

NEPHROGENE

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



INTERVIEW EXCLUSIVE

DU PR ALAIN FISCHER
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

SUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

PAGE 36

ACTUALITÉS

RECHERCHE

ASSOCIATION

RENCONTRES

SOMMAIRE



→ ACTUALITÉS

- Éditorial de la présidente Sandra Lawton 03
- Procès verbal de l'assemblée générale de l'AIRG-France 04
- Journée Annuelle de l'AIRG-France 09
- Nouveaux outils thérapeutiques dans les maladies génétiques 09
Pr Emilie Cornec-Le Gall
- La néphronophtise dans les maladies génétiques 17
Dr Elodie Mérieau
- Les amyloses rénales héréditaires 20
Pr Franck Bridoux
- Nouveautés en transplantation 26
Pr Matthias Büchler
- Les microangiopathies thrombotiques 29
Pr Jean-Michel Halimi
- Hypéroxyalurie primitive : points d'actualité en 2020 34
Justine Bacchetta - Anne-Laure Leclerc
- Le Pr Alain Fisher nous dévoile tout sur la thérapie génique 36



→ ASSOCIATION

- Pr Jérôme Harambat : Nouveau Président du Conseil Scientifique d'AIRG-France 38
- Les livrets de l'AIRG-España 39
- AIRG-Belgique : Le syndrome de Gitelman 40
- AIRG-Suisse : Caroline, un long chemin de résilience 41
- Les 10 ans de AIRG-Maroc 44
- Témoignages : Catherine Mazé et Nicolas Mullier 46
- Plaidoyer pour la thérapie génique 49



→ LU POUR VOUS

- Poème de Florence Signoret « *Cœurs déconfinés* » 50



→ AIRG-FRANCE

- La lettre mensuelle de l'Alliance maladies rares 51
- Errance et impasse diagnostiques 52
- Comment réagir face à la Covid ? 54
- Avis de recherche : Bénévolat et initiatives 55
- Les objectifs de l'association 56
- Votre agenda 2020/2021 56
- AIRG-France : Organisation 57

ÉDITORIAL

DE SANDRA LAWTON, PRÉSIDENTE DE L'AIRG-FRANCE



L'année 2020 se termine et à l'heure où j'écris cet éditorial pour notre revue Néphrogène, la rentrée est là avec les perturbations liées à notre nouvelle vie et à la crise sanitaire.

Les consignes médicales nous imposent de porter le masque, de maintenir les gestes barrière... Les malades et leurs proches doivent redoubler de vigilance pour éviter le risque viral, avant l'avènement d'un probable vaccin. Nous restons dans l'incertitude à la suite de la crise liée au Covid 19.

Personnellement, je vis mieux cette crise car ma vie a changé, les dialyses sont aujourd'hui derrière moi grâce à un don d'un rein de mon amie Maryel. Nous restons cependant fragiles après la greffe, notamment la première année. Notre pensée accompagne fortement nos amis et adhérents qui bénéficient, mais subissent aussi, les séances de dialyse.

La problématique peut aussi être familiale avec des questionnements pour revoir ses enfants et ses petits-enfants, ce que j'ai pu attester avec mes petites filles. Il faut vivre avec ces incertitudes, que même les médecins partagent, afin de s'adapter, de se protéger, de respecter les mesures de distanciation.

Le confinement, lié à cette pandémie apparue en ce début d'année, ne nous a pas permis d'assurer notre assemblée générale le 21 mars 2020. Les manifestations prévues ont été annulées, reportées ou assurées à distance. Nous nous sommes adaptés à l'AIRG-France et avons réalisé en visioconférence nos réunions de bureau, puis nos CA, les réunions d'organisation de notre journée annuelle et ce grâce à l'aide précieuse de Jérôme Defazio et Nicolas Mullier. Nous avons pu lancer, avec Pierre Cochat à nos côtés, un appel à projets de 135 000€ pour 2020 qui est en cours. La nouvelle équipe du Conseil Scientifique est en place pour étudier les projets. Nous avons pu échanger virtuellement avec les sponsors et avons pu apprécier leur disponibilité et leur engagement.

Cette année 2020 est aussi porteuse d'espoir dans le traitement de nos maladies rénales génétiques, avec l'apparition de nouveaux traitements à type de thérapie génique.

Dans ce numéro, vous trouverez les compte-rendus de nos intervenants lors de la Journée annuelle à Tours le 12 octobre 2019. Nous remercions les Dr. Emilie Cornec-Le Gall, Franck Bridoux, Elodie Merieau, Matthias Büchler et Jean-Michel Halimi.

Nous comptons sur vous pour poursuivre votre engagement dans l'Association par votre adhésion, par un don et/ou votre aide. Nous souhaiterions renforcer l'équipe de bénévoles soit à la permanence à Paris, soit en région depuis votre domicile. N'hésitez pas à vous manifester (airg.permanence@orange.fr).

Merci par avance de votre solidarité.

Je vous souhaite à tous une belle fin d'année.
Bien amicalement

Sandra



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

QUI S'EST DÉROULÉE LE SAMEDI 19 SEPTEMBRE 2020 DE 14H30 À 16H00 EN VISIOCONFÉRENCE.

Présents en ligne : 13

Votes par correspondance : 24

Total votes : 37

Majorité absolue : 37/2 = 19

La séance en visioconférence débute à 14h30.

1. RAPPORT MORAL 2018

Sandra Lawton, présidente, expose le rapport moral 2019 :

Vous trouverez ci-dessous les différentes actions de l'Association en 2019 concernant le soutien à la recherche, les actions d'information et la participation aux manifestations, les évolutions concernant l'organisation interne et les perspectives pour 2020.

→ SOUTIEN À LA RECHERCHE

Dans la poursuite du soutien à la recherche de 2018 qui avait été particulièrement conséquent, nous avons lancé un appel d'offres de 60 000 € sur les maladies rénales génétiques en septembre 2019. Les 2 projets retenus en 2019, pour leur intérêt et leur pertinence scientifique, par le Conseil d'Administration sur proposition du Conseil Scientifique, sont les suivants :

- 20 000 € sur le syndrome d'Alport piloté par le docteur Oliver Gross de Göttingen sur une initiative internationale d'approbation du traitement par Ramipril chez les enfants avec des stades précoces de la maladie
- 40 000 € sur le syndrome d'Alport piloté par le docteur Fabiola Terzi (INSERM, Paris) sur une approche de biomarqueurs (EGF, TGF-alpha) et sur une nouvelle stratégie à visée thérapeutique

Nous poursuivrons en 2020 le lancement d'un appel à projets spécifique dans le domaine de la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques.

→ ACTIONS D'INFORMATION

Plusieurs actions à visée d'information ont été réalisées en 2019.

Livrets scientifiques : le Dr Micheline Levy réunit les articles nécessaires à l'élaboration du prochain livret sur la néphronophtise.

Notre **Info-Lettre**, incluant des informations scientifiques et d'autres nouvelles, vous est envoyée par mail chaque mois par Catherine Mazé.

Le **site Web AIRG-France** est mis à jour et permet de retrouver de nombreuses informations sur les différentes pathologies, les contacts et permet aussi de renouveler son adhésion !

La **revue Néphrogène** a pu être finalisée pour Noël 2019 sous la responsabilité de Jacques Vignaud et vous a été adressée début janvier 2020. Elle inclut notamment les interventions de la journée du trentième anniversaire et des articles médicaux de tout premier ordre.

La page **Facebook** est alimentée par Nicolas Mullier. Nous vous incitons à venir la visiter pour consulter, liker et partager.

Semaine du rein du 11 au 15 mars 2019 a pu avoir lieu et chacun en région a pu participer à une, voire plusieurs journées. Ce fut un grand succès, avec la présence de l'AIRG-France dans une quinzaine d'hôpitaux dans toute la France.

Le point fort de cette année 2019 est sans conteste notre **JOURNÉE ANNUELLE** 2019 qui a eu lieu à Tours le 12 octobre.

Nous avons également été présents lors des événements listés suivants :

- Journée de la filière ORKID (4^{ème} journée,) qui inclut l'ensemble des centres de références impliqués dans les maladies rénales rares, le 24 janvier 2019 (M. Laurent, H. Monnier, V. Neveu)
- 45^{èmes} Séminaires Universitaires de Néphrologie au

- Palais des Congrès à Paris, du 6 au 8 février 2019 (V. Neveu, M. Laurent, N. Touraine)
- Colloque EURORDIS les 13 et 14 février 2019 à Bruxelles (D. Renault)
 - Dîner des acteurs de la greffe rénale et de la dialyse le 19 février 2019 organisé par l'association Trans'Forme (H. Monnier)
 - Journée Internationale des maladies rares le 28 février 2019
 - Conférence Francophone sur le syndrome de Gitelman organisée à Paris le 9 mars 2019 par l'AIRG-Belgique (D. Rousiot)
 - Colloque Rein et santé à l'Académie Nationale de Médecine le 13 mars 2019 (S. Lawton, N. Touraine, C. et D. Jagu, M. Laurent)
 - Semaine du Rein dans les Hôpitaux et cliniques de France du 9 au 16 mars 2019
 - Forum européen des patients PKDRAD à Bruxelles le 16 mars 2019 (JP Schiltz)
 - Course solidaire des deux Etangs à Plerguer en Bretagne le 14 avril 2019 grâce à la famille Gaslain en soutien à la recherche sur le SHUa (J. Vauléon, A. Graftiaux, N. Mullier)
 - Journée du réseau NEPHRONOR sur la prise en charge de la maladie rénale chronique dans les Hauts-De-France le 16 mai 2019 (K. Steinecker, D. Benoit)
 - Actualités Néphrologiques de Necker les 20 et 21 mai 2019 à l'Institut Pasteur (C. Jagu, V. Neveu, N. Touraine, M. Laurent)
 - Puces de Crèvecœur le Grand le 30 mai 2019, grâce à la famille Bussy (JP. Schiltz)
 - 41^{èmes} sessions nationales de l'AFIDTN du 5 au 7 juin 2019 à La Baule (A. Graftiaux, M. Laurent)
 - 4^{ème} Congrès de la SFNDT (Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation) du 30 septembre au 4 octobre 2019 à Nancy (JM Besse, JM et B. Bourquard, M. Laurent)
 - Association Développement Hémodialyse à Béthune le 19 septembre 2019 (K. Steinecker)

Nous avons également été présents lors des évènements listés suivants :

- Journée Annuelle des 15 ans de l'AIRG-Suisse à Lausanne le 26 octobre 2019 (JM Besse, JM et B. Bourquard, J. Besler)
- Journée Cystinurie le 16 novembre à l'hôpital de la Pitié à Paris (J. Defazio, D. Rousiot)
- Rencontre chercheurs /associations de malades sur les cellules souches le 19 novembre 2019 à Lyon (J. Besler, JM et B. Bourquard)

- Société de Néphrologie Pédiatrique du 28 au 30 Novembre 2019 à Bruxelles

→ ORGANISATION INTERNE

Le CA de l'AIRG s'est tenu le 30 mars 2019 à l'ASIEM à Paris.

Nous nous sommes réunis au sein du bureau dès le mois de juillet pour définir les fiches de poste au sein de l'association. Nous avons invité les bénévoles régionaux et parisiens à Paris le 17 septembre 2019 pour proposer une organisation interne et une délégation plus efficace. Dominique Rousiot s'est fortement impliqué dans son rôle de vice-présidente. Josiane Vauléon s'est portée volontaire pour encadrer la Journée du Rein 2020. Véronique Neveu s'est proposée pour piloter l'organisation de la JA 2020. Jeannine Besler s'est proposée pour un soutien aux régions. Ingrid Fejan, fidèle bénévole, continue de venir assidûment à la permanence pour comptabiliser les chèques. Michel Laurent s'est proposé pour lister les congrès d'intérêt pour l'association, et organiser la présence de bénévoles de l'AIRG-France à ces différentes manifestations. Dominique Rousiot et moi-même poursuivons les contacts avec les sponsors. Catherine Jagu connaît bien les hôpitaux de Paris et est notre contact privilégié avec ces institutions.

Il a été convenu de réitérer l'expérience de garder un contact physique entre les bénévoles parisiens et provinciaux. Nous cherchons toujours des bénévoles et des adhérents qui s'impliquent encore davantage dans la vie de notre association.

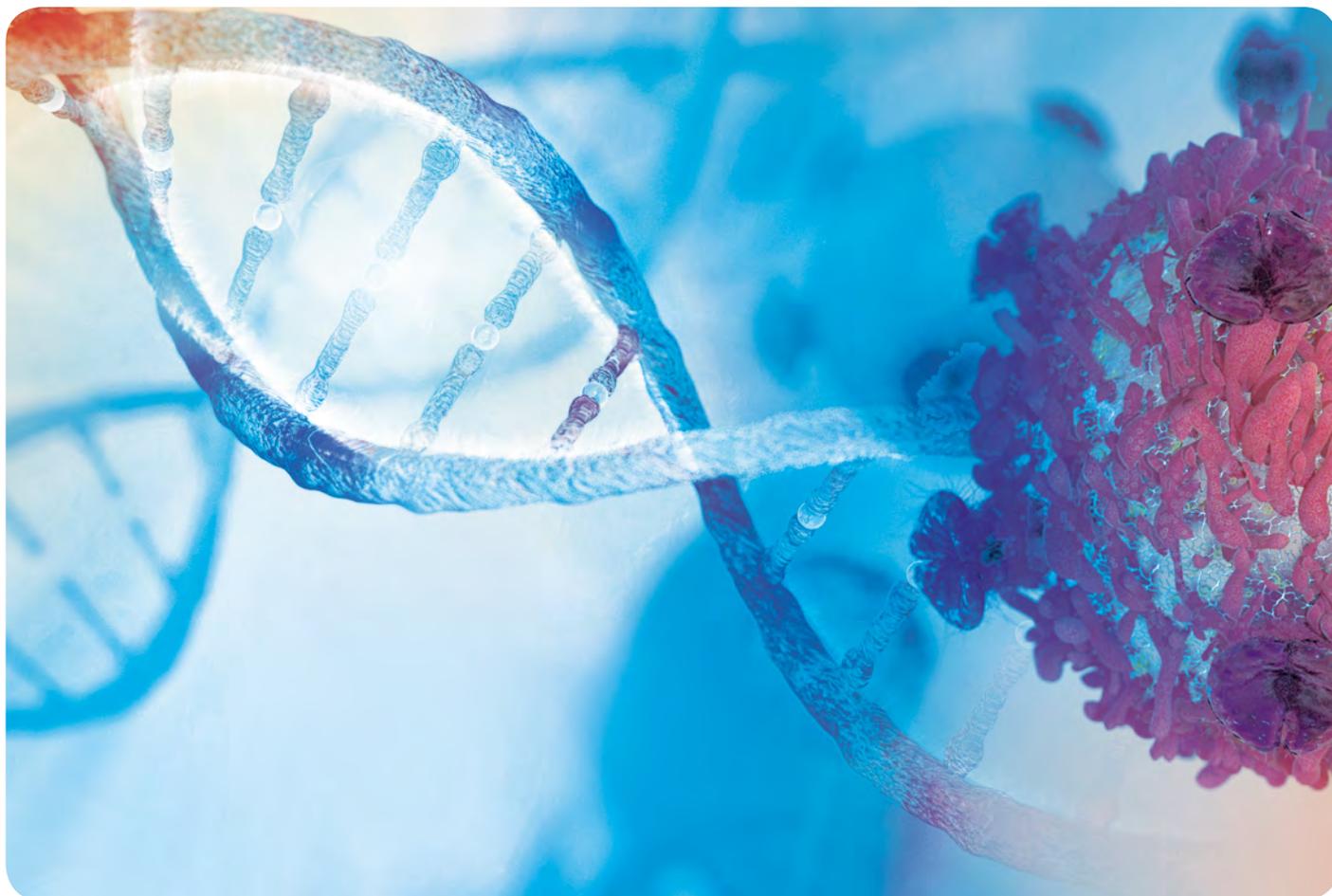
Je me permets de vous donner une information personnelle en 2019, à savoir une greffe par donneur vivant le 27 novembre 2019, avec une évolution favorable depuis !

→ PERSPECTIVES 2020

Les différentes actions de 2020 sont perturbées par la pandémie de COVID19. L'AG 2020, prévue initialement le 21 mars, a dû être repoussée au 19 septembre 2020 en visioconférence.

Ce décalage est rendu possible par une ordonnance N° 2020-306 du 25 mars 2020, relative à la prorogation des délais échus pendant la période d'urgence sanitaire et à l'adaptation des procédures pendant cette période.

- Appel d'offres : Nous allons continuer à soutenir la recherche avec un appel d'offres qui sera de 135 K€



- Journée Annuelle 2020 : La journée se déroulera en webinar sur le thème « Vivre sa maladie rénale génétique au quotidien », en mettant l'accent sur l'Education thérapeutique. N'oubliez pas de vous inscrire, c'est gratuit mais obligatoire.
- Livrets : Le livret sur la néphronophtise devrait pouvoir être édité en 2021, sous l'égide du docteur Micheline Levy
- Site internet et info-lettre seront repris par Jérôme Defazio et Jeannine Besler, dans la continuité de l'action efficace réalisée jusque-là par Catherine Mazé
- Mise en place d'une commission communication avec Jérôme Defazio, Jeannine Besler, Nicolas Mullier, Dominique Rousiot et moi-même.
- Coordination du prochain Nephrogène par Jacques Vignaud
- Conseil Scientifique modifié par le professeur Pierre Cochat. La composition est disponible sur le site.

Il convient de renouveler certains administrateurs du Conseil d'Administration lors de notre AG de ce jour. Prenez soin de vous, de vos proches, et de vos familles !

Bien amicalement

2. COMPTES 2019

Jean-Pierre Schiltz, trésorier, prend ensuite la parole pour présenter les comptes arrêtés au 31/12/2019 :

→ PRODUITS

Les ventes correspondent à :

- Un accord de partenariat conclu avec Otsuka (5 000 €)
- Un accord de partenariat (JA) conclu avec Alexion (10 000 €)

Les produits financiers sont en légère baisse, du fait de la baisse des taux d'intérêt. Les placements sont exclusivement constitués de livrets bancaires.

PRODUITS	2019	2018	2017
Adhésions	58 673	64 624	56 927
Dons	59 635	50 430	83 078
Total Adhésions & dons	118 308	115 054	140 005
Produits financiers	1 284	1 575	1 799
Ventes	15 000	5 280	-
Sous-Total (€)	134 592	121 909	141 804
Produit exceptionnel (reprise projet Alport)	-	-	53 849
Total Produits (€)	134 592	121 909	195 653

→ CHARGES

CHARGES	2019	2018	2017
Fournitures	869	1 279	2 124
Services extérieurs	43 154	60 350	76 037
Impôts et taxes	233	288	268
Dotations aux amortissements	294	380	637
Subventions à la Recherche	15 000	115 000	47 811
Sous-Total Charges (€)	59 549	177 296	126 876
Charges exceptionnelles	-	-	225
Total Produits (€)	59 549	177 296	127 101

L'exercice 2019 a donné lieu à une subvention à la recherche de 15 000 €, correspondant à la sélection d'un projet relatif au SHU atypique (Dr. Marie Frimat), non initialement provisionné (décision du CA du 30/03/2019).

Pour des raisons pratiques l'appel à projets 2019 a été lancé tardivement et n'a pas donné lieu à comptabilisation ni à décaissements au cours de l'année. Deux projets (Oliver Gross et Fabiola Terzi) ont été retenus pour un montant total de 60 000 €.

→ COMPTE DE RÉSULTAT

L'exercice 2019 présente un excédent de 75 043 €. L'affectation du résultat est une décision relevant de l'Assemblée Générale.

La résolution suivante sera soumise au vote de l'AG : « Il est proposé d'affecter le résultat comme suit : 7 504 € affectés aux fonds statutaires, et 67 539 € affectés aux réserves diverses. »

	2019	2018	2017
Produits (hors produits exceptionnels)	134 592	121 909	141 804
Charges (hors charges exceptionnelles)	59 549	177 296	126 876
Excédent/Déficit (hors produits exceptionnels)	75 043	- 55 387	14 928
Produits et charges exceptionnelles	-	-	53 624
Excédent/Déficit (€)	75 043	- 55 387	68 552

→ RÉPARTITION DES CHARGES

Les frais de fonctionnement sont restés stables en valeur absolue. A noter que la comptabilisation des subventions à la recherche a été très faible en raison du retard pris par les appels à projet.

(*) La nouvelle réglementation comptable oblige à distinguer les frais de fonctionnement des frais de

collecte de fonds. L'AIRG France n'utilise pas de plateformes ou sociétés de collecte payantes, ses principaux frais de collecte sont donc liés à l'envoi d'une relance annuelle aux adhérents et donateurs potentiels.

L'essentiel de nos ressources est composé des adhésions et dons spontanés, et des relances effectuées dans l'Infolettre. Les actions organisées par des adhérents (courses, ventes, brocantes...) au bénéfice de l'AIRG-France sont des ressources également importantes. Enfin les Journées Annuelles sont aussi l'occasion de recevoir de nouveaux adhérents et un certain nombre de dons.

RÉPARTITION DES CHARGES (K€)	2019	2018	2017
Fonctionnement	12	11	12
Frais de collecte de fonds (*)	1	-	-
Information	32	51	67
Recherche	15	115	48
Total (k€)	60	117	127

→ BILAN

BILAN 2019			
ACTIF (€)		PASSIF (€)	
Immobilisations nettes	150	Fonds associatifs et réserves	80 618
Créances	4 962	Autres réserves	120 944
Trésorerie placée	-	Résultat exercice	75 043
Disponibilités	324 180	Sous-total Fonds propres (1+2+3)	276 605
Charges constatées d'avance	279	Charges à payer	2 965
		Engagements	50 000
Total (€)	329 571	Total (€)	329 571

L'actif comporte au 31/12/2019 :

- Les produits à recevoir (créances) sont des règlements HelloAsso par Internet (4 962 €) reçus au titre de 2019 mais virés sur le compte courant le 10 janvier 2020.
- Les disponibilités sont composées de dépôts bancaires sur compte courant, livret A et livret non réglementé, auprès de la banque Crédit Industriel et Commercial, et de chèques à encaisser (7 185 €).

