance rénale quelque soit le type de maladie initiale, il y a plus d'insuffisance rénale chronique à 15 ans chez le donneur vivant, information éclairée à donner, ce qui veut dire qu'au long cours il faut absolument un suivi chez tous les donneurs, risque relatif de 7 au cours de la vie. Il y a également plus de risque d'IRT quand on prélève chez un donneur apparenté que chez un donneur non apparenté. Ces éléments, même s'ils sont péjoratifs en termes de communication, sont importants à connaître parce-que ceci justifie tous les efforts à faire pour organiser le suivi des donneurs au long cours.

## Existe-t-il un risque de récurrence sur le greffon ?

Oui, certaines maladies vont récidiver : c'est important d'en donner l'information aussi bien au donneur qu'au receveur. Dans le contexte du don, on peut être amené à faire un test génétique chez le donneur pour s'assurer qu'il n'est pas porteur de la maladie. Pour le receveur, le but est de ne pas recevoir un rein porteur d'une maladie potentiellement évolutive et d'éviter le risque de récurrence.

Je vais balayer quelques-unes des maladies les plus fréquentes, notamment la **PKD** qui est la maladie héréditaire la plus fréquente, au moins chez l'adulte, qui est autosomique dominante et dont le diagnostic se fait essentiellement à l'âge adulte par examen clinique et échographie. Un test génétique est rarement demandé sauf dans le cas d'essais thérapeutiques, mais comme c'est une maladie à révélation tardive, on peut être amené à faire des tests génétiques pour s'assurer que, avant 30 ans, le donneur n'est pas porteur de la maladie.

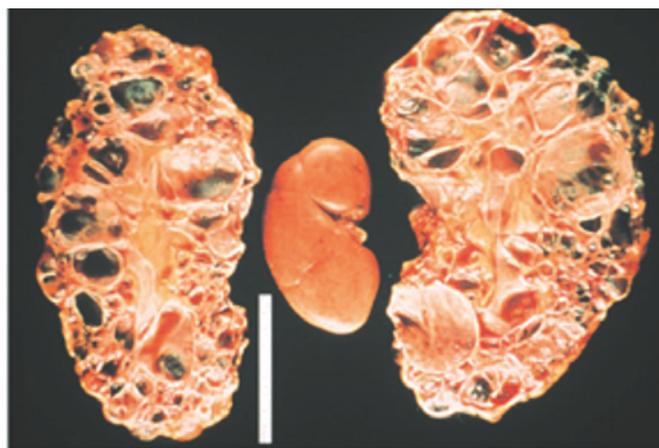
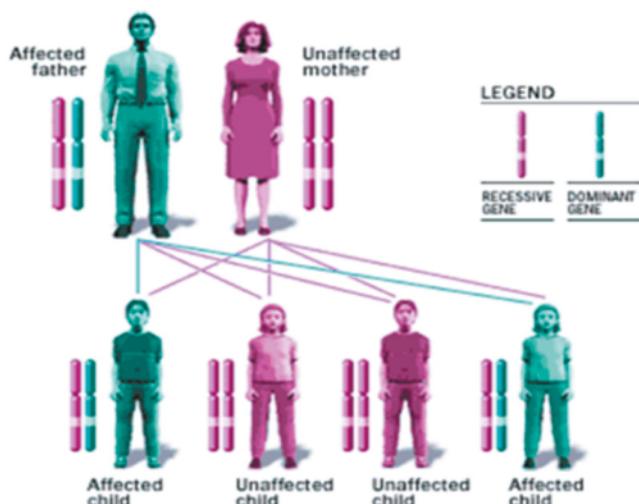


Figure 43.9 Markedly enlarged polycystic kidneys from a patient with ADPKD in comparison to a normal kidney in the middle.

Je vous rappelle les recommandations qui ont été faites par l'agence de biomédecine avec un collègue d'experts en 2009, où il était contre-indiqué pour un donneur de donner un rein s'il était porteur de la maladie bien sûr et également s'il y avait des antécédents familiaux de PKD sauf si l'échographie est normale chez le donneur de + de 30 ans. Vous verrez que la situation est beaucoup plus complexe que ça.

En 2009, plusieurs articles ont été publiés pour savoir quand il fallait faire un test génétique pour un donneur qui va donner à un receveur porteur de la PKD : on voit sur ce papier que

- deux donneurs jeunes pour un receveur jeune aussi, les deux donneurs avaient moins de 25 ans, l'échographie était normale (ce qui ne veut pas dire



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

que le donneur ne va pas développer la maladie avant 30 ans) l'identification de la mutation a été effectuée chez le receveur, cette mutation a été recherchée chez les deux donneurs qui n'avaient pas cette mutation et le bilan donneur a été possible.

- Une autre patiente, une sœur de 45 ans qui se proposait pour son frère de 36 ans qui était porteur d'une PKD mais sans antécédent familial. A l'IRM, on trouve trois kystes sur le rein droit de la sœur, pas de kyste à gauche ce qui pose la question de l'étiologie de cette maladie. La donneuse était tout à fait réticente à donner sans qu'on aille plus loin, sans la rassurer sur l'absence de maladie, sans qu'on puisse lui assurer qu'elle n'était pas porteuse de cette maladie. On trouve une mutation PKD1 chez le receveur et la donneuse est indemne de la mutation. On a donc pu procéder au bilan de la donneuse.
- Enfin, le troisième exemple, un homme de 35 ans veut donner à son père de 73 ans (lui n'a pas d'antécédent de PKD, ce qui est un peu curieux), le donneur a trois kystes à gauche et pas de kyste à droite et il s'agit de savoir s'il s'agit bien d'une PKD chez le père. On est amené à faire un test génétique chez le receveur. On trouve de multiples variantes de signification inconnue mais pas de mutation associée à la PKD. Ne connaissant pas la signification de cette variante génétique que l'on retrouve également chez le donneur, finalement le bilan n'a pas été effectué.

Donc vous voyez que dans certains cas, on peut être amenés à aller beaucoup plus loin dans les tests génétiques. Le test dans le cas de la PKD, qui ne représente pas la majorité des cas mais qui peuvent nous poser des problèmes, c'est :

- 1 - Faciliter l'évaluation du donneur potentiel avant 40 ans puisque c'est à partir de ce moment là qu'on

peut avoir la présence de kystes dont la signification est inconnue

- 2 - Identifier la nature d'une maladie kystique et ses conséquences sur le don,
- 3 - Augmenter le nbre de greffes de donneurs vivants si on est rassuré sur l'absence de PKD chez le donneur
- 4 - La difficulté psychologique de trouver une mutation chez un donneur qui est complètement asymptomatique avant 40 ans.

La question qui est souvent posée **dans le cadre d'une PKD** pour un receveur qui est candidat à la transplantation, c'est **le problème de néphrectomie avant greffe**. Certes on inscrit 39% des patients avant le stade de dialyse et on peut être amené à proposer une néphrectomie pour faire de la place et pouvoir placer correctement le greffon dans la fosse iliaque droite ou gauche. Les critères sont soit cliniques, soit radiologiques. A quel moment faut-il faire cette néphrectomie ? Soit avant greffe mais il faut attendre que le patient soit en dialyse ce qui veut dire qu'on l'a bien inscrit d'une façon préemptive, c'est-à-dire avant la dialyse, mais qu'il ne pourra pas recevoir de greffe préemptive. L'autre possibilité est de faire la néphrectomie au moment de la greffe ce qui est fait par de nombreuses équipes chirurgicales, notamment aux USA, mais ce qui implique d'être réalisé par des équipes entraînées puisqu'on a là le risque de la néphrectomie et le risque de la transplantation au même moment.

Comment se passe la néphrectomie ? Soit par voie classique parce-que les reins sont volumineux, soit par voie coelioscopique et ça a été fait notamment à Lyon, soit par une autre technique qui n'est pas vraiment chirurgicale et qui est la possibilité d'emboliser le rein volumineux pour essayer de réduire sa taille mais il faudra attendre au moins trois mois pour statuer d'une réduction significative permettant une greffe ultérieure.

Le choix du donneur n'est pas uniquement génétique et je vous présente ici un cas concret :

Une patiente de 48 ans qui est en IRT secondaire à une PKD de transmission paternelle est candidate à une greffe rénale. Elle vient en consultation accompagnée de son mari. Elle est de groupe sanguin O positif, n'a pas d'anticorps anti HLA. Elle a deux enfants de 18 et 22 ans.

Son mari est âgé de 52 ans, se propose comme donneur ; il est de groupe O positif comme sa femme.

# RECHERCHE

On est contacté par plusieurs autres membres de la famille :

Son frère Alain, ses deux sœurs Isabelle et Christine et sa maman souhaitent avoir des informations sur le don de rein. Alain a 38 ans, est de groupe sanguin O, il a eu une échographie rénale il y a un an qui ne montre pas de kystes rénaux ; il a deux enfants.

Isabelle, 35 ans, a quatre kystes sur les deux reins (on suppose donc qu'elle est elle-même atteinte d'une PKD) Elle est mariée et a trois enfants de 10, 7 et 4 ans. Christine âgée de 23 ans, n'a jamais eu d'échographie rénale.

La maman de la patiente a 68 ans, est de groupe A positif et se propose comme donneuse. L'échographie rénale est normale et ne montre pas de kystes.

Je vous laisse réfléchir à ces 5 propositions :

- Son mari ne peut pas donner car ses enfants sont trop jeunes
- Le frère ne peut pas donner car il se réserve pour ses enfants quand ils seront plus grands
- Sa plus jeune sœur peut donner si l'échographie rénale ne montre pas de kystes
- Sa maman est trop âgée pour donner
- Sa maman ne peut pas donner car elle est de groupe sanguin incompatible.

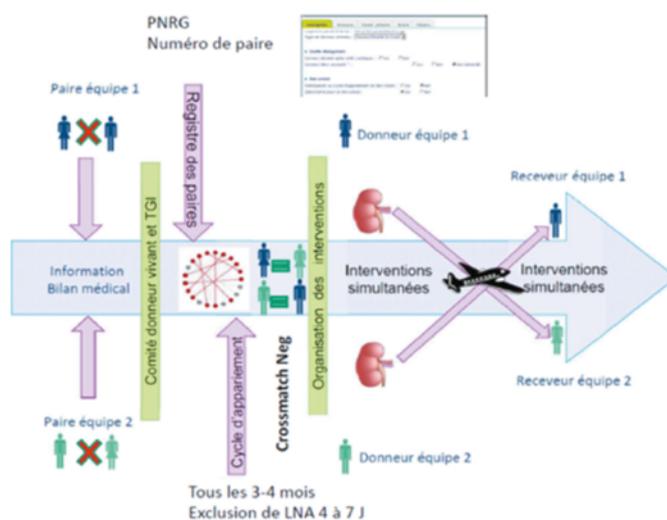
En fait :

- Le mari peut faire le choix d'améliorer la qualité de vie de la famille et du couple en étant donneur, et à ce moment-là, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'anticorps anti HLA entre le mari et sa femme puisqu'elle a eu des grossesses et que c'est un mode de formation des anticorps anti HLA. Le mari peut également hésiter stratégiquement entre donner maintenant à sa femme ou bien se réserver pour ses enfants s'ils sont atteints de la maladie mais on ne le saura pas de façon ferme avant leurs 30 ans sauf recherche génétique chez l'enfant ce qui n'est pas éthique. Il faut tenir compte des avancées thérapeutiques pour ralentir l'insuffisance rénale chez les enfants, sachant également qu'il y a plusieurs essais thérapeutiques ayant pour objectif de retarder l'apparition de l'insuffisance rénale. D'autre part si les enfants ont besoin d'une greffe dans 20 ans, le père sera peut-être trop âgé ou pas forcément en état de donner à ce moment-là. Donc, il faut vraiment raisonner en termes de bénéfice familial dans ces cas là et ne pas voir uniquement le risque génétique.
- Pour la deuxième proposition, le frère ne peut pas donner car il se réserve pour ses enfants : là, vous

avez vu que le frère n'était pas atteint donc les enfants ne seront pas atteints. Ce n'est donc pas une raison pour ne pas donner.

- Sa plus jeune sœur peut donner en l'absence de kystes à l'échographie : non, car l'absence de kystes avant 30 voire 40 ans, n'élimine pas la maladie. Si vraiment elle voulait donner, il faudrait lui faire, ainsi qu'au receveur, un test génétique pour localiser la mutation.
- Sa maman est trop âgée pour donner : non ; vous avez vu qu'on augmente l'âge des donneurs d'année en année et qu'il n'y a pas d'âge limite pour donner. Ce sont la fonction rénale et l'absence de co-morbidités qui vont autoriser le don.
- Enfin, sa maman ne peut pas donner car elle est de groupe sanguin incompatible : non. On a des possibilités de greffe ABO incompatibles et de dons croisés qui permettent d'effectuer des greffes en situation d'incompatibilité au moins ABO. Les greffes ABO incompatibles sont effectuées depuis déjà un certain temps : les premières ont été effectuées en Belgique et depuis 2004, 242 greffes ont été effectuées en France. Les dernières statistiques montrent 74 greffes effectuées en 2016, ABO incompatibles avec une survie des greffons identiques à celle que l'on a en situation de compatibilité. Ce sont donc des données plutôt encourageantes pour autoriser ce type de don. Ceci dit pour le receveur, il faut avoir un traitement immunosuppresseur avant la greffe qui est relativement lourd, avec des échanges plasmatiques et des injections d'anticorps.

L'autre possibilité, c'est le don croisé qui a été autorisé en France depuis la loi de bioéthique de juillet 2011. Il s'agit d'échanger des greffons entre deux paires de donneurs et de receveurs qui sont soit ABO, soit HLA incompatibles.





La greffe se passe de façon simultanée, c'est le greffon qui voyage et non le donneur. Jusqu'à présent, c'est un programme qui était plutôt encourageant et on était enthousiaste. Malheureusement en termes d'efficacité, il n'y a seulement que dix greffes qui ont été effectuées sur 64 paires qui sont incluses jusqu'à présent. Le rendement est un peu décevant puisque la plupart des équipes se mettent à faire des greffes ABO incompatibles dans leurs centres.

Alors qui va donner dans notre cas clinique ? En fait, il n'y a pas de bonne réponse. La contre-indication est médicale mais la décision n'est pas médicale, elle est stratégique et collective et doit se faire en réfléchissant au bénéficiaire individuel et familial et ... sociétal (je mets des points d'exclamation) car il y a beaucoup de pression actuellement pour faire des greffes de donneurs vivants.

Le risque de récurrence n'existe pas pour la PKD : il n'y a pas de récurrence sur le greffon.

Deuxième maladie qui vous concerne, c'est le **syndrome d'Alport** : je ne vais pas aller dans le détail de cette maladie, puisqu'on en a déjà largement débattu. C'est une néphropathie glomérulaire associée à une surdité de perception et des anomalies oculaires. Plusieurs modes de transmission : le plus fréquent, c'est une transmission liée à l'X (80 à 85% des cas) mais on a aussi des transmissions autosomiques récessives et on a également des transmissions autosomiques dominantes. C'est important dans la décision de retenir ou pas un donneur puisque les risques ne sont pas forcément les mêmes pour le donneur.

Jusqu'à présent, je vous rappelle toujours ce qui doit faire « bible », ce sont les recommandations d'experts formalisées en 2009 : « une greffe à partir de donneur vivant est contre-indiquée si le receveur est atteint d'un syndrome d'Alport lié à l'X lorsque le donneur a transmis la maladie ». Pourquoi ? Parce-que les femmes qui ont transmis la maladie ne sont pas à l'abri de développer une insuffisance rénale voire une insuffisance rénale terminale et on le sait maintenant, les femmes ne sont pas du tout uniquement porteuses de la mutation mais elles sont aussi affectées par la mutation avec des risques de développement de la maladie.

Les questions relatives au don de rein par un donneur vivant apparenté dans le syndrome d'Alport, sont :

- Le risque d'insuffisance rénale non seulement chez les femmes qui sont porteuses d'une mutation liée à l'X mais également chez les parents hétérozygotes dans les formes autosomiques récessives même si l'évolution vers l'insuffisance rénale est moins sévère, il faut être très vigilant et on ne peut pas dire que les donneurs quand ils n'auront qu'un rein seront à l'abri d'une insuffisance rénale. Nous n'avons pas de registre actuellement, ni français, ni international pour évaluer ce risque mais on sait que les donneurs, indépendamment d'un don ont un risque de développer une insuffisance rénale.
- Chez le receveur (donneur vivant ou non) : il peut survenir exceptionnellement (~5% des cas), et d'ailleurs on n'en voit plus maintenant, une néphropathie avec anticorps anti-MBG, développé contre la membrane basale glomérulaire surtout chez les receveurs qui ont des délétions importantes de la chaîne alpha 5 du collagène 4, on peut voir apparaître certains types de glomérulonéphrites après la greffe.

Il y a eu un débat en 2009 pour savoir si on pouvait prendre, en toute sécurité, les reins de mamans qui étaient porteuses de cette mutation. Les recommandations actuelles sont relativement claires à savoir qu'il y a :

- Une contre-indication au don si protéinurie, déficit auditif, ATCD de poussée d'hématurie, HTA, fonction rénale diminuée ce qui représente les mêmes règles que pour tout autre donneur,
- Discussion si l'âge du donneur est supérieur à 45 ans et s'il est totalement asymptomatique (mais on ne peut pas garantir que le donneur ne va pas développer une insuffisance rénale au-delà de 45 ans).
- Le pronostic est un peu moins mauvais pour les formes autosomiques récessives mais je pense que dans ces cas- là, il faut absolument s'aider de la génétique pour retenir un donneur chez un receveur qui a un syndrome d'Alport.
- Dans tous les cas, un suivi des donneurs est absolument indispensable.

**L'hyperoxalurie primitive** est une maladie métabolique autosomique récessive, les parents sont hétérozygotes donc théoriquement il n'y aurait pas de risque pour eux de développer une maladie sévère après, bien qu'on retrouve une activité enzymatique diminuée chez les parents qui sont hétérozygotes. Actuellement, dans

# RECHERCHE

l'hyperoxalurie primitive, la stratégie recommandée est plutôt une greffe foie-rein, soit simultanée, soit séquentielle et bien sûr pas de greffe de rein isolée et certainement pas de donneur vivant car il y a un risque important de récurrence sur le greffon. Dans les recommandations de l'agence de biomédecine, il était contre-indiqué de prendre un donneur vivant dans le cas d'hyperoxalurie primitive.

La stratégie de transplantation (je m'occupe essentiellement de greffes chez les adultes), ce sont des patients qui ont une filtration déjà bien diminuée (entre 20 et 40 mL/mn, voire des patients qui sont en dialyse) et dans ces cas- là, la stratégie est de faire une greffe de foie-rein. Quand les patients sont déjà en dialyse, il y a un stock d'oxalates qui est déjà très important, il est préférable de faire d'abord une greffe de foie, d'épurer au maximum le stock d'oxalates et de proposer une greffe de rein secondairement. Si la fonction rénale est trop altérée, on peut proposer de faire une greffe de foie-rein simultanée.

Quelle est la place du donneur vivant dans cette stratégie ?

Ceci est essentiellement canalisé par les transplantateurs hépatiques qui ont relevé plusieurs stratégies.

En cas de donneur vivant des greffes séquentielles ont été faites soit à partir du même donneur qui a donné une partie de son foie puis secondairement son rein, soit à partir des deux parents différemment qui ont donné l'un une partie de son foie, l'autre un rein. A Lyon, ça n'est pas une stratégie que l'on a retenue.

**Syndrome hémolytique urémique atypique** : là aussi, nous avons des recommandations drastiques de la part de l'agence de biomédecine :

Greffe rénale réalisée à partir de donneur vivant non souhaitable si le receveur est porteur d'un syndrome hémolytique et urémique atypique avec une mutation d'un gène codant pour une protéine de régulation du complément comme les facteurs H, C3, B ou I qui sont des mutations associées à un risque de récurrence sur le greffon,

Donc la stratégie, si l'on a un donneur non apparenté et une mutation associée à un faible risque de récurrence, on peut prendre le rein de ce donneur à condition que celui-ci ne soit pas porteur de la mutation. Ceci dit ce sera une greffe qui sera faite sous eculizumab, traitement prophylactique qui a complètement révolutionné le pronostic et le risque de récurrence après transplantation.

## Stratégie de transplantation dans PH1

Tx	Foie <u>avec</u> rein HD péri-opératoire	Foie <u>puis</u> rein HD++ entre temps	Rein seul HD péri-opératoire	Foie seul
Forme infantile (IRT avant 2 ans)	2ème choix	1er choix Urgence relative	X	X
FG entre 40 et 60 mL/min	X	X	X	Discutable
FG entre 20 et 40 mL/min	1er choix	X	Discutable <u>si</u> sensible B6 <u>et</u> mutation G170R	X
FG < 20 mL/min IRT	2ème choix	1er choix	X	X



Si on a un donneur vivant apparenté, il faut s'assurer que le donneur n'est pas porteur de la même mutation que le receveur et même n'est pas porteur du tout de mutation associée à un risque de syndrome hémolytique et urémique. Si le receveur a un risque élevé de récurrence, il est préférable de ne pas prendre le rein d'un donneur vivant même si le donneur n'a pas cette mutation. Pour le donneur vivant apparenté, il y a malgré tout un risque de SHU après néphrectomie car, lors des tests génétiques, on ne peut être certain d'avoir balayé toutes les mutations. Pour le receveur, il y a aussi un risque de perte de greffon par récurrence du SHU selon la mutation : sur les mutations B, C3 et H, les risques sont très importants. Ça reste donc déconseillé et dans certains cas, si vraiment on a un problème d'abord vasculaire, on peut discuter mais avec une information extrêmement poussée en sachant qu'il y a un risque de récurrence et en sachant que le donneur doit être suivi bien sûr toute sa vie et ce sera bien sûr sous couvert d'écuzimab.

Si le donneur vivant n'est pas apparenté, les options sont un peu plus larges mais prudence bien qu'une publication hollandaise qui rapporte 17 greffes de donneurs vivants effectuées pour des SHU, donneurs non apparentés pour 14 d'entre eux, n'a pas relevé de récurrence chez ces patients.

### **Syndrome néphrotique cortico-résistant**

Il existe encore en 2017 une discussion pour savoir qui doit être testé sur le plan moléculaire quand on a un syndrome cortico-résistant : jusqu'à présent, si début dans l'enfance, si formes non immunes (qui ne répondent pas aux traitements immunosuppresseurs et aux corticoïdes) test nécessaire.

Pas d'intérêt pour celles qui sont en rémission sous traitement immunosuppresseur, pas d'intérêt pour celles qui récidivent après transplantation rénale (si mutation, pas de récurrence), et si on a un début à l'âge adulte. Dans les formes familiales, il faut faire un test génétique. Dans les cas sporadiques, il semble qu'au-delà de 30 ans le rendement pour la découverte d'une mutation associée à un syndrome néphrotique cortico-résistant soit suffisamment rare pour qu'on ne le propose pas systématiquement. Mais, dans le cas de proposition d'un donneur vivant, on le fait pour s'assurer qu'il n'y ait pas de forme familiale qui puisse être transmise. Tout est en train d'exploser puisqu'à la place de l'utilisation d'un panel de gènes orienté vers les mutations qui sont les plus fréquentes dans le syndrome néphrotique cortico-

résistant, on utilise de plus en plus, des techniques de génomes et d'exomes pour tous qui vont nous amener à découvrir des variations dont on ne connaît pas forcément la signification clinique et on risque également de découvrir des mutations fortuites, non associées à une maladie rénale dont il faudra informer éventuellement le donneur.

Il y a des mutations associées aux protéines podocytaires, des mutations associées à des formes autosomiques dominantes familiales, je ne vais pas rentrer dans le détail mais simplement il y a beaucoup de mutations qui sont associées à d'autres maladies génétiques et en particulier COL4A3-4 qui sont associées au syndrome d'Alport et qu'on retrouve comme très fréquemment responsables de SNCR familial (10 à 15 % des familles).

C'est important de savoir proposer une recherche de mutation quand on a un projet de greffe de donneur vivant dans ce contexte-là.

### Les autres recommandations de greffe à partir de donneur vivant :

Lorsqu'on a une récurrence de syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant avec hyalinose segmentaire et focale ou de glomérulonéphrite membrano-proliférative, il est fortement déconseillé de proposer pour une deuxième greffe un donneur vivant puisqu'on aura plus de risque de récurrence lors de la re-transplantation.

### Est-il intéressant de faire une recherche moléculaire chez le receveur et chez le donneur ?

- oui, parce-que ça va éviter un traitement immunosuppresseur intensif après greffe si mutations identifiées dans les « gènes podocytaires » chez le receveur, cette recherche permettra également de rassurer le patient sur le risque de récurrence après transplantation
- oui, parce-que ça va permettre de vérifier que le donneur apparenté n'est pas porteur de cette maladie
- oui, pour permettre d'accepter un don de rein d'un apparenté dans certains cas de syndrome néphrotique cortico-résistant.

**Pour conclure, la décision globalement d'accepter un don vivant dans le cadre d'une maladie rénale génétique dépend du type de transmission et du risque de récurrence**

# RECHERCHE

- Dans une maladie autosomique récessive, parents hétérozygotes, il y a peu de risque de développer la maladie ultérieurement, bien qu'il faille être prudent car on n'a pas un suivi exhaustif de tous les donneurs sauf pour le syndrome d'Alport autosomique récessif. Vous avez vu que les patients ne sont pas indemnes de maladie mais il faudra suivre de façon très prolongée les donneurs.
- Dans une maladie autosomique dominante le problème c'est la révélation tardive : si un patient veut donner notamment au sein de la fratrie, patient jeune de moins de 40 ans, il faudra s'assurer, s'il n'a pas de kyste, qu'il n'est pas porteur de la mutation.
- Dans la maladie héréditaire liée à l'X, on en a parlé dans le syndrome d'Alport, également dans la maladie de Fabry, les femmes qui transmettent cette mutation ne sont pas à l'abri de développer la maladie.
- Enfin le risque de récurrence est extrêmement important pour l'hyperoxalurie primitive et le syndrome hémolytique et urémique.