Le passif comporte au 31/12/2019 :

- Les engagements de 50 000 € sont inscrits au bilan, pour un appel à projets Alport, en remplacement du projet Savage annulé.

ACTUALITÉS

- Les charges à payer : facture du Commissaire aux comptes pour l'exercice 2019 (2 640 €), qui est comme chaque année reçue et réglée courant 2020, et des factures courantes (timbrage et téléphone), parvenues mais en cours d'encaissement par leurs créanciers.

→ BUDGET 2019

BUDGET PREVISIONNEL 2020			
PRODUITS (€)		CHARGES (€)	
Adhésions	55 000	Subventions aux Projets pour les maladies rénales génétiques	145 000
Dons	60 000	Information	65 000
Autres produits	15 000	Fonctionnement / Collecte	13 000
Reprise sur réserves	93 000	-	-
Total (€)	223 000	Total (€)	223 000

Le CA du 30/11/2019 a décidé de porter le montant de l'Appel à Projet Alport de 50 000 € à 60 000 € (Pr.O.Gross pour 20 000 €, et Pr.F.Terzi pour 40 000 € conformément au vote du CA le 26/01/2020).

Le budget de 145.000 € de subventions aux projets 2020 se déclinera donc en :

- 10 000 € affectés aux projets Alport à la date de signature des contrats.
- 135 000 € pour un nouvel appel à Projet 2020.

Le budget Information 2020 prévoit les frais d'impression et de diffusion du Néphrogène n° 66, du Néphrogène n° 67, et d'un opuscule sur l'Encadrement Juridique du Conseil Génétique, ainsi que la journée annuelle de Paris et les frais de permanence, envois de livrets, etc....

Je passe maintenant la parole à Michel Laurent, secrétaire, 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 8 résolutions qui leur étaient soumises :

- Rapport Moral
- Comptes 2019 et affectation du résultat
- Rapport du Commissaire aux comptes
- Budget Prévisionnel 2020
- Réélection de Michel Laurent, administrateur,
- Réélection de Nicolas Mullier, administrateur,
- Réélection de Carmen Valenzuela-Blanca, administratrice
- Election de Jérôme Defazio, administrateur



Majorité : 19

VOTE (suffrages exprimés)	OUI	NON	ABS.	RÉSULTATS
Rapport Moral	35	-	2	Approuvé
Comptes 2019, affectation du résultat	35	-	2	Approuvés
Rapport du Commissaire aux comptes	35	-	2	Approuvé
Budget Prévisionnel 2020	35	-	2	Approuvé
Réélection de Michel Laurent	29	4	4	Réélu
Réélection de Nicolas Mullier	35	-	2	Réélu
Réélection de Carmen Valenzuela-Blanca	30	4	3	Réélue
Election de Jérôme Defazio	35	-	2	Élu

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

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

La Présidente
Sandra Lawton

Le Secrétaire
Michel Laurent

JOURNÉE ANNUELLE

→ NOUVEAUX OUTILS THÉRAPEUTIQUES dans les maladies génétiques

EMILIE CORNEC-LE GALL - NÉPHROLOGUE AU CHRU DE BREST

Bonjour, je m'appelle Emilie Cornec-Le Gall, je suis néphrologue au CHRU de Brest et je vais tenter au cours de cette présentation de vous présenter les nouveaux outils thérapeutiques dans les maladies génétiques de façon relativement simple. Je vais commencer par des choses très basiques parce que si on veut parler de thérapies génétiques, il faut qu'on commence par des notions simples de génétique.

1- Introduction : de la mutation à la maladie, comment ça marche ?

Nous allons aborder la question de comment on passe d'une mutation de gène à la maladie et qu'est-ce que l'**ADN** :

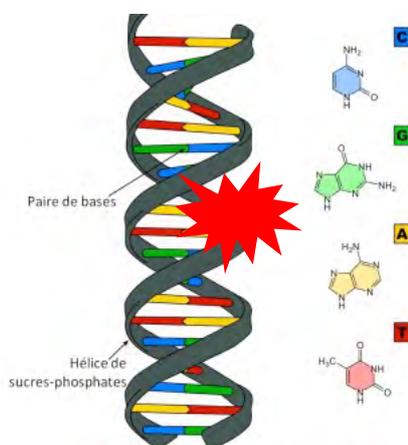
- L'ADN ou **A**cide **D**ésoxyribo**N**ucléique contient sous une forme chimique des instructions qui seront les **gènes** nécessaires au maintien de l'intégrité d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme. Cet ADN est présent sous forme de chromosomes dans le noyau des cellules.
- Le gène est un segment d'ADN permettant la production d'une ou de plusieurs protéines ou d'une ou plusieurs molécules d'ARN.
- Dans le corps humain il y a des dizaines de milliers de milliards de cellules et dans la plupart de ces cellules, il y a un noyau, et dans le noyau de chaque cellule il y a à peu près, deux mètres d'ADN si on arrivait à le déplier. Cet ADN est condensé sous

forme de 46 chromosomes, en fait c'est 23 paires avec 22 paires de chromosomes non sexuels ou autosomes et une paire de chromosomes sexuels ou gonosome, XX pour les femmes et XY pour les hommes. Au sein de ces chromosomes, il y a vingt mille gènes qui codent, pour la fabrication des protéines, la partie codante du génome c'est-à-dire celle qui donne lieu à des protéines c'est 1% de l'ADN.

Comment passe-t-on de la mutation à la maladie ? Il faut d'abord comprendre comment on passe de l'ADN à la protéine puis va parler ensuite de comment on peut influencer sur ces différentes étapes.

L'ADN une succession de quatre bases différentes l'**Adénine**, la **Cytosine**, la **Guanine** et la **Thymine** dans un ordre bien précis et organisé sous forme d'une double hélice. C'est le décodage de cet ADN qu'on appelle la « traduction » qui va donner lieu à une espèce de protéine immature, qui va ensuite acquérir

Introduction : de la mutation à la maladie, comment ça marche ?



ADN structure double hélice
4 bases: Adénine Cytosine Guanine Thymine
ACGT

TRANSCRIPTION
TRANSLATION
MATURATION

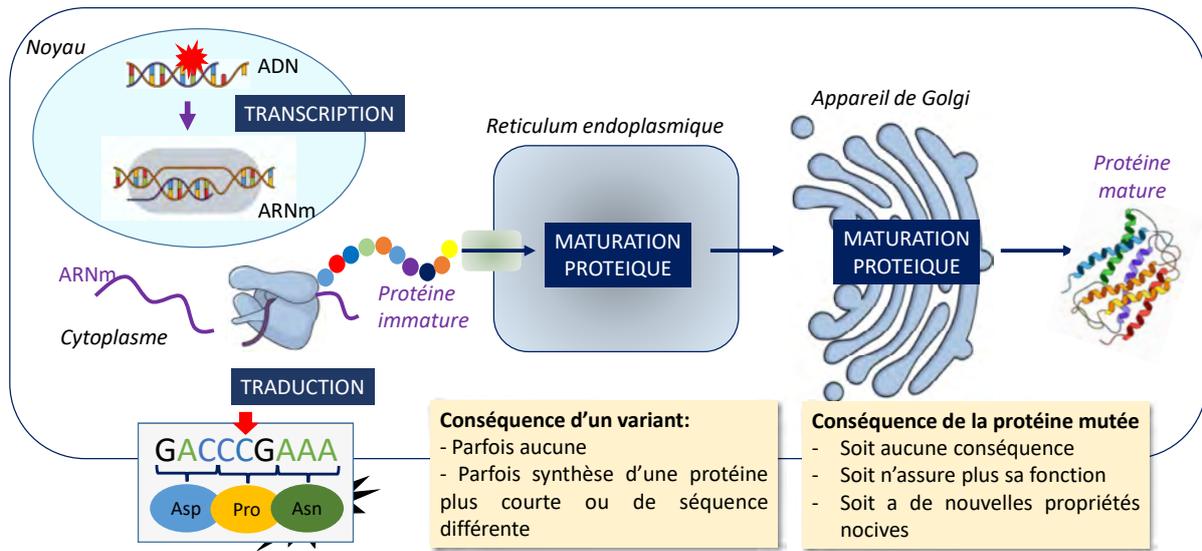
Protéine insuffisamment ou pas du tout fonctionnelle
OU
Formation d'une protéine mutée ayant des effets négatifs

Protéine: Structure 3D complexe, enchainement de 20 acides aminés

Proline, alanine, phénylalanine, leucine, isoleucine, méthionine, valine, sérine, thréonine, tyrosine, histidine, glutamine, asparagine, lysine, acide asparatique, acide glutamique, cystéine, tryptophane, arginine, glycine

JOURNÉE ANNUELLE

Introduction : du gène à la protéine, comment ça marche ?



une forme mature et va donner lieu à une protéine avec une structure 3D tridimensionnelle complexe et qui est l'enchaînement de 20 acides aminés.

Voilà résumées ces différentes étapes. Nous reviendrons toujours sur ce schéma pour expliquer les différentes stratégies en cours d'étude.

La première étape est la transcription et se passe dans le noyau : passage de l'ADN à la forme transcrite qu'on appelle l'ARN messenger.

La deuxième étape est la traduction. L'ARN messenger, qui a été exporté dans le cytosol, va être lu par cette espèce de petite machine qu'on appelle un **ribosome** qui va lire l'ARNm par motif de trois lettres. Pour chaque triplé de lettres, à partir du code génétique il va faire correspondre trois lettres à un acide aminé. C'est comme une perle qu'on peut imaginer dans un collier : chaque groupe de trois lettres va donner un acide aminé, une perle d'un collier, et on arrive ainsi à une protéine immature.

L'étape suivante est la maturation protéique au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Si tout se passe bien, nous allons avoir une protéine mature, donc qui était notre petit collier initial mais qui a été en plus repliée correctement et qui va avoir la bonne forme pour assurer son bon rôle là où elle doit l'assurer.

Donc si par exemple on a une mutation, ici on avait un triplet de nucléotides AAA, transformé en TAA : ce n'est plus la même information, avec AAA on avait

un acide aminé Lysine (la perle verte), et pour TAA ça correspond à l'ordre "stop" c'est à dire on arrête ! Donc on va avoir la synthèse d'une protéine qui est plus courte.

Une autre situation : tout à l'heure on avait en deuxième perle une arginine CGG. Si on change une de ces lettres et qu'on met CCG et bien on va avoir une perle différente, une proline cette fois, donc une perle jaune par exemple, donc notre protéine ne sera plus le collier constitué des mêmes perles, il aura une séquence différente.

Que peuvent avoir comme conséquences les variations d'orthographe sur la synthèse des protéines ? Très souvent aucune : il y a parfois plusieurs orthographes différentes qui vont toutes donner lieu à la même protéine. Vous savez qu'en français on peut écrire une clé : c.l.é ou c.l.e.f. De la même manière, dans le génome il y a différentes façons d'écrire la même chose.

D'autres fois, ces variations d'orthographe vont donner lieu à la synthèse d'une protéine plus courte (ou l'absence complète de protéine) si on a eu un "stop" comme tout à l'heure, ou de séquences différentes (une perle du collier a été remplacée ou supprimée ou ajoutée).

Quelles sont les conséquences sur la survenue de maladie ?

Très souvent aucune conséquence, on peut avoir une protéine de séquence différente mais ça ne donne pas de maladie.

Puis parfois la protéine ne va plus assurer sa fonction,

ce défaut de fonction de la protéine va alors donner la maladie.

Et puis parfois cette protéine a, au contraire, des nouvelles propriétés, des propriétés nocives et c'est ça qui va être responsable de la maladie.

2 - Les nouveaux outils thérapeutiques dans les maladies génétiques

C'est en intervenant au cours de ces différentes étapes qu'on va définir les différentes thérapies génétiques.

On va aborder différents types de thérapies :

- celle à laquelle les gens pensent en général, la **thérapie génique**. C'est celle dont on a entendu parler le plus depuis au moins 20 ans mais pour laquelle il y a des actualités récentes.
- La deuxième technique **CRISPR-Cas9**, Ce sont les fameux ciseaux à ADN.
- On parlera également des **ARN interférents** et puis enfin des **chaperonnes**.

2.1. La thérapie génique

Alors la thérapie génique, qu'est-ce que c'est ?

Le principe est d'apporter une version fonctionnelle du gène qui porte la mutation dans les cellules cibles adéquates. En pratique sur ce petit schéma, en revenant à nos différentes étapes de toute à l'heure, j'ai mis une seringue mais ça pourrait être différent suivant la cellule à cibler : par exemple pour les cellules bronchiques, on peut imaginer un aérosol. On va apporter dans la cellule une version non mutée du gène et donc la cellule va continuer de fabriquer à partir de l'ADN du patient la protéine mutée mais elle

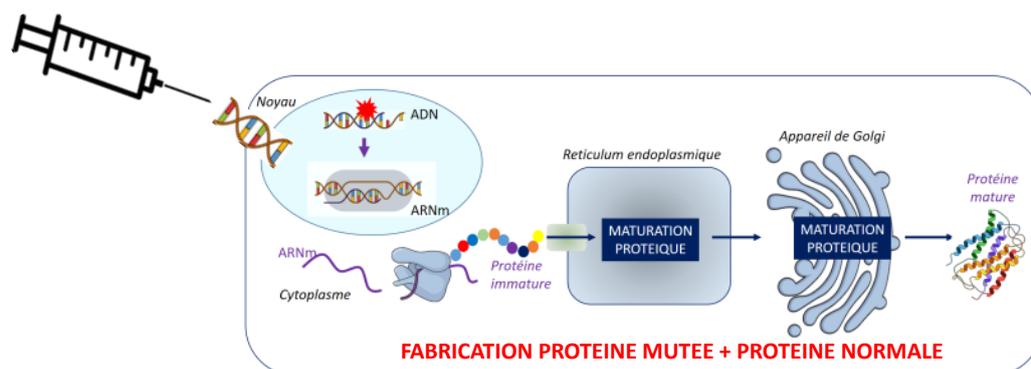
va également fabriquer plus de protéines normales grâce au matériel apporté.

Donc les étapes suivantes vont être les mêmes. On va avoir la fabrication de la protéine mutée puisque la mutation reste en place mais on aura aussi la fabrication de protéines normales. L'exemple dont on a le plus parlé est le déficit immunitaire combiné sévère : la fameuse maladie des enfants-bulles. Je pense que vous en avez probablement entendu parler avec les premiers essais dans les années 2000.

Et puis un exemple plus récent qui est l'amyotrophie spinale de type 1. Je vais juste en dire un mot puisque je pense que c'est important : c'est une des premières thérapies géniques à avoir été commercialisée récemment. C'est une maladie très rare, très grave et les enfants atteints ont une maladie autosomique récessive : il faut avoir une mutation héritée à la fois de la maman et une mutation héritée du papa pour développer la maladie. Et ces mutations entraînent l'absence d'un facteur très important pour la survie des neurones moteurs : la protéine de survie des motoneurones. Il y a donc une dégénération des neurones destinés aux cellules musculaires. Ces enfants vont avoir un déficit musculaire ainsi que des muscles respiratoires, ils vont avoir besoin d'être sous ventilation mécanique très tôt dans la vie. Le pronostic de cette maladie est extrêmement sombre. Ce qui a été développé est de rapporter ce facteur très important pour la survie des neurones moteurs dans ce qu'on appelle un vecteur viral : on utilise l'enveloppe d'un virus, on y met la version du gène normal et puis on l'injecte en perfusion au bébé. Ce gène va donc être transcrit puis traduit et on

Thérapie génique

Principe : apporter une **version fonctionnelle du gène** qui porte la mutation dans les **cellules cibles** adéquates



Exemples: Déficit immunitaire combiné sévère (maladie des enfants bulles)
Amyotrophie spinale type 1

JOURNÉE ANNUELLE

va pouvoir refabriquer de la protéine de survie du motoneurone. Ceci a été très efficace en termes de survie et d'acquisition du tonus, de la marche etc... Ce médicament vient d'être autorisé aux Etats-Unis et commercialisé avec un coût de l'injection, mais c'est une injection unique, de deux millions de dollars quand même. Voilà c'est un exemple de thérapie génique.

Mais quelles sont les limites de la thérapie génique ? D'abord il faut une cellule qu'on puisse cibler : par exemple on peut penser aux cellules bronchiques dans la mucoviscidose avec le développement de stratégies thérapeutiques sous forme d'aérosols. Pour les cellules rénales ça peut être un petit peu plus difficile de cibler des cellules rénales par la thérapie génique.

Il faut aussi que la maladie soit liée à l'absence ou à l'insuffisance d'une protéine. C'est moins évident si par exemple, on a une maladie liée à une mutation qui donne une nouvelle propriété à la protéine, puisqu'on a dit que le gène du malade continue à s'exprimer et que la protéine qui est nocive, elle, sera toujours présente ; donc rapporter de la protéine normale ne changera pas forcément les choses.

Ce qui a été une grande inquiétude et qui l'est toujours est le risque de création de nouvelles mutations dans le génome parce que l'ADN qu'on apporte peut s'insérer un peu n'importe où ! Vous imaginez par exemple que s'il s'insère au niveau du promoteur d'un gène qui est répresseur de tumeurs, on peut alors favoriser l'apparition de tumeurs. Il y a eu des exemples dramatiques à la suite des premiers essais avec le développement de leucémies ou de cancers.

Pour contourner le problème, il y a eu le développement de vecteurs qui ne s'insèrent pas dans le génome. C'était le cas pour la maladie dont on a parlé juste avant où la petite version du gène reste dans le noyau sans s'insérer dans le génome. Elle ne se met pas là où elle pourrait être nocive.

Et puis un problème qui peut exister est la réaction du système immunitaire contre les vecteurs. On a dit que les vecteurs étaient des virus, mais que fait l'organisme contre les virus : il se défend. On peut par exemple avoir été immunisé contre l'adénovirus, un virus assez classique, et détruire ce virus avant qu'il ait le temps de livrer la thérapie génique.

2.2. Le CRISPR Cas9

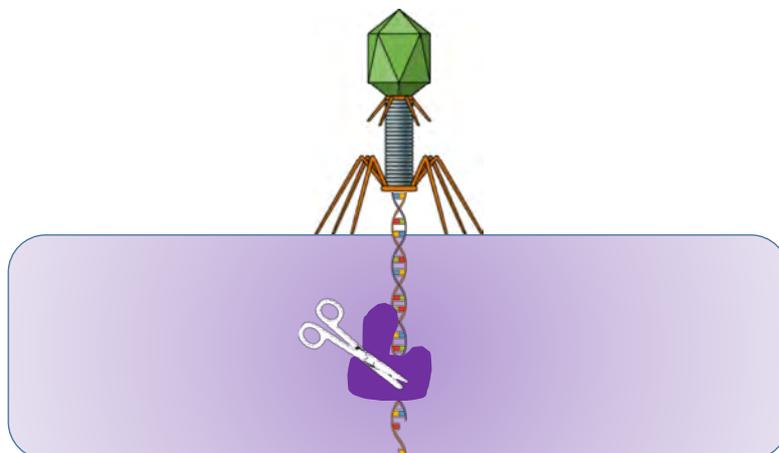
Je vais maintenant vous parler du CRISPR-Cas9.

C'est une stratégie thérapeutique qui a vraiment fait un gros buzz médiatique ces dernières années. Ce sont les fameux ciseaux à ADN. Là, au lieu d'apporter une nouvelle version du gène en plus, on va aller directement modifier la mutation qui est présente.

Comment ça marche, et d'abord d'où ça vient ?

CRISPR-Cas9 est un système qui a été découvert chez les bactéries. Les bactéries elles aussi peuvent être infectées par des virus. Elles ont des systèmes de défense contre les infections virales. Vous avez ici un gros virus qu'on appelle un bactériophage et en mauve c'est une bactérie. Le bactériophage libère son ADN dans la bactérie et un système de résistance des bactéries à cette invasion se met en route, qui est le système CRISPR-Cas9. Ce système est donc une réponse à l'invasion de la bactérie par l'ADN viral. Un système se met en action et va couper cet ADN viral

CRISPR-Cas9



Découverte du système CRISPR-Cas9 en ... 2007 !

Système de défense des bactéries contre les virus

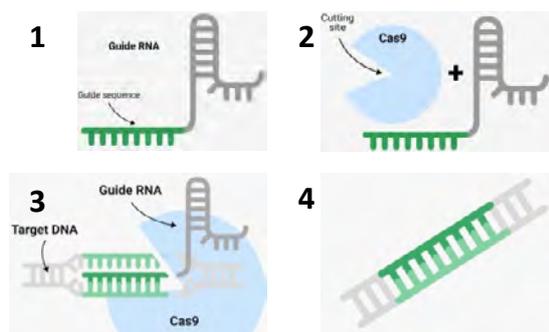
La bactérie reconnaît l'ADN viral et le découpe pour le neutraliser

pour le neutraliser. Cela a été décrit par Philippe Horvath en 2007 dans l'industrie notamment des ferments lactiques mais il n'a pas été jusqu'aux applications médicales. On a beaucoup plus parlé de la description récente par **Jennifer Doudna** et **Emmanuelle Charpentier** dans l'application médicale.

CRISPR-Cas9

Qu'est ce qu'il faut ?

- ✓ Un ciseau: la protéine Cas9
- ✓ Un guide pour savoir où couper : l'ARN guide



Cette découverte et ses potentielles applications dans le champ médical a valu le prix Nobel de Chimie en 2020 à l'américaine Jennifer Doudna et à la française Emmanuelle Charpentier. Elles avaient identifié ce système en 2012.

Le système est relativement simple : il faut un « ciseau génétique », une protéine qui s'appelle la protéine Cas9 et il faut un guide pour savoir où couper. Voilà notre guide : c'est un petit ARN qui a une séquence complémentaire à celle du gène qu'on veut cibler. Par complémentarité parfaite, il va aller se placer exactement au bon endroit. Le ciseau va aller couper exactement là où on veut couper. Après la coupure, une réparation va se créer.

Soit cette réparation se fait comme la cellule le peut et donc il peut y avoir une nouvelle mutation c'est à dire qu'il va y avoir l'exclusion peut-être de 1 ou 2 nucléotides G.A.T.C ou alors on donne un modèle à la cellule en même temps que tout ça, on lui dit « je voudrais que tu me mettes ça à la place » c'est à dire la bonne séquence. On va pouvoir ainsi corriger complètement la séquence.

A ce jour, il n'y a pas d'application directe de la technique CRISPR-Cas9 sur l'humain. Une affaire a défrayé la chronique ces dernières années. Cela a été l'utilisation de ce système de façon complètement dérégulée, sans autorisation, sans correct recueil de consentement. Ce qui s'est passé est qu'un chercheur

chinois, Mr He Jiankui, a utilisé le système CRISPR-Cas9 pour inactiver au stade embryonnaire un gène pour lui conférer une résistance du VIH. Il s'agit d'un couple dont le papa était séropositif porteur du VIH, qui avait eu recours à la fécondation in vitro. Ce chercheur a décidé de créer une mutation dans le génome des enfants à naître, ce qui les rendraient résistants au VIH. Il a modifié un gène, le gène CCR5, qui est un peu la porte d'entrée du virus dans le lymphocyte T. Il a inactivé ce gène vraiment au stade tout à fait précoce de la formation de l'embryon et il a réimplanté les embryons. Les petites filles s'appellent Lulu et Nana.

Il y a vraiment de graves problèmes éthiques puisque déjà cette mutation n'était pas nécessaire, il y a pas de risque particulier pour les jumelles d'être infectées par le VIH. C'est quelque chose qui est absolument hors cadre législatif et cela n'avait pas du tout fait l'objet d'autorisation. Le problème également est qu'il y a un risque de susceptibilité à d'autres infections a priori liés à ces mutations. Il y a un risque de susceptibilité à la grippe ou à d'autres virus.

Il y a même eu des études qui ont montré par la suite, à l'échelle de population que c'était des variants qui étaient peut-être associés à une espérance de survie plus courte. Enfin, il y a toujours un risque non nul du fameux effet « off-target » c'est-à-dire d'introduire une mutation ailleurs dans le génome avec un effet délétère ; donc ce monsieur est assigné à résidence depuis cette année. En début de cette année, il a annoncé une troisième grossesse en cours. Cela a bien sûr sensibilisé la communauté internationale vraiment aux risques de la technologie non raisonnée et à l'importance vraiment d'encadrer les choses. Il y avait déjà un cadre mais qui doit être bien sûr valable pour tous les pays.

Quelles peuvent être les utilisations ?

A l'heure actuelle on n'utilise pas encore le système CRISPR-Cas9 en thérapeutique, par contre c'est hyper important dans le domaine de la recherche. Car on peut créer beaucoup plus facilement des modèles cellulaires ou des modèles animaux pour comprendre les maladies. Par exemple si on identifie un nouveau gène dans une maladie et si on veut savoir exactement ce qui se passe dans la maladie, et bien on va créer un modèle animal, par exemple un modèle souris, en inactivant ce gène et en observant ce qui va se passer. C'est vraiment un vecteur de progrès dans la compréhension qui est tout à fait important.

JOURNÉE ANNUELLE

Deuxièmement, cela permet également de créer toujours des modèles cellulaires ou animaux pour évaluer une nouvelle piste thérapeutique : par exemple on a l'impression qu'un nouveau médicament qui agirait sur une voie métabolique serait peut-être intéressant. Alors, bien avant de développer le médicament, on va regarder sur des cellules ou sur des souris ce qui se passe quand on inactive le gène qui code pour cette protéine qu'on veut cibler. Donc ça aussi c'est un vecteur d'accélération de développement.

Il y a eu d'autres idées d'utilisation : on a par exemple parlé de l'éradication du paludisme ; si on rendait les moustiques résistants au paludisme, peut-être qu'on pourrait éradiquer le paludisme. Il y a des applications dans le domaine de l'agro-alimentaire et bien sûr encore une fois tout cela soulève des enjeux éthiques importants.

2.3. Les ARN interférents

La troisième technique dont je vais vous parler est les ARN interférents.

Là encore un prix Nobel a été décerné à Andrew Fire et Craig Mello en 2006 pour l'identification et la description des **ARN interférents**.

C'est un ARN (acide ribonucléique) qui va aller interférer avec l'ARN messager pour le dégrader et donc diminuer la traduction de la protéine. Toute à l'heure, on a parlé de thérapie génique, c'est-à-dire soit rajouter un gène ou soit aller le corriger. Dans ce cas-là, on agit un petit

peu après, c'est à dire sur l'ARN messager, soit sur l'ARN pré-messager, soit sur l'ARN messager dans le cytosol et cet ARN interférent va aller le neutraliser, le découper avant qu'il donne lieu à une protéine.

Ce qui fait leur spécificité est que ce sont des petites séquences tout à fait compatibles encore une fois avec la séquence à cibler. Cet ARN interférent va aller se positionner au niveau de l'ARN messager à cibler et puis permettre son clivage et sa destruction et donc l'absence de synthèse de protéines matures.

Voilà une des applications des ARN interférents maintenant avec le cas des amyloses héréditaires de ce matin et notamment de **l'amylose à transthyréline**. Vous savez que c'est une maladie héréditaire autosomique dominante avec des atteintes qui peuvent toucher beaucoup d'organes.

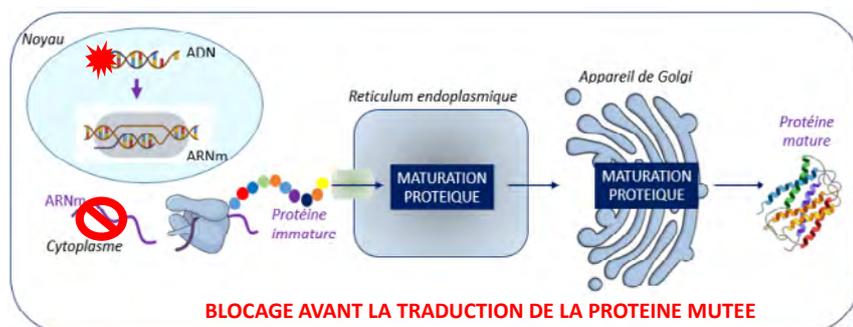
Pour cette maladie, les atteintes peuvent être neurologiques et cardiaques. Il existe deux traitements par ARN interférents récemment mis sur le marché et qui s'appellent le PATISIRAN et l'INOTERSEN. Ce sont donc des petites séquences d'ARN qui vont aller se fixer au niveau de la séquence d'ARN messager qui code pour la transthyréline et entraîner son clivage avant que ça donne lieu à une protéine.

Ces essais qui ont conduit au développement de ces médicaments et leur commercialisation, ont montré des bénéfices en termes de qualité de vie et en termes de sévérité de l'atteinte neurologique.

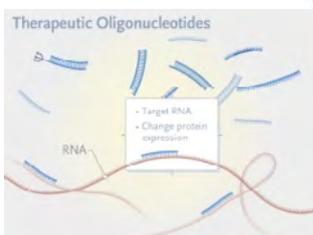


Andrew Fire et Craig Mello
Nobel Physiologie et médecine 2006

ARN interférents



BLOPAGE AVANT LA TRADUCTION DE LA PROTEINE MUTEE

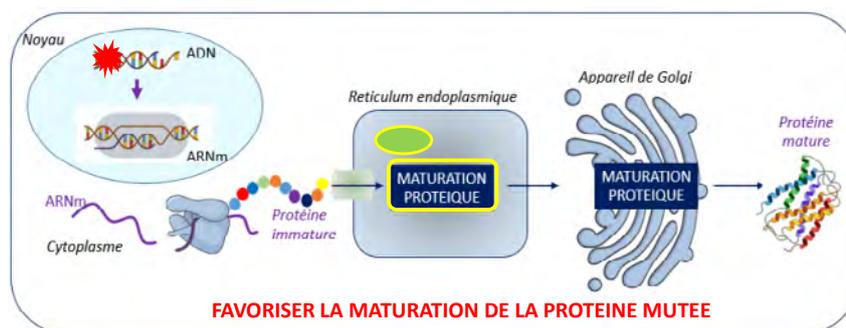


Un **ARN interférent** est un **acide ribonucléique** (ARN) dont l'interférence avec un **ARN messager** spécifique conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine

Autre terme employé: oligonucléotide antisens

Complémentarité entre la séquence de l'ARNi et l'ARNm à viser

Chaperonnes



- ✓ Exemple: mucoviscidose (tezacaftor – lumacaftor), maladie de Fabry (migalastat)
- ✓ Mutation dépendant: certaines mutations sont accessibles, mais pas toutes
- ✓ Maladie dépendant. Utilisable en théorie si:
 - une augmentation de protéine « mature » peut améliorer la maladie
 - ou si augmentation de protéine « mature » peut diminuer l'effet toxique de la protéine mutée

Quels sont les effets indésirables possibles de ces médicaments ? Quelques fois cela peut entraîner des réactions inflammatoires. Le deuxième médicament ici est parfois associé à une diminution du taux de plaquettes ou des atteintes rénales chez 3 % des patients.

Il y a d'autres essais avec des ARN interférents en cours en néphrologie notamment pour **l'Hyperoxalurie primaire**.

Un autre exemple d'application est le **syndrome d'Alport**. Là c'est un petit peu différent. Ce n'est pas directement l'ARN du gène impliqué dans la maladie qui va être visé. En effet, on sait que dans certaines maladies génétiques, il y a toute une cascade entraînant un certain nombre d'activations de voies cellulaires néfastes pour la progression de la maladie. Elles sont contrôlées par ce qu'on appelle des micro ARN qu'on peut aller viser par les ARN interférents.

2.4. Autres stratégies thérapeutiques : les chaperonnes

Maintenant voilà le dernier aspect de ces thérapies géniques : **les Chaperonnes**. On a dit que pour avoir une protéine fonctionnelle, il fallait avoir une version non mutée d'un gène, bien traduite, bien transcrite et qui mature correctement. Alors, on peut aussi éventuellement intervenir sur la maturation d'une protéine. C'est à dire qu'on peut avoir dans certaines pathologies une protéine pas tout à fait normale mais si on l'aide à murir, elle va quand même faire à peu près son travail ou au moins récupérer un petit peu de fonction.

On peut favoriser la maturation d'une protéine qui serait un petit peu différente de la protéine non mutée. Ces traitements sont appelés des **chaperonnes**.

Que font ces chaperonnes ? Elles prennent votre protéine immature (le collier) et elles vont l'aider à arriver là où elle devrait aller, avec peut-être une ou deux perles différentes. Finalement, si on favorise son repliement, si on l'aide dans ses différentes étapes de maturation, peut-être qu'elle va pouvoir assurer au moins une partie de sa fonction et on va ainsi pouvoir améliorer les symptômes. C'est le cas notamment dans la **mucoviscidose** avec le développement de deux traitements (**tezacaftor - lumacaftor**) permettant, pour seulement certaines mutations mais pas toutes, de favoriser la maturation de la protéine et de restaurer un petit peu de ses fonctions. Il y a aussi un traitement développé pour la **maladie de Fabry** qui s'appelle le **migalastat**.

Encore une fois il va falloir savoir pour quelles mutations particulières on peut espérer avoir un effet bénéfique, ce qui n'est pas le cas pour toutes les mutations.

C'est un traitement qui est **mutation dépendant**, certaines mutations sont accessibles au traitement mais pas toutes. On peut imaginer par exemple que si on a une absence de protéines on va l'aider à mûrir, à mûrir, cela ne va pas changer grand-chose. Mais si par exemple on a une séquence un petit peu différente, cela va peut-être l'aider à mûrir et permettre d'améliorer les choses.

C'est aussi **maladie-dépendant**, on peut utiliser ce traitement si on pense que l'augmentation de la

JOURNÉE ANNUELLE

protéine mature peut améliorer la maladie, ou si on pense que par exemple les protéines n'arrivant pas à mûrir encombrant la cellule et sont toxiques pour la cellule. Donc, si on les aide à être matures et sortir de la cellule, cela peut diminuer l'effet toxique de la protéine mutée et améliorer les choses.

3 - Conclusion

En conclusion, ce que je voulais expliquer est qu'il y a plusieurs stratégies qui coexistent et la prise en charge d'une maladie passera sûrement par une **combinaison** ou un algorithme de choix entre ces stratégies. On a déjà l'exemple avec la mucoviscidose car on sait qu'il y a différents médicaments utilisés en fonction du type de mutations présentes chez le patient.

Il y a vraiment une **accélération** dans le développement des stratégies en thérapie génique. On voit par exemple la découverte du système CRISPR-Cas9 en 2012 et tout ce qui s'est passé depuis.

On voit en thérapie génique aussi tous les progrès qu'il y a eu récemment.

On voit qu'il peut y avoir des traitements **personnalisés** c'est à dire le développement de stratégies thérapeutiques juste pour un seul malade, avec des exemples rapportés dans la littérature scientifique récemment.

Cela soulève des enjeux éthiques importants bien sûr, mais je pense que c'est quand même avant tout porteur d'espoir.

Avant de finir, je voudrais remercier **l'AIRG-France** pour le **financement** de l'étude **GENOVAS-PKD** cette année.

C'est une étude que nous menons à Brest en collaboration avec les collègues du Grand Ouest et avec d'autres chercheurs au niveau international. C'est une étude qui s'intéresse aux causes des **anévrismes intracrâniens** chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. Les anévrismes intracrâniens concernent 6 à 12% des patients atteints de polykystose rénale, et le facteur de risque principal identifié à ce jour est l'existence d'une histoire familiale d'anévrisme intracrânien.

Le risque est la rupture d'anévrisme, se compliquant d'hémorragie méningée, qui peut entraîner le décès ou de graves séquelles neurologiques.

Nous souhaitons dans cette étude rechercher les facteurs génétiques prédisposant au développement d'anévrysmes intracrâniens dans la polykystose.

Nous espérons ainsi mieux comprendre pourquoi les anévrismes se développent, et améliorer les stratégies de dépistages afin de pouvoir traiter les patients avant la survenue d'une complication. Nous menons une étude à la fois de séquençage au sein de familles atteintes de polykystose et puis au sein d'une cohorte internationale de patients ayant polykystose et anévrismes pour essayer d'identifier ces facteurs génétiques.

C'est un projet qui implique notamment la cohorte GENKYST (qui est une cohorte de patient atteints de polykystose suivi dans les hôpitaux et centres de néphrologies associatifs du grand Ouest, comptant maintenant de plus de 3000 patients) et je tiens à remercier tous les patients qui participent à cette étude, les différents centres de néphrologie impliqués dans l'étude, et encore une fois, l'AIRG-France pour le financement reçu. ■

→ LA NEPHRONOPHTISE dans les maladies génétiques

PRÉSENTATION DU DR ELODIE MÉRIEAU (CHRU TOURS)

Bonjour, Je travaille en néphro-pédiatrie ainsi qu'en suivi de consultation de greffe adulte à Tours.

Introduction

La néphronophtise est une maladie génétique décrite pour la première fois en 1951 par Fanconi. Elle entraîne des anomalies tubulo-interstitielles avec un dysfonctionnement des tubules des reins et évolue inéluctablement vers l'Insuffisance Rénale Terminale (IRT). L'incidence est variable selon les pays, de 1/50.000 naissances en Finlande et au Canada à 1/1.000.000 au Etats Unis. Elle représente 10 % des insuffisances rénales terminales dans l'enfance (2,4 à 15 %).

De nombreuses mutations ont été décrites sur une vingtaine de gènes.

Il existe plusieurs formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes :

- La plus fréquente, la néphronophtise juvénile, qui débute dans l'enfance vers 2-3 ans et entraîne une IRT à l'adolescence vers 12-13 ans.
- Forme infantile, rare : atteinte rénale dès les premiers mois de vie et IRT vers 3 ans.
- Forme de l'adolescence/adulte jeune : IRT vers l'âge de 19 ans.

L'atteinte rénale peut être isolée ou associée à l'atteinte d'autres organes.

Anatomie du rein

Les reins se situent dans les fosses lombaires et produisent l'urine qui va s'écouler dans les calices puis le bassinnet puis l'uretère vers la vessie.

La périphérie du rein s'appelle la corticale et contient des glomérules (filtres) et des tubules.

Le centre s'appelle la médullaire et ne contient que des tubules.

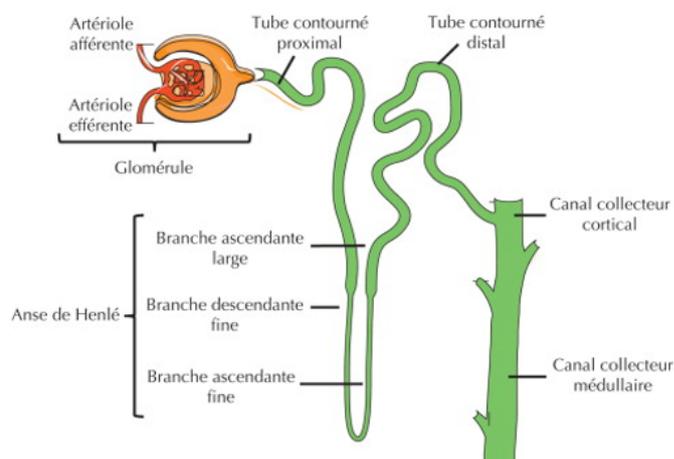
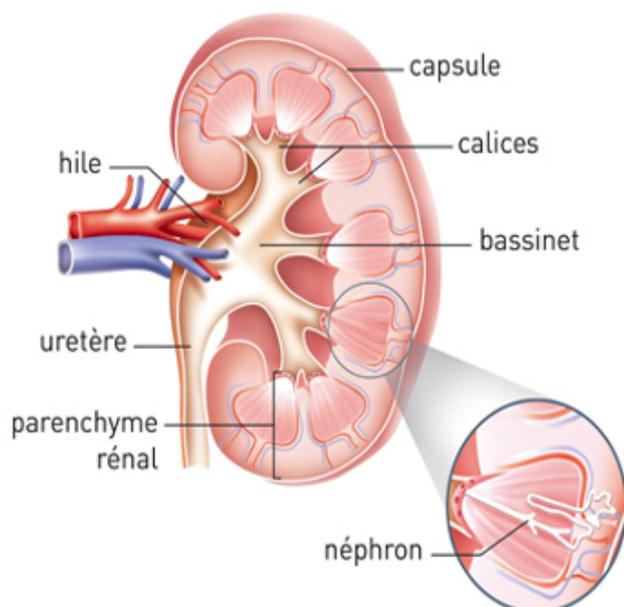
Chaque unité fonctionnelle s'appelle un néphron (1 glomérule, 1 tubule). Il y a environ un million de néphrons par rein. Les néphrons sont entourés du tissu interstitiel et de vaisseaux sanguins.

Fonctionnement du rein

Les glomérules permettent de filtrer le sang et de l'épurer des substances toxiques pour aboutir à l'urine primitive (180L par jour).

Ensuite les tubules par l'intermédiaire de petits canaux vont assurer les échanges d'eau et d'ions (sodium, potassium, calcium) pour aboutir à l'urine définitive (1,5 l par jour). C'est là que se situe l'anomalie dans la néphronophtise.

La structure du rein



Aspects cliniques

Dans la forme la plus fréquente, la forme juvénile, les premiers signes cliniques apparaissent entre 2 et 4 ans et passent souvent inaperçus :

JOURNÉE ANNUELLE

- . Syndrome polyuro polydipsique : Incapacité du rein à réabsorber l'eau, ce qui entraîne une polyurie (augmentation du volume urinaire) et donc une polydipsie (soif excessive) qui peut passer inaperçue de nombreuses années. On dit : « Cet enfant boit beaucoup ! ».
- . Peut se traduire par une énurésie primaire ou secondaire.
- . Trouble de la concentration urinaire alors que la fonction rénale est conservée initialement.
- . Perte urinaire de sodium avec risque important de déshydratation en cas de gastroentérite.
- . Perte de bicarbonates (acidose).
- . A la bandelette urinaire : pas de protéinurie ni hématurie (pas d'atteinte des glomérules).
- . Pas d'hypertension artérielle (HTA).
- . Evolution vers l'insuffisance rénale et ses conséquences :
 - Cassure de la courbe staturale-pondérale,
 - Anémie plus sévère que l'insuffisance rénale (pâleur et fatigue),
 - Anomalie du métabolisme phosphocalcique
 - Parfois le diagnostic de la néphronophtise n'est porté qu'au stade d'IRT.

Examens complémentaires

- . Echographie rénale normale au début puis aspect hyperéchogène des reins qui sont mal différenciés puis parfois, apparition de petits kystes médullaires.
- . Biopsie rénale souvent non faite : atteinte tubulo-interstitielle avec atrophie des tubes et une membrane irrégulière, présence d'une fibrose interstitielle : anomalies non spécifiques.
- . Indication à une analyse génétique.

Diagnostics différentiels

Pour la Polykystose rénale autosomique récessive, cela va surtout être un diagnostic différentiel de la forme infantile : même mode de transmission, gros reins avec HTA sévère et signes souvent précoces voire même avant la naissance. Insuffisance rénale sévère dans l'enfance.

Pour le Syndrome de Bardet Biedl qui est aussi une maladie de transmission autosomique récessive avec malformations rénales, petits reins hyperéchogènes, rétinite pigmentaire, obésité, hexadactylie, retard mental.

Pour la mutation du gène HNF1 bêta : transmission autosomique dominante, reins hyperéchogènes, anomalies des enzymes du foie, magnésium bas, diabète chez l'adulte jeune.