## La recherche d'une maladie génétique dans l'intérêt du receveur :

- Oui, déjà pour mettre un nom sur une maladie : parfois on fait le diagnostic d'une maladie rénale génétique lors du bilan pré-transplantation lorsqu'on fait l'enquête pour rechercher un donneur vivant. Il est donc important de chercher des anomalies cliniques à la recherche d'un syndrome et interroger sur une possible atteinte rénale chez tous les membres de la famille. Il faut tester un apparenté qui souhaite donner un rein de son vivant et qui ne présente pas encore

la maladie (maladie à révélation tardive) et tester les receveurs qui ont une néphropathie indéterminée, ceci constitue environ 18 à 20 % des causes d'IRT dans le registre rein en France. Une étude a été faite récemment en screenant les patients et on a démontré qu'environ 10 % de ces 18-20% étaient porteurs de variants génétiques qui ne permettaient pas d'exclure une maladie rénale génétique chez ces patients qui avaient une néphropathie causale indéterminée.

## Le suivi du donneur est extrêmement important dans le cadre de maladie rénale génétique. Les recommandations :

- Que le donneur soit suivi pendant la première année post-néphrectomie mais ça n'est pas suffisant : personnellement je vois les donneurs à 3 mois, 6 mois, 9 mois.
- Qu'il y ait un accompagnement surtout au troisième mois : donner un rein n'est pas une démarche anodine.
- Qu'il y ait un suivi de leur fonction rénale tout au long de leur vie.

Il existe un registre des donneurs qui n'est malheureusement pas exhaustif et nous devons y apporter une attention minutieuse pour pouvoir alimenter cette base. Notamment pour les maladies récessives dont je vous ai parlées, on n'est pas certain que les donneurs ne soient pas à risque majoré de développer une insuffisance rénale.

Je terminerai en disant que les donneurs ne regrettent en général pas d'avoir donné mais n'oublions pas qu'ils n'ont plus qu'un seul rein ! ■

## 98% des donneurs de rein le referaient





Pr Denis Morin

## → LE DEVENIR DES ENFANTS GREFFÉS dans les maladies rénales génétiques

PR DENIS MORIN, CHU MONTPELLIER

La présentation est en deux temps et c'est le Dr Charlène LEVI qui vous parlera du sujet identique chez les patients adultes.

Ce sont des données que j'ai extraites, pour une grande partie, du réseau épidémiologique information néphrologie qui est tout à fait important pour les connaissances sur le devenir des patients greffés.

Les questions que l'on peut se poser :

- La greffe rénale pédiatrique : je vais surtout vous parler de la greffe rénale pédiatrique au sens large même s'il existe quelques spécificités en ce qui concerne les maladies rénales génétiques
- On va parler de quelques causes parce qu'il s'agit bien sûr de situer un peu la problématique
- Les résultats
- L'évolution après greffe : c'est bien sûr certainement ce qui nous intéresse le plus.

Tableau 8-2. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale selon la tranche d'âge  
Incidence of treated ESRD, by age (counts, percentages, crude rates per million age-related population)

Age à l'initiation	n	%	Taux brut (pmh)	IC 95%
0-4 ans	31	21,8	7,7	[5,0-10,4]
5-9 ans	16	11,3	3,9	[2,0-5,8]
10-14 ans	37	26,1	9,1	[6,2-12,1]
15-17 ans	29	20,4	11,9	[7,6-16,2]
18-19 ans	29	20,4	18,2	[11,6-24,8]
Total	142	100,0	8,7	[7,3-10,2]

Quand on regarde la fréquence, par rapport aux adultes, le nombre de cas par an est assez faible, on va dire toujours trop important, mais **sur l'année 2015** par exemple, **il y a eu 142 nouveaux cas d'enfants avec une situation d'Insuffisance Rénale Terminale.**

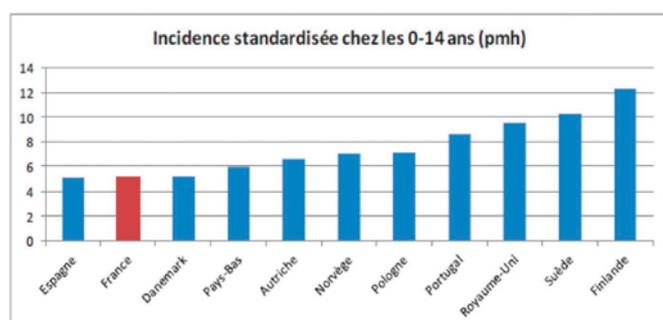


Figure 8-2. Incidence 2014 de l'IRCT chez les enfants de 0 à 14 ans, registre ESPN ERA EDTA [3]  
2014 Incident rates of treated ESRD for patients aged less than 14 years, ESPN ERA EDTA registry[3]

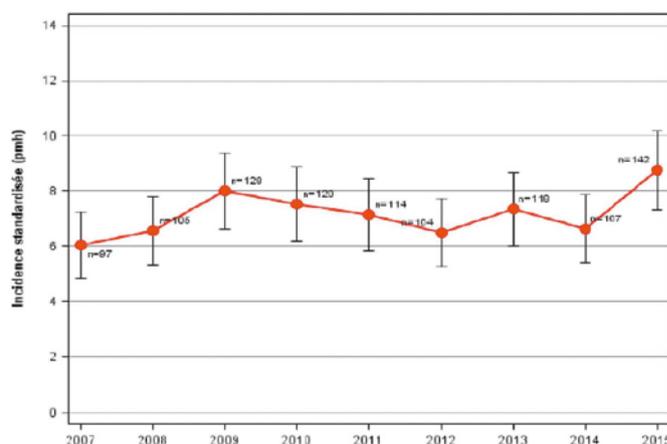


Figure 8-1. Evolution de l'incidence standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée (taux standardisés sur la population française de moins de 20 ans au 30/06/2015) et des effectifs de nouveaux patients

Quand on regarde les chiffres sur plusieurs années, on s'aperçoit qu'il y a **une certaine stabilité au niveau de cette incidence avec une répartition qui est à peu près homogène suivant les classes d'âge pédiatrique.** Quand on regarde entre 0 et 20 ans (la pédiatrie s'arrête à 18 ans mais au niveau statistique, on peut aller jusqu'à 20 ans), chez les enfants de 0 à 4 ans néanmoins, il y a une incidence d'IRT, c'est-à-dire un nombre de nouveaux cas par an qui reste assez important même si globalement, il est limité.

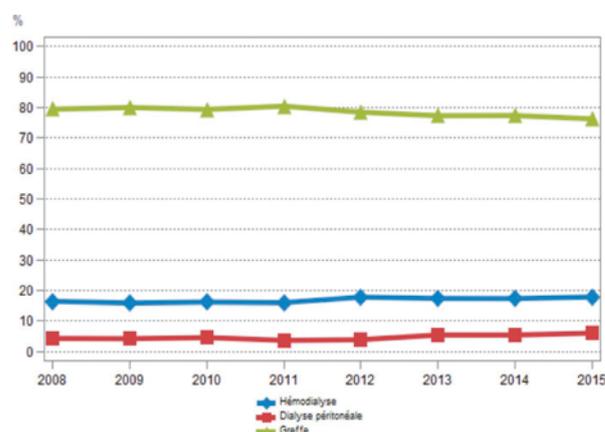


Figure 8-13. Evolution de la modalité de traitement au 31 décembre de chaque année  
Trends in the treatment modality at December 31

# RECHERCHE

Ici, vous avez les chiffres sur l'évolution dans le temps : sur le graphique de gauche, on voit qu'il y a une relative stabilité du nombre de nouveaux cas en France et quand on se projette au niveau européen, on voit qu'il y a certaines particularités : incidence plus élevée dans les pays du nord de l'Europe.

En France, nous sommes plutôt dans la partie la plus basse des données européennes.

**Le traitement de l'IRT en pédiatrie est heureusement très majoritairement la greffe.** De façon plus accessoire en terme quantitatif, mais ça peut être des périodes obligées et on essaie de les éviter autant que possible, c'est l'hémodialyse qui a une prépondérance encore assez significative par rapport à la dialyse péritonéale qui est faite moins souvent pour ces patients pédiatriques qui doivent passer par la case épuration extra rénale lorsque la greffe préemptive n'a pas pu être réalisée.

Maladies génétiques	16	4	9	5	8	42
Maladie kystique héréditaires sauf polykystose	5	1	3	1	0	10
Syndrome néphrotique congénital	5	0	1	0	0	6
Glomérulopathies héréditaires	5	0	0	0	0	5
Néphropathie tubulo-interstitielle secondaire	1	0	0	2	2	5
Polykystose rénale autosomique dominante	0	0	2	0	1	3
Glomérulopathies secondaires	0	0	0	0	2	2
Maladie kystique de la médullaire (néphronoptise incluse)	0	1	1	0	0	2
Polykystose rénale récessive	0	0	0	2	0	2
Polykystose rénale type non précisé	0	0	0	0	2	2
Syndrome d'Alport	0	0	1	1	0	2
Néphropathie héréditaire/familiale, type non précisé	0	0	0	0	1	1
Néphropathie tubulaire	0	0	0	0	1	1
Oxalose primitive	0	1	0	0	0	1
Scièreuse tubéreuse de Bourneville	0	0	1	0	0	1
Syndrome de Bardet-Biedl	0	1	0	0	0	1

Quand on regarde maintenant les **causes** sur ce tableau : sur ces 142 patients et encore une fois on aurait pu prendre l'année 2015, 2014, 2013, 2012, c'était à peu près la même chose, on s'aperçoit que **les maladies rénales génétiques représentent environ 30% des causes d'IRT** à égalité, si l'on peut dire en terme de fréquence avec les malformations de l'appareil urinaire, toutes les uropathies et/ou hypo-dysplasies, c'est-à-dire toutes ces situations où il y a un défaut de développement des reins qui peuvent entraîner une IRT. Une part aussi assez importante et qui pose d'autres problèmes, sont les maladies acquises que certains enfants peuvent développer au cours de leur période pédiatrique et aboutir malheureusement à l'IRT. Les maladies vasculaires sont, elles, moins fréquentes en termes d'incidence.

Vous avez ici les maladies rénales génétiques listées en 2015 (encore une fois on aurait pu faire un pooling mais le résultat aurait été le même) on s'aperçoit qu'il y a une certaine hétérogénéité. Prépondérance des maladies rénales kystiques en dehors de la PKD qui n'aboutit pas, sauf exception exceptionnelle, à l'IRT en pédiatrie ce qui n'est malheureusement pas le cas, on le sait, dans la PKR. Malgré tout, ces chiffres restent

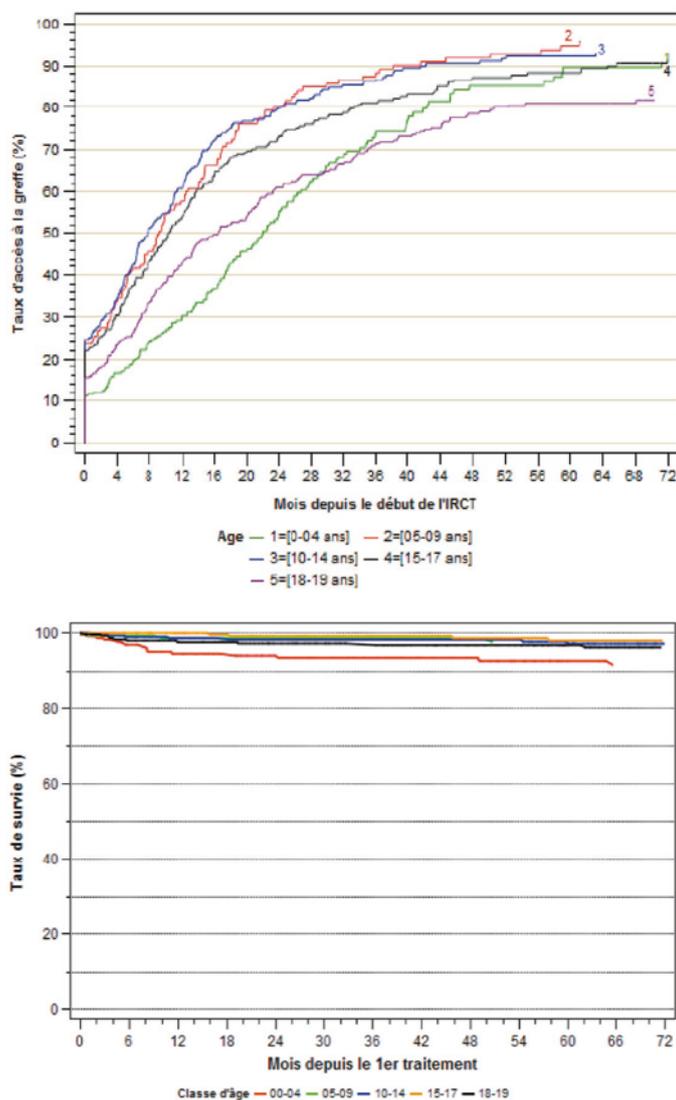
relativement peu importants parmi ces 42 cas d'enfants qui développent chaque année une IRT en rapport avec une maladie rénale génétique. Vous avez les différentes causes devant vous : certains noms vous rappellent des choses tout à fait précises mais restent quantitativement peu importantes.

Un point aussi sur **l'accès à la greffe en pédiatrie**, sur des données qui sont assez récentes, ce sont les dernières fournies par l'Agence de la Biomédecine, on s'aperçoit que cet accès à la greffe, on peut toujours faire mieux bien évidemment, est assez rapide par rapport à ce qui est en place actuellement chez les adultes. Ça va dépendre bien sûr de l'âge de l'enfant et ce sont les enfants les plus petits qui ont un accès à la greffe sans doute le plus retardé pour différentes raisons : l'âge de l'enfant, son poids qui peuvent entraîner des difficultés

quant au choix du donneur. On a une certaine variabilité mais avec globalement un accès à la greffe **relativement rapide avec une médiane de 8 mois.**

L'évolution peut malheureusement être parfois dramatique, on le sait, et heureusement le nombre d'enfants qui décèdent d'IRT (pendant la période 2012-2015) est extrêmement limité et là aussi les tout-petits payent un tribut plus important que les enfants d'âge plus élevé.

Maladie rénale initiale	0-4 ans	5-10 ans	10-14 ans	15-17 ans	18-19 ans	Total
<b>Néphropathies congénitales</b>						
Uropathies et/ou hypodysplasies	6	6	13	9	4	38
<b>Néphropathies acquises</b>						
Glomérulonephrites acquises	1	3	7	5	6	22
<b>Maladies vasculaires</b>						
	4	1	4	3	1	13
<b>Maladies génétiques</b>						
	16	4	9	5	8	42
<b>Autres Inconnu</b>						
	1	0	0	0	3	4
	2	0	8	8	6	24
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>16</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>142</b>



Tout à l'heure, on a parlé des pronostics et avant de détailler, on peut dire qu'actuellement on a une évolution positive de **pronostic de survie du greffon** chez les enfants (ici vous avez une comparaison 1985-1995 et 1996-2012) celle-ci restant toujours à améliorer (on est à peu près à 10 ans de greffe avec 70% des greffons qui sont fonctionnels contre 50% pour les périodes précédentes). Il y a donc une amélioration des conditions en terme de traitements immunosuppresseurs et de période post-greffe. Autre point aussi qui concerne la greffe pédiatrique, toutes causes confondues, génétiques ou autres, on s'aperçoit bien évidemment que **le pronostic de survie du greffon selon l'âge à la greffe** peut varier un peu en fonction de l'âge mais si les tout-petits (ici sur la ligne foncée) payent un tribut un peu important dans les tout premiers mois de greffe lié à des complications chirurgicales, vasculaires qui peuvent être plus difficiles à éviter à cette période, ensuite ils ont un pronostic qui est très superposable aux autres. Concernant les 6-10 ans un chiffre un peu moins satisfaisant pour des raisons qui ne sont pas très claires.

L'autre point est la **survie du greffon pédiatrique en fonction de l'âge du donneur** et là on sait que tous les greffons n'ont pas potentiellement la même évolution et qu'en particulier les greffons provenant de donneurs tout-petits ont là aussi un risque de complications vasculaires dans les tout premiers jours après la transplantation qui vient impacter très sévèrement leur pronostic même si après leur courbe est tout à fait parallèle aux autres âges quelque soit l'âge du donneur. On en a parlé très longuement et je ne vais pas insister,

Figure Péd R5. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge à la greffe (1985-2012)

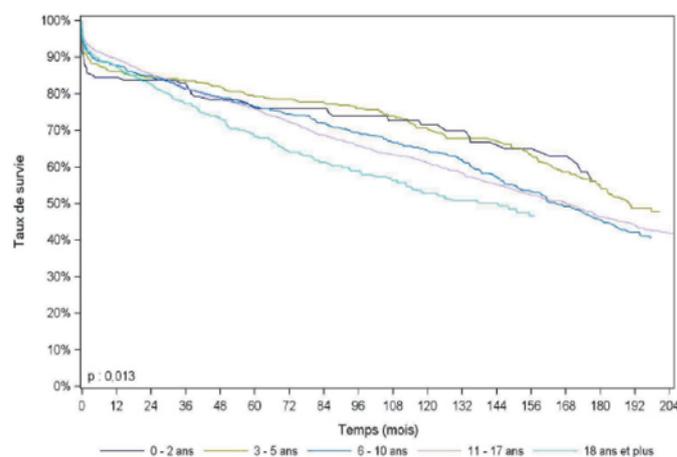
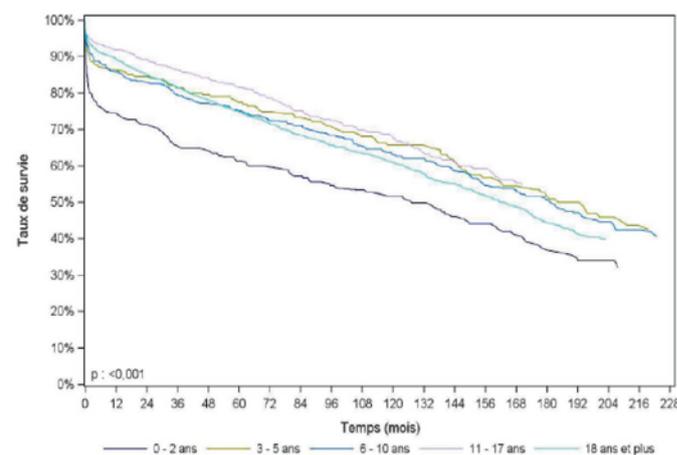


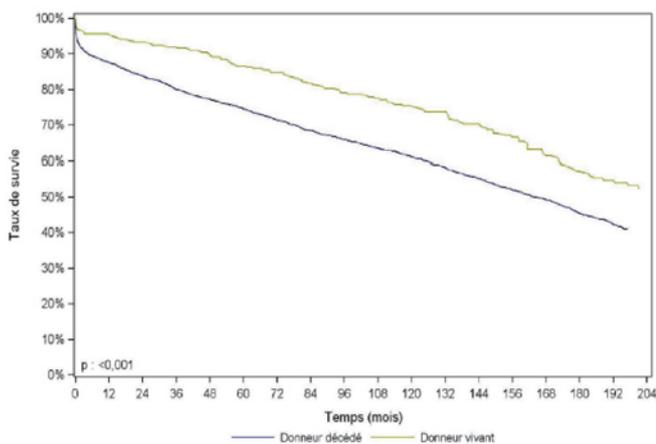
Figure Péd R6. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge du donneur (1985-2012)



c'est **la problématique de greffe du donneur vivant / donneur décédé** d'où l'importance de militer, avec toute la précision nécessaire, en faveur du don intra-familial au sens large du terme en sachant que le pronostic est meilleur mais avec toutes les limites qui ont été données très précisément tout à l'heure.

Deux ou trois points sur lesquels je voulais insister concernant les greffes chez l'enfant : **le risque de récurrence de la maladie sur le greffon en ce qui concerne les maladies rénales génétiques.**

Figure Péd R7. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'origine du greffon (1985-2012)



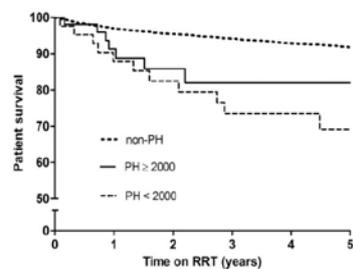
Désolé, ça va être un peu une redite par rapport à ce qui a été dit tout à l'heure : je vais parler de quelques cas particuliers mais il est vrai qu'il peut y avoir des situations où il y a un risque de récurrence, en particulier dans le SHUa même si actuellement les possibilités thérapeutiques, grâce à l'eculizumab, permettent d'avoir des séquences thérapeutiques autour de la greffe qui visent à éviter ces récurrences. Il y a d'autres maladies glomérulaires qui peuvent être liées à des anomalies, là aussi, du complément, qui peuvent présenter un risque de récurrence. Enfin, l'Hyperoxalurie maladie rénale génétique rare (fréquence de 1/100 000 naissances à peu près dans le type 1) présente aussi un risque de récurrence.

Cette diapositive est un peu compliquée, je ne vais pas insister, simplement on voit (désolé, c'est en anglais, je vais me faire tirer les oreilles) que **la possibilité de récurrence de la maladie sur le greffon va influencer le choix du donneur : donneur décédé/donneur vivant**. Il est certain que chez les patients à risque de récurrence, le choix du donneur vivant va être discuté de façon extrêmement précise avant de dire si on peut l'envisager ou non et encore une fois il a très bien détaillé ce matin les différentes situations.

Pour la pédiatrie, ça n'est évidemment pas le problème de la PKD, le syndrome d'Alport peut se poser mais il y a d'autres situations en particulier le SHUa ou bien certaines maladies glomérulaires génétiquement déterminées pour lesquelles le risque de récurrence sur le greffon va impacter le choix donneur vivant/donneur décédé.

Dans l'Hyperoxalurie, cette courbe qui montre que, bien évidemment il faut être prudent, par comparaison avec l'évolution des greffes toutes étiologies confondues, si on

fait une greffe sans transplantation hépatique préalable on a un risque de perte du greffon extrêmement rapide en quelques années ou quelques mois après la greffe parce-qu'il va y avoir récurrence sur le greffon. C'est bien évidemment dans cette situation que les greffes combinées foie-rein et la séquence qui a été détaillée ce matin doit être regardée de très près pour éviter ce risque de récurrence et qu'il faut donc faire un choix thérapeutique extrêmement précis.



Patients at risk (n)	0	1	2	3	4	5
non-PH	6773	5224	4158	3426	2806	
PH ≥ 2000	33	20	14	11	6	
PH < 2000	34	28	24	17	14	

Figure 2. | Unadjusted 5-year survival on RRT for PH patients according to period of RRT versus non-PH patients (log-rank P<0.001). RRT, renal replacement therapy; PH, primary hyperoxaluria.

Dans d'autres situations et pour des raisons parfois mal cernées (ici, c'est un papier qui a été publié il y a quelques années) on voit que chez des patients qui ont une néphropathie liée à la cystinose, le pronostic du greffon est meilleur que dans le reste de la population générale et ce quelque soit l'étiologie.

Donc les patients qui ont une cystinose, avec toute la sévérité de la maladie, ont en ce qui concerne les greffons une tolérance de la greffe, encore une fois pour des raisons immunitaires qui ne sont pas très précises, une évolution du greffon satisfaisante.

Dernier point que je voulais aborder avant de laisser la parole à Charlene LEVI, c'est la problématique de la **qualité de vie** : ce sont des données d'un travail qui a été fait par Monsieur DUVERGER et qui montrent qu'il y a, malgré tout une évolution positive après greffe : pas de distinction en fonction de l'étiologie (maladie rénale génétique ou maladie rénale au sens large du terme) mais on peut estimer que pour la moitié des enfants qui ont une qualité de vie avant transplantation (évaluée à travers des questionnaires) bonne (ils se sentent très souvent bien ou très bien), ce pourcentage augmente, point assez important, même s'il faut relativiser par le fait que ces adolescents (puisque cette enquête visait des adolescents) ne se sentent pas bien du tout de temps en temps, chez 3/4 d'entre eux, 85% six mois après la transplantation et 90% 18 mois après transplantation.

Donc au-delà de la problématique de la survie du greffon, au-delà de la problématique du choix du donneur, au-delà de la problématique du risque de récurrence de la maladie sur la greffon, se pose la question de l'accompagnement de ces jeunes patients et la nécessité d'être vigilant sur le sens de ce « je ne me sens pas bien du tout de temps en temps ».

Pour eux, quelles sont les représentations qu'il y a derrière, même si, encore une fois, on peut juger que les choses se passent mieux, elles ne se passent pas toujours très bien.

Il y a des points qu'il faut savoir accompagner avec un suivi psychologique qui a été abordé dans d'autres circonstances tout à l'heure mais qui n'est certainement pas optimum.

On pourrait également parler de la période de transition entre la période pédiatrique et la période adulte, qui est une période aussi très délicate et sur laquelle il nous faut être vigilants d'où l'importance de travailler à cette problématique de transition entre les équipes pédiatriques et les équipes adultes, ce que l'on ne fait pas toujours suffisamment précisément.

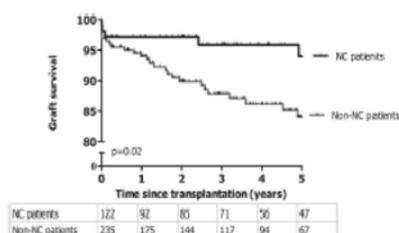


Figure 2. | Five-year graft survival of patients with nephropathic cystinosis (NC) and non-NC patients.

**En conclusion, je pense qu'actuellement l'évolution après greffe rénale des enfants greffés pour une maladie rénale génétique ou autre est bonne : elle doit être améliorée mais quand on regarde les chiffres actuels par rapport aux chiffres antérieurs, beaucoup de points sont positifs et la greffe reste et doit rester le traitement d'une IRT en pédiatrie.**

Le choix de la stratégie autour de la greffe va dépendre, bien évidemment, de la pathologie, du choix du donneur (donneur vivant/donneur décédé) selon les pathologies, du risque de récurrence, sans parler de ce qui concerne le donneur de façon spécifique.