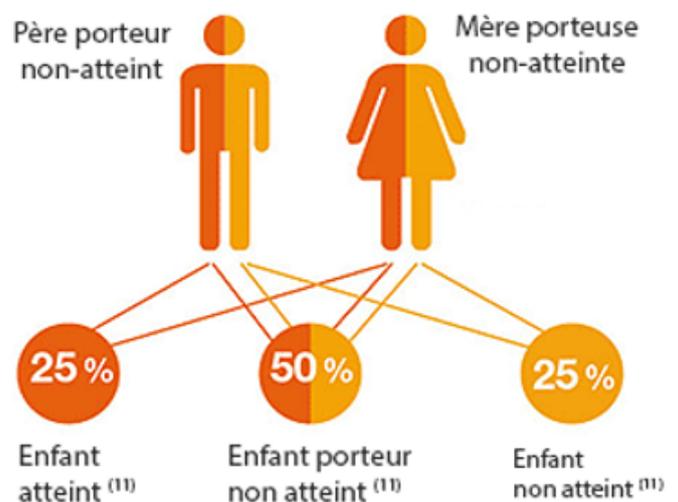
Atteintes associées

- . 10 à 20% des patients atteints de néphronophtise ont des atteintes extra-rénales.
- . Atteintes oculaires dans 20 % des cas (dystrophie rétinienne et rétinite pigmentaire) : Syndrome de Senior Loken avec soit une baisse progressive de l'acuité visuelle, soit d'emblée une cécité dès la naissance et un nystagmus. C'est la forme sévère appelée Amaurose de Leber.
- . Atteintes neurologiques avec notamment des atteintes du cervelet qui entraînent des troubles de la marche et de la parole : Syndrome de Cogan.
- . Hypotonies avec retard mental et atteinte cérébelleuse : Syndrome de Joubert.
- . Atteintes osseuses avec des Epiphyses en cônes sur les mains : Syndrome de Saldino-Mainzer.
- . Atteintes thoracique assez sévère avec insuffisance respiratoire parfois chez le petit : Syndrome de Jeune.
- . Atteintes hépatiques avec fibroses aspécifiques.

Aspects génétiques

C'est une maladie autosomique récessive.

Nous avons 23 paires de chromosomes : 22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels (XX pour les femmes et XY pour les hommes).



Dans la néphronophtise, il y a 2 mutations héritées de chacun des 2 parents qui sont en bonne santé.

- . Ils ont un gène muté et un gène normal. Le gène normal prend le dessus et eux n'ont aucun symptôme.
- . L'enfant hérite du gène anormal de chacun de ses parents, il a donc deux gènes anormaux et sera malade. Il y a un risque sur 4 de transmission de la maladie pour chaque naissance. Il y a une chance sur 4 pour que l'enfant soit sain et hérite des deux gènes normaux.

Il y a une chance sur deux pour que l'enfant soit hétérozygote comme ses parents, c'est-à-dire porteur sain, non malade.

Il peut y avoir parfois plusieurs cas dans la fratrie.

La fréquence de la maladie est augmentée en cas de consanguinité.

Les gènes impliqués codent le plus souvent pour des protéines (néphrocystines) qui ont un rôle au niveau du cil situé au niveau des cellules du tubule rénal ou qui interviennent dans la jonction entre les cellules.

. NPHP1, premier gène identifié en 1997 sur le chromosome 2, responsable de la forme juvénile. Anomalie retrouvée dans 20 % des cas.

. NPHP2, responsable de la forme infantile code pour l'inversine. Insuffisance rénale terminale vers 3 ans, présence de gros reins kystiques avec parfois hypertension artérielle et atteinte hépatique associée.

. NPHP3, forme de l'adolescent : Insuffisance rénale terminale vers 19 ans.

Actuellement, une vingtaine de gènes ont été décrits et sont responsables d'un tableau de néphronophtise avec parfois l'atteinte d'autres organes.

Dans certaines familles, il n'y a pas de mutation identifiée retrouvée ou alors une seule sur les deux, ce qui ne permet pas d'expliquer le tableau de néphronophtise.

En cas de mutation connue dans la famille, il y a la possibilité de faire un diagnostic prénatal ou préimplantatoire dont l'indication doit être discutée avec les généticiens.

Evolution et traitement

Une évolution inéluctable vers l'insuffisance rénale chronique apparaît avec une augmentation progressive de l'urée et de la créatinine : Insuffisance rénale terminale à l'adolescence le plus souvent (vers 13 ans).

L'anomalie du métabolisme phosphocalcique avec conséquences osseuses provoque une supplémentation en calcium, chélateur du phosphore et vitamine D activée.

En cas de cassure staturale ou de ralentissement de la vitesse de croissance : traitement par hormone de croissance.

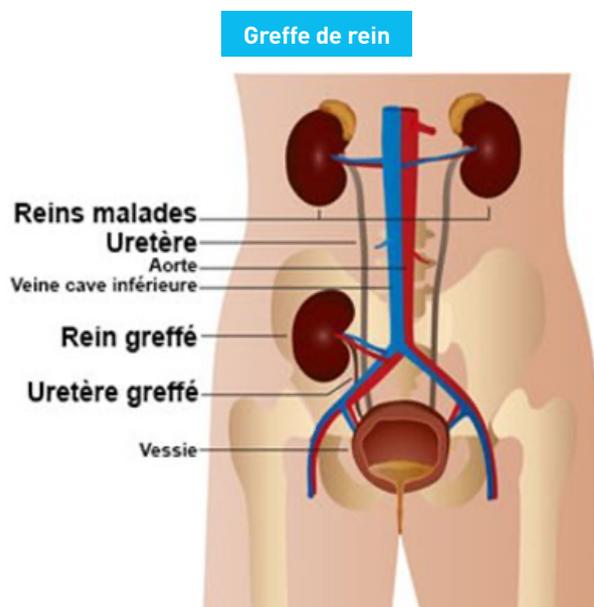
Parfois retard pubertaire

En cas d'anémie. C'est dans les reins qu'est fabriquée l'érythropoïétine qui permet la fabrication des globules rouges et de l'hémoglobine.

En cas d'anémie une supplémentation en fer associée à un traitement par injections d'EPO (érythropoïétine) sera proposée.

En cas de perte d'ions dans les urines : sodium (hyponatrémie), bicarbonates (acidose). Cela nécessite la mise en place de suppléments en sel et bicarbonates pour favoriser une meilleure croissance. Si il y a une persistance du trouble de concentration des urines avec polyurie : pas de restriction hydrique ni régime sans sel.

Quand l'insuffisance rénale arrive au stade terminal il faut traiter par dialyse puis greffe ou éventuellement greffe préemptive.



Il n'y a pas de récurrence sur le greffon. L'enfant greffé n'aura plus tous les symptômes liés à sa néphronophtise.

Je vous remercie de votre attention. ■

→ LES AMYLOSES RÉNALES héréditaires

PR FRANK BRIDOUX DU CHU DE POITIERS

Les amyloses rénales héréditaires sont des maladies rares à extrêmement rares et qui n'ont jusqu'à présent pas été abordées à l'AIRG-France.

Qu'est-ce que l'amylose ?

L'amylose désigne des maladies dont le point commun est l'accumulation dans certains tissus et organes d'une substance constituée de protéines insolubles organisées sous la forme de fibrilles. Ces dépôts de substance amyloïde ressemblent à du mastic et sont extrêmement toxiques, du fait de leur accumulation progressive dans différents organes et tissus.

L'amylose est un processus fréquent car les protéines qui s'altèrent ont souvent tendance à s'organiser sous forme de fibrilles amyloïdes. De nombreuses maladies, telles que la maladie d'Alzheimer ou le diabète de type 2 sont liées à des dépôts amyloïdes.

Il existe une trentaine de protéines dans l'organisme pouvant générer ces dépôts, et donc de nombreux types d'amyloses différents. Par conséquent, les maladies induites sont extrêmement variables et se classent en différents types :

1 • en fonction de leur distribution :

Les **formes systémiques** ou diffuses qui atteignent quasiment tous les organes et les **formes localisées**

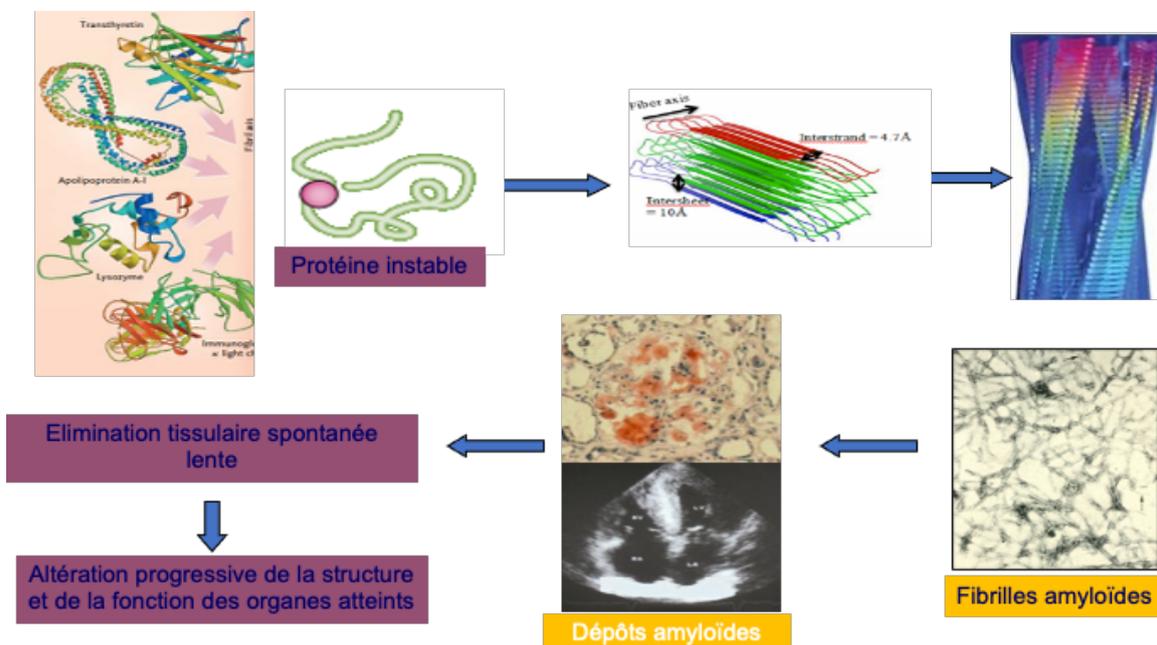
(par exemple sous la forme d'un simple nodule sous la paupière dont l'analyse montrera qu'il s'agit d'amylose).

2 • en fonction de leur caractère, héréditaire ou acquis :

Les formes acquises (sans mutation génétique) surviennent lorsque la concentration de la protéine amyloïde dans le sang est élevée de façon prolongée, pendant plusieurs mois ou années.

Les formes héréditaires nous intéressent tout particulièrement aujourd'hui. Elles concernent des protéines qui normalement ne donnent pas ou peu d'amylose. S'il survient une mutation modifiant leur structure, elles peuvent acquérir ou augmenter cette capacité à fabriquer de l'amylose.

Les mécanismes de formation de l'amylose sont les mêmes quel que soit le type de protéine. Ces protéines anormales sont instables. Elles vont se stabiliser en adoptant une conformation appelée feuillet β plissé et s'organiser tout d'abord sous forme de monomères, puis de polymères qui s'enroulent à la manière d'un



câble d'acier pour former des fibrilles (visibles au microscope électronique) qui se déposent dans les organes. Les deux cibles principales des amyloses systémiques sont le cœur et le rein, c'est pourquoi les néphrologues s'intéressent à ces maladies.

Néanmoins, l'organisme est capable d'éliminer l'amylose, mais ce processus est très lent, du fait de la grande stabilité des dépôts. Lorsque le dépôt de la protéine pathogène dépasse les capacités d'élimination, l'amylose s'accumule dans les tissus, altérant progressivement la structure, et à terme la fonction des organes atteints.

Les amyloses systémique acquises (sans mutation de la protéine incriminée) sont les plus fréquentes. Le mécanisme principal est l'exposition prolongée à une protéine présente dans le sang, formant naturellement des fibrilles amyloïdes.

• L'AMYLOSE AL, (L pour « light Chain ») est liée à la sécrétion dans le sérum d'une chaîne légère d'immunoglobuline (c'est un anticorps) monoclonale, qui est sécrétée par des plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Cette amylose sera traitée par chimiothérapie. Elle est extrêmement sévère notamment lorsqu'elle touche le cœur, organe fréquemment affecté par la maladie.

• L'AMYLOSE AA, (A pour sérum amyloïde A) qui complique les inflammations chroniques principalement les rhumatismes inflammatoires et certaines infections chroniques. Elle s'accompagne d'une atteinte rénale prédominante.

• L'AMYLOSE ATTR: ou amylose à la transthyrétine (=TTR) sénile, est une cause fréquente d'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés. Elle peut aussi toucher les tendons ou les articulations.

• L'AMYLOSE A β_2 M : à la β_2 microglobuline des dialysés, intéresse essentiellement les articulations. Elle a quasiment disparu grâce aux nouvelles membranes et techniques d'hémodialyse permettant une épuration efficace de cette protéine.

Les amyloses héréditaires

Les amyloses héréditaires sont rares. Dans ces maladies, la protéine normale n'a pas ou peu tendance à former des fibrilles amyloïdes, mais à la suite d'une mutation génétique elle acquiert cette capacité, et peut

alors se déposer dans divers tissus et organes.

Il existe une dizaine d'amyloses héréditaires, qui pour la plupart s'accompagnent d'une atteinte rénale (en particulier glomérulaire).

L'AMYLOSE A LA TRANSTHYRETINE MUTEE (ATTRm) ou « neuropathie amyloïde familiale » : c'est la plus fréquente des amyloses héréditaires. Comme son nom l'indique, elle intéresse surtout les nerfs périphériques, le cœur, les yeux et parfois aussi le rein.

Les AUTRES AMYLOSES héréditaires sont très rares. Elles ont souvent pour précurseur des apolipoprotéines (constituant le cholestérol sanguin), le fibrinogène, ou d'autres protéines. Ces amyloses touchent principalement le rein.

Dans toutes ces maladies, la transmission est de type autosomique dominante avec une prévalence variable, ce qui explique le caractère souvent retardé des symptômes.

Les manifestation rénales des amyloses

Ces maladies touchent principalement le glomérule, avec pour premier signe :

- l'apparition d'albumine dans les urines (++++) : d'où le suivi important de l'albuminurie, puis apparition d'une baisse de l'albumine dans le sang (syndrome néphrotique)
- des œdèmes importants,
- et une insuffisance rénale souvent présente au diagnostic.

L'atteinte rénale des amyloses a certaines particularités : l'hypertension artérielle et l'hématurie microscopique sont rarement constatées, contrairement à d'autres maladies glomérulaires. Du fait de l'accumulation des dépôts, la taille des reins est longtemps conservée.

Le diagnostic précoce des amyloses (notamment AL et AA) est indispensable pour éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse. L'existence d'une protéinurie abondante ou d'une altération de la fonction rénale au moment du diagnostic sont des facteurs associés à un pronostic rénal plus péjoratif.

L'atteinte cardiaque des amyloses

L'enjeu majeur est de dépister rapidement les atteintes cardiaques qui sont fréquentes dans certaines formes (amylose AL) y compris dans certaines amyloses héréditaires (amylose ATTR).

Elle est liée à une infiltration du muscle cardiaque par des dépôts amyloïdes. Celle-ci va se traduire tout d'abord par :

JOURNÉE ANNUELLE

- . De la fatigue essentiellement à l'effort, puis une insuffisance cardiaque avec essoufflement,
- . Des anomalies du rythme cardiaque (tachycardie ou bradycardie) qui ont un impact très important sur le pronostic dans l'amylose AL, car elles sont la principale cause de mortalité. Aujourd'hui les cardiologues dépistent un nombre croissant de patients, à l'aide des examens suivants :
 - l'électrocardiogramme, avec un aspect plutôt aplati du tracé cardiaque.
 - l'échocardiographie : qui montre un épaississement des parois du cœur, visible particulièrement entre les ventricules, zone appelée le septum inter ventriculaire qui peut avoir un aspect brillant.
 - l'IRM plus précise, qui confirme l'épaississement des parois cardiaques, et qui sont l'objet d'un rehaussement après injection de gadolinium.
 - la scintigraphie au technétium (ou scintigraphie osseuse) qui permet de distinguer l'atteinte cardiaque de l'amylose ATTR, avec une fixation importante du traceur dans le cœur, de celle de l'amylose AL, où il n'y a pas ou peu de fixation dans le cœur.

Les autres atteintes des amyloses systémiques

Elles sont dites systémiques car elles peuvent toucher quasiment tous les organes, en particulier l'amylose AL, mais cela s'applique également à certaines amyloses héréditaires.

Les autres atteintes des amyloses peuvent intéresser :

- . Le foie avec une augmentation de la taille du foie et des anomalies du bilan hépatique.
- . Les nerfs périphériques avec une neuropathie caractérisée par des fourmillements des extrémités, des douleurs, voire un déficit moteur (difficultés à la marche).
- . Le système nerveux autonome avec une hypotension orthostatique (diminution de la pression artérielle en position debout), parfois sévère, les patients n'arrivant plus à se lever, ou des troubles du transit,

des troubles de la sudation et des troubles de l'érection chez l'homme.

- . La peau avec des ecchymoses (dans l'amylose AL) des plaques, des nodules, des anomalies des ongles.
 - . Les glandes endocrines (surrénales, thyroïde) avec des goitres, les glandes avec un syndrome sec.
 - . Les poumons : avec des lésions à type de nodules ou d'infiltrats, pouvant conduire à une insuffisance respiratoire ou à des hémorragies,
 - . Le tube digestif : avec parfois une grosse langue (dans l'amylose AL) des troubles du transit (diarrhée, constipation), hémorragies, parfois perforation digestive.
 - . Les articulations et les tendons : syndrome du canal carpien, douleurs et déformation des articulations.
- La diversité des symptômes des amyloses explique la fréquence du retard diagnostique, ou des diagnostics erronés.

Quelques manifestations sont très évocatrices de l'amylose AL :

- des hématomes périorbitaires fréquents.
- une grosse langue rendant l'alimentation difficile.
- l'infiltration des glandes salivaires sous la mâchoire.
- un goitre amyloïde.
- plus rarement l'infiltration musculaire des deltoïdes donnant un aspect pseudo athlétique.

Le diagnostic du type d'amylose

C'est une étape essentielle, et qui doit être précoce, car l'identification du type de protéine en cause conditionne le traitement de l'amylose. En voici une illustration :

- . Pour l'amylose AL, le traitement repose sur la chimiothérapie visant à éradiquer le clone plasmocytaire produisant la chaîne légère anormale
- . En revanche, les amyloses héréditaires ne se traitent pas avec la chimiothérapie. Et pourtant certains malades reçoivent à tort ce type de traitement.

Pour établir un diagnostic de certitude du type d'amylose, une biopsie reste incontournable dans la quasi-totalité des situations (à l'exception de l'amylose sénile, diagnostiquée sur le tableau clinique et biologique et la scintigraphie osseuse).

On débute par une biopsie non invasive (glandes salivaires de la lèvre inférieure, ou graisse abdominale), puis, en cas d'échec, par une biopsie d'un organe atteint, le plus souvent le rein lorsqu'il existe des manifestations rénales. Cette biopsie servira à confirmer la présence de dépôts amyloïdes en microscopie optique avec un colorant le Rouge Congo, marquant de façon



spécifique les dépôts amyloïdes. La seconde étape est l'identification de la nature des dépôts, par l'étude en immunofluorescence de la fixation d'un anticorps dirigé contre la protéine recherchée (SAA, chaîne légère d'immunoglobuline, TTR, etc...) sur une coupe tissulaire au microscope.

En cas d'échec, deux autres techniques sont mises en œuvre :

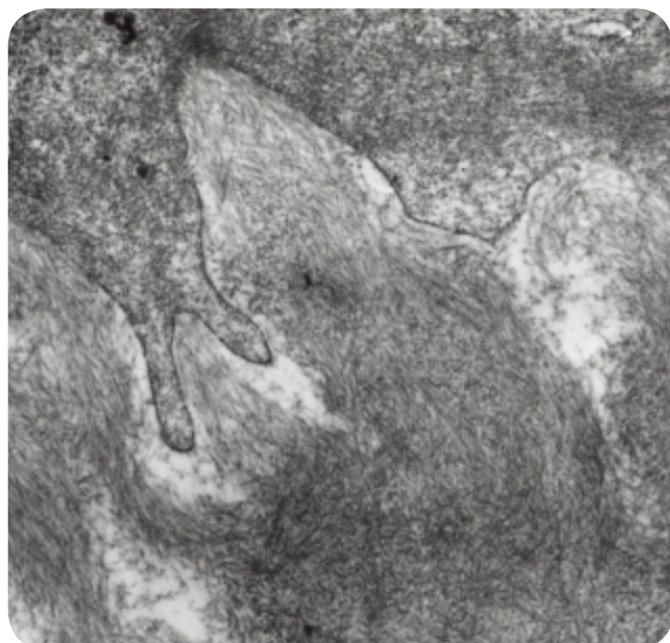
- Soit la protéomique : en disséquant au laser un échantillon de la biopsie contenant les dépôts amyloïdes, ensuite analysés par technique de spectrométrie de masse (très efficace et sensible).
- Soit la microscopie électronique (utilisée à Poitiers) qui permet de confirmer la présence d'amylose (en montrant des fibrilles caractéristiques) et de typer ces dépôts en appliquant un anticorps couplé à l'or colloïdal.
- Ces 2 méthodes ont un rendement remarquable pour le diagnostic précis de l'amylose, et permettent d'affirmer sa nature dans la quasi-totalité des cas.

En cas de suspicion d'amylose héréditaire, une étude génétique est réalisée en parallèle à la recherche d'une mutation (à l'hôpital Necker à Paris par le professeur Sophie Valleix).

Comment traiter ces amyloses ?

Les bases théoriques du traitement sont les suivantes :

1) La principale stratégie consiste à **diminuer la production** de la protéine anormale ou **abaisser sa concentration sanguine**. En 2019, cela reste le principal type de traitement.



Pour les amyloses AL, on utilise une chimiothérapie ciblant spécifiquement les plasmocytes de la moelle osseuse sécrétant la chaîne légère anormale à l'origine des dépôts amyloïdes. La disparition de cette chaîne légère dans le sang signe l'efficacité du traitement. L'amélioration des atteintes d'organes est différée, du fait de la lenteur d'élimination des dépôts tissulaires par l'organisme.

Pour les amyloses AA liées aux rhumatismes chroniques, il faut traiter le rhumatisme et réduire l'inflammation, ce qui permet d'arrêter la formation des dépôts amyloïdes.

Pour les patients hémodialysés on a réussi à quasiment faire disparaître l'Amylose β_2 M à l'aide des membranes d'hémodialyse modernes permettant d'épurer efficacement l'excès de β_2 -micro-globuline dans le sang.

Enfin pour certaines amyloses héréditaires, lorsque la protéine formant les dépôts est produite par le foie, on peut procéder à une transplantation hépatique, ce qui permet de supprimer la production de cette protéine anormale. Plus récemment, des stratégies de thérapie génomique prometteuses ont été développées pour l'amylose de la transthyrétine.

2) une autre approche est de **stabiliser la protéine anormale** avec des petites molécules qui vont interagir avec la protéine instable et ainsi inhiber la formation des fibrilles amyloïdes.

3) enfin, on peut tenter **d'accélérer l'élimination des fibrilles** déposées. Cette dernière stratégie reste pour l'instant du domaine de la recherche : elle repose essentiellement sur des anticorps qui reconnaissent certains déterminants des fibrilles amyloïdes, et permettent leur élimination par les cellules phagocytaires comme les macrophages, « attirées » par les anticorps fixés aux fibrilles et digérant les dépôts tissulaires.

Nous n'évoquerons pas toutes les amyloses héréditaires, mais seulement deux d'entre elles :

1 • L'Amylose de la chaîne A α du fibrinogène :

C'est la forme la plus fréquente des amyloses héréditaires rénales, elle est surtout présente en Angleterre. Elle résulte d'une mutation d'un des composants du fibrinogène, appelé chaîne A- alpha, qui

JOURNÉE ANNUELLE

est produite exclusivement par le foie. La transmission de cette maladie est autosomique dominante, chaque patient porteur du gène exprimant la maladie.

Néanmoins, la pénétrance est incomplète, et la maladie se déclare en général tardivement, à l'âge adulte, et parfois on ne retrouve pas d'histoire familiale dans cette maladie.

Quelles sont ses manifestations cliniques ?

L'amylose héréditaire du fibrinogène se manifeste par une atteinte rénale quasiment toujours isolée, avec une néphropathie glomérulaire chronique qui va évoluer dans des délais variables, vers l'insuffisance rénale terminale, d'autant plus vite que la protéinurie est abondante ou qu'il existe déjà une insuffisance rénale au moment du diagnostic.

La biopsie rénale est indispensable au diagnostic. Il existe aussi parfois une atteinte des glandes surrénales ou de la rate (souvent asymptomatique).

Quels sont les traitements ?

Le traitement de l'insuffisance rénale terminale dans l'amylose héréditaire du fibrinogène repose sur la transplantation rénale qui donne de bons résultats dans la plupart des cas, même si la maladie va récidiver sur le greffon. En effet la survie du greffon reste néanmoins correcte car cette évolution va prendre du temps. On peut également procéder à une transplantation hépatique et rénale.

Les résultats de ces transplantations combinées ne sont pas meilleurs que la transplantation rénale seule du fait de la mortalité péri-opératoire plus importante, à l'exception cependant des rares formes pédiatriques ou de début précoce.

2 • L'Amylose héréditaire de la transthyréline (ATTR, où A=amylose, et TTR=transthyréline) :

L'amylose héréditaire de la transthyréline ou « neuropathie amyloïde familiale », est liée à une mutation du gène qui code la transthyréline.

Elle doit être distinguée de l'**ATTR acquise** (sans mutation), une des principales causes d'insuffisance cardiaque du sujet âgé souvent après 70 ans, et dont le diagnostic est fait par le contexte clinique et biologique et par la scintigraphie osseuse.

Les manifestations cliniques de l'amylose héréditaire de la transthyréline :

Elles sont très variables selon le type de mutation (plus de 150 mutations décrites) mais les atteintes neurologiques, cardiaques et oculaires sont au premier plan. La maladie intéresse parfois le rein (30% des patients).

Le diagnostic :

Il est effectué grâce à la biopsie tissulaire, la scintigraphie pour les atteintes cardiaques, et des tests génétiques. La moyenne de survie actuellement est de 7 à 12 ans après le début des symptômes selon le type de mutation.

Le traitement :

Jusqu'à une date récente, le seul traitement efficace était la réalisation d'une greffe hépatique, permettant d'interrompre la production de transthyréline mutée, et de la remplacer la transthyréline normale produite par le foie greffé.

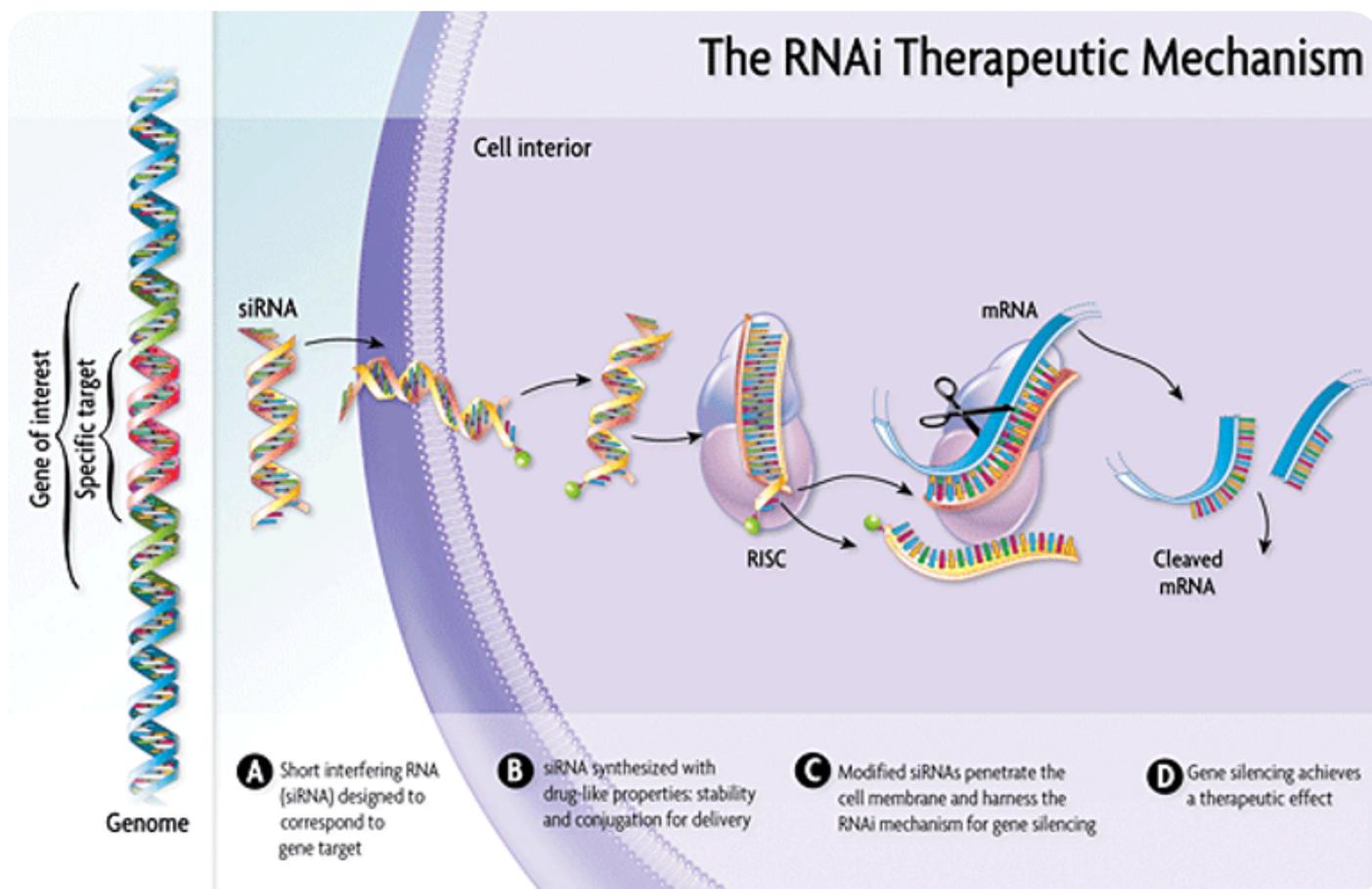
L'effet est cependant limité sur les lésions déjà constituées du nerf et du cœur. L'indication principale concerne donc les sujets jeunes, sans atteinte cardiaque ou neurologique sévère.

Des progrès récents laissent cependant espérer une amélioration du pronostic de cette maladie dans un avenir proche. Ces avancées sont de 2 types :

- D'une part par la mise au point de petites molécules capables de stabiliser la transthyréline mutée permettent ainsi de ralentir la progression de la maladie: Il s'agit du « Diflunisal » (anti-inflammatoire non stéroïdien) et du « Tafamidis ».

Plusieurs essais thérapeutiques indiquent que ces deux molécules sont capables de ralentir l'atteinte neurologique et d'améliorer la qualité de vie. L'efficacité du « Tafamidis » sur l'atteinte cardiaque a été démontrée par une étude publiée dans le « New England Journal of Medicine » sur plus de 200 patients traités par « Tafamidis » pour une amylose héréditaire ou sénile. Dans le groupe de patients recevant le « Tafamidis », il existait une diminution de la mortalité, une diminution des hospitalisations pour des problèmes cardiaques, une diminution de l'essoufflement et une amélioration de la qualité de vie, avec une très bonne tolérance du médicament.

- D'autre part ont été développées des approches de thérapie génomique, grâce à des « ARN interférents » (ARNi) qui ciblent le gène de la transthyréline et inhibent la production hépatique de la TTRmutée.



Ces ARNi, après injection intraveineuse, vont aller dans le foie, pénétrer dans les cellules et cibler le gène de la transthyréline et ainsi empêcher la production de la transthyréline anormale. Ce traitement est très efficace puisqu'il réduit de plus de 80% le taux de transthyréline sanguine, en une injection toutes les 3 semaines.

La première molécule appelée « PATIRISAN » a fait l'objet d'un essai randomisé avec plus de 200 patients avec un suivi de 18 mois. On a constaté dans le groupe recevant le médicament, une amélioration de la neuropathie, de la qualité de vie et de l'atteinte cardiaque, ainsi qu'une bonne tolérance clinique.

Un autre laboratoire a développé une molécule proche appelé « INOTERSEN » qui a aussi prouvé son efficacité, avec toutefois la possibilité d'effets secondaires chez certains patients, notamment la survenue d'une glomérulonéphrite. ■

Merci de votre attention.

Conclusion

- Les amyloses rénales sont des maladies rares, et les amyloses rénales héréditaires sont exceptionnelles (- de 5% des cas).
- Le diagnostic précoce est essentiel car le pronostic de cette maladie en dépend. Il est en particulier capital d'identifier rapidement et de façon fiable le type d'amylose. Le diagnostic repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, histologiques (avec recours à la microscopie électronique et à la protéomique dans les cas difficiles) et génétiques. D'où la nécessité de faire appel à des centres de référence.
- Les progrès récents dans la compréhension des mécanismes des amyloses héréditaires permettent le développement de nouveaux traitements efficaces qui vont jusqu'à la thérapie génomique, et devraient permettre d'améliorer le pronostic global de ces maladies rares.

→ NOUVEAUTÉS en transplantation

PR MATTHIAS BÜCHLER DU CHU DE TOURS

Les donneurs de rein

- **Les donneurs vivants** : Le donneur vivant idéal qui n'a aucun problème de santé, qui ne prend pas de médicaments, et pour lequel on ne découvre pas des variations anatomiques rénales est très rare. Ainsi, dans certaines situations, on va accepter certaines comorbidités chez le donneur si l'accès à la greffe pour le receveur est difficile.

Le plan Greffe prévoit que 20 % des transplantations rénales se feront à partir de donneurs vivants. Cet objectif est loin d'être atteint. Même si cette activité a augmenté il y a environ 4 à 5 ans, elle stagne actuellement et présente seulement 13 à 14 % de l'activité de transplantation.

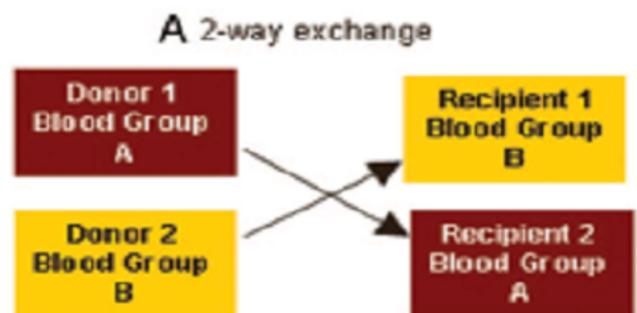
Les freins pour développer cette activité sont multiples mais on peut citer la nécessité de personnel de coordination suffisante, des disponibilités de blocs opératoires (avec chirurgiens et anesthésistes disponibles) et une excellente coopération entre les néphrologues.

Le suivi à long terme de la fonction rénale et de l'état de santé des donneurs de rein est indispensable. Depuis peu ce suivi est demandé par l'ABM ce qui permettra d'avoir une idée précise sur les conséquences du don de rein. Malheureusement ce suivi est parfois difficile à mettre en place car les donneurs ne viennent pas de la même région que les receveurs et dans certaines situations, les donneurs ne souhaitent plus de suivi par l'équipe de transplantation.

- Depuis quelques années les greffes **A.B.O. incompatibles entre donneur et receveur sont effectués à partir de donneurs vivants en France**. Comme le groupe sanguin est exprimé sur les vaisseaux sanguins, on considérait que ce type de greffe était impossible mais grâce à des protocoles de desimmunisation (et seulement sous certaines conditions) ce type de transplantation est maintenant possible. Ce type de greffe expose à un léger sur-risque infectieux puisqu'on utilise des traitements immunosuppresseurs plus puissants.

- **Le don croisé** a été mise en place pour permettre un meilleur accès à la greffe. Dans ce cas un donneur A qui n'est pas compatible avec son receveur (groupe sanguin ou groupe HLA) donne à une personne ailleurs (receveur B) qui est compatible alors que le receveur A recevra un rein d'un donneur B.

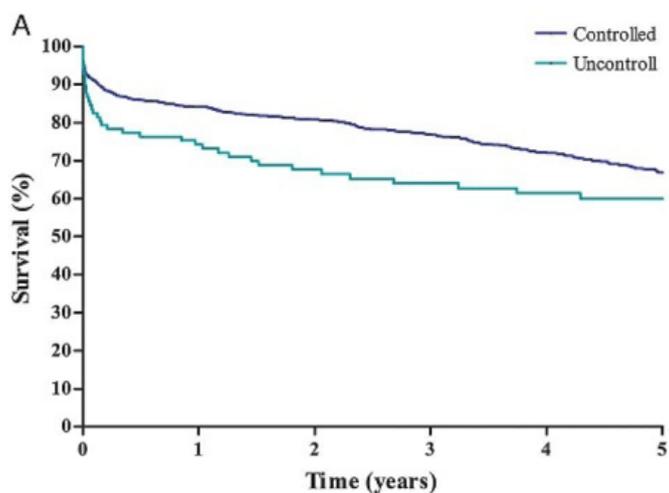
C'est un système qui est mis en place par l'Agence de biomédecine depuis maintenant plusieurs années mais qui se heurte à des problèmes organisationnels et, pour certains, à des réticences de patients ou de professionnels de santé.



- **Pour les donneurs décédés**. Jusqu'à il y a quelques années le prélèvement d'organe n'était effectué que sur des personnes en état de mort encéphalique ce qui correspond à environ 1% des décès en France. Depuis, le prélèvement d'organe chez des personnes décédées après un arrêt cardiaque a été développé. Il existe une classification qui décrit les différentes situations d'arrêt cardiaque, il s'agit de la classification dite de Maastricht.

En France, on ne prélève les organes que des personnes qui ont eu un arrêt cardiaque de type Maastricht 2 (uncontrolled cardiac death) ou Maastricht 3 (uncontrolled cardiac death).

Les arrêts cardiaques de type Maastricht 3 correspondent à des patients pour lesquels une limitation des traitements actifs (LAT) a été décidée au sein d'un établissement de santé. Dans ce cas il faut recueillir l'accord de la famille du patient, l'accord des médecins, et un accord d'un médecin extérieur.



La survie des greffons rénaux chez les receveurs est très satisfaisante, tout particulièrement celle de rein prélevé chez des donneurs de type Maastricht 3.

La conservation d'organes :

Il y a très peu d'études qui ont été effectuées de façon prospective pour comparer les liquides de conservation. En effet il existe plusieurs liquides de conservation (qui sont parfois différents d'un organe à l'autre). Par contre l'arrivée des machines de perfusion a permis d'améliorer la conservation d'organes ex-vivo. Auparavant, les greffons étaient plongés dans un liquide de conservation de façon statique pendant la période de transport. Ces machines de perfusion ont nettement amélioré les conditions de transport, en particulier dans certaines situations (en particulier don après un arrêt cardiaque ou des reins prélevés sur des donneurs à critères étendus : au-delà de 60 ans, diabétique)



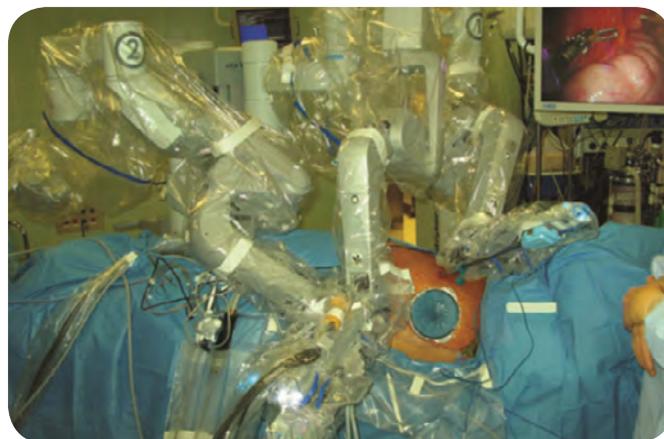
Certains travaux ont été effectués sur la conservation des organes. Une étude toute récente a été menée sur l'hémoglobine du ver marin.

Il s'agit d'une protéine extra-cellulaire capable de fixer des molécules d'oxygène avec une forte affinité. Les premiers résultats sont prometteurs mais une confirmation de ces travaux sont actuellement en cours.



La chirurgie :

La chirurgie robotique est employée depuis plusieurs années pour le don d'organes à partir de donneurs vivants et, plus rarement, chez le receveur pour la transplantation. Ce n'est pas si simple car il faut des chirurgiens expérimentés.

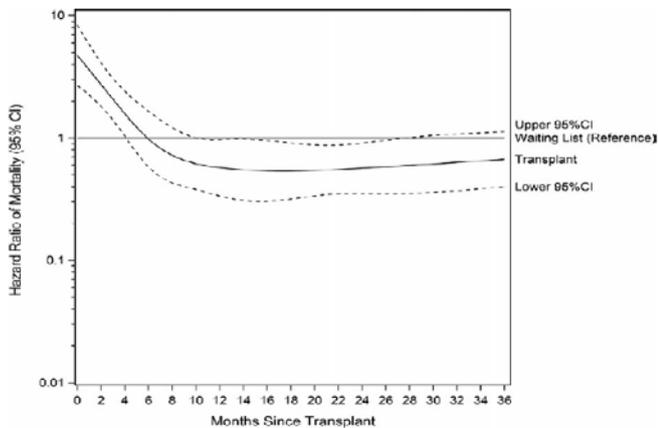


Le receveur :

La H.A.S. (Haute Autorité de Santé) a fait des recommandations, qu'il faut essayer de donner la possibilité à toute personne, jusqu'à 80 ans, d'avoir accès à une greffe à condition qu'il n'y ait pas de comorbidité qui l'interdisent. Cette notion de comorbidité est importante car elle tient compte du risque opératoire pour le receveur. Ainsi, seulement après un bilan approfondi on pourra se prononcer sur la « faisabilité » d'une greffe chez un patient. Il faut noter aussi que de plus en plus de centres de transplantation effectuent un bilan neuro-gériatrique chez les candidats avant une inscription sur la liste d'attente de greffe

JOURNÉE ANNUELLE

Le terme de « frailty » (fragilité) qui tient compte des aspects somatiques et psychologiques est très utilisé pour évaluer « si une greffe pourra apporter un bénéfice au patient ».

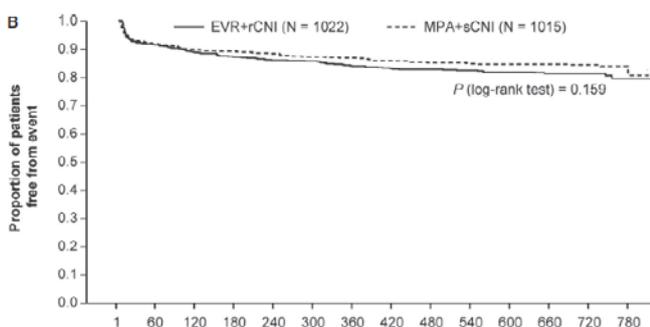


En effet il faut déterminer si un candidat à la greffe à un « sur-risque » de mortalité ou de complications graves comparé à la dialyse. Une étude récente française a montré qu'après 70 ans il existe un risque de complications graves dans la période post transplantation (environ au cours des premiers 6 mois post opératoire) mais si on a dépassé cette période il existe un bénéfice.

Le traitement immunosuppresseur :

Même si le traitement de référence reste toujours l'association d'un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine) associé à un traitement anti-prolifératif (acide mycophénolique ou azathioprine) avec parfois des stéroïdes, il existe aujourd'hui quelques alternatives à ce traitement. Ainsi il existe les traitements par des inhibiteurs de mTOR (rapamycine).

Une large étude a été effectuée avec cette molécule avec des résultats encourageants mais il faut noter qu'il y a 30 % des patients qui ont dû arrêter parce que cette molécule était mal tolérée.



Un autre traitement qui est de plus en plus utilisé est le Belatacept. Il s'agit d'un traitement qui est injecté par voie intra veineuse à interval régulier. Les résultats sont prometteurs et les indications sont de plus en plus larges après transplantation.

Greffé et Virus :

L'infection virale est une complication fréquente après la transplantation d'organe. Les infections à BK virus et au cytomégalovirus comptent parmi les plus fréquentes des infections virales. Ces virus peuvent avoir des conséquences graves sur la survie des patients ou la survie des greffons.

Le monitoring de ces infections est devenu indispensable après la greffe rénale et des prises en charge thérapeutique multiples sont actuellement évaluées pour permettre aux patients de guérir de ces infections.