Pour certaines pathologies et c'est le cas pour l'hyperoxalurie de type 1, cas assez particulier,

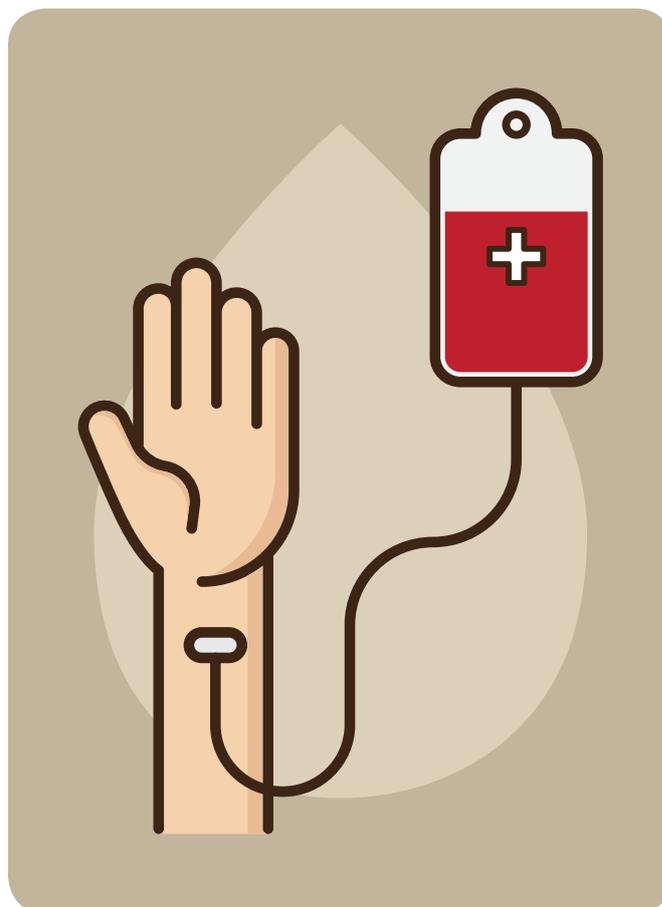
où parfois la greffe rénale va venir après la greffe hépatique, ce qui n'est pas aussi facile (je ne vais pas dire que la greffe rénale est facile) mais en termes de comparaison, la greffe hépatique peut être un petit peu plus compliquée.

Tableau Pied R21. Analyse du débit de filtration estimé à 1 an selon le type de donneur pour les greffés entre 2005 et 2011 (exclusion des arrêts de fonction et décès après greffe avant 1 an)

eDFG (débit de filtration estimé - formule SCHWARTZ ou MDRD sans ethnie)	N	Type de donneur			Total
		Décédé en mort encéphalique à critères standards	Décédé en mort encéphalique à critères élargis	Vivant	
$\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	404	1	62	467	
% hors données manquantes	90,0	33,3	87,3	89,3	
45-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	30	0	5	35	
% hors données manquantes	6,7	0,0	7,0	6,7	
30-44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10	2	4	16	
% hors données manquantes	2,2	66,7	5,6	3,1	
15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4	0	0	4	
% hors données manquantes	0,9	0,0	0,0	0,8	
<15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1	0	0	1	
% hors données manquantes	0,2	0,0	0,0	0,2	
<b>Total</b>	<b>449</b>	<b>3</b>	<b>71</b>	<b>523</b>	

Utilisation du suivi après greffe le plus proche de la date de greffe plus 1 an  
Exclusion des suivis après greffe dont l'écart est supérieur de 150 jours

On sait qu'on a maintenant à notre disposition un certain nombre de thérapeutiques, c'est le cas dans le SHUa, qui vont nous permettre d'éviter la récurrence de la maladie sur le greffon et donc d'avoir des stratégies thérapeutiques plus extensives, plus importantes que ce que l'on avait antérieurement. ■





Dr Charlene Levi

## → LE DEVENIR DES GREFFÉS dans les maladies rénales génétiques

DR CHARLÈNE LEVI, HÔPITAL EDOUARD HERRIOT, LYON

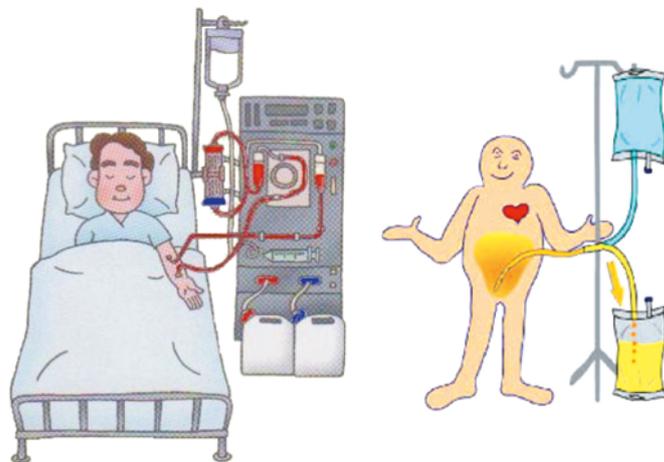
**Même si beaucoup doivent déjà le savoir, je suis obligée de reprendre quelques notions sur le fonctionnement des reins et le système HLA. Cela serait difficile de tout comprendre sans ces notions initiales.**

Nous avons 2 reins et la fonction des reins est indispensable pour vivre. Ils permettent de fabriquer l'urine. Cela permet d'évacuer les déchets et de retenir les substances essentielles comme le sucre et les protéines qui ne doivent pas être éliminés.

Cela permet également d'adapter en permanence la quantité d'eau et d'ions dans l'organisme parce que notre consommation d'eau et de sel peut varier tous les jours alors qu'à l'intérieur de notre corps cela doit toujours être finement régulé : voilà le rôle des reins. Les reins ont d'autres fonctions un peu moins connues comme la production d'hormones et de vitamines.

Enfin vous connaissez tous la créatinine qui va être le marqueur du fonctionnement des reins, que ce soit des reins natifs ou des reins greffés.

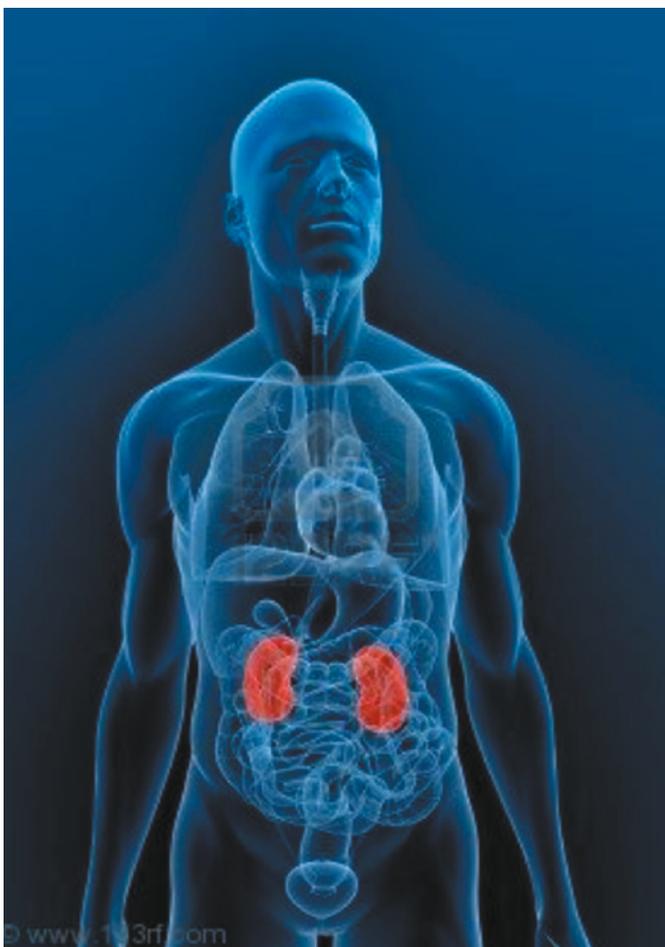
Quand ils ne fonctionnent plus et que l'insuffisance rénale est terminale, les reins n'assurent plus la fonction pour rester en vie. Il faut remplacer la fonction des reins : c'est le rôle de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale.



L'hémodialyse est choisie chez l'adulte dans 95 % des cas ou alors la transplantation qui va permettre de retrouver l'ensemble des fonctions du rein à la fois pour la fabrication d'urine et aussi pour les fonctions hormonales et création de vitamines.

### **Maladies rénales génétiques et transplantation :**

Finalement si nous regardons chez les patients en insuffisance rénale terminale, quelle est la proportion de maladies génétiques issues des données du registre français reins : chaque année il y a environ 11.000 personnes qui arrivent en insuffisance rénale terminale et parmi ces 11.000 personnes, la maladie rénale génétique la plus fréquente est la polykystose avec environ 600 personnes soit 5 %. C'est relativement faible sachant que chez l'adulte, les causes les plus





importantes sont le diabète et l'hypertension qui représentent 50 % et avec d'autres complications, notamment des complications cardiaques qui font des différences au moment de la greffe.

On a d'autres maladies rénales génétiques, la plus fréquente, après la polykystose, est la maladie d'Alport. La polykystose n'est pas une maladie rare, les autres maladies rénales génétiques sont des maladies rares.

On regarde maintenant par maladies lesquelles sont responsables de l'insuffisance rénale terminale, et lesquelles vont conduire à une transplantation rénale. On voit que la polykystose est la maladie rénale génétique la plus fréquente car si elle représente que 5 % des maladies rénales, elle représente 15 % des greffes. Ceci est quelque chose de plus important notamment parce que le diabète et l'hypertension artérielle se retrouvent sur des gens plus âgés avec d'autres maladies et quand on regarde les autres néphropathies héréditaires, il y en a 3 % dans des cas relativement rares.

Indication	2016		
	N	%	pmh
Diabète insulino-dépendant (Type 1)	151	4	2,3
Diabète non insulino-dépendant (Type 2)	220	6	3,3
Glomérulonéphrite chronique	777	21	11,6
Néphroangio-sclérose	321	9	4,8
Néphropathie interstitielle chronique	397	11	5,9
Néphropathie malformative	129	4	1,9
Polykystose rénale	542	15	8,1
Autre néphropathie héréditaire	125	3	1,9
Autres	336	9	5,0
Inconnue ou indéterminée	617	17	9,2
<b>Total</b>	<b>3615</b>	<b>100</b>	<b>54,1</b>

### Avant la transplantation :

Il y a un certain nombre d'explorations à réaliser avant la greffe afin de rechercher des contre-indications à la transplantation. Elles sont assez peu fréquentes mais il est important de les détecter. Il faut analyser le groupe HLA et la présence d'anticorps anti HLA dont on entend beaucoup parler quand on est greffé.

En fait chacune de nos cellules a une carte d'identité qui permet à notre corps de savoir ce qui nous appartient et ce qui ne nous appartient pas.

Notre corps essaie de se débarrasser naturellement de ce qui ne nous appartient pas. C'est quelque chose d'utile quand on a des virus ou des microbes mais cela pose un problème quand on reçoit le rein d'un donneur car notre organisme va reconnaître quelque chose qui ne lui appartient pas et va essayer de s'en débarrasser. Je ne vais pas m'appesantir dessus mais quand on a fait un bilan avant la greffe on est inscrit sur la liste d'attente et c'est l'agence française qui s'occupe des transplantations.

On peut recevoir le rein soit d'un donneur décédé soit d'un donneur vivant provenant de la famille ou d'un proche.

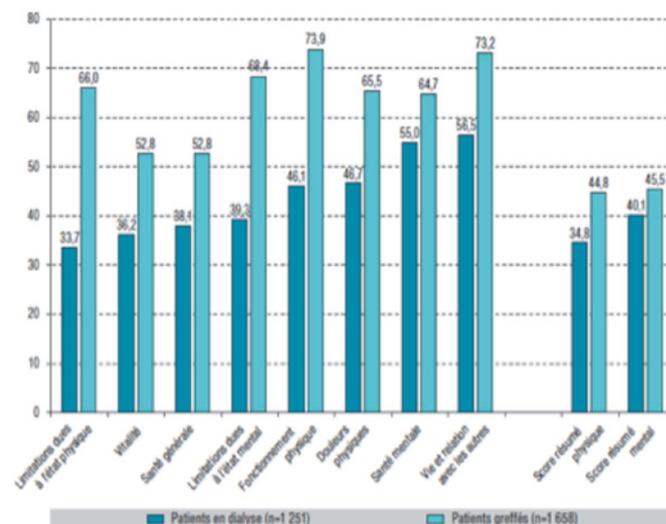
### La transplantation :

Le greffon n'est pas mis à la place du rein mais en bas du ventre. Le chirurgien au moment de la transplantation a donc 3 « tuyaux » à connecter: une artère qui va porter le sang du cœur jusqu'au greffon, une veine qui permet de ramener le sang du rein vers l'organisme et l'uretère qui permet finalement l'écoulement des urines.

### Devenir des patients transplantés :

Après la transplantation, qu'en est-il du devenir des patients transplantés ?

Les patients transplantés ont une meilleure qualité de vie que les patients dialysés. Une enquête de qualité de vie a été faite. Quand on est en bas, 0, c'est le mauvais score et en haut c'est le meilleur score. En bleu ce sont les patients transplantés et en bleu foncé les patients dialysés. On voit que la qualité de vie dans l'ensemble des aspects est meilleure en greffe qu'en dialyse.

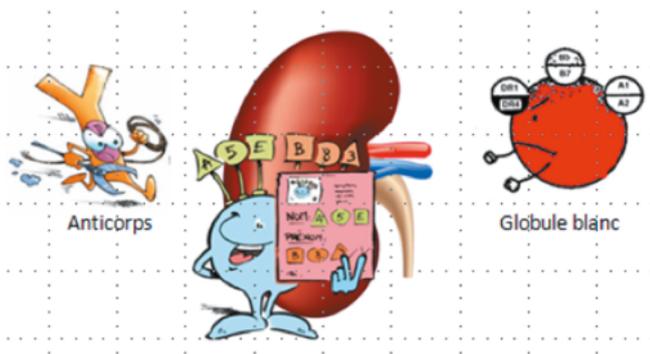


# RECHERCHE

Alors meilleure qualité de vie, c'est assez intuitif parce qu'on s'affranchit d'un certain nombre des contraintes de la dialyse. Il y a aussi une meilleure espérance de vie avec une mortalité qui est inférieure en transplantation par rapport à la dialyse et c'est vrai dans la plupart des cas. Il existe quelques cas particuliers bien évidemment qui devront être opérés avant.

Alors, meilleure qualité de vie, meilleure espérance de vie, c'est pour ça qu'on essaie de promouvoir la transplantation.

Cela dit, il y a un certain nombre de contraintes liées à la transplantation car on garde finalement la maladie de départ et les patients greffés ont besoin de médicaments antirejet quotidiens parce qu'on reçoit, avec le greffon, des cellules qui ne nous appartiennent pas et le rôle de l'organisme, à la fois des globules blancs et des anticorps, est de le rejeter.



Le risque de rejet est maximal la première année de transplantation. C'est pour ça que les traitements sont, à ce moment-là, plus importants mais ils seront poursuivis toute la durée du greffon. Le traitement antirejet va être primordial pendant toute la durée de vie du greffon.

Chose importante, le rejet ne signifie pas perte de l'organe. Il y a à peu près 10 à 15 % de rejet. Mais les rejets, notamment les rejets en tout début de transplantation peuvent tout à fait être traités et maintenir une fonction de l'organe. Retenez que le rejet n'est pas un échec de la greffe mais qu'un certain nombre de rejets peuvent tout à fait être traités et traités efficacement.

Donc les patients greffés ont besoin d'un suivi médical tout au long de la greffe. Le suivi est maximal la première année de greffe, avec chez l'adulte une consultation toutes les semaines les

3 premiers mois et en pédiatrie même de façon plus importante. Puis le suivi va être allégé petit à petit jusqu'à, en l'absence de problèmes particuliers, 2 ou 3 fois par an. Il va être important pour dépister le rejet en suivant la créatinine qui s'élève et aussi dépister les complications des traitements antirejet. Les traitements antirejet d'aujourd'hui sont très efficaces mais exposent à un certain nombre d'effets secondaires.

Les effets secondaires, c'est simple finalement : le système immunitaire nous aide à nous défendre contre ce qui n'est pas de nous, de tout ce qui est microbe mais aussi de tout ce qui est tumeur. Quand on prend un traitement antirejet on devient plus sujet à risque d'infection et plus à risque de tumeur. Il n'y a pas de raison de paniquer plus que ça.

Quand on est greffé, la fièvre n'est pas un élément à négliger : il faut consulter plus rapidement.

Le risque de tumeur, c'est un peu vrai pour chacun des cancers mais il y en a plus particulièrement avec les cancers de la peau, les tumeurs cutanées et ça nécessite une prévention, en particulier une prévention solaire et une surveillance dermatologique qui permet de traiter efficacement. Enfin l'arrêt du tabac va être quelque chose de très important pour la greffe à la fois pour le risque du greffon et la prévention de tumeur.

**Parlons de la grossesse.** Chez les adultes et chez les femmes jeunes adultes, la grossesse est un élément important pour la greffe. C'est un élément qui peut faire que les jeunes femmes ont besoin d'être greffées parce qu'en dialyse les grossesses peuvent être extrêmement compliquées, si ce n'est impossible.

Avec une greffe les grossesses sont possibles. La greffe restaure une grande partie de la fertilité qui est diminuée en cas de dialyse donc on prendra un certain nombre de précautions comme des précautions d'analyse du greffon. La grossesse est plus à risque de rejet.

En général on recommande d'attendre 2 ans après la greffe, pour s'affranchir du risque de rejet, cela dépend des équipes, c'est au moins 1 an, idéalement 2 ans. Il faut avoir à ce moment-là une fonction du greffon stable et ne pas avoir de rejet à ce moment-là. C'est très important.

Les grossesses sont tout à fait possibles mais il est conseillé d'anticiper les grossesses car les traitements antirejet utilisés actuellement notamment CELLCEP sont toxiques pour l'enfant à naître et c'est important de changer le traitement avant la conception. C'est quelque chose que l'on redit régulièrement aux femmes jeunes greffées. C'est une notion très importante qui nécessite un suivi néphrologique pour être sûr qu'il n'y a pas de rejet mais aussi un suivi obstétrical et à fortiori quand il s'agit de maladies rénales génétiques par un dépistage anténatal qui peut être proposé pour l'enfant à naître.

Alors, qu'en est-il de la survie des greffons ? Voici les données. On sait que la survie médiane d'un greffon est à peu près 14 ans, c'est-à-dire qu'à 14 ans la moitié des greffons ne sont plus fonctionnels et 50 % des greffons sont toujours fonctionnels. Ceci est très très disparate parce qu'il y a un petit pourcentage d'échec initial de greffe, à cause de complications chirurgicales qui font que le greffon ne va pas fonctionner.

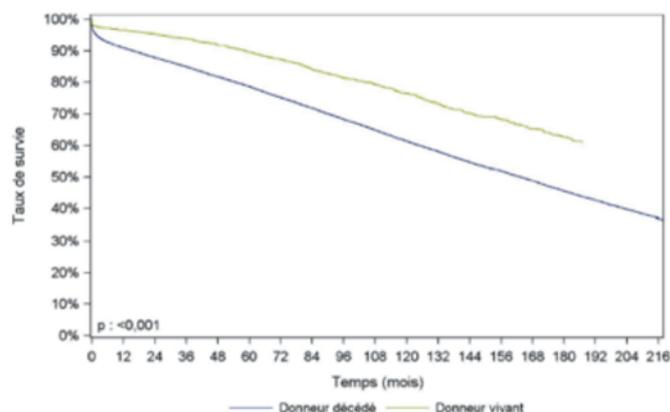
Il est rare, à peu près 1 % des rejets précoces. Toujours est-il qu'à 14 ans de la greffe, la moitié des greffons sont toujours fonctionnels. Sachez qu'il y a un patient à Lyon qui a son greffon depuis 50 ans, c'est la durée la plus longue connue. C'est un record effectivement mais de temps en temps il y a des survies qui peuvent être prolongées. Environ 14 ans, c'est une notion importante à retenir parce que quand on est greffé jeune adulte entre 25 ou 30 ans, l'espérance de vie de la personne va être plus importante que l'espérance de vie du greffon. Cela veut dire que ce sont des parcours de vie qu'il faut avoir en tête quand on greffe des gens jeunes avec des retours en dialyse et des greffes possibles.

On peut être greffé 2 fois, 3 fois dans sa vie voire plus et c'est aussi important de le savoir. Cela nécessite des réflexions par rapport à ce fait et notamment dans les équipes de pédiatrie.

Qu'en est-il de la survie des greffons ? Je vous ai dit 14 ans en médiane. La survie est meilleure quand on reçoit un rein d'un donneur vivant. Là on voit à chaque fois que la courbe baisse c'est un greffon perdu. En vert ce sont les donneurs vivants, en bleu les donneurs décédés.

Quand on reçoit un greffon d'un donneur vivant, la survie du greffon sera plus prolongée.

Figure R5. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (1993-2015)



### QUELQUES PARTICULARITÉS :

Il existe quelques maladies rénales génétiques très particulières que l'on redoute quand on est amené à transplanter des personnes. Le diagnostic n'est pas fait avant et sera fait après la greffe.

Ces maladies rénales génétiques peuvent être responsables du non fonctionnement d'emblée du greffon.

- le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique. C'est une maladie grave dont on peut avoir le diagnostic. Il existe maintenant des traitements spécifiques qui permettent d'avoir finalement une bonne fonction du greffon. Mais là encore il faut que le diagnostic soit fait et que le traitement spécifique soit mis en place.
- une autre maladie génétique rare qui s'appelle le déficit en APRT, responsable de lithiase et là c'est pareil. Quand on a le diagnostic, on a des traitements simples qui permettent de prévenir l'IRT.
- l'Hyperoxalurie primitive. C'est une maladie rare et compliquée et pour laquelle il faut réfléchir à la stratégie de greffe et probablement proposer une transplantation hépatique séquentielle ou en même temps. Nous pourrions en discuter après mais ce sont des maladies qui nécessitent des mesures particulières en transplantation.

**En conclusion**, la greffe, pour la plupart des patients en insuffisance rénale terminale, est le meilleur traitement mais il y a des cas particuliers à traiter au cas par cas.

# RECHERCHE

C'est le traitement qui assure, en général, une meilleure espérance de vie et une meilleure qualité de vie. La créatinine est un facteur important pour le suivi. Si la créatinine s'élève, cela peut être un signe de rejet donc c'est un élément, tout au long d'une maladie rénale, qui doit être suivi.

Les traitements antirejet sont indispensables sinon le greffon ne peut pas fonctionner. Ils peuvent avoir des effets secondaires qu'il est important de dépister. C'est pour cela que le suivi médical est primordial.

## • Question

Bonjour, j'aimerais savoir quand on a été greffé 1 ou 2 fois, si au bout d'un moment cela devient moins efficace et si cela est vraiment utile ?

## • Réponse

Oui la greffe devient plus difficile, notamment chaque fois qu'on rencontre un élément qui n'est pas à soi car on peut fabriquer des anticorps dirigés contre le système HLA. Le corps fabrique des anticorps pour essayer de se débarrasser d'éléments qu'il ne connaît pas.

Ce sont des anticorps anti HLA et on sait que plus on a d'anticorps anti HLA, plus la greffe peut être difficile. Néanmoins on sait greffer malgré la présence d'anticorps anti HLA. On a une survie de greffon qui est beaucoup moins bonne.

Oui la greffe, quand on est greffé une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> fois, devient plus difficile, avec une sélection de donneurs plus difficiles mais elle reste en théorie possible.

## • Question

Bonjour, vous avez dit pour les adultes qu'il y avait 95 % d'hémodialyse par rapport à la dialyse péritonéale avant greffe. Qu'est-ce qui fait quand on est dans ce cas-là, quand on a un enfant qui va passer par plusieurs étapes greffe-dialyse, dialyse-greffe ? Est-ce qu'il y a un moment où on sera obligé de choisir l'un ou l'autre ? Est-ce que ça sera moins efficace dans le temps ?

## • Réponse

Je réponds juste pour la partie pédiatrique. Je pense que le choix entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse va dépendre de plusieurs éléments : le premier est l'âge de l'enfant. Chez un tout petit, l'hémodialyse pose un problème d'accès

vasculaires qui ne sont pas toujours évidents et donc la dialyse péritonéale est tout à fait intéressante surtout si c'est un enfant qui est anurique -qui fait peu pipi par rapport à une alimentation essentiellement liquidienne- donc c'est vrai que la dialyse péritonéale a beaucoup d'intérêt. Elle présente une certaine lourdeur, bien évidemment, pour la famille, et c'est ce qu'il faut prendre en considération. Tout le monde n'a peut-être pas la possibilité d'assumer une dialyse péritonéale à domicile, c'est loin d'être simple. Donc le choix est fonction de l'âge et fonction également du lieu de vie. Si on habite à 150 km d'un centre d'hémodialyse pédiatrique, c'est très très lourd pour l'enfant surtout si il est dialysé 4 voire 5 fois par semaine, alors ça devient presque impossible.

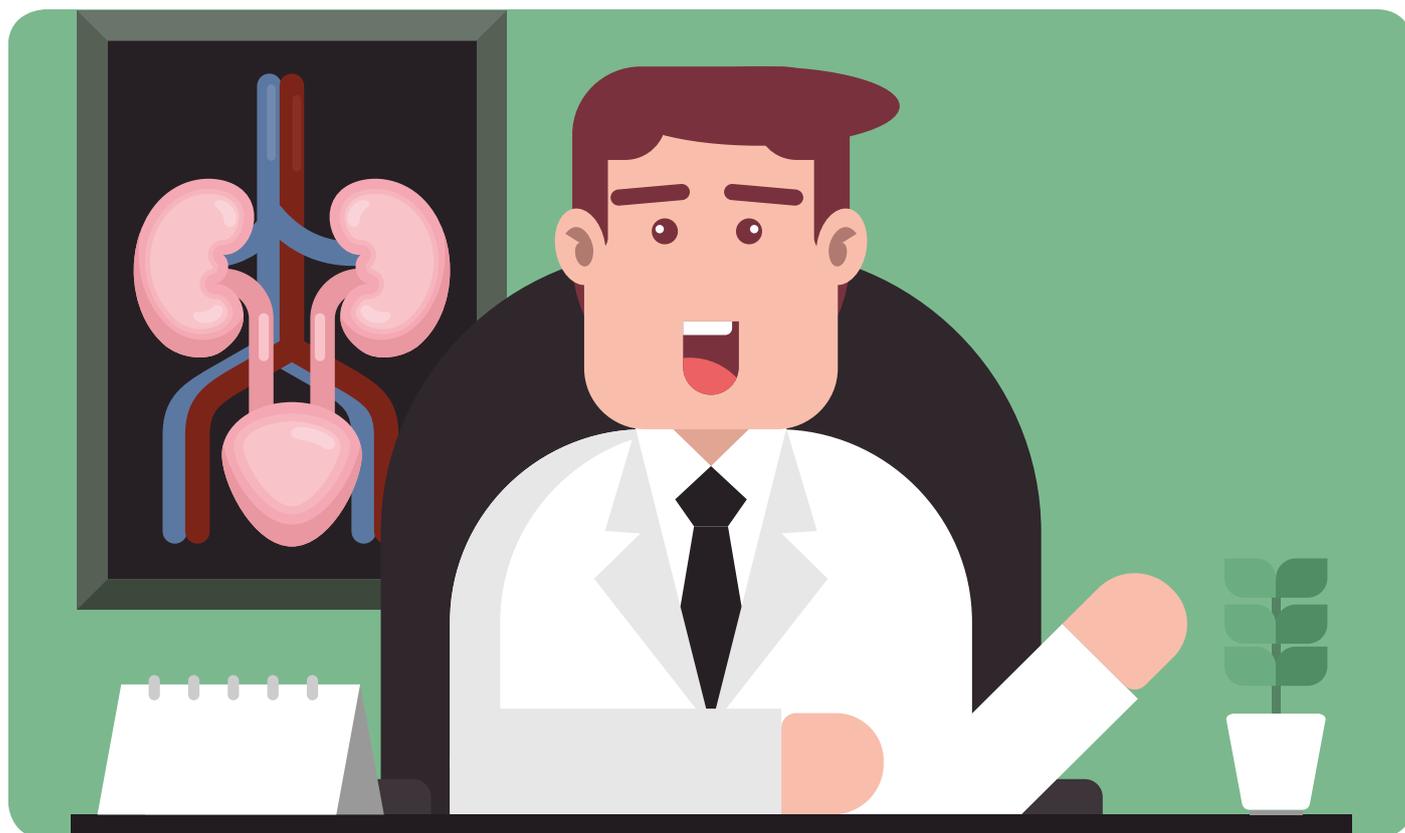
Donc la stratégie sera fonction de ces paramètres. Je pense qu'elle est vraiment au cas par cas en pédiatrie, en sachant aussi que par rapport à d'autres pays, il y a en France un réseau de dialyses pédiatriques plutôt élevé si l'on compare par exemple à nos collègues anglais qui ont une concentration beaucoup plus importante de centres de dialyse. Mais là aussi c'est la problématique de la distance qui s'impose et qui va largement emmener vers la dialyse péritonéale. Voilà pour la partie pédiatrique.

## • Un auditeur

Oui surtout pour répondre à la question de la dame et pour rassurer un peu tout le monde en attente d'une transplantation et surtout après plusieurs transplantations et plusieurs échecs. Personnellement j'ai eu 4 transplantations parce que j'ai des antécédents de tension, et la dernière transplantation a eu lieu le 11 avril 2013 à Necker et s'est parfaitement bien passée. J'ai 67 de créatinine. Cela veut dire que c'est vraiment au cas par cas, qu'il ne faut pas généraliser et cela peut se passer très bien même la 3<sup>ème</sup> voire la 4<sup>ème</sup> fois.

## • Une question pour Denis Morin

Elle porte sur le choix du donneur à l'intérieur d'une famille au bénéfice d'un enfant. Des parents savent que leur enfant va bientôt avoir besoin d'un rein. Ils se présentent tous les 2 comme donneurs et puis il y a le grand frère qui insiste aussi. Il a 20 ans et dit « mais moi j'ai appris que je pouvais



être identique et être encore un meilleur donneur » et il y a en plus un coup de fil de la grand-mère qui dit « vous n’y pensez pas, c’est moi qui ai envie de donner un rein ». Comment est-ce que tu mènes la discussion au sein d’une famille comme celle-là. Je suis certain que tu as rencontré ça aussi.

#### • Réponse

C’est vrai on essaye de développer la carte de donneurs vivants. Très sincèrement cette situation est un peu exceptionnelle mais cela peut se poser hélas. Je pense qu’il faut avoir un bilan, j’allais dire psychologique, de la famille qui est absolument essentiel. En effet, derrière cette multitude de dons qui est absolument très généreuse et formidable, il y a peut-être quelque chose à regarder de plus près, au-delà du dossier médical, de la problématique du groupage HLA et du groupage sanguin.

Il y en a forcément un sur deux qui est compatible avec l’enfant. Il y a cet aspect-là mais de façon primordiale il faut regarder l’aspect psychologique. Bien connaître les familles, je crois que c’est là l’essentiel parce que les problèmes sont nombreux. Je n’ai pas la réponse complète à la question qui est compliquée mais l’important est dans la connaissance de la famille, dans l’organisation familiale.

#### • Témoignage

Je suis arrivée en France en 2002 avec ma fille âgée de 3 mois : je suis arrivée dans l’unité néphrologique de l’hôpital Grange Blanche (Ancien nom de l’hôpital Edouard Herriot à Lyon) dans l’unité du Pr Pierre COCHAT. Ma fille a eu une oxalose, elle a été dialysée tous les jours, 3 heures par jour. A l’âge de 2 ans, en 2004, elle a été greffée du foie et du rein en même temps. Depuis, elle vit très bien. Maintenant on est à 13 ans, bientôt 14 ans après la greffe. Elle est lycéenne, elle a de très bons résultats à l’école, elle a eu les félicitations, elle a eu mention très bien au brevet, elle fait de la danse contemporaine au conservatoire de Lyon, 4 heures par semaine, elle fait aussi de la natation une fois par semaine, elle participe également aux jeux nationaux et internationaux de transplantés-dialysés. Aujourd’hui je voudrais remercier tout le corps médical qui a pu maintenir ma fille en vie.

Jamais on ne dit suffisamment merci. Aujourd’hui je profite de cette ambiance pour dire merci au Pr COCHAT pour son professionnalisme et son côté humain qui nous a aidé à faire ce parcours. Merci...

Merci pour ce témoignage émouvant. ■



Pr Yannick LE MEUR

## → ACTUALITÉS de la PKRAD

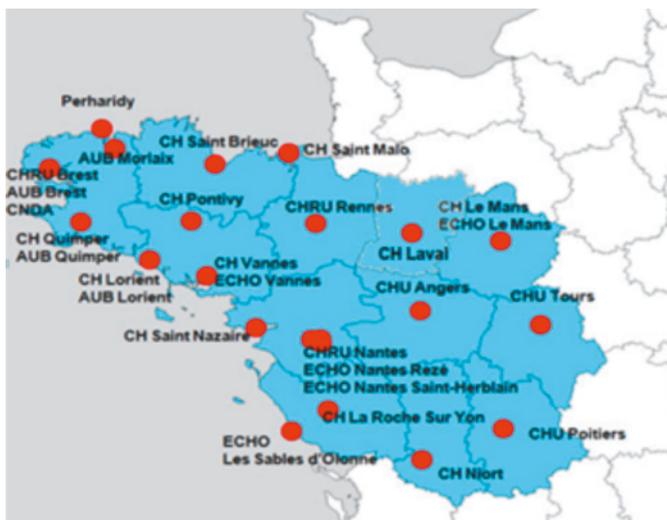
Pr Yannick LE MEUR - HÔPITAL DE LA CAVALE BLANCHE - BREST

**Je suis heureux d'être ici à Lyon. Je viens de l'autre bout de la France où il y a des petits nuages actuellement, alors qu'il fait très beau ici.**

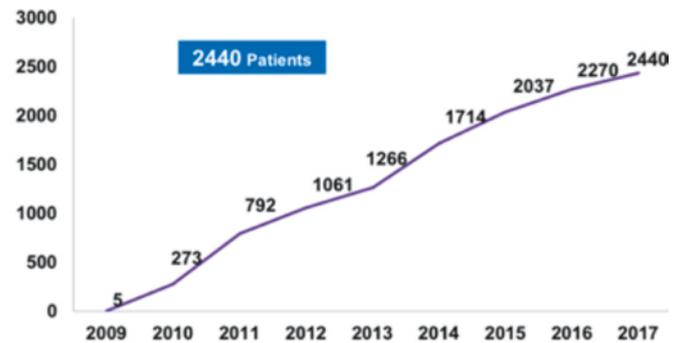
Je vais vous parler des actualités de la polykystose rénale autosomique dominante. Je vais faire un survol car il y a un atelier cet après-midi, donc il faut qu'il y ait des choses à discuter.

Je vais essayer de mettre en place un certain nombre de choses qui me semblent importantes de façon générale et puis on pourra entrer dans les détails cet après-midi.

J'ai choisi de commencer par parler d'épidémiologie et de clinique pour dresser un état des lieux de la présentation clinique de cette maladie et de son épidémiologie. Tout va être basé sur un groupe cohorte qui s'appelle GENKYST, qui regroupe tous les patients polykystiques des centres de l'ouest de



la France, vous voyez que Brest est tout au bout, et on a petit à petit envahi l'ouest progressivement, on est arrivé à Poitiers, et on a pas été arrêté à Poitiers, et donc on sollicite tous les centres pour inclure tous leurs patients polykystiques dans l'accord GENKYST. Bon an, mal an on a commencé en 2010, même si ça a été créé en 2009, on a maintenant 2500 patients qui ont une polykystose, qui font partie de notre cohorte des patients qu'on analyse sur le plan clinique et

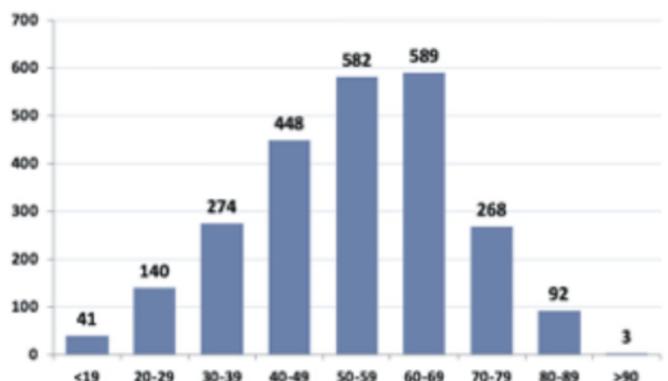


génétique, ce qui fait aujourd'hui une grande cohorte mondiale de polykystiques qui peut nous aider à comprendre mieux comment cette maladie évolue et comment elle se présente.

Alors je vais vous détailler la cohorte, car je pense que ça peut être intéressant pour vous d'avoir des éléments avant d'en discuter cet après-midi.

On a à peu près autant d'hommes que de femmes, et si on regarde un peu sur une toute petite population où la on est pratiquement sûr qu'il n'y a pas un seul polykystique dans la nature qui n'ai pas été inclus, c'est-à-dire le département du Finistère, où on est à 385 par million d'habitants.

En fait c'est toujours intéressant car si on calcule cela ne fait même pas un patient pour 2000, et vous savez que c'est la définition de la maladie rare.





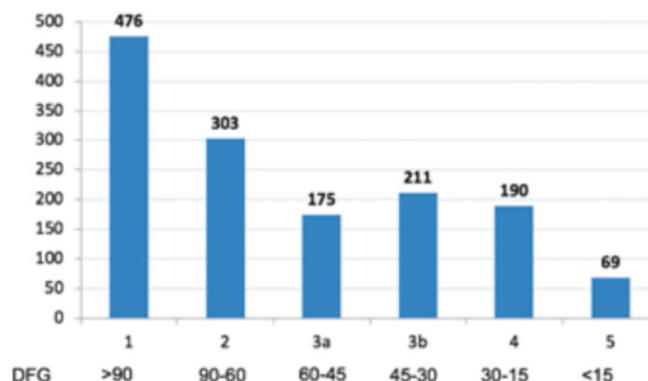
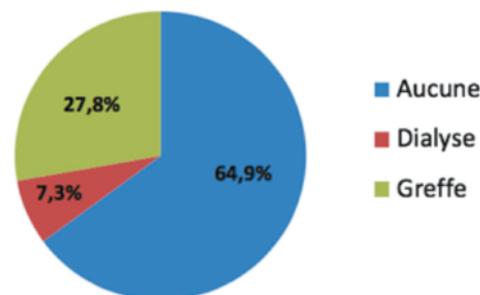
Donc très probablement on n'est pas encore exhaustif, mais il y a des chiffres de prévalence dans la littérature que tout le monde reproduit de façon systématique dans chaque introduction de papier sur la polykystose qui ne sont pas basés vraiment sur des chiffres réels. Et peut être va-t-on arriver à avoir des chiffres réels de la prévalence de cette maladie d'ici quelques mois. Le point important est que dans les patients qui sont inclus dans notre cohorte à un âge donné au moment où ils se présentent, où ils acceptent d'entrer dans la cohorte, vous voyez que l'âge d'inclusion dans la cohorte est de 54 ans. On a très peu d'enfant bien sûr en maladie pédiatrique puisque globalement ce sont des gens aux alentours de la cinquantaine.

Ce qui est plus intéressant est de regarder l'âge moyen du diagnostic de cette maladie, et parce que ça évolue au cours du temps, on va d'ailleurs en parler tout à l'heure.

Aujourd'hui dans la polykystose on a des traitements que l'on n'avait pas il y a quelques années. On sait que les modes d'interventions précoces donnent des résultats sur l'évolution de la maladie, donc il y a une nécessité de diagnostiquer les patients tôt. On ne peut plus aujourd'hui dire à un polykystique « bon voilà il s'agit d'attendre que vous soyez en insuffisance rénale terminale pour que vous alliez voir un néphrologue », ça n'a pas de sens. Vous voyez qu'on a un âge moyen de 37 ans, et si on compare à pas mal de cohorte à travers le monde, c'est jeune.

Ça veut dire que dès lors que l'on s'intéresse à une population, qu'on discute dans les familles, des membres supplémentaires viennent se faire recenser, et du coup vous baissez l'âge du diagnostic, et à mon sens c'est quelque chose de positif.

Dans la photographie de notre population vous voyez que pour près de 65%, aucune méthode de suppléance, ne sont ni la dialyse, ni la greffe. 27 % sont en greffe, 7,3 % en dialyse, c'est un vrai reflet de la population.



On ne prend pas que les malades au stade terminal, tous les patients dès qu'ils ont un diagnostic, dès qu'on a découvert quelques kystes, rentrent dans notre cohorte, et vous voyez ici, si on exclue ceux qui sont en dialyse et ceux qui sont transplantés comment ils sont représentés en fonction de l'évolution de leur maladie rénale.

C'est peut-être une terminologie à laquelle vous n'êtes pas très habituée, on parle de stade 1 de la maladie rénale chronique quand on a encore un rein qui fonctionne encore bien.

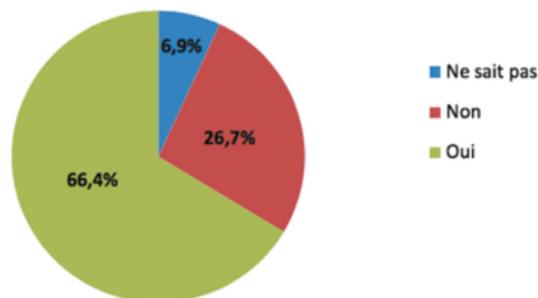
C'est la plus grosse barre 476 malades, puis ensuite stade 2, 3, A et B, 4 et stade 5 suivant les fonctions rénales qui diminuent, et vous voyez qu'on a une très forte représentation des stades précoces de la maladie, et ça c'est très important, car si on veut comprendre comment évolue cette maladie il faut avoir dans sa cohorte des gens jeunes qui débute la maladie et les suivre et voir comment ils évoluent. Le mode de découverte aussi est important à considérer car il a beaucoup évolué du fait de l'intérêt qu'on porte à cette maladie aujourd'hui.

# RECHERCHE

Il y a encore quelques années le principal mode de découverte de la maladie était une échographie. Le patient avait mal au ventre, on faisait une échographie, fortuitement on découvrait une polykystose.

Aujourd'hui plus d'un tiers des patients diagnostiqués viennent spontanément chez nous pour une enquête familiale, ils savent qu'il y a la polykystose dans la famille, ils veulent savoir si ils sont atteints ou pas. Donc là aussi la prise en charge de cette maladie a modifié le mode de découverte. Ensuite vous avez toujours la découverte fortuite, l'hypertension artérielle qui n'est pas rare comme mode de découverte, 10% des patients sont découverts parce que le médecin traitant met en évidence une hypertension qui va conduire à un bilan et derrière on va découvrir les kystes.

Donc voilà, je vous fais grâce des autres signes qui sont importants. 7% des patients découvrent leur polykystose à cause de phénomènes douloureux.



Les kystes hépatiques dans notre population c'est simplement une photographie, donc vous voyez que 66 % ont en même temps des kystes rénaux et des kystes hépatiques. Ce sont des données assez connues, donc à prendre en compte en fonction de l'évolution de la maladie. On sait que les kystes hépatiques sont d'autant plus présents que la maladie est là depuis longtemps.

Les douleurs, on vient d'avoir un exposé sur la douleur, les douleurs c'est quelque chose d'important dans la polykystose, souvent négligées par les médecins. Il faut vraiment interroger les patients « Est-ce que vous avez mal ? Quels types de douleurs ?... », pour pouvoir avoir des renseignements précis, et la prise en charge de la douleur est un élément majeur dans la polykystose, et vous voyez que plus d'un tiers des patients signalent au moment simplement où ils rentrent dans la cohorte, des douleurs.

Je vous rappelle qu'il y a une grosse proportion de patients qui pourtant sont au stade précoce de la

maladie, qui ont un certain nombre de complications, comme les infections des kystes, que vous connaissez pour ceux qui ont la polykystose et qui ont pu expérimenter ces complications qui peuvent de temps en temps être très aiguës.

Donc on voit qu'ici sur cette photographie 17 % des patients avaient présenté des infections de kystes, des hémorragies de kystes aussi, souvent responsables de douleurs très violentes aiguës et d'hospitalisations, 21 % des patients dans notre cohorte avaient présenté des hémorragies intra kystiques.

Les calculs, les lithiases avec les calculs, les coliques néphrétiques sont souvent aussi négligés, mal pris en charge pour la polykystose. Vous voyez que ça représente 1 patient sur 5 qui a eu des épisodes lithiasiques. Alors la particularité de notre cohorte est de s'intéresser à la génétique, c'est-à-dire la totalité des 2500 patients qui ont été génotypés, pour aller rechercher la mutation en cause, le gène en cause, et le type de mutation en cause.

Vous voyez que la grosse partie bleue ici, la plus grosse partie des patients ont ce qu'on appelle une mutation du gène PKD1 et une mutation sévère, ce qu'on appelle une mutation tronquante, ce qui veut dire que l'anomalie génétique est responsable d'une diminution quasi complète de l'expression de la protéine la polycystine1 qui dépend du gène PKD1, est la forme la plus sévère de la maladie.

Vous avez plus de la moitié des patients qui ont une forme sévère. Ensuite vous avez à côté les 552 patients qui ont encore une maladie qui est dirigée sur le gène PKD1, mais cette fois-ci, la mutation de type non tronquante, une maladie un peu moins sévère, on en reparlera tout à l'heure. Et puis vous avez les 410 patients en vert, qui ont une mutation du gène PKD2, le 2<sup>ème</sup> gène de la maladie, en général sont beaucoup plus modérés.

On pourra discuter de cette présentation clinique de patients PKD2, parce que la majorité de ces patients n'iront pas en dialyse et jusqu'à un âge tardif.

Et puis vous voyez qu'il y a des tas de petits gènes en dessous. C'est la nouveauté de cette maladie. On s'est aperçu qu'il y avait des patients qui avaient des maladies kystiques qui ressemblaient à la polykystose et quand on cherche une mutation sur les gènes PKD1 PKD2 on n'en trouve pas.

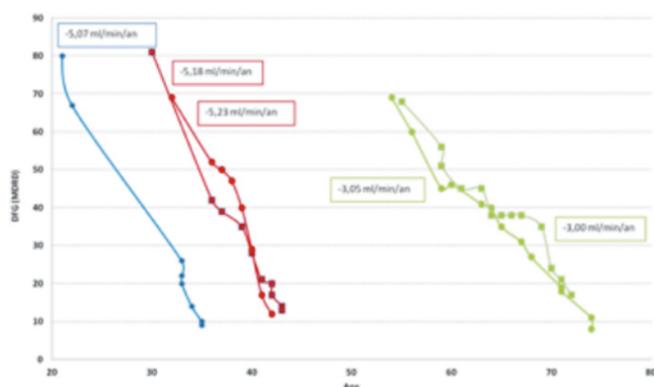


Il y a d'autres gènes qui peuvent être en cause, certains viennent d'être découverts, c'est une toute petite proportion, mais c'est intéressant parce que ces malades là n'ont pas du tout le même profil évolutif, en particulier probablement ne doivent pas être traités comme les autres, en particulier avec les nouveaux traitements.

Alors c'était le premier point, un petit peu d'analyse épidémiologique et clinique pour mettre les choses en place, peut être pour la discussion de tout à l'heure.

Je crois que le grand enjeu dans cette maladie, sur ces derniers mois c'est les facteurs de progression la question est la suivante : vous avez des patients qui comme je vous l'ai dit tout à l'heure par exemple quand ils ont une maladie modérée vont se présenter avec une maladie polykystique et à 70-75 ans vont être à peu près en bonne forme, certes ils auront une petite altération de la fonction rénale et quelques kystes mais tout va bien, mais de l'autre côté du spectre vous avez des gens qui ont 35 ans et qui sont déjà au bord de la dialyse, c'est la même maladie, la polykystose, et pourtant ces patients ont des pronostics complètement différents. Vous comprendrez bien de façon intuitive qu'ils vont avoir des prises en charge différentes, et tout l'enjeu est de connaître comment progresse la maladie et de pouvoir catégoriser les patients pour laisser tranquille ceux qui vont aller bien, et se focaliser et traiter de façon énergique les patients qui ont un risque d'évoluer rapidement. Cette progression peut se voir sur la dégradation des fonctions rénales.

Vous avez ici quelques exemples de patients avec leur fonction rénale, en sachant que le débit de filtration glomérulaire, la normale est au dessus de 90. Donc vous le voyez à peu près au début de leur vie, vous voyez l'échelle de l'âge et vous voyez comment les courbes bleues, rouges, et vertes évoluent au fil du temps.



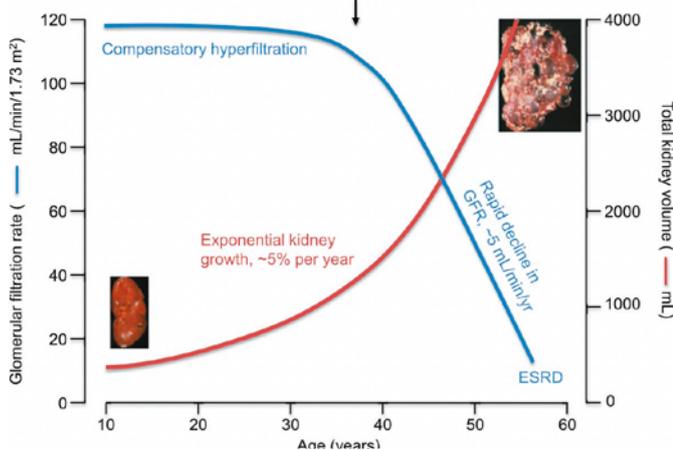
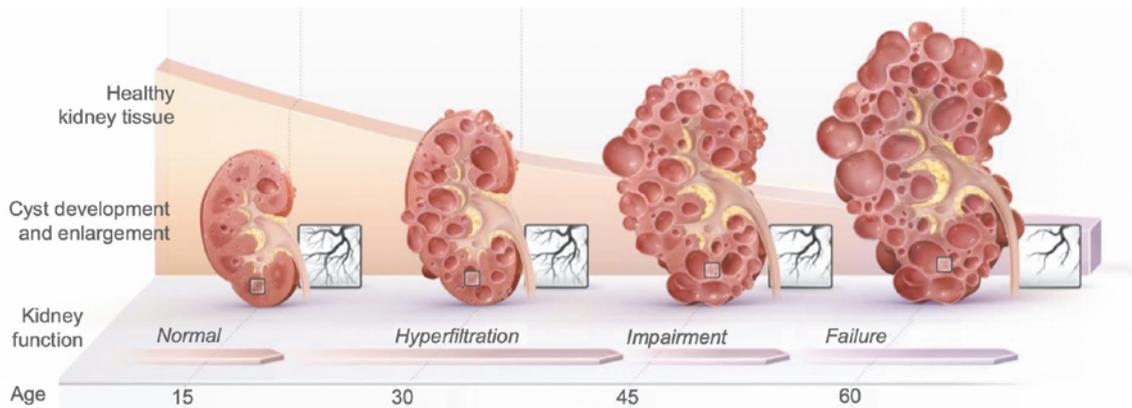
Vous avez des patients qui évoluent très vite, et vous voyez que leur fonction rénale commence à se dégrader tôt, et puis ils vont être en dialyse comme je vous l'avais dit tout à l'heure vers 35 ans, puisque vous êtes en dessous de 10 à peu près, vous êtes en dialyse. Il y a des gens qui évoluent de façon un peu décalée dans le temps, mais qui vont être en dialyse vers 45 ans, puis vous avez les autres proportions de patients qui conservent une fonction rénale longtemps correcte, en vert, quand ils vont commencer à se dégrader vont se dégrader lentement. Ce sont des profils de patients qu'il faut essayer de caractériser à l'avance car vous comprenez bien que ces patients là ne doivent pas être pris en charge de la même façon.

Alors l'histoire de cette maladie en deux petits mots, pour aller vite ; vous savez qu'au début les kystes sont là dès la naissance, puis progressivement au cours du temps, vous voyez sur le schéma, les kystes vont augmenter de volume pour arriver à la forme terminale. Un gros rein polykystique est un rein qui le plus souvent ne fonctionne pas et nécessite une dialyse.