Merci de votre attention. ■

→ LES MICROANGIOPATHIES thrombotiques

PR JEAN-MICHEL HALIMI, CHEF DE SERVICE NÉPHROLOGIE-HYPERTENSION ARTÉRIELLE, DIALYSES, TRANSPLANTATION RÉNALE, CHRU DE TOURS

Les Microangiopathies Thrombotiques (MAT), qu'est-ce que c'est ?

Ce n'est pas une maladie en tant que telle, c'est un problème de santé grave décrit il y a très longtemps. Depuis 1925-1926, on appelait ça le syndrome de Moschowitz. Quand j'étais interne, on nous disait : « c'est bien grave cette maladie, les patients ne vont pas bien, la plupart n'en réchappent pas mais on ne sait pas trop ce que c'est ».

Et puis il y a eu plusieurs grandes révolutions :

La première grande révolution a été de faire la différence entre ce que Georges Deschênes vient de dire, c'est-à-dire des syndromes hémolytiques et urémiques (c'est-à-dire une maladie où on a des plaquettes basses, une hémoglobine basse, le rein qui fonctionne mal) et puis peut-être une cause particulière, une autre cause qu'on va appeler le PTT pour faire simple. Le PTT est une autre maladie qui donne les mêmes symptômes.

Ce sont des maladies qui sont graves, avec un risque vital, un risque rénal, on peut perdre les reins, un risque cardiaque, des problèmes d'infarctus, des problèmes neurologiques graves. Donc, ce sont quand même des choses très importantes à avoir en tête. Ce qui touche le plus les néphrologues, où qu'ils travaillent, ce sont les **SHU atypiques** (génétiques) ou les **SHU typiques** qui touchent un peu plus l'enfant, les **PTT** dont certains sont d'ordre génétique, et puis tout un **panel de maladies** extrêmement variées, extrêmement différentes les unes des autres, mais qui ont comme point commun de donner cette anémie sévère, c'est-à-dire des globules rouges qui sont à un taux très bas, des plaquettes qui sont à un taux très bas et des reins qui fonctionnent mal.

Tout le monde connaît l'hypertension artérielle bien sûr. La plupart des patients qui ont une hypertension artérielle ne feront pas ce qu'on appelle une l'hypertension maligne c'est-à-dire une situation où la tension est extrêmement élevée et les patients très

malades. Mais il se trouve que certains, qui ont cette HTA maligne, font ce tableau de microangiopathie thrombotique (MAT). Certaines infections, certaines maladies auto-immunes, certains cancers peuvent donner ça. Dans certaines situations de greffe, on peut l'observer, avec certains médicaments aussi. Et donc, on est passé d'une situation initiale où l'on disait : « Ça peut tomber à l'examen, il faut l'apprendre cette maladie » mais on ne savait rien, à une situation où on a fait la part des choses entre SHU typique ou atypique, PTT et puis le reste.

Et puis le reste, c'est bien là le premier point ! C'est quoi le reste ? Comment on peut avancer par rapport à ça ? Il y a un milliard de questions qu'on peut se poser. Je vous en donne trois, dont au moins une pour laquelle on a essayé de réfléchir dans le service.

- **Le premier point est la cartographie.** On dit c'est rare, on dit il y a beaucoup de causes et en fait quelles sont ces causes ? Et puis est-ce que c'est plus certains cancers, plus certains médicaments, plus certains éléments génétiques, est-ce que c'est plus autre chose ? On n'en sait rien. On n'en savait rien jusqu'à cette année. La responsable de cet avancement dans cette histoire s'appelle **Christelle BARBET**, chez nous au CHRU de Tours.

Voilà comment on est arrivé à construire cette cartographie :

On était à la bibliothèque du service, avec un interne de médecine interne qui était chez nous, et on a dit les MAT, c'est le plus souvent les SHU atypiques. C'est ce que j'ai dit, et évidemment c'était une erreur. Christelle Barbet m'a dit « moi je ne crois pas, je pense que ce sont les autres causes qui sont les plus fréquentes ». Donc on a décidé ce jour-là de travailler, de se donner un peu de temps et aussi un peu de moyens, puisqu'on avait quatre médecins qui ont travaillé dessus pendant deux ans, pour essayer de trouver les causes dans tout le CHRU.

Donc les neuf dernières années, on a regardé la biologie de tous les patients, de tous les gens qui sont hospitalisés. La question qu'on s'est posé : est-ce que

JOURNÉE ANNUELLE

c'est fréquent et lesquelles sont les plus fréquentes, lesquelles sont les plus graves et comment on les reconnaît.

Et voilà, on a fini par trouver ! On pensait que c'était très très rare, mais on a trouvé presque 600 patients en 9 ans : ce n'est donc pas si rare que ça ! Ce ne sont pas quelques patients par ci par là, c'est un problème de santé beaucoup plus fréquent qu'on ne le croit, c'est le premier point.

Le deuxième point est la grande surprise de notre travail et ça explique beaucoup de choses : les patients qui arrivent et qui ont ce problème de santé sont accueillis dans 29 services différents. Ils n'arrivent pas tous en néphrologie ou en médecine interne, ils arrivent dans des services complètement différents les uns des autres. Vous imaginez bien que si vous avez un patient qui a ce type de problème de santé et qui est admis dans un service, disons au hasard, d'orthopédie ou qui atterrit dans un service qui n'en pas spécialiste, à l'évidence, sa maladie ne va pas être perçue de la même manière parce que les gens n'ont pas la même formation.

Vous voyez ce que je veux dire, et donc on s'est retrouvé dans une situation où on a bien mieux compris pourquoi ces problèmes de santé étaient sous-estimés et pas pris en charge comme il faut ; parce que malheureusement il n'y a pas marqué sur leurs têtes « microangiopathie thrombotique » : quand ils arrivent, on ne sait pas toujours reconnaître ce problème de santé. Leur prise en charge initiale n'est pas toujours optimale car c'est bien compliqué.

Le deuxième point qu'on a trouvé, c'est que ce qu'on appelle « PTT et SHU atypique », expliquent ce tableau de MAT dans très peu de cas et cela a été une grande surprise. Dans 95% des cas, la MAT est due à autre chose: des médicaments, une situation de greffe, un cancer, une infection, etc...Ça, on ne le savait pas. Et puis il y a les situations de grossesse aussi, un tiers chez la femme enceinte en fin de grossesse, de l'HTA maligne...

Le troisième point est le suivant ; quelle qu'en soit la cause, on se retrouve quand même avec 15 % des patients qui finissent en dialyse, ce n'est pas rien, plus de 10% ont un événement cardiaque grave, 4% ont des complications neurologiques et 10% décèdent. Donc, quelle que soit la cause, ce sont des pathologies en fait extrêmement graves et dont il s'agit de mieux assurer la prise en charge.

C'était la première partie de ce travail, la deuxième partie est la suivante :

L'hypertension artérielle est un problème de santé très banal : 14 millions de gens hypertendus en France (cela n'a rien à voir avec l'anxiété ou le stress). La plupart d'entre eux ne développent jamais une MAT, mais rarement certains le font. On pensait jusque-là que ceux qui faisaient le SHU atypique, donc une maladie rénale avec cette forme là, souvent génétique, et qui réagit souvent à un traitement qui s'appelle le Soliris, et ceux qui faisaient les HTA malignes, étaient des problèmes de santé très différents.

Notre surprise a été que cinq patients qui avaient une HTA maligne avaient aussi un SHU atypique. Autrement dit, certains patients dont on pense que c'est la tension très élevée qui explique cette MAT : en fait, ce n'est pas ça ! C'est parce qu'ils ont une anomalie génétique qui est à l'origine de cette tension élevée et d'un SHU atypique (donc des mutations génétiques). Depuis, il a été monté en France un registre national sur les HTA malignes qui a débuté depuis le mois de septembre et dans ce registre-là, sont pris en compte aussi les aspects génétiques : qui a une mutation qui donne cette MAT ? Ce sont des patients qu'on pourrait prendre en charge et assurer une prévention avec des médicaments adaptés.

Vous avez le SHU atypique, vous avez le PTT, qui entraînent tous deux une microangiopathie thrombotique mais ce n'est pas la même maladie. Depuis les années 2000, on le sait notamment grâce à des équipes françaises que je voudrais citer : l'équipe de Véronique Frémeaux Bacchi à Paris qui a travaillé énormément sur les aspects génétiques du SHU atypique, l'immense majorité des grandes nouveautés on les lui doit, et Paul Coppo à Paris aussi sur le PTT. Paul Coppo a permis de trouver un critère simple dans une maladie très compliquée et cela change tout :

- On essaye maintenant de faire un travail éducatif auprès de tous les médecins, quelle que soit leur spécialité, pour leur dire attention ! Vous avez un tableau comme ça : regardez la créatinine et les plaquettes, et puis on peut vous dire à 95% si c'est un PTT ou un SHU atypique.
- Mais parfois, cela ne marche pas : ce que l'on a pu montrer c'est que si en plus la tension est élevée, ce n'est pas un PTT et donc ça, c'est un élément supplémentaire de différenciation et donc de reconnaissance. Ici le retard au diagnostic, c'est

ça qui fait la différence entre quelqu'un qui va aller bien et quelqu'un qui va aller moins bien. Ce sont les nouveautés !

• **Le deuxième point** que je voulais évoquer avec vous est le **SHU atypique** :

Une maladie grave qui donne tout d'un coup une anémie sévère, des plaquettes basses, des reins qui ne fonctionnent pas et donc les patients arrivent en dialyse. Vous savez pour certains d'entre vous qu'il y a eu une grande révolution qui s'appelle le Soliris, Eculizumab pour le nom scientifique mis sur le marché par Alexion.

C'est une révolution sur le plan thérapeutique puisqu'on a fait en sorte qu'à partir du moment où les patients étaient diagnostiqués comme tels, si on les voit assez tôt et bien, on peut sauver leur rein et on peut sauver leur vie aussi.

C'est quand même assez extraordinaire, c'est une révolution thérapeutique.

Je ne résiste pas au plaisir de vous montrer la publication princeps, là-dedans vous allez voir des noms, Yvon Lebranchu par exemple qui est là, il y avait aussi un papier avec Georges Deschênes également là et un autre de Chantal Loirat.

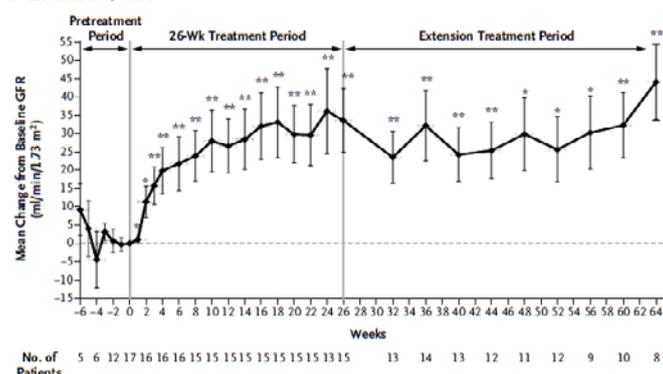
Original article

Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

C.M. Legendre, C. Licht, P. Muus, L.A. Greenbaum, S. Babu, C. Bedrosian, C. Bingham, D.J. Cohen, Y. Delmas, K. Douglas, F. Eitner, T. Feldkamp, D. Fouque, R.R. Furman, O. Gaber, M. Herthelius, M. Hourmant, D. Karpman, Y. Lebranchu, C. Mariat, J. Menne, B. Moulin, J. Nürnberger, M. Ogawa, G. Remuzzi, T. Richard, R. Sberro-Soussan, B. Severino, N.S. Sheerin, A. Trivelli, L.B. Zimmerhackl,* T. Goodship, and C. Loirat

Je vous montre une diapo un peu technique. A l'horizontal c'est le temps qui passe en semaines, et en vertical c'est le fonctionnement du rein.

B Estimated GFR, Trial 1



Au départ, les reins fonctionnent comme ils fonctionnent : parfois très peu ou parfois pas du tout et puis ensuite le traitement est mis en route. Et voilà ce qui se passe : le DFG, c'est-à-dire la clairance de la créatinine, indique comment les reins fonctionnent. Avec le temps, c'est rare qu'ils s'améliorent naturellement : ils ont plutôt tendance à s'aggraver avec le temps quand ils ont malades, plus ou moins rapidement en fonction de ce qu'on est capable de faire.

Ici regardez ce qu'on a :

On gagne un tiers de fonctionnement de rein et en français ça veut dire quoi ? ça veut dire que ce sont des patients qui devaient aller en dialyse et qui n'iront plus en dialyse, ils sont sauvés de la dialyse grâce au traitement. C'est une situation extraordinaire qu'a permis ce médicament dans plusieurs études différentes et qui ont été confirmées dans la vraie vie. C'était une révolution thérapeutique, ça reste une révolution thérapeutique. Cette révolution thérapeutique a un coût : c'est le médicament le plus cher au monde : 400.000 euros à l'année. Ce n'est pas rien !

Alors la question est : comment peut-on faire maintenant pour que les patients soient soignés au mieux, avec peut-être des coûts qui soient moindres ?

Selon la mutation qui est en cause, le risque que ça recommence est moindre ou encore il est élevé. Donc chez certains patients, on va pouvoir essayer de l'arrêter, on va surveiller : il y a beaucoup de patients pour lesquels on le fait et ça marche bien !

Vous imaginez bien que quelqu'un qui fait cette maladie à l'âge de 40 ans, sa mutation elle existe depuis sa naissance et pendant 40 ans il n'a pas développé cette maladie. Il l'a faite à l'âge de 40 ans mais pendant 40 ans il n'était pas malade. Donc on s'est dit, si pendant un certain temps on le traite, alors peut-être qu'après ça ne reviendra pas.

Chez certains c'est vrai, chez d'autres ça l'est moins. Chez certains, on arrête le médicament et on suit, on surveille et puis chez certains patients ça revient, on re-traite et puis chez certains ça ne revient pas.

Chez certains, on dit que la mutation est très dangereuse, ça récidive tout de suite.

Mais nous suivons une patiente à qui on a arrêté le traitement depuis presque quatre ans maintenant, on

JOURNÉE ANNUELLE

la surveillance toujours, elle vient nous voir, on regarde, tout se passe bien. Un jour ou l'autre, ça reviendra peut-être mais pour l'instant, depuis quatre ans, elle est tranquille, elle n'a aucun traitement elle vient nous faire « coucou » c'est tout ! Donc c'est quand même pas mal ! Ça c'est un moyen : arrêter le traitement chez certains patients et surveiller. Ce sont surtout les Français qui ont fait ça, et celui qui l'a fait ça en premier, c'est Fadi Fakhouri qui était à Nantes jusqu'à il y a quelques jours et qui maintenant est à Lausanne. Il y a une autre possibilité pour les patients chez qui on ne peut pas arrêter le traitement. Le laboratoire préconise une perfusion tous les quinze jours, quel que soit votre taille, votre âge, la maladie, c'est toujours pareil, c'est la même dose de traitement. Philippe Gatault, un médecin du service, a dit : « On va essayer de voir si on ne pourrait pas surveiller les taux sanguins du médicament et puis en fonction de ces taux, on voit « ce qu'on fait ». C'est ce qui a été fait ! Il a montré que la concentration du médicament dépendait du poids des patients. Selon le poids des patients on pourrait passer non pas tous les quinze jours mais toutes les trois semaines ou parfois toutes les quatre semaines : chez certains le médicament reste vraiment très longtemps.

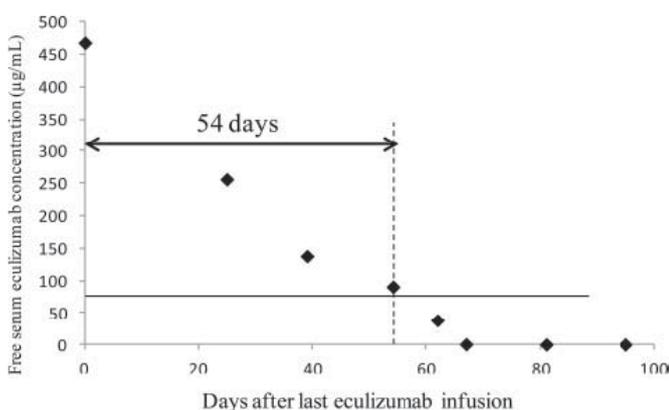
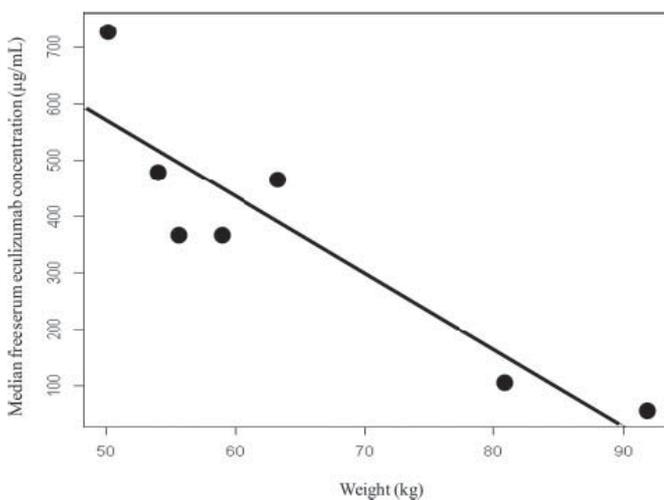
Dans notre centre, pour les patients qui en ont besoin, certains ont effectivement une administration tous les quinze jours et puis d'autres toutes les trois semaines ou toutes les quatre semaines : ça marche bien comme ça, on les surveille.

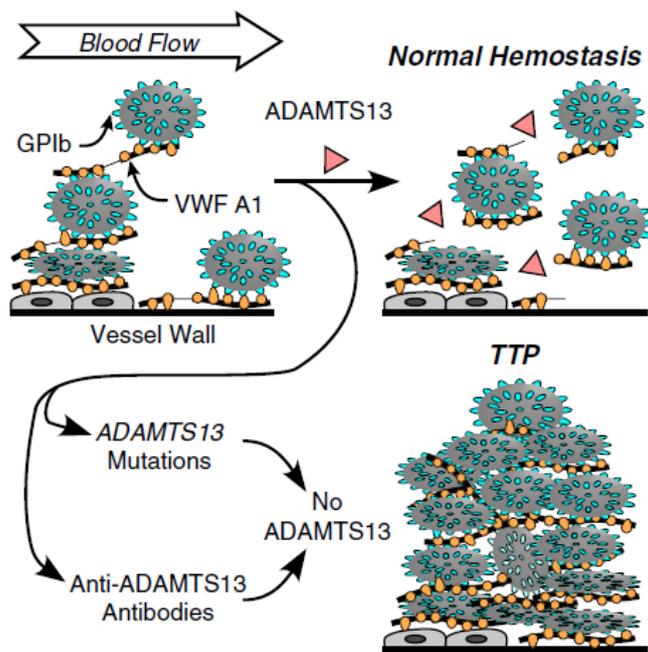
Maintenant, il y a plein de gens qui le savent et on reçoit des tubes de toute la France pour faire des dosages: en fonction du dosage du médicament de ce patient, ce n'est pas tous les quinze jours, c'est tous les mois qu'ils recevront l'administration de ce médicament. Ça fait quand même une certaine différence, pas seulement en termes de coût, mais aussi en termes de qualité de vie.

- **Le dernier point** est un élément qui ne concerne pas vraiment notre domaine, c'est le **PTT** (purpura thrombotique thrombocytopénique): une maladie qui donne cette Microangiopathie Thrombotique, maladie très grave, très dangereuse, très dangereuse tant qu'elle n'a pas été diagnostiquée et prise en charge. A partir du moment où elle est prise en charge, les risques sont moindres. Mais malgré tout, il y a 15 à 20% des patients pris en charge qui ne sortent pas de l'hôpital. Ce ne sont pas des patients qui 90 ans, souvent ils ont la quarantaine, donc c'est bien quelque chose de terrible.

Alors le progrès c'est quoi ? Le traitement depuis les années 90 a été de dire qu'il faut donner du plasma et au mieux il faut plutôt faire des échanges plasmatiques, mettre des corticoïdes.

Depuis quelques années, on dit qu'il faut rajouter un médicament qui empêche l'organisme de produire des anticorps : le Rituximab. Le grand progrès depuis l'an dernier c'est un nouveau médicament qui s'appelle le Caplacizumab: le PTT est une maladie qui existe parce qu'une protéine à un moment ou un autre, ne fonctionne plus. Cette protéine s'appelle l'ADAMTS13, c'est un sécateur. Tout le monde sait ce que c'est qu'un sécateur : dans les petits vaisseaux, il y a une autre protéine qui pousse en permanence, elle fait des buissons, cela s'appelle le facteur de Von Willebrand. Elle fait des buissons en permanence et heureusement il y a un sécateur qui est là aussi en permanence pour couper ces buissons. Car si on ne coupe pas ces buissons, les globules rouges qui arrivent à vive allure tombent dans ces buissons, se cassent et engendrent une anémie. Il en résulte cette Microangiopathie Thrombotique.





Si on ne fait rien, souvent ça se passe mal : c'est ça cette maladie, il n'y a plus le sécateur. Tant qu'il n'y a pas le sécateur, la maladie continue et en attendant, les patients sont malades, leurs organes souffrent, le cerveau, les reins et le cœur souffrent. Ce Caplacizumab est là pour empêcher les plaquettes de se mettre sur ce buisson et donc d'empêcher la maladie d'atteindre les organes et donc ça protège les organes en attendant que le traitement soit efficace. C'est un progrès à mon avis très important puisqu'on est dans une situation où on a encore 10 à 20 % parfois ne sortent pas de l'hôpital. Avec ce médicament-là, l'objectif c'est que tout le monde sorte de l'hôpital. C'est un progrès majeur. Un jour, on aura un ADAMTS13 recombinant bien supporté, qui n'est pas allergisant et qui ne fait pas d'anticorps mais ce n'est pas encore pour tout de suite. Maintenant je voudrais évoquer deux ou trois choses qui n'ont rien à voir avec tout ça. Dans le service, on a eu il y a quelques années une jeune femme qui est venue avec un Syndrome Hémolytique et Urémique. Elle est allée en dialyse, on a donné beaucoup de traitements : ça n'a rien changé : elle a atteint le stade de dialyse. Puis un jour, on l'a greffée. On l'a greffée et puis malheureusement, la maladie est revenue sur le greffon. On n'a rien compris. A l'époque on ne connaissait pas tout ça.