Il faut garder un petit peu en tête pour comprendre comment la recherche a évolué ces derniers temps. Regardez le schéma ci-après avec les courbes en bleu et en rouge.

La courbe rouge qui monte est la croissance de la taille des reins, ça rend compte de la croissance des reins et cette croissance des kystes au cours de la vie est exponentielle, elle va de plus en plus vite. La deuxième courbe que vous voyez en bleu, est la courbe de la fonction du rein, comment marche le rein, et vous voyez que pendant très longtemps elle reste normale, et puis à un moment donné il y a une cassure et on va perdre des fonctions rénales, et ensuite on va évoluer, en général assez vite, jusqu'à l'insuffisance rénale terminale. Là c'est vraiment les concepts de base qui permettent de comprendre les modèles de prédiction qui ont été mis en place. Alors qu'est ce qui va en fait influencer et influencer la maladie dans son évaluation ?

Au départ, tout à gauche, vous avez l'anomalie génétique, elle est fondamentale, c'est elle qui va créer la maladie, d'ailleurs la problématique génétique est beaucoup plus complexe que ça, parce qu'il n'y a pas simplement un gène qui est malade, il peut y avoir de temps en temps d'autres gènes qui viennent aussi altérer l'évolution de la maladie, et puis après, au cours de l'évolution de la maladie les patients vont présenter un certain nombre d'événements cliniques.



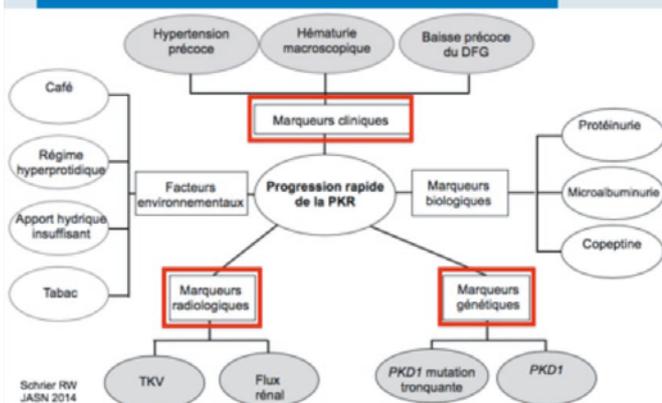
Il y a trois grands facteurs, c'est ceux qui sont en rouge qui nous permettent de prédire la maladie. Il y a ce qui s'est passé en clinique, on va y revenir, et je vous en ai parlé tout à l'heure, il y a la génétique : c'est probablement le plus important et le plus fort, c'est-à-dire quelle est la mutation initiale, quelle est l'anomalie génétique initiale de base.

À côté il y a des marqueurs radiologiques, c'est essentiellement ce que l'on appelle le volume rénal, et certains d'entre vous ont peut-être déjà eu des mesures de leur volume de rein par imagerie IRM, ce qui permet aujourd'hui de prédire aussi l'évolution de la maladie.

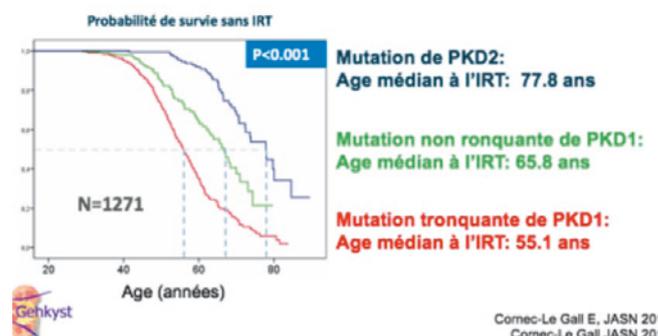
On en a parlé tout à l'heure, des douleurs, de l'hypertension, des hémorragies intra kystiques et ces facteurs cliniques en eux-même sont des facteurs aggravants de la maladie. Il y a très probablement, des facteurs environnementaux qui peuvent modifier le cours de la maladie, et tous ces facteurs les uns après les autres vont faire en sorte que certains malades vont aller plus rapidement vers la dialyse que d'autres, et donc on a ces dernières années énormément travaillé sur quels sont les facteurs de progression de cette maladie, et comment peut-on mieux les connaître pour dire à un patient, ou essayer au moins de lui dire « votre maladie risque d'être rapidement évolutive » ou au contraire le rassurer.

Le point important est que le gène, comme je vous l'ai dit, est l'élément majeur, et finalement pour revenir à ce que je vous ai expliqué tout à l'heure, on peut catégoriser les patients en 3 groupes dès l'analyse génétique vous pouvez les mettre dans 3 paquets. Vous avez les patients qui sont en bleu avec la courbe de survie rénale à gauche, la plupart d'entre eux n'iront pas en dialyse, et quand ils seront en dialyse, ils auront un âge moyen de 77 ans et ceux là ont une mutation du gène PKD2, et encore une fois PKD2 est une maladie beaucoup plus légère, avec une

## Facteurs de progression dans la polykystose



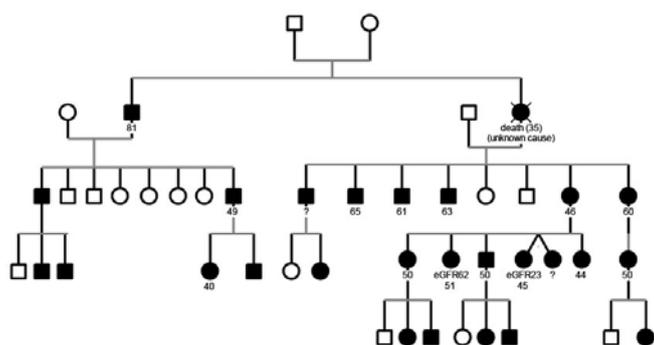
## • Effet génique et allélique majeur



évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse qui n'est absolument pas systématique.

A l'autre bout vous avez les patients en rouge, ce sont ceux qui vont le plus mal, ce sont ceux, qui ont une mutation tronquante de PKD1, donc une anomalie génétique très particulière, en moyenne ils seront en dialyse à l'âge de 55 ans.

Vous avez enfin un groupe intermédiaire qui va être en dialyse à peu près vers 65 ans, ce sont des travaux que l'on fait au sein de la cohorte GENKYST, une simple analyse génétique permet déjà de donner des outils pronostiques.



Quand vous regardez les arbres généalogiques, que les médecins prennent l'habitude de regarder, vous voyez comment évolue la maladie dans la famille. On dit toujours qu'il y a une hétérogénéité intrafamiliale, c'est-à-dire que dans une même famille il y a des patients qui peuvent évoluer de façon très différente.

Vous voyez cette famille typiquement bretonne avec plein d'enfants partout, les chiffres qui sont marqués sous les ronds noirs ou carrés noirs, ce sont les gens qui sont atteints par la maladie. En gros, vous avez des chiffres de 50, 51, 56, 44, 45, arrivés en dialyse sont arrivés à cet âge là. Il y en a un qui est original, voilà celui là tout la haut, 81 ans, et je ne peux pas vous l'expliquer. Globalement, l'histoire familiale est importante à considérer, et les médecins le savent bien, c'est une alternative à l'analyse génétique, une famille ou les membres qui arrivent en dialyse avant 50 ans ont probablement une forme sévère.

Les critères cliniques sont aussi très importants, comme cela a été mis en évidence dans la cohorte GENKYST.

En gros si un polykystique a besoin d'être traité pour son hypertension artérielle avant 35 ans, c'est un des facteurs de sévérité. De la même façon si avant 35 ans il a déjà des douleurs importantes, il a déjà fait des infections de kystes, il a déjà fait des saignements, des hématuries macroscopiques comme on les appelle, qui correspondent le plus souvent à des saignements des kystes, on peut prédire que la maladie va évoluer plus vite.

À partir de la meilleure connaissance de ces facteurs de progression, on a mis en place ce qu'on appelle des outils de prédiction dans la maladie rénale chronique, et le premier est le volume rénal, encore une fois certains d'entre vous ont déjà eu ces mesures là.

Qu'est ce que ça veut dire, on va mesurer les volumes des deux reins, ça comprend aussi bien le parenchyme, le tissu rénal qui est sain, mais ça comprend aussi le volume des kystes, et en moyenne pour quelqu'un qui a des reins de volume normal, ce volume rénal total fait à peu près 200 ml. Quand vous avez une polykystose évidemment les reins sont beaucoup plus gros, au départ de 400 ml, puis 1 litre donc 1000 ml et peut aller parfois jusqu'à 2,3,4 litres tellement les reins sont devenus volumineux.

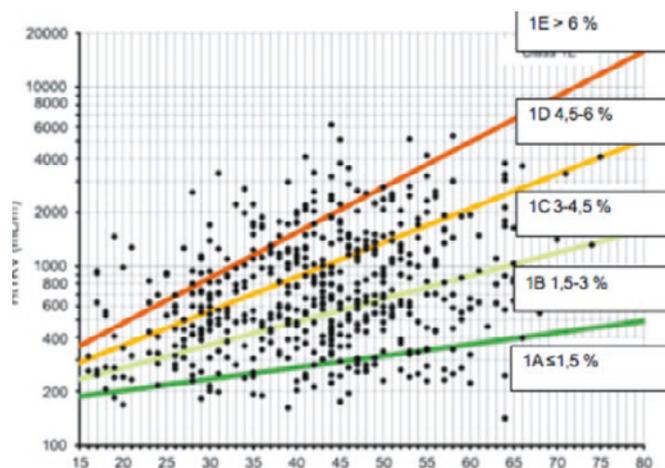
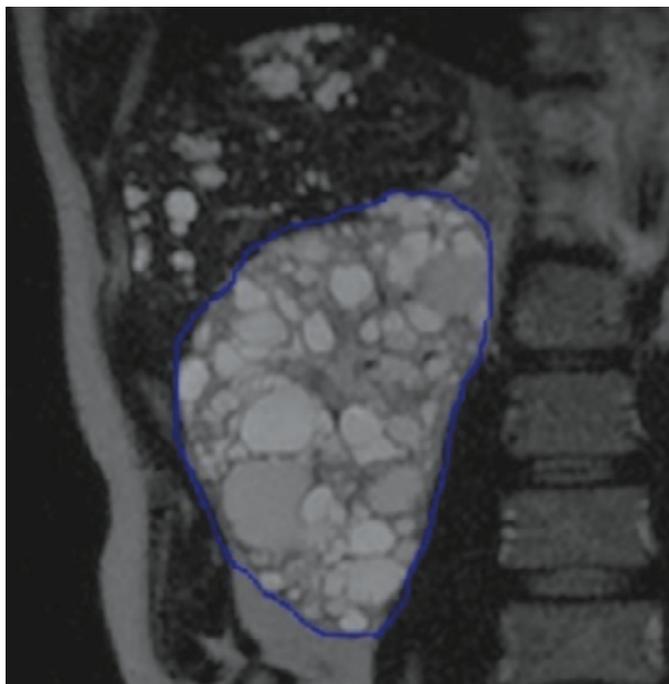
C'est très important, vous avez ici une image en IRM avec les kystes qui apparaissent renforcés de façon blanche, et qui sont représentés sur l'intégralité des deux reins et vous en voyez aussi dans le fond.

Comment fait-on pour faire ça ? On a des méthodes de quantifications de contourage, et des méthodes semi automatiques ou manuelles. On va contourner le rein, en faisant un trait autour à la main, et le logiciel va calculer la surface. Ensuite on va multiplier ces coupes de surface par le nombre de coupes et on va obtenir un volume.

C'est une technique que l'on a mis en place. Nous à Brest, nous avons d'autres méthodes : on peut considérer le rein comme un ballon de rugby et mesurer de façon x0ïde par un calcul qui est tout simple, dont vous avez ici la formule, mesurer les grands diamètres, c'est plus facile au niveau de l'IRM et même de l'échographie. Et ainsi pouvoir mesurer le volume des reins.

# RECHERCHE

Pourquoi faire tout ça, vous vous souvenez la courbe rouge dont je vous ai parlé tout à l'heure, versus de la courbe bleue, on sait qu'aujourd'hui le volume du rein est un marqueur de l'évolution de la maladie et permet de prédire son évolution. On a trois outils de prédiction aujourd'hui.



peut calculer sa croissance en pourcentage par an. Grâce à ça on classe les patients, et vous voyez ici les 5 catégories qui correspondent aux courbes. Les patients du stade 1, tout en haut avec la courbe orange ont des reins grossissent de 6 %, à l'inverse tout en bas le stade 1A, les reins grossissent de 1,5 % par an. On sait qu'en fonction de l'appartenance à ces catégories de 1E au 1A on peut prédire l'évolution de la fonction rénale et en gros les classes C D E sont les classes à plus fort risque de progression. D'ailleurs dans les recommandations internationales ce sont celles qui donnent lieu à des possibilités d'intervenir avec les nouveaux traitements de la polykystose, alors que les stades 1B et 1A, la maladie étant peu évolutive, et il n'y a pas d'indication de traitement.

Voilà, il y a un troisième outil de pronostic, c'est un score qui a été mis en place grâce à la cohorte GENKYST encore une fois, qui en fait, est un score tout simple, avec des points en fonction de critères cliniques et génétiques, vous allez reconnaître ce que je vous ai expliqué tout à l'heure.

Tout en haut, selon que vous soyez un homme ou une femme, vous avez 0 ou 1 point parce qu'on sait que les hommes évoluent de façon plus péjorative dans cette maladie.

Si vous avez déjà eu une hypertension avant 35 ans comme je vous l'ai déjà expliqué tout à l'heure, vous avez 2 points. Si vous ne l'avez pas eu, vous avez 0 point. Si vous avez eu des complications urologiques avant 35 ans vous avez 2 points, si non vous avez 0 point. Voyons les mutations : si vous avez une mutation PKD2 0 point, PKD1 non tronquante 2 points, PKD1 tronquante 4 points, et ça vous fait un score de 0 à 9.

Il y a celui qui a été mis en place par les américains ; si votre volume rénal est supérieur à 600 ml, on rapporte ça à la taille du patient : donc 600 ml par mètre, on peut prédire que ce patient risque d'évoluer avec un très fort risque vers l'insuffisance rénale de stade 3, dans les 8 années qui viennent.

C'est un outil qu'on peut utiliser pour la taille des reins mesurée par échographie. Et tous les reins supérieurs à 17 ont le même risque d'évoluer dans les 8 ans vers l'insuffisance rénale stade 3.

Il y a un autre outil de prédiction très à la mode, développé par nos collègues de la Mayo Clinic aux États-Unis qui a à peu près le même type d'idée. C'est-à-dire, vous prenez à un âge donné le volume rénal du patient, et on peut prendre n'importe quel point ici au milieu du graphique, par exemple, ce patient là a 40 et quelques années, et a un volume rénal d'à peu près 650 ml. Grâce à cette taille de volume de rein à un âge donné, on peut prédire la croissance de son rein en considérant qu'il est parti de 200 ml à 15 ans, et s'il est arrivé à 40 ans à 700 ml on

### Les outils pronostics: score PROPKD (3)

Variable	Catégorie	Points
Sexe	Femme	0
	Homme	1
Hypertension < 35 ans	Non	0
	Oui	2
Complications urologiques < 35 ans	Non	0
	Oui	2
Mutations	PKD2	0
	PKD1 non tronçante	2
	PKD1 tronçante	4
TOTAL		0 à 9 points

#### Modèle de prédiction 3 (PROPKD score)

**Faible risque: 0-3 points: âge médian IRT 70 ans**

**Risque intermédiaire: 3-6 points âge médian IRT 57 ans**

**Fort risque: >6 points : âge médian IRT 49 ans**

On peut catégoriser les patients en 3 catégories, ceux qui ont un faible risque d'évolution de 0 à 3 points, très probablement ces gens là ont un risque d'évoluer vers l'insuffisance terminale très faible on peut les laisser tranquille, pas d'intérêt à mettre en place des traitements spécifiques de la polykystose.

A l'inverse (plus de 16 points) on sait que ces patients vont évoluer sûrement vers l'insuffisance terminale, et à coup sûr jeunes, il faut probablement les prendre en charge de façon différente. C'est vraiment un enjeu majeur dans la polykystose, fixer le diagnostic grâce à des outils pronostics.

Pour terminer, quelques notions de traitement dont on reparlera sans doute cet après midi. Un seul traitement d'ailleurs qui ait fait preuve de son efficacité. On va en reparler. Un petit aparté pour vous parler du contrôle de l'hypertension artérielle.

Il y a eu de grands essais rapportés relativement récemment, cette grande étude qui s'appelle « halte » a inclus près de 560 patients, et l'idée était de démontrer comment il faut contrôler la tension artérielle chez les patients polykystiques. Vaut-il mieux cibler grâce aux traitements d'une baisse drastique à moins de 110,75 ou accepter une cible standard conventionnelle entre 130 et 180.

On remarque que la courbe de gauche en bleu, qui monte au cours du temps est l'augmentation du volume du rein chez les patients qui ont eu un contrôle de tension artérielle type conventionnel, et en comparaison avec la courbe rouge qui monte beaucoup moins vite et qui est statistiquement

différente et donc qui laisserait entendre que plus la tension artérielle est contrôlée dans la polykystose, moins la maladie évolue.

C'est quelque chose à garder en tête en particulier comme je vous le disais tout à l'heure, ça fait partie des raisons pour lesquelles il faut dépister les polykystoses très tôt, puisque si l'hypertension apparaît tôt dans la maladie il faut la prendre en charge rapidement.

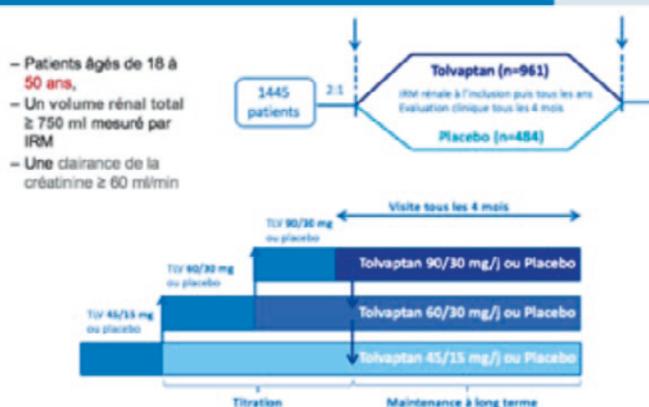
Et puis pour terminer, le seul médicament qui soit disponible pour la polykystose, c'est le tolvapan.

C'est à partir d'un essai qui s'appelle tempo 3-4 rapporté déjà depuis quelques années (en 2012), le médicament ensuite a mis du temps à arriver dans les pharmacies.

Cet essai a inclus presque 1500 patients, et on a donné le médicament versus dans un autre groupe du placebo. C'était des patients particuliers qui ont eu ce traitement, ils étaient sélectionnés relativement jeunes et avaient un volume rénal relativement élevé à 750 ml par rapport aux chiffres que je vous ai donné précédemment, et ils avaient encore à la date de l'entrée dans l'essai des reins qui fonctionnaient correctement, avec une clairance de la créatinine aux alentours de 60 ml par minute.

Ce médicament se prend en 2 prises par jour, avec des paliers pour arriver à la dose maximale. Ce que nous a apporté cet essai se résume en 2 phrases : l'efficacité de ce médicament, qui réduit la croissance du volume rénal de 49 %.

### Le tolvaptan: : Tempo 3:4



# RECHERCHE

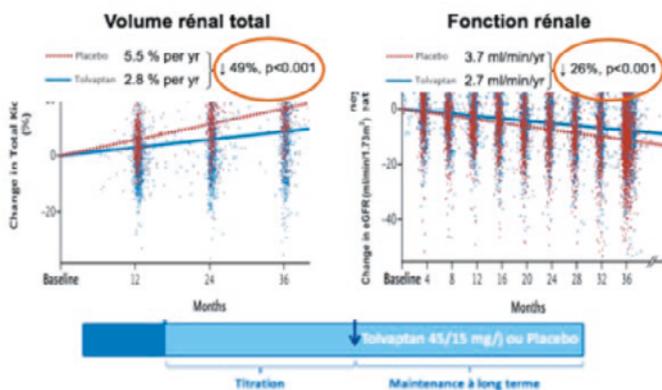
En 3 ans de traitement comme le montre le tableau, les 2 courbes sous placebo versus les placements sous traitement, les courbes s'écartent, c'est la croissance du volume rénal de 49 %.

En résumé les patients sous placebo avaient un rein qui grossissait de 5,5% par an versus seulement 2,8 % par an pour les patients sous tovalpan. En terme de fonction rénale le tovalpan a réduit la perte de fonction rénale au cours du temps de 26 %, c'est-à-dire que quand vous regardez les patients de groupe placebo, selon les courbes présentées précédemment ils perdent 3,7 par ml et par an, et sous tovalpan c'est 2,7 par ml et par an.

## Les résultats principaux de Tempo 3:4

Le tolvaptan réduit la croissance du volume rénal de 49%.

Le tolvaptan réduit la perte de fonction rénale de 26%.



Cette différence de 1 ml peut sembler très très petite comme différence au cours du temps, mais sachez que pour nous néphrologues 1 ml par minute et par an c'est quelque chose qui est tout à fait sensible. Quand on vous donne un traitement par un inhibiteur d'enzyme de conversion on a à peu près le même type d'effet.

Evidemment ce médicament, vous le savez probablement, n'est pas la panacée car il a des effets secondaires, et en particulier aquarétiques, c'est-à-dire ça fait uriner beaucoup, de 4 à 6 litres par jour, et parfois plus.

Ça donne envie d'aller uriner plus souvent, on se lève la nuit pour uriner, on a soif et on a la bouche sèche du moins en début de traitement, donc un certain nombre de patients ne vont pas pouvoir

continuer parce qu'ils n'arrivent pas à s'habituer à ces contraintes. Je peux dire que c'est quand même un nombre assez limité, puisque dans mon expérience c'est à peu près 10 à 15% des patients sont obligés d'arrêter, les autres arrivent à prendre le traitement en charge.

Et puis il y a le deuxième inconvénient, on sait qu'il y a eu de petites alertes sur le plan hépatique avec une augmentation dans le sang d'une enzyme qu'on appelle la transaminase, c'est un phénomène qui a un équivalent allergique mais qui touche 1% dans sa forme la plus grave chez les patients sous traitement, et qui nécessite de contrôler le bilan hépatique tous les mois, pendant 18 mois, puis après tous les 3 mois.

Je tiens à signaler que tous les patients qui ont présenté cela ont été guéri totalement et sans séquelle à l'arrêt du médicament.

Voilà un panorama de ce traitement qui est actuellement indiqué en France.

Nous avons les recommandations de la Haute Autorité de Santé pour cibler les patients à traiter. Après il faut discuter avec le patient pour voir si il est d'accord d'en accepter éventuellement les effets secondaires.

Ce sont des patients qui doivent avoir une fonction rénale qui n'est encore pas trop diminuée, il faut avoir plus de 30 ml/mn de débit de filtration glomérulaire, il faut avoir un gros rein et en fait ce sont les critères que je vous ai présentés tout à l'heure, les critères de progression qui avaient été mis en place pour l'étude américaine, donc il faut avoir des reins de plus de 600 ml par mètre sur l'IRM, et puis un dernier point pour être qualifié pour être traité est d'avoir des signes de progression rapide, soit qu'on ait des manifestations cliniques, soit une perte de fonction rénale rapide sur les années qui précèdent le traitement. On en reparlera dans le détail cet après midi.

Je remercie tous les gens qui travaillent avec moi sur la polykystose, sur la cohorte GENKYST, tous les investigateurs, et vous remercie pour votre attention. ■



## Département de Néphrologie

Dr Emilie Cornec-Le Gall

### Equipe de recherche clinique :

Stéphanie Bouvier  
Christelle Rataczack  
Christelle Guillerm



Pr P. Hallonet

## → MÉDECINES alternatives

DR P. HALLONET DU CH DE VIENNE

**Je suis le Dr Hallonet et on m'a demandé de vous parler des médecines alternatives. La médecine alternative, pourquoi ? Pour la prise en charge de la douleur dans le cadre de l'insuffisance rénale et entre autre de la dialyse.**

### Rappel : Qu'est-ce que la douleur ?

La définition de l'OMS est que :

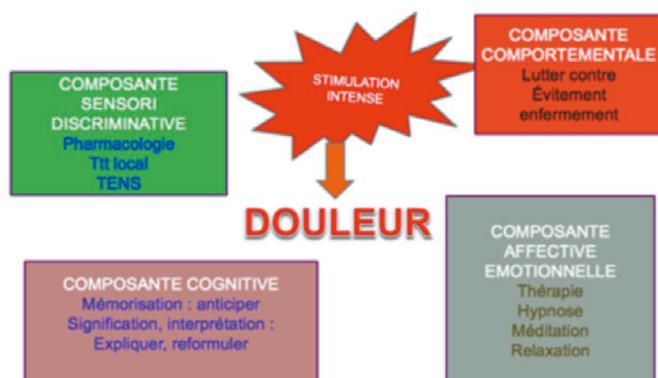
« la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion » (OMS, 1979-2001).

### La douleur se produit comment ?

Il y a d'abord une stimulation intense qui va être intégrée dans 3 composantes :

- Une composante comportementale qui va aboutir à créer un réflexe pour lutter contre cette douleur, créer un évitement (je me suis brûlé, je retire la main).
- Une composante cognitive qui va introduire une mémorisation, c'est parce que je me suis brûlé que je retire la main et que ce réflexe a pu être créé.
- Une composante sensori-discriminative. C'est là-dessus que vont pouvoir agir, par exemple, les médicaments, que ce soit par voie générale, ou en traitement local, ou un traitement qu'on appelle la stimulation, dont on parlera plus tard.
- Une composante affective, émotionnelle. On va pouvoir travailler dessus par des thérapies de type hypnose, méditation, relaxation.

Et donc, lutter contre la douleur, c'est agir au niveau de ces 4 composantes.



La douleur doit être prise en charge car elle rend plus vulnérables les personnes fragilisées par la maladie et elle peut être source d'incapacités et de handicaps. C'est donc une lutte contre la douleur qui est une attente légitime de toute personne, d'ailleurs inscrite dans la loi. Et dans tous les établissements de santé se sont créés des « CLUD », Comités de Lutte contre la Douleur.