Un jour, comme tous les matins, on fait une réunion de sortie de garde pour savoir ce qui s'est passé, on nous dit : monsieur X qui a le même nom que cette patiente, est arrivé dans le service avec une insuffisance rénale aiguë. On a compris tout de suite que c'était la même maladie que sa sœur et qu'il se passerait la même

chose. Entre temps est arrivé le Soliris et tous ces progrès. La sœur et le frère sont greffés et ils vont très bien. Je voudrais parler aussi de quelqu'un qu'on connaît et qui est arrivée dans le service à 18 ans en insuffisance rénale : elle avait un syndrome Hémolytique et Urémique. Elle a gardé une insuffisance rénale, on n'a pas trop compris. Maintenant avec l'aide de Véronique Frémeaux Bacchi, il va y avoir une étude particulière pour savoir ce qui s'est passé, mais elle n'est pas greffée, elle est juste traitée régulièrement tous les quinze jours ou tous les mois. Nous nous voyons tous les mois. On a eu Alexandra et X, la même semaine, qui ont fait aussi un Syndrome Hémolytique et Urémique en rapport avec une mutation de facteur H dans les deux cas, qui sont présentés tous les deux comme une HTA maligne. On a cru au départ que c'était une HTA maligne, une tension trop élevée, ils n'avaient qu'à se traiter, mais pas du tout ! C'est une mutation qui était responsable : là encore, on avance avec ces connaissances-là !

Et puis, il y a deux ans, une récidiviste a appelé un soir, un lundi soir, pour dire « ce qui m'arrive là c'est ce qui m'est arrivé en 2003 ». Je l'ai eue au téléphone et lui ai proposé de la voir le lendemain matin à 8 heures pour la prise de sang et une consultation. Les plaquettes étaient basses, l'hémoglobine était basse, la créatinine était élevée. C'était une récidive informée : cette jeune femme connaissait l'**AIRG-France**, elle connaissait ces maladies parce qu'elle était rentrée dans les associations de patients, elle avait déjà assisté à des conférences et donc la première question qu'elle m'a posée et ce n'était pas des choses très banales a été : « Vous pensez que je pourrai avoir le Soliris ? » C'est rare que les patients viennent à la fois avec le diagnostic d'une maladie rare et propose le traitement ! Je lui ai confirmé que ce serait le cas : elle a été hospitalisée, elle a été mise sous Soliris, elle n'a pas eu besoin de dialyse et elle va très bien. Et puis il y a les autres, certains vont très bien, certains vont moins bien et donc, pour reprendre le cas général des Microangiopathies Thrombotiques, on a eu deux patientes cette année pour lesquelles on n'a pas pu les empêcher d'aller en dialyse, une pour un problème d'infection à CMV (Cytomégalovirus), l'autre, je n'ai pas compris pourquoi, je ne connais pas cette maladie. Aujourd'hui on ne sait pas : à un moment ou à un autre, on saura ce qu'elle a et on saura quoi faire aussi.

Merci ! ■

→ HYPEROXALURIE PRIMITIVE : points d'actualité en 2020

JUSTINE BACCHETTA, ANNE-LAURE LECLERC
Centre de référence des maladies rénales rares Néphrogones
Groupe de travail européen OXALEUROPE
Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon
Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
justine.bacchetta@chu-lyon.fr - Tel: 04 27 85 61 30

Déclarations de liens d'intérêt : JB est oratrice et consultante pour Alnylam, ALL est investigatrice des essais cliniques Alnylam et Dicerna.

Les hyperoxaluries primitives sont transmises sur le mode autosomique récessif ; il s'agit d'affections rares (une naissance sur 120 000 en France) et souvent graves, engageant le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce (**Tableau 1**). Le diagnostic repose sur l'oxalurie, puis le génotypage, car la confirmation du type d'hyperoxalurie est indispensable à la prise en charge et permet le diagnostic prénatal. Le type 1 (HP1), le plus fréquent, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase, ou AGT) dans les peroxyosomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs récidivants, bilatéraux, précoces, avec ou sans néphrocalcinose. Au fur et à mesure que la fonction rénale diminue du fait de l'atteinte rénale, une surcharge systémique apparaît et n'épargne aucun organe, mais l'essentiel du stockage de l'oxalate est osseux (Figure 1). Le traitement conservateur (hyperhydratation, pyridoxine pour les formes pyridoxino-sensibles, inhibiteurs de la cristallisation) est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production d'oxalate, de sorte que la transplantation hépatique et rénale doit être idéalement planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les dégâts de la thésaurismose. C'est actuellement le traitement recommandé mais une révolution est en cours dans ces pathologies, permettant d'espérer qu'à moyen terme de nouvelles thérapeutiques pourront remplacer ou compléter la transplantation d'organes. Les données des essais thérapeutiques sont effectivement très prometteuses, et on peut imaginer que dans le futur, la double transplantation foie/rein sera remplacée par une transplantation rénale isolée couplée à un traitement par ARN interférent.

Les hyperoxaluries primitives de type 2 et 3 sont plus rares et ont un phénotype moins sévère, même si l'insuffisance rénale chronique (et même terminale)

peut également survenir chez ces patients, cependant moins fréquemment que dans le type 1.

ARN interférent : bientôt en prime time !

L'utilisation d'ARN interférent (short interfering RNA, siRNA) permet de neutraliser spécifiquement des molécules d'ARN messenger et donc d'inhiber l'expression du gène d'intérêt. Par ailleurs, le ciblage des hépatocytes requis dans l'HP1 est rendu possible du fait de modifications de l'ARN interférant par conjugaison à la N-acétyl galactosamine. Ainsi, le blocage enzymatique, nécessairement en amont de l'AGT pour diminuer la production d'oxalate, peut se faire au niveau de la glycolate-oxydase (GO, lumasiran) ou de la lactate déhydrogénase (LDH-A, nedosiran) sur la voie finale commune (**Figure 2**). Les premiers essais de blocage de la GO sur des souris AGXT knock-out ont été très concluants avec une réduction considérable la production d'oxalate. D'autres essais chez les primates ont permis de démontrer que l'augmentation de glycolate qui résulte du blocage de la GO ne semble pas délétère et que la tolérance est jusque-là très bonne. A la différence de la thérapie génique, l'effet obtenu est temporaire et nécessite donc des injections répétées sous-cutanées à vie, avec une fréquence mensuelle, voire trimestrielle dans certains cas). Chez l'homme, des essais cliniques sont actuellement en cours avec le lumasiran et le nedosiran, avec des résultats préliminaires qui apparaissent très prometteurs (en cours de publication). Le lumasiran est actuellement disponible en France dans le cadre d'une ATU compassionnelle (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Il est légitime de penser que les indications de transplantation hépatique vont disparaître ou au moins diminuer considérablement, mais les patients pris en charge tardivement nécessiteront encore une transplantation rénale, et notamment les enfants avec insuffisance rénale terminale néonatale.

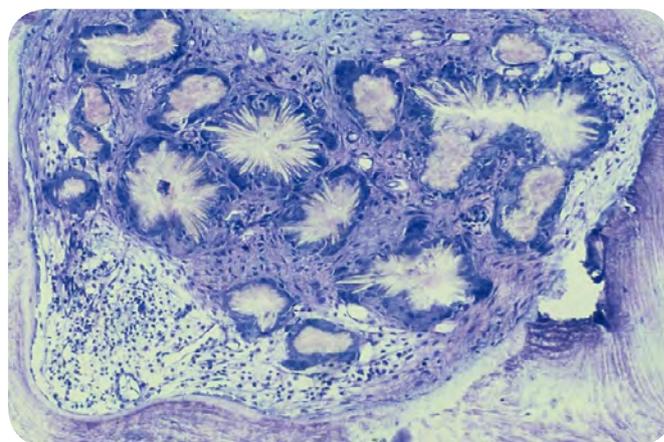
Tableau 1 : Les trois types d'hyperoxalurie primitive

Type	Phénotype OMIM	Fréquence en Europe	Allèle muté	Déficit enzymatique	Survie rénale à l'âge de 40 ans
1	259900	85 %	AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransférase 1	40 %
2	260000	5 %	GRHPR	Glyoxylate/hydroxypyruvate reductase	80 %
3	613616	10 %	HOGA1	4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase	95 %

Associations de patients

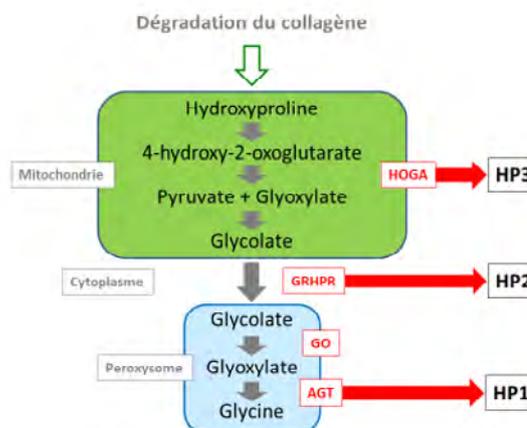
Il existe une association européenne de patients souffrant d'hyperoxalurie génétique (www.ph-europe.net). De nombreuses informations sur les hyperoxaluries génétiques, ainsi que des témoignages de patients à différents stades de la maladie, sont disponibles sur ce site. Cette association, en lien avec le Pr Bernd Hoppe (Bonn, Allemagne), a organisé une réunion virtuelle pour les patients le 19 septembre 2020 en utilisant la technologie ZOOM. L'objectif était de présenter à la fois les nouveaux traitements (ARN interférents, Oxalobacter formigenes, et autres pistes thérapeutiques en cours de développement) et les données récentes obtenues par le consortium européen de chercheurs et cliniciens (OXALEUROPE) sur l'hyperoxalurie de type 3. Toutes les présentations ont été diffusées en ligne dans cinq langues différentes: anglais, français, espagnol, italien et allemand. Toutes les présentations resteront sur le site Internet de PH-Europe. Cette manifestation a été un grand succès, avec 66 participants, parmi lesquels quatre patients français, venant de nombreux pays : Algérie, Allemagne, Brésil, Espagne, Etats-Unis, France, Grèce, Israël, Italie, Pakistan, Pologne et Royaume-Uni. Lors de cet événement, un appel à candidature a été lancé pour un patient francophone qui serait intéressé à participer au conseil scientifique européen des patients souffrant d'hyperoxalurie primitive. Pour conclure, l'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie orpheline encore sous-diagnostiquée chez l'adulte, qui devrait être évoquée chez tout patient présentant des lithiases bilatérales et/ou précoces et/ou récidivantes, des antécédents familiaux lithiasiques et une néphrocalcinose (et ce d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale associée). Quand la fonction rénale est conservée, un simple examen d'urine (oxalate/créatinine urinaire) permet d'orienter le diagnostic. Quand la fonction rénale est altérée, le dosage de l'oxalémie circulante guidera le diagnostic. L'analyse génétique confirmera le diagnostic, et affinera le type d'hyperoxalurie. Le traitement (est) était lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société, mais la révolution des ARN interférents permet d'entrevoir des espoirs thérapeutiques légitimes à court terme.

Figure 1 : dépôts osseux d'oxalate de calcium dans l'os



Les cristaux d'oxalate, en forme d'étoiles, sont situés dans la moelle osseuse, au contact du tissu osseux. Ils sont entourés par une réaction inflammatoire. Cette atteinte médullaire explique l'anémie souvent sévère observée chez les patients avec hyperoxalurie primitive en dialyse.

Figure 2 : Dégradation hépatocytaire du collagène : voies métaboliques affectées en cas d'hyperoxalurie



AGT : alanine glyoxylate aminotransférase

GO : glycolate-oxydase

GRHPR : glyoxylate/hydroxypyruvate reductase

HOGA : 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase

Les ARN interférents peuvent agir à différents niveaux : en bloquant la GO (lumasiran) ou en bloquant la lactate déshydrogénase sur la voie finale commune (nedosiran). L'objectif de ces deux agents thérapeutiques est de diminuer la production hépatocytaire de l'oxalate qui est toxique pour l'organisme, en déviant la voie des collagènes vers des voies « accessoires » non toxiques.

→ LE PR ALAIN FISCHER DE L'ACADEMIE DE MÉDECINE nous dévoile tout sur la thérapie génique

LA RÉDACTION DE NÉPHROGÈNE REMERCIE CHALEUREUSEMENT LE PR ALAIN FISCHER DE NOUS AVOIR CONSACRÉ SON PRÉCIEUX TEMPS POUR CETTE INTERVIEW



des maladies de ce système immunitaire. Je travaille dans l'étude des maladies génétiques provoquant des défauts au niveau immunitaire. Je cherche à mieux comprendre les effets de ces maladies et leur fonctionnement. Je m'intéresse aussi aux solutions thérapeutiques.

RN - LA THÉRAPIE GÉNIQUE est déjà évoquée en 1970 par le Pr Pierre Royer, comment expliquez-vous que cette thérapeutique soit toujours peu connue en France, cinquante années après ?

AF - Elle n'est pas inconnue de tous. Le grand public en a entendu parler à travers des revues de vulgarisation. Pierre Royer était mon enseignant et à cette époque la thérapie génique n'était qu'un concept, il a fallu attendre 30 ans avant que l'on procède aux premières thérapies géniques. Cela a été le fruit de beaucoup d'heures de recherche soldées par beaucoup d'échecs et quelques succès depuis l'an 2000. Elle est appliquée aux maladies génétiques sanguines et depuis peu aux cancers. Je ne crois pas que l'on puisse dire que la thérapie génique soit mal connue. Je vous accorde qu'elle est encore insuffisamment développée pour permettre de soigner assez de malades. Grâce à cette méthode nous avons soigné 2000 malades dans le monde, mais les succès ont été encourageants.

RN - Pouvez-vous expliquer à nos lecteurs ce qu'est la thérapie génique ?

AF - La thérapie génique se déroule au niveau du gène. Il s'agit d'apporter au sein d'une cellule un gène permettant de fabriquer une protéine qui, par son expression, a la capacité de contrer certaines maladies. On apporte un produit qui manque (un facteur de régulation chimique), on peut modifier l'expression d'un gène, on peut faire exprimer une protéine qui n'existe pas dans la nature de façon chimérique (dans le domaine des cancers).

Bonjour Professeur, notre première question sera :

RN - Comment a évolué la médecine depuis Darwin et Claude Bernard ?

AF - Charles Darwin et Claude Bernard ont joué un rôle majeur dans la transformation de nos connaissances du vivant à une époque où la médecine n'était fondée que sur des intuitions sans base scientifique. Finalement, depuis les 70 dernières années grâce aux progrès de la biologie mais aussi de l'imagerie et de l'informatique, la médecine a pu progresser drastiquement.

Nos connaissances ont fortement évolué depuis le XIX^{ème} siècle, beaucoup de maladies mortelles à cette époque ne le sont plus aujourd'hui. Je pense notamment aux maladies infectieuses pour lesquelles l'espérance de vie a augmenté d'environ 40 ans.

RN - L'immunologie fait partie de vos travaux, pouvez-vous nous éclairer sur ce point ?

AF - L'immunologie, c'est la science des moyens de défense de l'organisme. Par extension, c'est aussi l'étude

RN - Quels sont les obstacles à son développement ?

AF - Chaque maladie que l'on veut traiter nécessite une stratégie spécifique pour l'apport de gènes dans les

bonnes cellules, ce qui est loin d'être facile. On prélève des cellules souches et on les transporte par un virus contenant le gène thérapeutique pour le réinjecter au patient : c'est faisable.

Pour cibler les neurones, c'est plus complexe puisque qu'il existe moins de cellules souches. Lorsque le gène est rentré dans la cellule grâce à un cheval de Troie (s'il n'est pas détruit avant d'atteindre le noyau), il donne naissance à une quantité nécessaire d'ARN-messager pour synthétiser la quantité nécessaire de protéines afin que l'action soit durable. Il faut espérer que le corps ne se défende pas contre le produit de la thérapie génique en éliminant les cellules corrigées. Il y a beaucoup d'obstacles à franchir pour obtenir un bon résultat.

RN - La thérapie génique soulève-t-elle un problème d'éthique ?

AF - La thérapie génique peut soulever des problèmes d'éthique, évidemment. Lorsque l'on modifie des cellules somatiques cela n'en pose pas tellement. Cela en poserait si nous nous mettions à modifier les cellules germinales puisque les modifications seraient transmises à la descendance et donc irréversibles. Le patrimoine héréditaire serait modifié. La descendance n'a en aucun cas donné son accord pour que son patrimoine génétique soit modifié. On ne connaît pas les conséquences sur la descendance, mais pour le moment c'est formellement interdit.

RN - Peut-on espérer guérir et surtout arrêter la transmission de la maladie pour les maladies rénales génétiques comme la polykystose, le syndrome d'Alport, la maladie de Fabry, la cystinose, etc ?

AF - Je ne suis pas un spécialiste des maladies rénales. Ce n'est pas la même chose en fonction des différentes maladies, cela dépend de l'accès aux cellules souches. La maladie de Fabry et la cystinose pourraient être traitées par thérapie génique. Lorsque la maladie est directement rénale, comme pour la polykystose ou le syndrome d'Alport, dans l'état actuel des connaissances cela me paraît beaucoup plus complexe.

RN - Pouvez-vous nous indiquer quels laboratoires en France et en Europe travaillent sur ce sujet et lequel est à la pointe de la recherche ?

AF - Oui, nous travaillons sur les maladies génétiques immunitaires, sur la drépanocytose qui sont bien développées en France.

La thérapie génique du cancer est un peu développée en France également.

RN - Cette thérapie est très chère, avez-vous quelques exemples à nous donner ?

AF - Les prix sont extrêmement élevés puisque les manipulations sont complexes. 6 thérapies géniques sont sur le marché. Pour les thérapies géniques du cancer, il faut compter 300 000€ par malade. Pour les maladies musculaires, c'est le médicament le plus cher au monde aux alentours de 2 millions d'euros. C'est très élevé, ce qui freine le traitement de beaucoup de malades. Il y a une réforme à envisager. Même si en Europe nous sommes moins laxistes qu'aux États-Unis, il faut réguler son coût car pour l'instant ce n'est pas suffisant.

Alain Fischer est aujourd'hui professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de médecine expérimentale. Les travaux d'Alain Fischer concernent les maladies génétiques du système immunitaire et leur traitement notamment par thérapie génique. Alain Fischer est membre de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine. ■

Interview réalisé en visio-conférence
par Jacques et Raphaël Vignaud





Jérôme Harambat

→ PR JÉRÔME HARAMBAT nouveau président du Conseil Scientifique de l'AIRG-France

Vous m'avez fait l'honneur de me confier la présidence du Conseil Scientifique de l'AIRG-France. J'aurais bien sûr préféré partager chaleureusement et en présentiel ce début de mandat avec vous et les membres du Conseil Scientifique, ce qui n'a malheureusement pas été possible en 2020.

Je tiens néanmoins à me présenter au plus grand nombre. Originaire des Landes, j'ai aujourd'hui 45 ans, et suis père de deux enfants de 3 et 5 ans. Je suis Professeur de Pédiatrie à l'Université de Bordeaux depuis 2016 et responsable d'un site constitutif du Centre de Référence Maladies Rénales Rares du Sud-ouest (SoRare) au CHU de Bordeaux. Comme chez tout médecin, mon parcours professionnel est le fruit de rencontres décisives avec des personnalités généreuses et de talent.

Le Dr Brigitte Llanas qui a suscité ma vocation de pédiatre et m'a offert la possibilité de créer un service de néphrologie pédiatrique qui n'existait pas à Bordeaux ; le Pr Christian Combe qui m'a initié à la néphrologie et a influencé ma vision des maladies rénales s'intégrant dans une trajectoire de vie entière de l'anténatal au grand âge ; et enfin le Pr Pierre Cochat, mon prédécesseur à la présidence du Conseil Scientifique de l'AIRG-France, qui a fait de moi le néphrologue pédiatre que je suis et m'a transmis la passion des maladies génétiques et/ou rares. De retour à Bordeaux après m'être formé à Lyon, j'ai eu l'opportunité de développer une activité de néphrologie pédiatrique centrée sur les maladies rénales rares grâce à un environnement favorable et une institution facilitante au CHU de Bordeaux. Notre service est ainsi relativement récent mais l'équipe s'est étoffée et a gagné en expertise au cours des dernières années. Une étroite et efficace collaboration entre néphrologues pédiatres, néphrologues d'adultes, généticiens, et de nombreuses autres spécialités médicales et non médicales nous a permis d'être labélisés en tant que Centre de Référence Maladies Rénales Rares, puis intégrés à la filière nationale ORKiD et très récemment au réseau Européen ERKNet. Mon autre marotte concerne les chiffres, et mon activité de recherche est principalement axée sur

l'épidémiologie et les biostatistiques. Cela peut ressembler à un grand écart scientifique avec les maladies rénales génétiques, pas forcément évident à combler à priori, mais qui s'accomplit dans la participation et la coordination de cohortes et registres qui sont d'un incontestable apport dans la connaissance des maladies rénales, à fortiori lorsque qu'il s'agit de maladies rares. Mes quelques expériences passées à l'étranger (Amsterdam, Bristol, Hambourg) m'ont encore davantage conforté dans l'idée d'une recherche clinique collaborative, régionale, nationale ou internationale.

La beauté de l'exercice de médecin au service de la santé d'autrui tient aussi à l'infini variété et la richesse des rencontres avec les patients et leurs familles. Chaque enfant ou patient qui nous est confié a sa propre histoire, sa propre personnalité, et les problèmes qui se posent alors nécessitent une approche individualisée et à optimiser.

À ce titre, l'AIRG-France est bien plus qu'une association vde malades mais un véritable partenaire, un co-équipier qui encourage, soutient et incite à faire plus et mieux collectivement dans l'information, la communication, la compréhension des problèmes spécifiques à chacun, les soins apportés, et les projets de recherche aux bénéfices des personnes atteintes de maladies rénales génétiques.

J'ai donc été particulièrement honoré que la présidence du Conseil Scientifique m'ait été proposée et j'espère vivement, avec l'aide d'un Conseil Scientifique fort de sa diversité et son engagement, être à la hauteur des missions passionnantes que l'AIRG-France et ses membres nous ont confiées.