Dans le cas de l'insuffisance rénale, tant qu'on est à un stade non avancé de la fonction rénale, jusqu'à un stade 3, on peut traiter la douleur des personnes comme le reste de la population générale.

Par contre, quand la fonction rénale se dégrade, stade 4, stade 5 et dialyse, cela devient plus compliqué car on n'a pas toutes les données pharmaco-cinétiques pour les patients dialysés. En effet, par rapport à la population générale, cela ne représente pas une grande population.

Il y a aussi risque d'apparition d'effets secondaires. Pour tous ces médicaments qui sont à élimination rénale, il peut y avoir accumulation et donc effets secondaires. On n'a pas toujours les protocoles de prise en charge adaptés et ensuite, les médecins sont là pour prescrire mais ce sont les infirmières qui se retrouvent en première ligne, face aux patients qui souffrent pendant les séances de dialyse ou en consultation.

Comment peut-on faire pour soulager ces patients.

Il y a les 3 paliers des médicaments antalgiques, ils sont utilisés mais est-ce suffisant :

- Le palier I, c'est le plus connu, le paracétamol. Mais arrive-t-il à soulager toutes les douleurs ? Il est prévu pour des douleurs d'intensité modérée.
- Le palier II, les morphiniques faibles, avec pour chef de file le Tramadol. Mais quand on est en insuffisance rénale évoluée, la limite entre effets secondaires et efficacité est assez étroite et ce n'est pas toujours bien supporté.

- Le Palier III, les morphiniques. La plupart sont à élimination rénale et quand on en est au stade de la dialyse, si le médicament est éliminé au cours de la séance de dialyse, on augmente la posologie. On risque d'avoir des effets secondaires car le patient va être débranché.

Donc, ces médicaments, il faut s'appuyer dessus quand on en a besoin mais est-ce qu'on peut faire différemment pour aider et soulager les patients ? Etre efficace, pas onéreux et sans effets secondaires. Il y a des traitements non médicamenteux dans la liste ci-dessous qui n'est pas exhaustive, il y a encore d'autres moyens :

- Kinésithérapie
- Ostéopathie
- Spray de froid (Ex : URGO®Froid Spray)
- Ergothérapie
- Psychothérapie de soutien
- Neurostimulation transcutanée (TENS)
- Physiothérapie
- Acupuncture
- Hypnose
- Réflexologie plantaire
- Les Fleurs de Bachs (actions sur les émotions)
- La RESC Résonnance énergétique par stimulation cutanée
- Art thérapie

Un moyen simple, chez les personnes qui ont des douleurs au niveau du rachis, de l'épaule, aller chez le Kiné, c'est très important et ça peut être fait. Dans certains centres, des Kinés interviennent pendant les séances de dialyse. L'ostéopathie peut être une autre solution, les spray de froid, que les sportifs utilisent, peuvent remplacer le patch Emla si le patient a oublié de le mettre et qu'il a peur d'avoir mal. Le problème après est de trouver la frontière entre l'angoisse et la douleur. Si on arrive à le soulager et que la ponction se passe bien, la dialyse se passera bien. On peut faire



*Le TENS est une méthode de traitement de la douleur qui utilise les propriétés antalgiques de certains courants électriques appliqués à travers la peau par des électrodes de surface*



*Le TENS est un stimulateur portable miniaturisé qui offre au patient une complète autonomie dans l'application de son traitement*

© 2014 VIGOR

appel aux ergothérapeutes, aux psychologues. On voit apparaître maintenant, dans les centres de dialyse, des psychologues. Alors que la diététicienne était là depuis longtemps, la psychologue apparaît et pas seulement à l'extérieur du centre. On peut aussi utiliser le TENS, la physiothérapie, l'acupuncture, l'hypnose, la réflexologie plantaire, les fleurs de Bachs, une nouvelle méthode : la RESC qui s'approche un peu de la médecine chinoise, qui est un moyen de soulager les patients, les détendre, les améliorer, afin que leur séance de dialyse se passe mieux. On a aussi l'expérience d'un centre, à St Etienne, qui, suite à un don, a fait intervenir un art thérapeute pendant 6 mois. Il a permis d'améliorer certains patients qui ne parlaient pas mais qui, grâce à la pâte à modeler, au dessin, ont pu s'exprimer.

Donc, les moyens sont multiples. Je ne vais pas pouvoir tous vous les détailler mais je vais vous parler de ceux dont j'ai pu voir l'efficacité.

- Le TENS. C'est à la limite de la médecine et de la médecine alternative. C'est souvent proposé par les équipes de prise en charge de la douleur et c'est un moyen que les patients peuvent s'approprier très facilement. C'est le cas notamment dans les douleurs de neuropathie, comme les diabétiques ou les insuffisants rénaux. Le TENS est une technique de traitement de la douleur qui utilise les propriétés antalgiques de certains courants électriques appliqués à travers la peau par des électrodes de surface. C'est un petit boîtier, stimulateur portable miniaturisé, qui offre au patient une parfaite autonomie dans la gestion de son traitement. Ça utilise les voies de la douleur que l'on peut calmer en les stimulant.
- Les Fleurs de Bachs. Personnellement, je les ai découvertes dans le centre de dialyse où je suis, à Vienne. Une infirmière s'était formée, avait demandé au médecin directeur si elle pouvait les proposer aux patients. Ce dernier a accepté, tout en vérifiant que les produits étaient sans risque pour les patients.

C'est un médecin qui a eu l'idée qu'à partir des fleurs d'arbres ou d'arbustes, on pouvait utiliser ces élixirs pour agir sur des états émotionnels des personnes. Il les a classées en 7 groupes :

- Les peurs
- Les incertitudes
- Le manque d'intérêt pour le présent
- La solitude
- L'hypersensibilité aux influences et aux idées
- Le découragement
- Le souci excessif du bien être d'autrui

# RECHERCHE

En dialyse, on peut retrouver cela au travers des émotions qui peuvent être perturbantes comme la peur de la ponction chez les nouveaux patients mais aussi les autres, l'appréhension de la survenue des crampes en fin de dialyse, l'injustice d'être là, le changement de vie auquel il faut s'adapter (j'étais autonome, je deviens dépendant, l'obligation de laisser son conjoint à la maison, vivre le régime au quotidien et ses contraintes). Les Fleurs de Bachs permettent d'agir dessus. La personne qui a été formée va pouvoir délivrer un flacon qui va être personnalisé et qui va pouvoir être donné pour 3 semaines. Elle reprendra contact avec les personnes pour évaluer le résultat et renouveler éventuellement le traitement si nécessaire.

Tout cela est fait dans l'établissement où je travaille. Les infirmières, les aide-soignantes savent que c'est possible. Si un patient rencontre ces difficultés, on peut lui proposer de rencontrer la personne formée qui pourra alors intervenir pendant une séance de dialyse ou le contacter par téléphone pour l'interroger, concocter le mélange de Fleurs de Bachs et lui délivrer. C'est pratiqué chez nous depuis 2007.

Dans la grande liste, il y a l'ostéopathie. On a eu l'idée d'utiliser l'ostéopathie pendant les séances de dialyse car un collègue avait sa fille en formation dans un établissement pour devenir ostéopathe. Il avait proposé à sa fille de pratiquer dans son centre et de pouvoir faire son mémoire de spécialité. Cela nous a permis de nous rapprocher de l'école d'ostéopathie de Lyon (ISOSTéo)

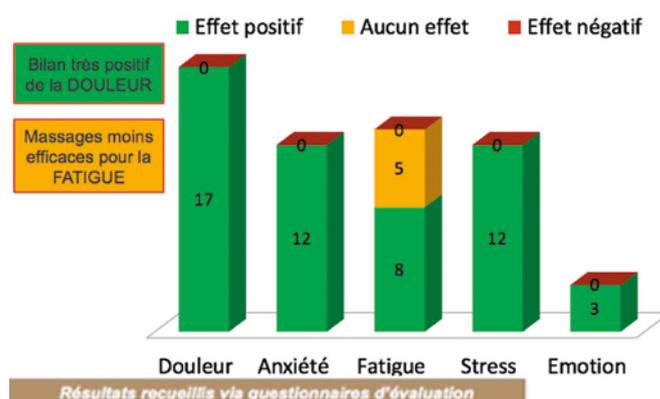
L'ostéopathie est une thérapie manuelle dont l'objectif est de rétablir un équilibre corporel par soulagement de tout type de contrainte mécanique et tissulaire. C'est ainsi qu'un moniteur est venu avec des étudiants de 5ème année. Ils ont pu au cours de plusieurs séances prendre en charge 39 patients qui exprimaient une ou plusieurs douleurs. Ces douleurs étaient dans la majorité des cas des douleurs d'origine ostéo-articulaires (33 patients sur 39). Douleurs cervicales, scapulaires, et membres inférieurs. Les patients ont pu bénéficier de 2 séances pendant leurs dialyses. Les patients ont été très satisfaits que les séances aient lieu pendant la dialyse, de ne pas avoir à revenir. 62 % ont trouvé une amélioration de la douleur après ces 2 séances. Chez 1 patient sur 2, il y a eu une amélioration de la séance de dialyse par le fait de la disparition de la douleur qui a permis une meilleure tolérance. Ils souhaitaient tous recommencer et ce, pendant les séances de dialyse.

Le toucher-massage est une intention bienveillante qui prend forme grâce au toucher sur tout ou partie du corps et qui invite à détendre, relaxer ou procurer un bien-être.

## Enquête patient : résultats

Sites ----->	UDM Vénissieux 16 patients	UDM PB UAD Irigny 19 patients	UDM Vienne 7 patients	Patients
Intérêt séance ostéopathie	94%	95%	100%	<b>95%</b> (42 patients)
Amélioration de la douleur	73%	61%	43%	<b>62,5%</b> (40 patients)
Amélioration de la séance	37%	73%	28%	<b>50%</b> (38 patients)
- Souhait d'une nouvelle séance	75%	84%	100%	<b>83%</b>
- En Dialyse ?	92%	81%	86%	<b>86%</b> (42 patients)

## Evaluation par les patients



Le bénéfice physique du toucher-massage, c'est apaisement de la sensibilité, relâchement des fibres musculaires, amélioration de la circulation sanguine et lymphatique, action relaxante qui peut engendrer une baisse de la pression artérielle, une régulation des éliminations intestinales et rénales.

Dans la pratique, cela peut être fait pendant la séance de dialyse mais aussi sur quelqu'un qui sort du lit au bout de 4 heures pour l'aider à être mieux : c'est le massage minute : frictions du dos, rapides et réalisables en différentes circonstances. Le massage peut aussi être associé avec les huiles essentielles pour le bien-être avec des mouvements amples et superficiels.

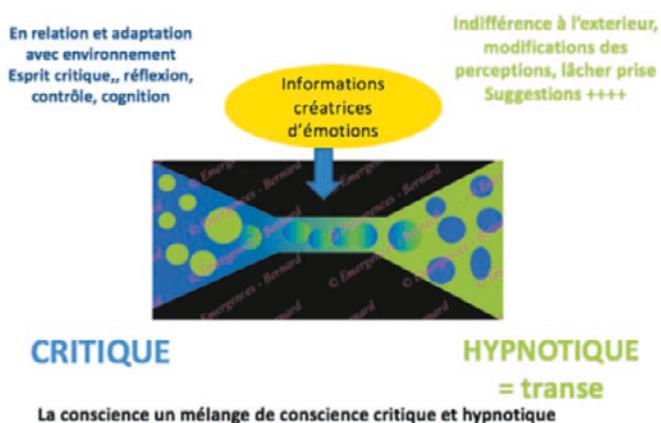
Cela a été proposé aux patients pour des douleurs de la tête (céphalées), du dos, des mains, des jambes et des pieds. En même temps ont été soulagés la douleur, l'anxiété, les douleurs à la ponction, les crampes, la

fatigue, l'impatience des patients souhaitant écourter leur séance de dialyse.

Le bilan a été très positif pour la douleur, l'anxiété et le stress, moins pour la fatigue et très peu pour l'émotion.

L'hypnose est de plus en plus à la mode. On peut l'utiliser en analgésie. Selon la définition de Jean Godin, « c'est un mode de fonctionnement psychologique dans lequel un sujet, grâce à l'intervention d'une autre personne, parvient à faire abstraction de la réalité environnante, tout en restant en relation avec l'accompagnateur ».

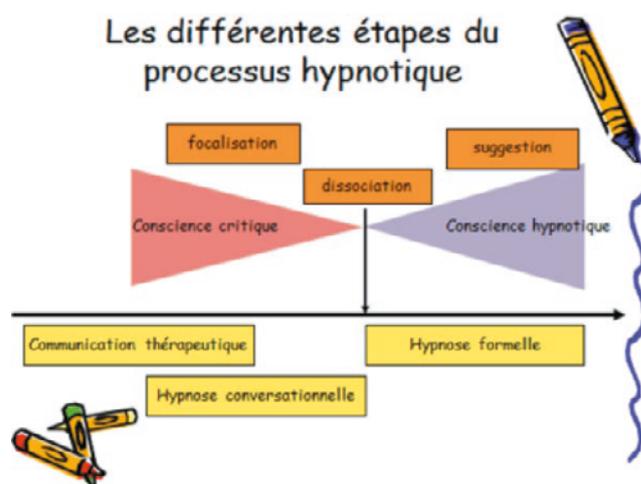
### Deux modes de fonctionnement



Tout au long de notre vie, nous passons entre 2 états de conscience : une conscience critique et une conscience hypnotique. Dans la conscience critique, on est en relation avec notre environnement, on est critique, on s'adapte, on a des réflexes, on contrôle. Dans la conscience hypnotique, c'est l'indifférence à l'extérieur, c'est être détaché, c'est avoir une modification des perceptions, un lâcher prise, être sensible aux suggestions. Mais comment passe-t-on de l'un à l'autre ? C'est une expérience que l'on a tous faite : on sort du cinéma après un film qui nous a beaucoup plu.

On regarde sa montre et l'on constate que cela fait 2h20 que l'on était complètement captivé. On était en transe, en inconscience hypnotique, happé par le film. On peut faire la même chose avec un bon livre mais aussi en étant au volant de sa voiture. Sur une route que l'on connaît bien, tout à coup on se dit « Ah, je suis déjà là ! ». On n'a pas eu d'accident, on s'est arrêté au feu, tout s'est bien passé mais sur cette route, notre esprit était en veille, capable de s'arrêter au feu, de redémarrer, mais nous pensions à autre chose. Donc, en effet, nous passons notre temps de l'un à l'autre.

Un thérapeute peut aider à être un peu plus dans ce moment hypnotique qui permet d'être détaché et de faire qu'un souvenir qui pourrait devenir douloureux ne le soit pas forcément. Et c'est l'intérêt de la pratique de l'hypnose en dialyse. Toutes les séances de dialyse commencent avec une ponction. Si ce moment se passe bien, si on arrive à focaliser la personne, à détourner son attention, et si la mémorisation n'est pas liée à la douleur mais à un moment qui n'a pas été douloureux, la séance peut mieux se passer et le devenir des séances de dialyses futures également. Donc, on passe de conscience critique à conscience



hypnotique. En conscience critique, c'est la focalisation, on est concentré. La conscience hypnotique, c'est la suggestion et l'on passe de l'une à l'autre par la dissociation. En conscience critique, on arrive à faire l'hypnose via le choix des mots, c'est la communication thérapeutique ou l'hypnose conversationnelle. Arriver à la dissociation, c'est de l'hypnose formelle. On n'en parlera pas aujourd'hui. Elle nécessite d'être formé par des thérapeutes pour devenir thérapeute. L'hypnose conversationnelle, c'est apprendre à choisir les mots pour pouvoir enlever les mots qui font peur, les mots qui font mal et permettre d'améliorer ces moments là. Donc, l'hypnose formelle :

- C'est entre un patient et un soignant formé dit thérapeute.
- C'est une mise en transe du patient avec induction, dissociation, phase de travail et retour (et cela n'a rien à voir avec ce que font les magiciens dans les spectacles et autres émissions).
- Il faut qu'il y ait une relation de confiance dite alliance, information, recueil de données, moment calme. Cela demande du temps et de la disponibilité.

Dans des films tournés dans les blocs opératoires, vous avez pu voir que le chirurgien chuchote, fait le moins de bruit possible pendant que l'anesthésiste est à la tête du patient et discute avec lui pour le mettre en hypnose.

# RECHERCHE

Le problème de l'hypnose formelle, c'est que cela demande du temps. Hors, un branchement en dialyse, cela se fait en 2 minutes. Il faut donc faire autre chose.

## L'hypnose conversationnelle :

- Il faut choisir ses mots. Attention aux mots qui font peur, aux mots qui font mal. Attention aux phrases négatives (Ex : Attention je vais piquer, attention je vais y aller, etc ...On peut dire simplement : ponction ou on y va).

On peut utiliser des images métaphoriques, faire une confusion de langage (demander à la personne : 3,14116, c'est quoi déjà ? et c'est piqué). On peut aussi focaliser, proposer à la personne de fermer les yeux, de se concentrer sur sa respiration et l'aider en lui disant par exemple : soufflez ou gonflez des ballons.

Donc, le patient perçoit ce qui l'entoure de façon différente. Pas de problème pour allumer la télé et lui demander ce qu'il voit. Résultat, il est concentré sur la télé et discute mais il vous laisse son bras et la fistule.

Le soignant fait donc diversion au moment du soin, de la ponction, il attire l'attention du patient sur un sujet agréable. Bon nombre de soignants le font déjà, de façon innée mais s'ils le travaillent, ils peuvent le faire encore mieux. Cette pratique est simple et rapide à réaliser.

Pour sensibiliser les équipes du centre de dialyse de Vienne, on a réalisé 2 films : le 1er film est un florilège de tout ce que l'on peut entendre. N'oubliez pas que dans un centre de dialyse, tout se passe comme ça.

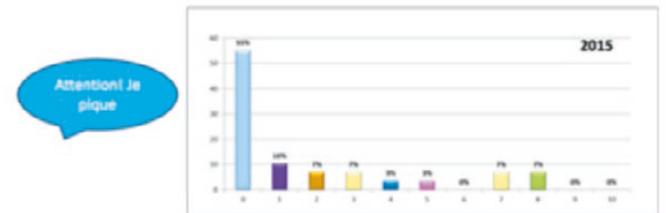
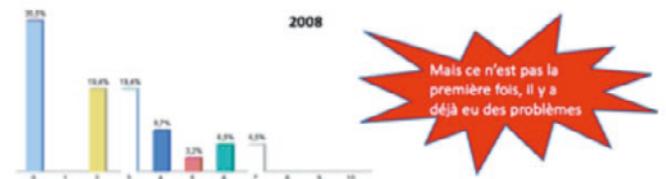
Le but de ce film était que les personnes se forcent à s'écouter et à faire attention aux expressions qu'elles utilisent parce que si tout se passe bien du premier coup, c'est facile et pour le patient et pour l'infirmière mais si cette dernière rate la première ponction, elle se retrouve en difficulté. Alors qu'elle a fait attention pour la première ponction, d'un seul coup, tous les maux ressortent. Il faut donc prendre cette habitude de s'écouter pour pouvoir changer. Par exemple, Stéphanie que vous voyez sur le film, appelle les aiguilles par leur vrai nom : les plumes. Elle ne dit plus aiguille. En changeant de vocabulaire, on peut trouver moyen de faire mieux.

Cela peut donc se passer comme ça et donc par un ton de voix, par le choix des mots, on peut faire différemment de ce que vous avez vu dans le 1er film.

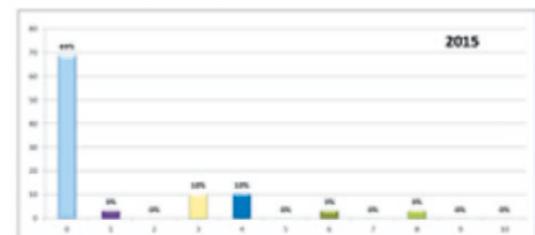
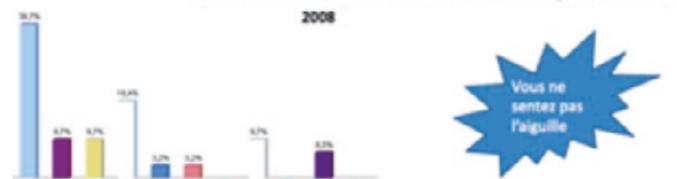
Et du coup, on a pu faire une évaluation sur la douleur et sur l'anxiété entre une époque où on ne pratiquait pas l'hypnose conversationnelle et celle où on la pratiquait. On constate qu'en 2008, il n'y avait qu'un tiers des patients qui disaient que la douleur à la ponction était à zéro alors qu'en 2015, un sur deux dit supporter la ponction.

Pour l'anxiété, on retrouve la même chose. Avant cette pratique, il y avait 38 % des patients qui étaient

## Evaluation de la douleur a la ponction



## Evaluation de l'anxiété a la ponction



rassurés à la ponction. Avec l'hypnose conversationnelle, on passe à 2/3 des patients qui arrivent rassurés. Il faut donc continuer cette pratique que j'appelle l'hypnose pour tous. C'est simplement penser à s'écouter et choisir ses mots.

## En conclusion :

- La douleur n'est pas une fatalité. On a les médicaments pour la prendre en charge mais on a aussi d'autres moyens pour permettre aux médicaments plus les médecines alternatives de soulager les patients.
- Les techniques sont nombreuses, nécessitent une formation mais il n'y a pas d'effets secondaires.
- Ces prises en charge alternatives améliorent la qualité des soins, facilitent le dialogue avec le patient, prise en charge multiple du patient : médecins, infirmières, aide-soignantes, avec le soutien des psychologues.
- S'enrichir dans les inter-clud en voyant ce qui est pratiqué dans les autres centres et si cela ne suffit pas, ne pas oublier de recourir aux équipes mobiles de prise en charge de la douleur.
- Patients et équipes sont apaisés et les séances se passent bien.

Je vous remercie. ■



Pr Pierre COCHAT

## → LE DIAGNOSTIC ANTÉNATAL : le DAN

PR PIERRE COCHAT - HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT - LYON - LE 14 OCTOBRE 2017

**C'est une pratique réalisée aussi bien en médecine adulte qu'en pédiatrie, dans le contexte des maladies héréditaires, rénales mais pas seulement. Au préalable, il faut donner quelques chiffres pour mieux expliquer ce qui se passe au niveau de l'embryon, du fœtus et au niveau de l'appareil urinaire pendant le développement humain, il y a quelques grandes étapes à connaître.**

Tout d'abord, en terminologie, on parle d'embryon jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine post conceptionnelle et ensuite on parle de fœtus. En France, sur le plan légal, la déclaration à l'état civil comme un être viable peut se faire à la 22<sup>ème</sup> semaine ou avec un poids de 500 gr du fœtus, c'est la loi.

En ce qui concerne les repères chronologiques, la maturation subit quelques étapes, les plus importantes sont à la 7<sup>ème</sup> semaine, c'est là que se fait la différenciation sexuelle, à la 8<sup>ème</sup>, commence la néphrogénèse, la genèse du rein, à la 11<sup>ème</sup> on voit apparaître les 1<sup>ères</sup> urines.

A la 12<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup> semaine, on commence à bien voir les reins qui sont identifiés.

A la 18<sup>ème</sup> semaine, le liquide amniotique est pratiquement fait que d'urines, donc cela devient un bon marqueur du fonctionnement rénal du fœtus.

A la 20, 22<sup>ème</sup> semaine, c'est le moment où est indiquée l'échographie morphologique qui permet de faire le point des malformations potentielles dans l'ensemble pas seulement rénales mais de toutes les malformations.

A la 24<sup>ème</sup> semaine, apparaît ce qu'on appelle la différenciation des corticaux médullaires. C'est un aspect échographique des reins qu'on suit toute la vie et qui témoigne de la qualité de fonctionnement rénal. Le diagnostic anté-natal a commencé dans les années 1980 avec l'échographie. La définition de l'échographie est quelque chose qui a progressé considérablement. En 1980, il y avait une « définition » de l'image épouvantable, on se demande comment on pouvait en faire quelque chose ! aujourd'hui,

on a des appareils d'échographie extrêmement sophistiqués, avec un pouvoir de définition qui est devenu extraordinaire et qui n'est pas irradiant.

Il nécessite par contre un entraînement très particulier. On ne s'improvise pas expert échographique du diagnostic anténatal.

Au total, il y a à peu près 4% de fœtus qui présentent des malformations, c'est une loi de la nature. En ce qui concerne les malformations urinaires, 1 à 6 pour 1000 des enfants nés, parce qu'on a une mauvaise lisibilité à parler des enfants morts nés pour des raisons urinaires, présentent une malformation urinaire. C'est quand même important comme quantité.

### Quelques éléments de cadre du DAN en France :

La quasi-totalité des grossesses sont suivies (il y a beaucoup de pays où elles ne le sont pas, ce qui pose des questions éthiques)

Deux principales circonstances du DAN : soit c'est une découverte de malformation par échographie, mais il n'existe rien dans l'histoire familiale soit au contraire, il y a une histoire familiale d'une maladie génétique rénale qui débouche sur ce qu'on appelle le cas « index », sur celui qui est « malade », c'est cette mutation identifiée qu'on va pouvoir chercher sur le fœtus (étude de l'ADN)

Tout cela est organisé de façon réglementaire, il y a une loi du DAN qui a imposé la création de centres d'experts, CPDCN, Centre pluridisciplinaire de DAN :

- En 1<sup>ère</sup> ligne : l'obstétricien ou l'échographiste spécialisé,
- Ensuite, il y a toujours une discussion en équipe : (usage fréquent de la télémédecine) spécialistes d'organes, généticien, psychologue, néonatalogue, etc.

# RECHERCHE

- La mission est d'expertiser et de se mettre d'accord sur les critères de gravité qui découlent du DAN et notamment du côté incurable de l'anomalie et du délai dans lequel c'est incurable. On fait notamment une grande différence entre les maladies incurables qui vont mettre en jeu le pronostic vital dès les jours qui suivent la naissance et les maladies comme la polykystose dominante qui mettront peut-être le pronostic vital en jeu mais vers 65 ans. On ne peut pas comparer les deux entités.

Le DAN a surtout un intérêt et c'est pour cela qu'il a été développé, lorsqu'il débouche sur une attitude anténatale. C'est-à-dire qu'il conduit à une décision d'interrompre ou non la grossesse. Dans ces cas-là, il y a une terminologie à respecter : on appelle cela une interruption médicale de grossesse, on parle parfois d'interruption « thérapeutique » de grossesse, moi je n'aime pas ce terme : c'est une interruption « médicale » de grossesse. Elle se fait toujours en milieu spécialisé, qui est possible, en France, jusqu'au terme. Nous sommes un des seuls pays, en France, où l'interruption est possible du DAN jusqu'au terme. Ça pose des problèmes psychologiques, organisationnels, éthiques, mais c'est possible et ça doit déboucher sur un examen foeto pathologique, en gros c'est une autopsie du fœtus et une conservation de l'ADN pour des études ultérieures quand les connaissances ADN au jour de l'interruption de grossesse ne permettent pas de répondre à toutes les questions.

IMG (médicale) et non pas ITG(thérapeutique) discutée dans 20% des DAN :

- En milieu spécialisé
- Possible jusqu'à terme
- Examen foetopathologique + conservation ADN

**On parle ensuite de syndromologie fœtale**, c'est un ensemble de symptômes qui permettent de définir un cadre de maladie. On parle du syndrome d'Alport, le jour où monsieur Alport a décrit ce syndrome en 1927 il y avait la surdité, l'hématurie, les atteintes oculaires, etc...un ensemble de symptômes.

On essaie ainsi de définir une syndromologie fœtale, c'est-à-dire un ensemble de symptômes fœtal et notamment si on parle du syndrome d'insuffisance rénale fœtale. C'est quand on a,   la fois des anomalies de développement rénal, pas assez de liquide amniotique, et puis par exemple, une insuffisance de croissance du fœtus par rapport au terme.

La présentation d'une maladie in utéro va être parfois complètement différente de ce qu'elle sera sur l'enfant : un exemple, la polykystose peut passer par plusieurs phases, au moment de la grossesse une néphromégalie qui se présente par deux gros reins bilatéraux sur le fœtus et puis elle va disparaître au moment du terme, pour reprendre une forme normale des reins à la naissance, aussi les deux ou trois premières années de la vie et après, peuvent apparaître des kystes. Ce n'est pas toujours comme ça mais c'est ce qu'on peut parfaitement observer.

## Tout cela pose des problèmes d' thique :

Cela s'inscrit dans une société avec sa culture et ses lois. D'ailleurs, l'éthique est complètement indépendante des lois, c'est l'avantage de l' thique. Elle peut, doit s'affranchir des lois et il y a parfois des divergences entre les deux.

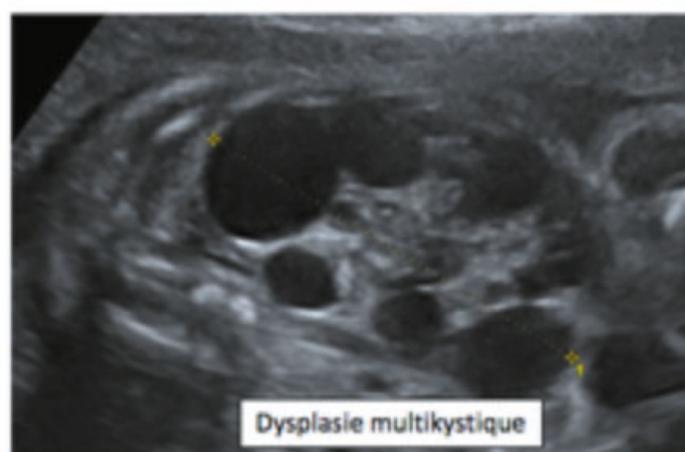
La réflexion est aid e par les Comités Ethiques. Dans chaque cas particulier, c'est toujours un débat intime qui va clore la discussion entre les parents et l'équipe médicale.

Ensuite, ce n'est jamais aux parents de décider, c'est trop culpabilisant, trop lourd, trop pesant mais la discussion doit permettre une sorte de circuit où l'influx des parents va agir sur le raisonnement du médecin et ce raisonnement va faire en sorte que la solution sera toujours médicale et toujours supportée par l'ensemble de l'équipe, incluant les parents.

## Pour l'évaluation du fœtus, on a des outils :

- L'histoire familiale incluant l'âge maternel, l'existence d'une affection génétique ou pas,
- L'imagerie : l'échographie, extrêmement performante, et parfois, l'IRM pour des maladies du système nerveux central ou musculo squelettique mais pas pour les maladies rénales.
- La biochimie : on a fait des dosages dans le liquide amniotique, sang maternel, dans le sang du cordon ombilical (accès au sang du fœtus lui-même) ? Ce n'est pas anodin, c'est une technique en perte de vitesse. Il y a de nouveaux « marqueurs » que l'on peut faire dans les urines, le sang, qui reposent sur des techniques « domiques », ...que l'on peut trouver dans tous les liquides biologiques.
- La génétique avec le caryotype qui est peu utilisé dans les maladies génétiques rénales mais surtout l'étude de l'ARN par séquençage classique soit séquençage plus moderne, à haut débit, les NGS (New Génération Sequencing).

## Echographie morphologique fœtale



53

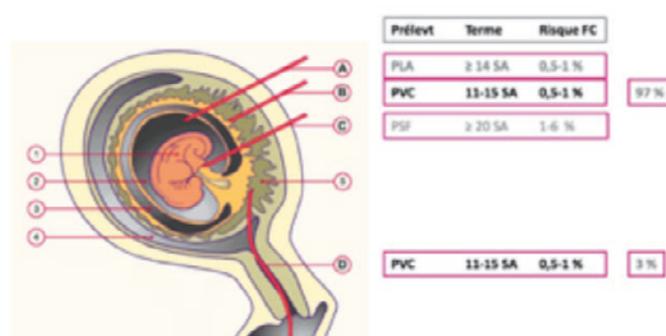
### Comment faire un DAN ?

Dans 97 % des cas, il se fait à travers la paroi abdominale de la maman.

La PLA (ponction de liquide amniotique) que l'on fait techniquement après la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Il y a toujours un risque de fausse couche de 0,5 à 1 %. C'est énorme. On peut faire aussi des prélèvements de villosité coriale, ce sont des prélèvements de petits bouts de placenta. C'est ce qui est le plus performant actuellement, c'est le matériel le plus facile à utiliser et c'est ce qui peut se faire le plus tôt, de la 11<sup>ème</sup> à la 15<sup>ème</sup> semaine. Le risque de fausse couche est de 0,5 à 1%. On peut faire aussi des ponctions de sang fœtal, certaines personnes seulement sont habilitées à faire cet acte, il s'agit de prélever du sang dans le cordon, on ne peut le faire que tardivement et il y a un risque de 1 à 6 % de fausse couche.

On peut aussi le faire par voie basse, pour des raisons techniques, ce n'est fait que dans 3 % des cas. Tous ces examens vont nous apporter les résultats attendus.

### Techniques de prélèvement fœtal



### Qu'est-ce qui relève du DAN ou pas ?

Le DAN est justifié pour :

L'hyperoxalurie primitive de type 1, Cystinose, syndrome néphrotique finlandais, dysgénésie tubulaire, maladie de Lesh-Nyhan, formes sévères de ciliopathies, etc... (Maladies rares et très graves, métaboliques avec des troubles neurologiques très importants.)

Le DAN est discutable dans les cas suivants :

Le syndrome d'Alport, néphronophtise, syndrome hémolytique et urémique atypique, acidose tubulaire

# RECHERCHE

avec surdité, syndrome de Bartter avec surdité, mutations TCF-2, PAX-2, etc... (cela signifie qu'il faut discuter, tenir compte du vécu familial : un syndrome familial où il y a eu un cas, avec une « bonne » évolution, avec une transplantation dans de bonnes conditions, avec une bonne survie du greffon, ce n'est pas du tout la même chose que lorsqu'il y a eu un décès à 23 ans. Le vécu de la famille sera diff rent.

## L'évaluation fœtale a ses limites :

- Disponibilité des outils et du délai. Pour faire un diagnostic, il faut 2 éléments : par exemple, une ponction de sang fœtal prélevé à la 15  me semaine, il faudra la comparer à une autre ponction, les résultats peuvent évoluer aussi dans le bon sens.
- Fiabilité, risques, pertinence, acceptation.

## Cela débouche sur la notion de handicap et de sa perception :

- Ambivalence de la société face au handicap
- Degré variable de la peur de la malformation
- Perception très variable du handicap : rejet, tolérance
- Notion variable de malédiction et de fatalité
- Investissement très influencé par l'environnement culturel
- Le handicap a gagné en droit après la naissance, mais peu avant.
- Différences dans l'appréciation de la gravité et de l'incurabilité.

L'incurabilité évolue avec les techniques : un enfant de moins de 28 jours peut être en insuffisance rénale et donc en dialyse, techniquement c'est possible, maintenant il faut aussi voir la charge pour l'enfant qui démarre dans la vie ? la charge pour la fratrie ? la charge pour les parents ? les incertitudes qui ne sont pas rénales. Le pire n'est pas l'insuffisance rénale, la dialyse mais le développement cérébral qui peut être impact  par l'absence de fonction rénale néonatale et on n'a pas beaucoup d'outils pour mesurer ce qui va être par la suite. C'est un challenge, un enjeu qu'on ne peut pas imposer au-delà des capacités que nous avons à faire un pronostic, nous sommes obligés de garder un esprit suffisamment ouvert pour interrompre parfois certains parcours de ce type-là.

Le handicap en néphro-urologie a un avantage, c'est que ça ne se voit pas contrairement à beaucoup d'anomalies et de malformations,

- Souvent « non visible » par l'extérieur et ce peut être un avantage social (?)

- Répercussions de l'insuffisance rénale chronique et terminale :
  -   Répercussions neurologiques potentielles
  -   Qualité de vie
  -   Problèmes nutritionnels, croissance et troubles osseux
  -   Qualité de vie de l'enfant, de la fratrie, des parents, perspectives d'insertion difficiles, ..
- Interventions chirurgicales répétées (urologie, FAV, greffe, ...)
- Anomalies de continence
- Sexualité
- Morbi-mortalité cardiovasculaire
- Evolution des anomalies extra-rénales

## Les aspects culturels – le DAN

- La place du fœtus dans la société :  a ne préoccupe pas grand monde, ...
- Le DAN doit –il être utile à l'enfant ou aux parents ?
- Préambule : que fera-t-on du fœtus ? la polykystose : la maladie n'est pas suffisamment grave. La cystinose, c'est évident.
- Acceptation parfois difficile : anticiper tous les plans et scénarios possibles,
  -   Du principe même du DAN
  -   Des outils (PLA, PVC, PSF)
  -   Du verdict : oui ou non
  -   De l'issue proposée
- Information très différente selon que le DAN est :
  -   Fait par l'échographe : orientation basée sur la confiance ++
  -   Proposé car une maladie génétique est connue : dépend du vécu

Les obstétriciens sont en 1 res lignes. A la fois, ils ne sont pas spécialistes de la maladie mais sont des experts de l'outil,  a génèrent des questions chez les parents et ils n'ont pas toujours les réponses à donner ; c'est pour cela qu'il faut que nous soyons bien organisés et très vite (le jour même, le lendemain,) les voir pour répondre à leurs questions. Sinon, on peut avoir des dérives de pensées, des constructions psychologiques qui sont très embêtantes.

## L'annonce du diagnostic :

- Faite par l'obstétricien
- Moment le plus percutant pour les parents
  -   Mots utilisés
  -   Expression de l'examineur
- Difficultés immédiates
  -   Ne pas répondre de suite aux questions pronostiques des parents



- Insuffisance des éléments de certitude à ce stade
- Nécessité de compléments d'informations par un spécialiste d'organe
- Tenir de la psychologie du couple que l'on ne connaît pas
- Niveau d'information requis pour les autres membres de la fratrie
- Information sur la prise en charge pré et post natale

### Le DAN ne signifie pas IMG

- Il débouche sur des informations rassurantes
  - Si la détermination du sexe écarte certains diagnostics (Duchenne)
  - Si la recherche d'une mutation connue est négative (cas index)
  - Si la malformation n'a pas de conséquence notable (DMK)
- Il permet une prise en charge néonatale adaptée
  - Chirurgie : valves de l'urètre postérieur
  - Médicale : insuffisance rénale, tubulopathie
  - Avenir : le sujet de la transplantation est parfois abordé *in utero*
- Il peut permettre (exceptionnellement) un traitement *in utero*

C'est important que les parents appréhendent cette question, qu'ils soient prêts pour une prise en charge médicale adaptée, que l'on puisse en parler le plus sereinement possible. Dans l'immense majorité des cas, les parents acceptent cette évolution, le pronostic de l'insuffisance rénale.

Et rapidement, on arrive à parler de la « greffe » familiale, qui sera le donneur, c'est très positif parce que cela témoigne de l'engagement des parents dans la prise en charge à venir, de la compréhension des parents de ce qui s'est passé.

### Le diagnostic de l'IMG : problèmes posés par des attitudes « extrêmes » :

- En France : le DAN est systématique
  - Majoration de l'inquiétude pour des pathologies mineures (pyélectasie)
  - Problèmes liés aux anomalies peu spécifiques (clarté nucale, hydramnios)
  - IMG parfois considérée comme trop facile
- Les pays où le DAN n'existe pas ou presque pas
  - Naissance d'enfants non viables (anencéphalie, agénésie rénale bilatérale)
  - Absence de prise en charge néonatale adaptée lorsqu'elle est adaptée
  - Absence de préparation psychologique et pronostique

- La possibilité de dérive de l'utilisation du DAN
  - Tri des embryons en fonction du sexe

### Des questions pour conclure ...

- Le statut social du fœtus est-il universel ?
- Est-on en droit de ne souhaiter que des enfants parfaits ?
- Peut-on priver un nouveau-né d'une prise en charge précoce ?
- Doit-on imposer à un enfant de naître non viable ?
- Est-il éthique de donner priorité à la loi ou à la religion ?

### Quelles propositions ?

- Diffuser l'information sur le DAN
  - Etudes médicales : donner cette culture aux étudiants en médecine
  - DES de néphrologie
  - Patients : important pour relayer l'information
- Formation des médecins : former les obstétriciens pour dépister systématiquement
  - Néphrologues, radiologues, généralistes
- Mensurations rénales systématiques : Amélioration du suivi psychologique après une IMG :
  - Mesure non systématique, ce devrait être obligatoire pour dépister précocement ce qu'on appelle les hypoplasies rénales bilatérales qui sont un gros pourvoyeur d'insuffisance rénale et chronique de l'enfant, ce sont des reins trop petits.
- Mieux définir la place du diagnostic préimplantatoire

Merci pour votre attention... ■

« La simplicité excessive, la prise de conscience insuffisante de la complexité biologique et la confiance aveugle dans le pouvoir des technologies sont les péchés capitaux de l'eugénisme »

Jean Frézal - généticien

# ASSOCIATION

## → INITIATIVES au profit de l'AIRG-France

. CONCERT EN FAVEUR DE L'AIRG-FRANCE À MAINTENON LE 2 JUIN 2018

**SAMEDI 2 JUIN 2018, À L'ORANGERIE DU CHÂTEAU DE MAINTENON, LE LIONS CLUB MAINTENON ALLÉE DU ROI A ORGANISÉ UN CONCERT CARITATIF AU PROFIT DE L'AIRG-FRANCE.**

- Michel LAURENT, Secrétaire de l'Association, a présenté cette dernière en introduction.
- La Ridarelle, chœur de femmes composé de 22 chanteuses sous la direction de Sylvie FORHAN, et accompagné par Eric LANG au piano, a interprété une série d'œuvres de Vivaldi, Brahms, Mendelssohn, Caplet, Rossini et Rachmaninov.
- Une centaine de personnes a assisté à ce concert dont plusieurs adhérents de l'AIRG-France.
- Charmé par la qualité du programme et par son interprétation avec des voix posées et puissantes, le public de connaisseurs a fait une ovation à ce chœur de femmes. ■

Catherine JAGU



Une somme de 1430 € a été remise à l'AIRG-France suite à ce concert

### LA COURSE SOLIDAIRE DES 2 ÉTANGS AU PROFIT DU SHUa

- La Course Solidaire des 2 Etangs s'est courue à l'Etang de Beaufort à Plerguer (Ille-et-Vilaine 35540), le 15 avril 2018 de 8h à 15h.
- Organisée par Les mille-pattes de Plerguer, cette course avait pour but de faire connaître et collecter des fonds pour aider à lutter contre la maladie SHUa (Syndrome Hémolytique et Urémique atypique), d'autant que 2 enfants d'une famille plerguerroise en sont atteints.
- Le beau temps n'était pas au rendez-vous mais les participants, si. Ils étaient 525 à cette première édition pour générer des fonds pour la recherche médicale sur le SHUa. Ce fut un réel succès et un chèque de 5 500,00 € sera remis à l'AIRG-France le 22 juin lors d'une soirée à Plerguer.
- Vous pouvez voir l'interview du Maire de Plerguer, Monsieur Jean-Louis BAUDOUIN, sur TVR du 20/04 à partir de la 11<sup>ème</sup> minutes et 40 sec en cliquant ici.

- Nos bénévoles de la région Bretagne, Josiane VAULÉON et Anne-Thérèse TRELLU, étaient présentes dans le kiosque réservé à l'AIRG-France et ont pu ainsi informer les participants et spectateurs sur les Maladies Rénales Génétiques et le SHUa en particulier.

**Un grand merci aux organisateurs de cette manifestation et à la commune de Plerguer et à l'année prochaine ! ■**



**Une 2<sup>ème</sup> édition est programmée le 14 avril 2019 !**



# → JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-España

SAMEDI 24 NOVEMBRE 2018

**Le samedi 24 novembre 2018 a eu lieu la quatorzième journée annuelle de l'AIRG-Espagne. Elle s'est déroulée dans le bel auditorium de Novartis à Barcelone et une année encore nous nous sommes réunis, les patients, leurs familles et les néphrologues pour développer différents aspects et les dernières avancées concernant les maladies rénales génétiques.**



Dans nos journées annuelles, nous essayons de rapprocher les médecins et les patients qui peuvent déjà confronter nos doutes et développer le contact pour nous connaître et partager des expériences. Les conférences de cette journée ont été bien appréciées par tous les assistants qui les ont suivies avec grand intérêt. Nous attendions tous la première conférence qui, modérée par le Dr Laia Sans (Hospital del Mar), a été développée par le Dr Roser Torra (Fondation Puigvert), avec les témoignages de cinq patients qui sont sous Tolvaptan et nous ont parlé de leurs expériences journalières avec ce traitement de la Polykystose Rénale.

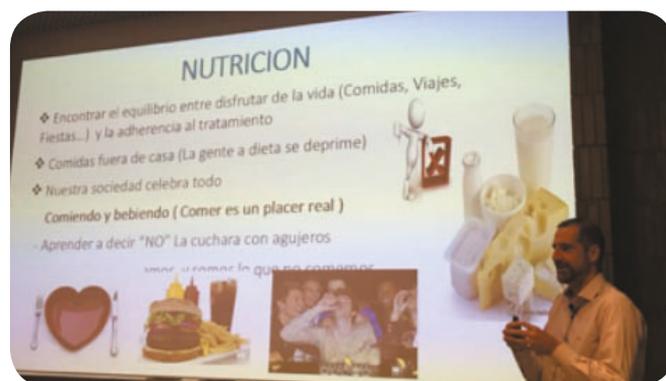
Le Dr Gema Ariceta (Valle Hebrón) nous a parlé des ultimes avancées dans la Cystinose. Daniel Gallego, président de la fédération nationale des associations Alcer, avec sa conférence sur « l'acceptation et la qualité de vie dans la maladie rénale chronique », aventurier qui n'a pas de limites dans tous ses voyages autour du monde, nous a enchanté par son expérience et sa philosophie de vie qui nous fit réfléchir et que nous allons essayer d'appliquer à notre vie quotidienne.

La deuxième partie des interventions qui étaient modérées par le Dr Pedro Arango (Saint-José de Déu), commença par le Dr Roser Torra qui présenta l'état actuel des traitements pour le syndrome d'Alport.

Le Dr Vincent Torregrosa (Hospital Clinico) a traité de la transplantation hépato-rénale qui est moins

fréquente mais qui a une importance primordiale dans la Polykystose Hépato-Rénale et qui depuis le 05/12/1983, date à laquelle on réalisa le premier Innsbruk, la première transplantation hépato-rénale qui a été la solution pour beaucoup de patients qui en avaient besoin. La dernière intervention fut assurée par Joan Baster qui nous a appris comment gérer les émotions dans sa conférence sur « l'équilibre émotionnel ». Ensuite, nous avons suivi les ateliers où on a pu poser aux médecins toutes les questions et les doutes que l'on voulait. La journée se termina sur l'assemblée générale dans laquelle fut approuvée la reconduction du Conseil. Déjà, nous espérons nous revoir à la prochaine Journée Annuelle qui se déroulera en novembre 2019. ■

Carmen Caballero, Présidente



## → AIRG SUISSE Retour sur une année 2018 riche en échanges

**Si nous devons résumer l'activité principale de l'AIRG Suisse cette année en une phrase, ce serait celle-ci : « Mettre des mots sur les maux ». Stéphanie Sénéchal, Présidente.**

Après avoir focalisé sur l'attribution de bourses de recherches en 2017 afin de collaborer à l'établissement de nouveaux diagnostics, traitements, nous avons concentré nos efforts cette année sur l'échange et la communication.

Au moment où j'écris cet article, j'ai deux de mes connaissances qui ont été transplantées quelques jours auparavant : une première opération, réalisée avec succès, et une seconde, soldée par un échec mais qui, heureusement, ne met pas en péril de nouvelles perspectives d'avenir.

Ce sont dans ces moments-là, que nous réalisons qu'il est important de pouvoir en parler et ceci ne se limite pas aux patients mais aussi et surtout aux proches qui assistent, subissent et se sentent souvent impuissants face à la situation.

Alors cette année, à l'AIRG Suisse, on a beaucoup parlé et écouté...

Le 10 mars 2018, nous avons organisé notre premier café rencontre : magnifique matinée où chacun a pu, s'il le souhaitait, raconter son vécu de la maladie, qu'il soit directement concerné ou non. Chacun s'est senti libre de partager son histoire personnelle, de faire part de ses questionnements, de ses peurs ou de sa gratitude face à une situation vécue. Les échanges ont été authentiques, teintés d'émotions diverses, chacun s'est accordé à dire, que ce moment passé ensemble a fait du bien !

L'histoire du petit Samuel atteint du syndrome hémolytique urémique atypique, partagé ce matin-là, a été repris quelques semaines plus tard, le 21 avril, lors de notre assemblée générale.





Courant avril, l'AIRG-Suisse a participé au Symposium de Sion organisé par le Pr Daniel TETA, Chef du Service de Néphrologie du Centre Hospitalier du Valais Romand (CHVR).

Après des présentations fort intéressantes sur la génétique, les symptômes et traitements du syndrome d'Alport et de la Polykystose Rénale Autosomique Dominante, ce sont les témoignages de Micheline et Valérie qui resteront dans les mémoires et à chaque fois la même question et les mêmes réponses :

« Pourquoi est-ce que je témoigne ? normalement je suis discrète... ma maladie est invisible aux yeux des autres... Quand on me demande si je vais bien, je réponds juste oui même si ce n'est pas vrai... Je témoigne afin de mettre des mots sur les maux pour refuser de les taire... ». Parler est un élément essentiel de la thérapie.

Mais la communication et l'information, ce ne sont pas que des témoignages, c'est aussi de se réunir entre amis et aller courir au nom de l'AIRG, aux 20 km de Lausanne par exemple.

C'est aussi se réunir une journée pour un tournoi de pétanque plein de soleil et de bonne humeur dans le joli village vaudois de Bursins.

Puis c'est communiquer encore et encore : un site internet complètement repensé (merci Tilt-communication visuelle), des brochures traduites en allemand, des publications pour différents supports...

L'année prochaine débutera sous les mêmes auspices et tout le comité travaille dur pour préparer les 15 ans de l'AIRG Suisse qui aura lieu le 26 octobre 2019 au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne. Cette journée sera un concentré de conférences de médecins et d'infirmières, de témoignages de patients...



Je me réjouis par avance de ce moment qui s'annonce riche en savoir et émotions. Pour conclure cet article je reprendrai la citation de Rosette Poletti, évoquée par Angèle Deillon dans son article sur le café-rencontre.

Stéphanie Sénéchal ■

« Accepter ce qui est, c'est parfois n'avoir pas d'autre choix que de faire le deuil de ce qui était, de ce qui aurait pu être, de ce qui aurait dû être, pour vivre aussi pleinement que possible la réalité de l'instant présent et tenter de lui donner du sens »

Rosette Poletti



Pr Jean-Pierre Guignard

## → JOURNÉE MONDIALE du rein

. BERNE - SUISSE - LE 8 MARS 2018

C'est à nouveau à Berne, dans le salon Trianon de l'Hôtel Schweizerhof, qu'a été fêtée la Journée Mondiale du Rein 2018. De nombreux délégués de différents cantons s'étaient déplacés pour cette manifestation qui est devenue un lieu de rencontre très convivial pour patients, personnel soignant, techniciens, chirurgiens de la transplantation et néphrologues. La matinée était divisée en deux parties, la première pour les associations de patients, la deuxième pour les présentations scientifiques. Cet article résume brièvement ce programme, avec quelques détails sur la néphropathie diabétique, le thème de la conférence du Pr Uyen Huynh-Do, qui présidait aussi la réunion.

### 50 ans de la Société Suisse de Néphrologie :

En accueillant les participants, Uyen Huynh-Do annonce que cette année est spéciale, puisqu'elle est celle du 50<sup>e</sup> anniversaire de la Société Suisse de Néphrologie. La célébration aura lieu à Interlaken les 5-7 décembre 2018. Ce sera l'occasion d'évoquer ceux qui ont marqué les premiers pas de la néphrologie suisse, parmi lesquels: le clinicien François Reubi qui fut le premier président de la Société ; le pédiatre Emile Gautier ; le pharmacologue Georges Peters ; le pathologue H.U. Zollinger ; les néphrologues B. Truninger, G. Ziehl, et P. Weidmann . Ceux qui veulent en savoir plus sur l'histoire de la néphrologie suisse seront les bienvenus à Interlaken.



### LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS :

**Madame Andrea Schaefer** est la présidente de l'Association suisse des Nierenpatienten ou patients « rénaux ». Elle a, avec son dynamisme habituel et son imagination

débordante, présenté les activités de l'association. Chaque chapitre de son rapport était introduit par une présentation musicale, qui allait de Léonard Cohen à Stephan Eicher, en passant par Adrian Stern, Adolph Stähli ou le Groupe de Jodel de Mélanie Oesch !

**Madame Stéphanie Sénéchal**, présidente de l'AIRG-Suisse, a présenté le rapport d'activité de l'AIRG en Suisse romande, confirmant que la traduction des livrets AIRG en allemand avançait, ainsi qu'elle le précise dans sa note ci-dessus.

### LES PRÉSENTATIONS SCIENTIFIQUES :

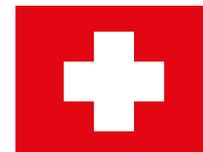
**Le problème de la grossesse chez la patiente dialysée ou transplantée** a été abordé par les **Drs med. Suzan Dahdal et Robert Kalicki**. Si une grossesse survenant chez une patiente dialysée ou greffée pose certes des problèmes de suivi très délicats, elle peut toutefois être menée à bien au prix de précautions strictes. Une telle grossesse devrait être suivie dans un centre expérimenté, et les risques clairement expliqués à la femme désirant une grossesse.

**Les effets à long terme de l'immunosuppression** ont été exposés par le Dr med. Daniel Sidler. Les différentes catégories d'immunosuppresseurs au long cours, sont passées en revue :

- Anti-inflammatoires stéroïdiens.
- Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine (Sandimmun, Neoral) ; tacrolimus (Prograf, Advagraf).
- Inhibiteurs de la multiplication cellulaire : azathioprine (Imurek) ; mycophenolate mofetil (Cellcept).
- Inhibiteurs de Mammalian Target Rapamicin (MTOR) : sirolimus (Rapamune) ; évérolimus (Certican).



Pr Uyen Huynh-Do et Stéphanie Sénéchal



- LEA29T (Belatacept) : Cette nouvelle molécule soulève des espoirs considérables. Aussi efficace que les calcineurines, elle serait associée à une diminution des cas de néphropathie d'allogreffe, d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie. Son administration par voie systémique améliorerait considérablement l'observance thérapeutique.

**Le point de vue chirurgical lors de la présence de kystes rénaux ou chirurgicaux** a été précisé par la **PD Dr med. Vanessa Banz**. L'origine et la nature des kystes sont les premiers points à préciser. S'agit-il d'un kyste isolé, ou fait-il partie d'une maladie caractéristique comme la polykystose rénale dominante ou récessive ? Quelles en sont les manifestations cliniques ? Il faut savoir qu'en présence d'un kyste (ou de quelques kystes) le traitement est rarement chirurgical. Seuls les gros kystes hépatiques isolés, qui peuvent être très douloureux ou très volumineux, ou peuvent saigner, sont parfois excisés.

### LE DIABÈTE ET LES REINS :

Ce thème est présenté par la Pr Uyen HUYNH-DO. Le diabète sucré fait des ravages. En Europe, il touche 8.5 % de la population âgée de 20 à 29 ans, c'est-à-dire près de 60 millions d'habitants. En Suisse, ce taux est légèrement inférieur avec une valeur de 8.4%. Le coût global de la prise en charge des patients présentant une néphropathie diabétique est considérable.

Les symptômes de la néphropathie diabétique sont le résultat des lésions vasculaires générées par le diabète: perte de la vision (pouvant aller jusqu'à la cécité) ; troubles de la perfusion périphérique (gangrène pouvant nécessiter une amputation) ; accidents vasculaires cérébraux.

L'atteinte rénale se manifeste par l'apparition d'une insuffisance rénale progressive associée à une hypertension artérielle. La néphropathie présente souvent une phase initiale d'élévation de la filtration glomérulaire, conséquence de l'hyperglycémie. Puis apparaît une micro-albuminurie (moins de 300 mg de protéines par litre d'urine), qui va devenir une protéinurie significative indiquant une atteinte rénale marquée., alors que la créatinine plasmatique s'élève. La présence d'une néphropathie diabétique est suspectée en présence : 1) d'une élévation de la

pression artérielle (67 %) ; 2) d'un mauvais contrôle de la glycémie (43 %) ; 3) d'une micro-albuminurie (30 %) ; 4) d'une hyperlipidémie (24 %).

Le traitement de base de la néphropathie diabétique comprend a) l'administration d'agents inhibant la synthèse d'angiotensine II ou l'antagonisant et b) un contrôle strict de la glycémie. Les antidiabétiques de synthèse sont nombreux. le dernier commercialisé étant très prometteur : l'inhibiteur du SCLT-2, un co-transporteur du glucose dans le tubule rénal. Le gène, SLC5A2, est situé sur le chromosome 16. L'inhibition de ce transporteur de glucose augmente son excrétion urinaire. S'il est vrai que la néphropathie diabétique se répand rapidement dans tous les pays du monde, il est réconfortant de voir que la recherche avance, mettant à la disposition du néphrologue des moyens efficaces pour freiner l'évolution de cette néphropathie inquiétante.

La Journée Mondiale du Rein 2018 s'est terminée par de nombreuses questions auxquelles les conférenciers ont répondu avec compétence. Puis, en guise de conclusion, Uyen Huynh-Do, présidente actuelle de la Société Suisse de Néphrologie, a rappelé la tenue à Interlaken du 50<sup>e</sup> Congrès de la SSN du 5 au 7 décembre. ■

### Note de la rédaction...

Message du Pr Jean-Pierre Guignard

Je vais vous faire une confidence ! La Société Suisse de Néphrologie fêtera ses 50 ans à Interlaken le 7 décembre.

Elle a décidé d'honorer à cette occasion 3 de ses membres : le Pr Bernard Rossier pour sa découverte du canal épithélial du sodium (ENaC) ; le Pr Heini Mürer pour sa découverte du canal du transport du Phosphore ; et moi pour l'ensemble de mes travaux sur la néphrologie du développement. Je suis content pour la néphrologie pédiatrique, et modestement assez fier !

*Bravo au Pr Jean-Pierre Guignard  
et par la même occasion à l'AIRG-Suisse !*



## → 12<sup>ÈME</sup> JOURNÉE MONDIALE de l'AIRG-Belgique

LE 7 OCTOBRE 2018

**Dimanche 7 octobre 2018, notre 12<sup>ème</sup> journée annuelle a été bien avancée cette année pour cause d'élections. La salle se remplit très vite. Après un en-cas, nous attaquons une longue journée.**

Nous débutons par un sujet au titre énigmatique pour beaucoup d'entre nous : APOL1, Dr Jekyll & Mr Hyde. Sous ce titre se cache une étude approfondie de facteurs génétiques provoquant un risque majoré d'insuffisance rénale chronique/terminale chez les Afro-Américains. Une vidéo-témoignage sur le don de rein nous est ensuite présentée par un chirurgien transplanteur rénal. Cela nous permet une bonne vision du futur pour les prochains transplantés. Après les actualités sur l'ADPKD, un buffet concocté avec toutes les spécificités liées aux patients atteints de diverses maladies rénales est à notre disposition et nous permet de parler avec les patients et leurs familles sur tous les problèmes qui peuvent se poser.



L'après-midi reprend avec une conférence sur le syndrome d'Alport qui nous en explique les causes, les conséquences qui sont très différentes selon qu'il s'agisse d'un homme ou d'une femme qui en sont atteints. Les traitements sont explicités. Une explication sur les études en cours et sur les traitements futurs est donnée à l'assemblée.

Nous abordons ensuite un problème très important : l'insuffisance rénale chronique et la grossesse. Ce point est discuté dans trois cas différents : grossesse et insuffisance rénale chronique, grossesse et dialyse et grossesse après une transplantation.

Une grossesse arrive peu fréquemment chez les patientes en insuffisance rénale chronique : ce sont des grossesses à risque. Il y a un risque accru de prématurité et de séjour en néonatalogie ainsi que de complications maternelles : prééclampsie, détérioration de la fonction rénale. Le sujet se termine par un témoignage sur une grossesse par une de nos membres. 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 leurs familles.

Nous terminons la journée par une présentation de l'appel d'offre pour un soutien à la recherche. ■

**RENDEZ-VOUS EN 2019, NOTEZ DÉJÀ LA DATE :  
LE 17 NOVEMBRE !**



Les néphrologues N. Godefroid et L. Labriola



## → JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-Maroc

LE 15 MAI 2018



### RECHERCHES

- 2012 : Participation à une étude sur la consanguinité chez les patients atteints de maladies rénales.
- 2012 : Aide à la mise en place d'une DNA-thèque des patients atteints de maladies rénales au CHU Hassan II de Fès avec 275 patients inclus en 2012 et 2013.
- 2013 : Partenaire d'un projet de recherche pour la mise en place des outils de diagnostic et de télé-déclaration de maladies rénales héréditaires (néphronophtose; syndrome néphrotique cortico-résistant ; syndrome d'Alport et oxalose)...

### PERSPECTIVES

- Développer le volet social dans les activités de l'AIRG (campagnes de dépistage; aide à l'achat de médicaments...).
- Lancement de groupes de parole, soutien psychologique...
- Edition d'une série de livrets d'information et production de spots télévisuels d'information sur les maladies rénales héréditaires.
- Créer le journal de l'AIRG-Maroc.

Création d'une bourse pour la promotion des projets de recherche sur les maladies rénales génétiques. ■



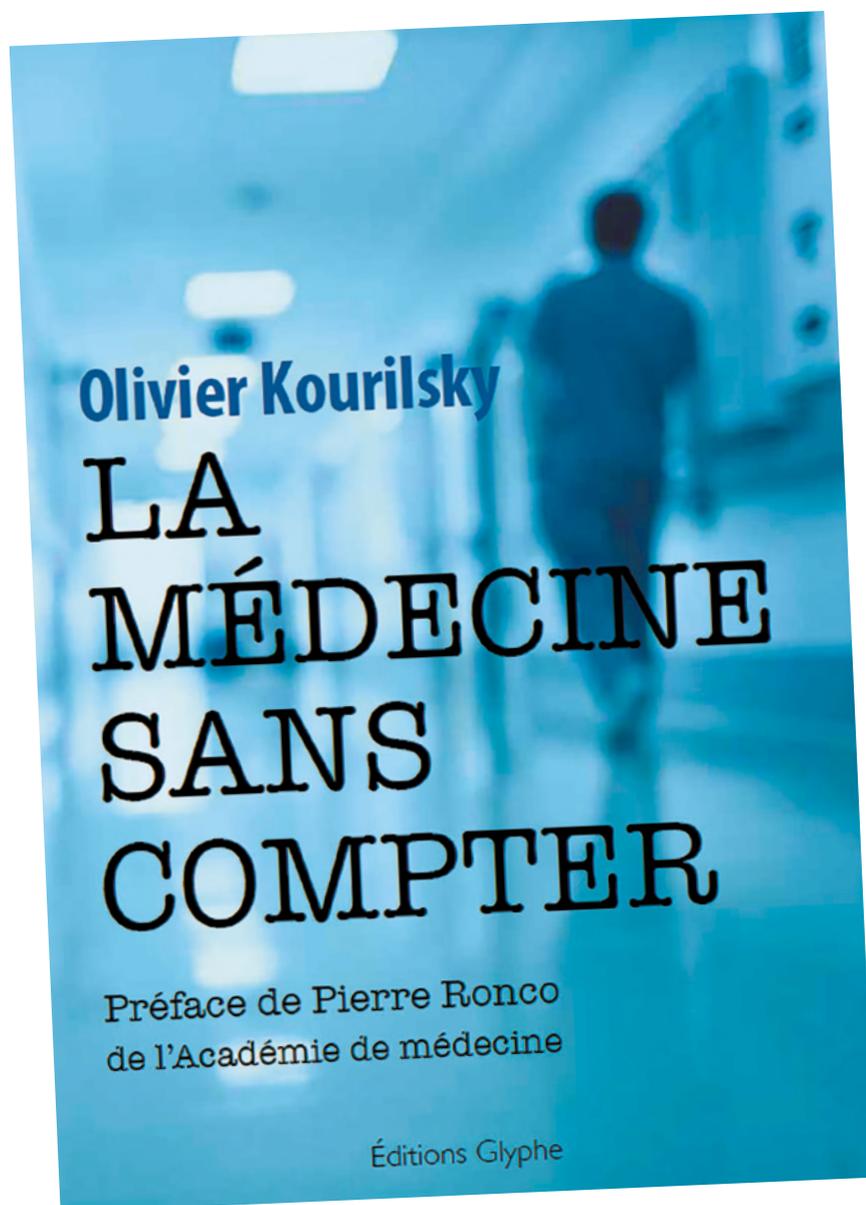


Dr Olivier Kourilsky

## → OLIVIER KOURILSKY un grand ami de l'AIRG-France

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Dernier né d'une famille de 6 enfants comportant déjà 4 médecins, Olivier Kourilsky a ressenti très tôt la vocation médicale. Élève du professeur Jean Hamburger, puis assistant du professeur Gabriel Richet pendant une dizaine d'années, il a été nommé à 37 ans chef de service de néphrologie dans un hôpital qui sortait de terre à Évry et l'a dirigé avec enthousiasme pendant près de 30 ans.



*Déjà auteur de plusieurs livres de médecine, mais aussi de romans policiers, le Dr K nous livre ici, avec une bonne dose d'autodérision et d'humour, un florilège d'anecdotes, drôles ou bouleversantes mais toujours pleines d'empathie, glanées tout au long d'une riche carrière. Olivier Kourilsky établit un constat alarmant sur l'évolution de la médecine hospitalière. Un vibrant plaidoyer pour une médecine humaine plus à l'écoute du patient et moins obnubilée par la maîtrise des dépenses.*

Source Wikipédia

## → CONTE DE NOËL

# Le Héros silencieux et les « maux » fléchés

DE FLORENCE SIGNORET - TOUS DROITS RÉSERVÉS



*Par une nuit magique célébrée jusqu'aux Cieux,  
Un Héros, blessé, se déplaçait en boitant.  
Debout mais fatigué, un silence dans les yeux,  
Ce dernier s'assit enfin dans un manoir du Temps.*

*Aussitôt, s'abattit un éclair de Courage,  
Foudroyant sa souffrance, dispersée en mirages.  
Le Héros blessé fut transformé en une flèche,  
Comme celle de son Arc, ayant causé tant de brèches.*

*Ainsi, dans la nuit...*

*Il était devenu l'Instrument de son Arc,  
Il était devenu de son Espoir, le Monarque,  
Il était devenu de son Destin, la Caresse,  
Il était devenu de sa Vie, la Promesse.*

*Patiemment, le Héros blessé percerait le Ciel,  
Comme le vol vif et léger d'un oiseau bien réel.*

*Et la flèche se planterait dans la cible de ses limites.*

*Alors, un jardin de mots pousserait dans les airs  
Pour fleurir le ciel de mille signes,  
dont quelques-uns seraient :*

*À Vous Tous, Héros de vos maux que vous avez fléchés,*

*« Vive l'année 2019 et celles, plus belles,  
qui viendront après ! ».*

**Un grand merci à Florence Signoret, qui, une fois encore, enchante  
notre journal par la magie de sa poésie.**

La rédaction

## → AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

### → L'AIRG-France a besoin de nouveaux bénévoles :

- Disponibles pour quelques heures par semaine.
- Ayant des compétences bureautique de base.
- Une capacité rédactionnelle.
- Une polyvalence indispensable dans une association.

### → Pour :

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

## → VOTRE AIDE est notre véritable soutien

### COUPON RÉPONSE



M.  Mme

Nom : .....

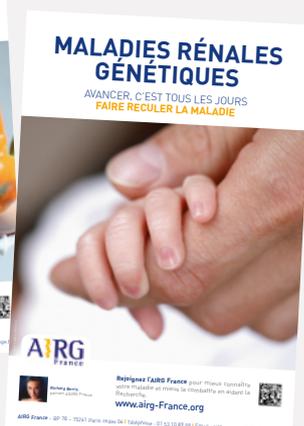
Prénom : .....

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](http://www.airg-france.fr) - [www.facebook.com](http://www.facebook.com) - [www.carenity.com](http://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 2019

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

- **24 JANVIER**  
4<sup>ÈME</sup> JOURNÉE ANNUELLE ORKID Paris
- **6,7 ET 8 FÉVRIER**  
45<sup>ÈME</sup> SÉMINAIRES Universitaires de Néphrologie - Paris
- **13 ET 14 FÉVRIER**  
3<sup>ÈME</sup> COLLOQUE EURORDIS à Bruxelles
- **9 MARS**  
CONFÉRENCE FRANCOPHONE SUR GITELMAN par AIRG-Belgique - Paris
- **13 MARS**  
COLLOQUE REIN ET SANTÉ Académie Nationale de Médecine de Paris
- **13 MARS**  
JOURNÉE MONDIALE DU REIN
- **20 ET 21 MARS**  
ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES DE NECKER Paris
- **30 MARS**  
ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AIRG-France Paris
- **30 MAI**  
CONGRÈS AFIDTN à Antibes-Juan les Pins
- **LE 2 JUIN**  
FOIRE AUX PUCES AU PROFIT DE L'AIRG-FRANCE Crèvecœur-Le-Grand
- **5,6 ET 7 JUIN**  
41<sup>ÈMES</sup> SESSIONS NATIONALES DE L' AFIDTN La Baule
- **DU 30 SEPTEMBRE AU 4 OCTOBRE**  
39<sup>ÈME</sup> CONGRÈS DE LA SFNDT - Nancy
- **12 OCTOBRE**  
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-France Tours
- **26 OCTOBRE**  
JOURNÉE ANNUELLE & 15<sup>ÈME</sup> ANNIVERSAIRE AIRG-Suisse
- **17 NOVEMBRE**  
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Belgique
- **30 NOVEMBRE**  
JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Espagne Barcelone

## → COURRIER DES LECTEURS

### Paroles de Président

Lucien et Danièle MIKOLAJCZAK, correspondants de l'AIRG France à Nîmes, nous ont demandé de bien vouloir publier la lettre du 6 février 1998 que Michel Contré alors Président leur avait envoyé en réponse à leurs questions. Une lettre qui traduit bien toute l'empathie du Président pour aider des futurs adhérents qui suivait un texte plus général préparé à l'avance. Comme ce texte général est toujours d'actualité nous publions seulement les nombreuses explications écrites par Michel Contré de sa fine et élégante écriture qui rajoutait :

*« Je suis moi-même dialysé depuis 5 ans et demi, j'ai une fistule à l'avant-bras gauche qui m'avait été faite 6 mois avant. J'ai eu une formation pour la dialyse à domicile (durée 4 mois), en fait je suis en auto-dialyse. C'est à dire que je fais en Centre ce que je devrais faire chez moi. Tout se passe très bien, il ne faut pas être trop impressionné par le sang. Ce n'est pas douloureux et on profite de 4 heures à soi, pour écouter de la musique, regarder la télévision, somnoler, et même grignoter ! Parfois les fins de dialyse sont difficiles car si « on tire trop » on peut avoir des crampes que l'infirmier ou la personne présente fait passer en nous injectant du sel ou en nous faisant boire une boisson, genre Vichy. Certes c'est une contrainte mais c'est grâce à elle que l'on vit. N'ayez aucunes craintes on se porte nettement mieux après la dialyse qu'avant. Le choix entre hémodialyse et dialyse péritonéale : en principe vous devez avoir un entretien avec votre néphrologue sur le sujet. Avantages Inconvénients de l'une ou de l'autre ; il n'existe pas à ma connaissance de texte qui réponde à cette question.*



*Vous trouverez des éléments de réponse dans le livret « La polykystose rénale autosomique dominante », que diffuse l'association (coût 70 francs).*

*J'ai néanmoins joint un texte tiré d'une brochure d'un laboratoire (JANSSEN-CILAG 17 rue de l'ancienne mairie 92513 Boulogne-Billancourt Cedex)*

*En ce qui concerne les centres de dialyse en France comme en Europe, vous pouvez vous procurer l'annuaire édité par :*

*I.D.06334459241*

#### **Guide des centres de dialyse Européens**

*9 rue du Pont*

*69390 Vernaison*

*Tél : 04 72 30 12 30 - Fax : 04 78 46 27 81*

*Vous avez 3 enfants, j'en ai eu 4 (3 filles et un garçon) j'étais contre le dépistage mais les circonstances de la vie et leur propre volonté, ont fait qu'ils ont eu des échographies : 2 de mes enfants ont ma maladie 2 ne l'ont pas. Je crois aujourd'hui qu'il vaut mieux savoir car il y aura bientôt une thérapeutique et il faut absolument contrôler sa tension artérielle.*

*Car avoir de la tension c'est détruire les néphrons et prendre des risques pour sa rétine et son cerveau.*

*En ce qui me concerne, j'ai découvert mon insuffisance rénale à 45 ans, j'ai vécu une vie professionnelle sans problème majeur, j'ai fait 4 fois le tour du monde, on vit très bien avec une polykystose. Courage !*

*Vous avez fait un premier pas vers nous, gardez le contact et si vous décidez d'adhérer à l' AIRG, vous recevrez régulièrement des informations par le canal de Néphrogène notre bulletin. »*

*Bien Cordialement*

*Michel CONTRE ■*

**LUCIEN ET DANIELE MIKOLAJCZAK**

[Daniele.mikolajczak@free.fr](mailto:Daniele.mikolajczak@free.fr)

07 81 33 27 92

## → AIRG-FRANCE Organisation

### L'AIRG-FRANCE MET À DISPOSITION DES PATIENTS DES RÉFÉRENTS PATHOLOGIES.

Ces Référents Pathologies n'ont aucune compétence médicale et ne peuvent émettre d'avis dans ce domaine. En revanche, ils sont à l'écoute des patients et ont pour mission de les aider et de les informer. Ils peuvent donner des informations d'ordre général, aider les patients à trouver les bons interlocuteurs au sein du corps médical, mettre en relation les personnes qui le souhaitent avec d'autres familles concernées par une même maladie.

Les pathologies couvertes par ces Référents sont le syndrome d'Alport, la maladie de Berger, Barter & Gitelman, la Cystinose, la Cystinurie, la maladie de Fabry, la PKRAD, la PKR, le SHUa.

N'hésitez pas à prendre contact avec les **Correspondants et Délégués Régionaux** qui représentent l'AIRG-France dans votre région. Proches de vous, ils sont particulièrement à votre écoute. Ils animent des groupes de bénévoles et sont les moteurs des activités et actions locales de l'AIRG-France.

Jeannine BESLER (*Isère*) • Nicole CABLAT (*IDF*) • François COUPPEY (*Languedoc-Roussillon*) • Jean-Louis DANNEPOND (*Charente*) • Catherine MAZÉ (*Vienne, Indre et Loire*) • Nicolas MULLIER (*Nord-Pas de Calais*) • Maryvonne NORDEY (*Loire Atlantique*) • Rose-Marie PAYROT (*Pyrénées Orientales*) • Daniel RENAUD (*Gard - Relations Internationales et FEDERG*) • Jacki ROUSTANG (*Vaucluse*) • Valérie SLAMA (*Bouches du Rhône*) • Karl STEINECKER (*Lille Nord*) • Anne-Thérèse TRELLU (*Bretagne*) • Patricia VAILLANT (*Bouches du Rhône*) • Josiane VAULÉON (*Bretagne*)

Vous pouvez rentrer en contact avec ces **Référents Pathologies** et **Correspondants et Délégués Régionaux** en laissant vos coordonnées à l'AIRG-France :

- par téléphone : 01 53 10 89 98
- par courriel : [airg.permanence@orange.fr](mailto:airg.permanence@orange.fr)
- ou par courrier postal :  
AIRG-France BP78 75261 PARIS Cedex 06.

### → CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU

**Présidente** : Sandra SARTHOU-LAWTON

**Trésorier** : Jean-Pierre SCHILTZ

**Secrétaire** : Michel LAURENT

### → ADMINISTRATEURS

Catherine CABANTOUS (*Landes*)

François COUPPEY (*Languedoc-Roussillon*)

Ingrid FEJAN (*Ile-de-France*)

Catherine JAGU (*Eure-et-Loir*)

Laetitia LEPOIX (*Ile-de-France*)

Hélène MONNIER (*Ile-de-France*)

Nicolas MULLIER (*Nord-Pas de Calais*)

Nicole PATIN-RAYBAUD (*Midi Pyrénées*)

Roger PIERRÉ (*Ile-de-France*)

Dominique ROUSIOT (*Ile-de-France*)

Valérie SLAMA (*Bouches du Rhône*)

Carmen VALENZUELA-BLANCA (*Ile-de-France*)

### → CONSEIL SCIENTIFIQUE

**Président** : Pr Georges DESCHÊNES

*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, Saint Etienne • Pr Corinne ANTIGNAC Institut Imagine, Paris • Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon Bron • Pr Christian COMBE CHU, Bordeaux • Pr Pierre COCHAT Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon Bron • Pr Thierry HANNEDOUCHE Hospices Civils, Strasbourg • Dr Laurence HEIDET Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Dominique JOLY Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Bertrand KNEBELMANN Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Yannick LE MEUR Hôpital La Cavale blanche, Brest • Pr Christophe MARIAT Hôpital Nord, Saint Etienne • Pr Patrick NIAUDET Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Yves PIRSON Cliniques St Luc, Bruxelles • Pr Emmanuelle PLAISIER Hôpital Tenon, Paris • 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

# MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

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



**AIRG**  
France



**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.fr](http://www.airg-france.fr)



**DIRECTION DE LA PUBLICATION**

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

**CRÉATION GRAPHIQUE :**

José Da Cruz  
lestudio.traffik@gmail.com

**COMITÉ DE RÉDACTION**

Catherine Jagu  
Michel Laurent  
Catherine Mazé  
Roger Pierré  
Florence Signoret  
Raphaël Vignaud

**N°ISSN**

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

[www.airg-france.fr](http://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



Association loi de 1901. Reconnue d'utilité Publique