Amicalement,

Jérôme Harambat ■



→ LES LIVRETS de l'AIRG-España

AIRG-Espagne a organisé peu de rencontres durant cette année. La pandémie Covid-19 est en train de changer nos comportements et notre façon d'échanger autant entre les membres du bureau qu'entre les adhérents.

Malgré les circonstances qui ne permettent pas les rencontres en présence physique, nous allons maintenir notre journée du mois de novembre 2020 mais sous une autre format non présentiel. Nous étudions la possibilité de la diviser en deux temps et sur deux jours afin de faciliter les échanges.

Cette nouvelle formule va, par ailleurs, rendre possible la participation des intervenants qui n'auront pas à se déplacer.

Le contact face à face entre intervenants et les participants était et reste toujours une priorité. C'est pour cela que nous espérons le conserver l'an prochain.

Nous ne voulons pas non plus manquer cette rencontre parmi les associés atteints d'une même maladie. Leur soutien mutuel aide à faire en sorte que la réponse à l'évolution de la maladie soit plus supportable.

Grâce à la générosité de AIRG-France qui nous en a permis la traduction, nous avons mis à profit ce temps de confinement pour avancer dans l'édition des livres sur La Polykystose Rénale Dominante Autosomique et Le Syndrome d'Alport.

Durant celui-ci la traduction de ces derniers a progressé de manière significative et les deux éditions au format PDF sont déjà disponibles sur nos pages web. L'édition papier est prévue pour cette fin d'année.

Nous remercions beaucoup les membres du bureau d'AIRG-France qui nous ont fourni toutes les informations nécessaires à la parution de ces deux éditions. ■





→ AIRG-BELGIQUE le syndrome de Gitelman

Au sein de l'AIRG-Belgique, une dynamique a vu le jour concernant le Syndrome de Gitelman. Un des administrateurs a un fils souffrant de cette maladie génétique et il est âgé aujourd'hui de 26 ans.

Au fil des 17 dernières années qui ont suivi la découverte de la maladie de son fils, Etienne Cosyns s'est impliqué de plus en plus concernant cette maladie en rejoignant d'abord le conseil d'administration de l'AIRG-Belgique mais en représentant aussi les patient ayant le syndrome de Gitelman au niveau européen (ERKNet – European Rare Kidney Disease Reference network) et mondial (KDIGO).

Comme présenté dans le dernier numéro du Néphrogène, en collaboration avec l'AIRG France, Etienne Cosyns a organisé une journée rencontre internationale francophone sur le syndrome de Gitelman à Paris en mars 2019.

Cette rencontre a permis de créer de nombreux liens entre les malades et a généré une très forte augmentation du nombre des membres du groupe Facebook (<https://www.facebook.com/groups/LeGroupeGitelman>). Ils se retrouvent directement moins seuls face à la maladie.

Ce groupe est aussi en relation étroite avec le Pr Devuyt, le Dr Blanchard, le Dr Godefroid pour à la fois valider les contenus scientifiques partagés, continuer à répondre aux nombreuses questions des malades et de leur famille mais aussi de remonter les expériences des malades.

Cette dynamique est très utile aujourd'hui dans le cadre de la crise COVID-19 car elle permet non seulement de partager les informations médicales et scientifiques par rapport à l'impact de cette pandémie sur les malades de Gitelman mais aussi de remonter le vécu des patients Gitelman ayant eu ou ayant la COVID-19.

Depuis cette journée, la collaboration entre les AIRG-France et Belgique s'est accrue concernant cette maladie, Etienne ayant accepté de répondre aux demandes des malades français transmises à l'AIRG-France. Voilà une belle preuve de coopération entre nos deux pays et nos deux AIRG. ■





→ AIRG-SUISSE

Caroline : un long chemin de résilience

PR JEAN-PIERRE GUIGNARD - CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS - LAUSANNE, SUISSE

Caroline ne souffre pas d'une maladie héréditaire à proprement parler, même si le lymphome de Burkitt présente des connotations génétiques dans la mesure où il est fréquemment associé à une translocation du gène c-myc. Cette translocation du gène n'est donc qu'un prétexte pour parler de Caroline dans Néphrogène !

Ma première rencontre avec Caroline a eu lieu au CHUV en 1997. Elle arrivait de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds souffrant d'une insuffisance rénale sévère qui nécessitait un traitement d'hémodialyse immédiat (1). L'origine de cette insuffisance rénale s'est rapidement révélée être un lupus érythémateux disséminé (2). Le parcours de Caroline sera dès lors marqué par une série de complications extrêmes auxquelles elle saura toujours faire front avec un courage et une détermination hors du commun. Pour vous présenter ce trajet de vie exceptionnel, j'ai repris avec Caroline les différentes étapes de son combat. Je sais qu'elle adore la cuisine indienne. Je l'ai invitée dans un petit restaurant indien et je l'ai écoutée !

JPG : *Te souviens-tu, Caroline, de tes premiers ennuis de santé ?*

Caroline : *Oui bien sûr ! J'avais 15 ans et vivais à La Chaux-de-Fonds une vie insouciant d'adolescente, auprès de ma maman et mes deux sœurs Mélanie et Prune, quand tout a commencé. D'abord par une otite, puis un visage qui gonfle. Mon médecin traitant a tout de suite réalisé qu'il se passait quelque chose de bizarre. Une prise de sang, et voilà qu'on découvre que je souffre d'une insuffisance rénale sévère. Je dois immédiatement descendre au CHUV pour un traitement d'hémodialyse chronique. Il y sera effectué pendant 6 semaines, avant d'être poursuivi pendant 6 mois à l'Hôpital de la Chaux-de-Fonds. Je m'adapte assez bien à ce traitement de 3 séances de 3 à 4 heures par semaine. Je reprends bien sûr l'école, et je pense à la greffe, mais je ne voulais pas qu'on prenne un rein de ma mère. Et puis nous avons discuté vous et moi, et vous m'avez présenté Miguel et Fabrice, qui venaient de recevoir un rein de leur mère. J'ai changé d'avis.*

JPG : *Et c'est le 24 mars 1998 qu'aura lieu cette greffe au CHUV, grâce au don de l'un de ses reins par ta maman !*

Caroline : *Oui, un cadeau extraordinaire. Après*

quelques difficultés liées à des fuites au niveau de l'implantation de l'uretère, les brèches sont colmatées et c'est parti. C'est à ce moment que je commence à vous donner du fil à retordre ! Vous vous souvenez ? La cortisone que vous m'aviez prescrite pour lutter contre le rejet du rein et contre le lupus, faisait affreusement gonfler mon visage (3). Je vous demandais sans arrêt de diminuer les doses. « Pas si vite, pas si vite, me disiez-vous, on va mettre la vie du rein greffé en danger ». Chaque consultation consistait en une longue négociation. Moi pour diminuer les doses de cortisone. Vous pour ne pas aller trop vite, afin ne pas menacer la survie du greffon. Petit à petit, j'ai quand même réussi à grignoter quelques milligrammes...

JPG : *Et c'est à ce moment qu'est survenu un nouveau problème qui a mis fin momentanément aux négociations !*

Caroline : *En effet, début 1999, lors d'un week-end en famille à Paris, j'ai ressenti une impression bizarre sur la face. Quand je discutais avec ma sœur, elle me disait : « arrête ce sourire sarcastique ». Je me suis regardée dans un miroir et j'ai vu que je ne souriais que d'un côté, avec un œil grand ouvert. Je suis rentrée en Suisse, où l'on a diagnostiqué une paralysie faciale unilatérale (4). Examens radiologiques, IRM, prises de sang, et le diagnostic tombe : granulomatose lymphomatoïde cérébrale (5). J'ai tout de suite vu que ce diagnostic ne vous faisait pas tellement plaisir ...*

JPG : *Pas du tout, même ! Tous mes collègues oncologues du CHUV étaient d'avis qu'il fallait immédiatement arrêter le traitement anti-rejet (cortisone et immunosuppresseurs) si l'on voulait te sauver, quitte à perdre le rein. Mais je n'arrivais pas à m'y résoudre. Je me suis alors souvenu d'un brillant immunologue que j'avais rencontré à Londres quelques années auparavant. Je lui ai téléphoné*

ASSOCIATION

longuement : son conseil était de ne rien précipiter, de diminuer lentement le traitement anti-rejet, et de suivre minutieusement la fonction du rein greffé. C'est ce que nous avons fait, avec l'impression de marcher pendant des mois sur une lame de rasoir.

Caroline : *je me souviens bien de cette période à haut risque. J'espérais tellement qu'on puisse sauver mon rein, et surtout qu'on puisse le faire en diminuant encore la cortisone !*

JPG : *Oui, on l'a sauvé, tandis que l'IRM montrait une diminution progressive de la granulomatose cérébrale. Il est malheureusement resté une séquelle qui a nécessité des années de rééducation : la paralysie faciale ! A force de volonté et de physiothérapie, tu as bien récupéré. Et puis, 10 ans après la granulomatose cérébrale, nouveau coup d'assommoir : le lymphome de Burkitt (6) !*

Caroline : *Je ne sais pas si c'était un coup d'assommoir, mais en tout cas ça m'a rappelé que rien n'était jamais acquis. Après une longue période sans trop d'ennuis, vers la fin de l'année 2008, j'ai commencé à vomir sans arrêt, à avoir mal partout, à la tête, au ventre,*

aux hanches. Je me disais que c'était peut-être parce que je portais souvent des enfants sur le côté. J'ai fini par me rendre aux urgences du CHUV, et j'y suis restée 6 semaines. On m'a passé au scanner. Au PET scan (7), ça s'allumait partout, dans le ventre, dans le foie, dans l'hypophyse. « Vous vous allumez comme un sapin de Noël » m'a dit la jeune oncologue très mignonne qui s'occupait de moi, Je lui dis : « je vais mourir ? ». Elle me répond : « je n'en sais rien ! ». J'ai bien aimé cette oncologue au CHUV. Elle était très directe. Finalement, le diagnostic est posé: lymphome de Burkitt. Traitement : radiothérapie, hydrocortisone, chimiothérapie, c'est à dire méthotrexate, vincristine, rituximab...tout en continuant les médicaments anti-rejet. Enfin, je m'en suis sortie, et je suis là, contente de vous revoir.

JPG : *Quelle aventure ! Tu es sûre de n'avoir rien oublié ?*

Caroline : *Oui quelques babioles ! Une hypertension artérielle, une hospitalisation pour grippe H1N1 sévère en décembre 2009. Et pour finir l'opération d'un goitre volumineux en 2014 (8). On m'a enlevé la thyroïde et je suis maintenant sous substitution de thyroxine.*

42



De gauche à droite :

1988 - Brossage des dents en famille : Mélanie, Prune, Caroline



2013 : Caroline en voyage

JPG : *Peux-tu nous rappeler comment tu as pu poursuivre tes études professionnelles malgré toutes ces embûches de santé ?*

Caroline : *En 4^e secondaire, j'ai dû arrêter l'école une première fois à cause de mon lupus, et l'interrompre à nouveau un peu plus tard à cause de la granulomatose. J'ai eu des cours à domicile, suis entrée au lycée et j'ai eu mon bac en 2001. Je suis allée à l'Université de Fribourg pour me former en pédagogie curative. Après plusieurs interruptions de mon cursus en raison de mes diverses complications, j'ai finalement obtenu mon diplôme d'éducatrice de l'enfance en 2011. J'ai alors commencé un travail d'éducatrice sociale dans un foyer d'accueil pour enfants de moins de 6 ans placés dans l'institution sur mandat de Justice. Ce travail me passionne. Bref, comme vous le voyez, je vais bien et je vis normalement.*

JPG : *Qu'entends-tu par vivre normalement ?*

Caroline : *Eh bien, je suis indépendante, j'ai mon appartement, j'ai un compagnon, des amis, une famille très soudée, je travaille, je respecte les restrictions dues au coronavirus ! J'ai aussi un petit job de projectionniste au centre de culture ABC à la Chaux-de-Fonds depuis 2010. J'aime beaucoup beaucoup ce travail.... Enfin j'adore voyager, et j'ai pas mal bourlingué : Argentine, Pérou, Cuba, Cap-Vert, Açores, Norvège, Finlande, Islande, USA, Canada, Japon, Mongolie, Pologne, Croatie, Espagne, île de Malte !*

JPG : *C'est un bon début, en effet ! Tu me raconteras ! A bientôt !*

Pr Jean-Pierre Guignard ■

Glossaire

1. Traitement d'hémodialyse : épuration du sang au moyen d'un rein artificiel (filtre de dialyse) permettant d'extraire les toxines normalement éliminées par les reins. Ce traitement est effectué 3 fois par semaines pendant 3 à 4 heures.
2. Lupus érythémateux disséminé : maladie auto-immune où le système immunitaire s'attaque aux tissus conjonctifs de l'organisme. Les manifestations sont très variables et peuvent toucher les articulations, la peau, les poumons, les reins et le système nerveux central. Le traitement comprend l'administration de corticoïdes, d'antipaludéens (hydroxychloroquine) et d'immunosuppresseurs.
3. Cortisone : Hormone synthétisée par les glandes surrénales. Administrée à haute dose sous forme de médicament, la cortisone est un puissant agent anti-inflammatoire. Ce sont le plus souvent des dérivés de la cortisone qui sont utilisés : prednisone ou dexaméthasone.
4. Parésie faciale : paralysie des muscles de la face par atteinte du nerf facial. L'atteinte peut être partielle ou totale, uni- ou bilatérale. Les causes sont variables.
5. Granulomatose lymphomatoïde : tumeur cancéreuse se manifestant sous forme de granulomes disséminés. La localisation est variable.
6. Syndrome de Burkitt : tumeur cancéreuse provenant de la prolifération de globules blancs lymphoïdes de type B. Sa localisation est très variable. Il est généralement associé à une translocation du gène c-myc. Cette translocation est souvent induite par l'oncogène viral EBV (virus d'Epstein-Barr).
7. PET scan : examen utilisant des isotopes légèrement radioactifs qui, après injection, se fixent dans la tumeur où leur présence peut être facilement détectée par un compteur de radiations.
8. Goitre : Grossissement anormal de la glande thyroïde située sous la pomme d'Adam. Un goitre peut être bénin ou plus rarement cancéreux.

ASSOCIATION

→ 10 ANS de l'AIRG-Maroc

L'AIRG-Maroc s'apprête à célébrer dans quelques semaines son 10^{ème} anniversaire.

A l'instar des AIRG sœurs, AIRG-Maroc continue à œuvrer pour accomplir ses quatre missions principales :

- Informer sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la greffe rénale.
- Aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque
- Soutenir la Recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et lutter contre leurs conséquences.
- Promouvoir le Don d'Organes au Maroc

L'année 2020 a été particulièrement marquée par la concrétisation du grand projet de création de Dar Assiha (Maison de la Santé). Fruit de la collaboration entre trois associations œuvrant pour l'aide aux patients atteints de maladies rénales (ISAAD, Arrahma et AIRG-Maroc), cet espace de plus de 300

m² est doté d'un studio, d'une salle de réunions, d'une salle de cours, d'un espace de formation polyvalent et d'une cuisine de formation.

Il permettra de créer un espace de rencontre des patients et leurs familles, d'organiser des cellules d'écoute et de soutien, de programmer des séances d'information et d'éducation thérapeutique, de produire des supports de communication et d'information, et enfin de former les patients atteints de maladie rénale à des activités génératrices de revenu adaptées à leurs capacités. Un magasin est en cours de préparation pour la vente des « articles responsables » produits par les patients.

L'année 2020 a aussi été marquée par la pandémie COVID-19 qui a nous a touché et qui a eu raison de l'un des membres très actifs du bureau d'AIRG-Maroc depuis plusieurs années. Une pensée spéciale pour Mme Sanae El Quessar, l'artiste et la militante





associative. Toutes nos condoléances à sa famille et à ses nombreux amis.

Enfin, l'année 2020 a été marquée par l'organisation de la journée annuelle de l'AIRG-Maroc le 03 Mars 2020 à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès (voir affiche). La matinée était consacrée au volet scientifique avec trois conférences sur la prise en charge des maladies héréditaires lithiasiques :

- La lithiase urinaire vue par le néphrologue (Pr T. Sqalli, Néphrologue)
- La lithiase chez l'enfant (Pr FZ. Souilmi, Néphro-pédiatre)
- Les tests Génétiques dans les lithiases héréditaires (Pr L. Bougnouch, Généticienne)

L'après-midi était consacré à des ateliers d'éducation thérapeutique des patients sous le thème : Diététique et prévention de la récurrence des lithiases urinaires (Pr BA. Chouhani, Néphrologue).

Le conseil scientifique de l'AIRG-Maroc, présidé par Pr Fatima-Zahra Souilmi, a aussi prévu de se déplacer cette année au plus près des patients à travers l'organisation de journées régionales de l'AIRG-Maroc.

Ce projet a été différé en attendant la levée des mesures de restriction de réunions et de déplacements à cause de la pandémie COVID-19.

Enfin, pour inaugurer le programme scientifique de la maison de la Santé, et pour s'inscrire dans l'esprit qui relie les différentes AIRG sœurs, une nouvelle réunion scientifique et sociale a été programmée pour le 19 Novembre 2020 avec pour thème celui qui a été retenu pour la journée annuelle de l'AIRG-France : « vivre la maladie rénale génétique au quotidien » (programme ci-dessous). ■

Une journée scientifique et sociale de l'AIRG-Maroc se tiendra le Jeudi 19 Novembre 2020 sous le thème :

Vivre la Maladie Rénale Génétique au quotidien

التعايش اليومي مع مرض الكلى الجيني

Lieu :

Dar Assiha (maison de la Santé)
Route Imouzzer
Fès

ou par vidéo-transmission
si la situation épidémiologique
COVID l'impose.

08h30 - 09h15 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

09h15 - 09h30 OUVERTURE DE LA JOURNÉE ANNUELLE

Mourad Atto, Président de l'AIRG-Maroc

Pr Fatima Zahra Souilmi, Présidente du Conseil scientifique de l'AIRG-Maroc

Modérateurs de la matinée :

Pr Nadia Kabbali - Pr Laïla Bouguenouch - Khalid Zougari, AIRG-Maroc

09h30 - 11h00 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE

Pédiatrie :

Pr Sanae Abourazzak, CHU Hassan II, Fès

Adulte :

Dr Souad Mikou, Hôpital Ibn Khatib, Fès

Yacine Alami - AIRG-Maroc (patient expert)

11h00 - 11h30 PAUSE

11h30 - 13h00 DIÉTÉTIQUE

Pédiatrie :

Pr Fatima-Zahra Souilmi, CHU Hassan II, Fès

Mme Salma Dahmani - Diététicienne, CHU Hassan II, Fès.

Adulte :

Pr Basmat Amal Chouhani, Néphrologue, CHU Hassan II, Fès.

M. Zakaria Arib, Diététicien-nutritionniste, CHU Hassan II, Fès.

Rim, patiente en dialyse péritonéale

13h00 - 14h00 DÉJEUNER

Modérateurs de l'après-midi :

Pr Tarik Sqalli - Pr Ghita El Bardai - Youssef El Arabi AIRG-Maroc

14h00 - 14h45 ACTIVITÉS PHYSIQUES ADAPTÉES

Pr Abderrazak Hajjioui, Médecine Physique et Réadaptation, CHU Hassan II, Fès

14h45 - 16h00 DROITS SOCIAUX DES PATIENTS

Mme Boumezouad Sanae, directrice Dar Assiha (Maison de la Santé), Fès

Mme Karima Sabbane, assistante sociale, direction régionale de la Santé Fès-Meknès

16h00 - 16h30 PAUSE

16h30 - 17h30 ÉCHANGES ET CONCLUSIONS

LA PAROLE AUX ADHÉRENTS

→ TÉMOIGNAGE Catherine Mazé

2020, année bien singulière dans notre histoire à tous La COVID-19 a changé nos manières d'être auprès de nos adhérents, dans les régions, dans les hôpitaux et dans les structures d'accueil.

Nous avons fait notre première journée annuelle en visio-conférence et vous avez été nombreux, présents, sur tout le territoire et même plus loin !

Les bénévoles de l'association ont tous œuvré pour que nous puissions maintenir vos besoins d'informations. Pour les mettre à l'honneur, nous souhaitons vous les présenter. Ils agissent avec dynamisme à l'AIRG-France ! Cette année, nous vous parlerons de Catherine Mazé et Nicolas Mullier!

Catherine se raconte ainsi :

« Je suis atteinte d'une PKRAD*, une polykystose rénale autosomique dominante, diagnostiquée à l'âge de 25 ans, aujourd'hui j'en ai 68 ! C'est la maladie la plus fréquente des maladies rénales génétiques, elle touche environ 1 personne /1000. Le risque de transmission de la maladie est de 50% à chaque naissance, quel que soit le sexe. Mon grand-père et mon papa étaient atteints. Je suis maman de 2 enfants, un seul porte la maladie ainsi qu'une de ses filles. Après 2 années d'hémodialyse à domicile, j'ai été greffée. Cela fait maintenant 15 ans.

J'ai connu l'AIRG-France par le professeur Jean-Pierre Grünfeld, en 1988. Il soignait déjà mon papa.

Au début, je manquais de temps pour le bénévolat mais je me suis toujours dit qu'une fois à la retraite, je donnerai de mon temps pour celles et ceux qui en ont besoin.

J'ai commencé en 2011 à la permanence de l'AIRG-France à Paris. Par la suite, je me suis installée dans la Vienne et je suis devenue la référente AIRG-France de la Vienne et de l'Indre et Loire.

J'ai mis en place des permanences mensuelles dans les hôpitaux de Tours et Poitiers. De plus, je coanime à Tours avec la psychologue du service un atelier d'éducation thérapeutique sur le ressenti des patients après la greffe. Dans la Vienne, en plus des permanences à l'hôpital, je suis Représentante des Usagers (RU) à la Commission des Usagers (CDU) de l'AURA Poitou Charente.

Depuis 2014, j'ai pris le relais de Catherine Cabantous pour l'animation et l'actualisation du site internet de l'AIRG-France. Dans ma vie, j'ai travaillé comme technicienne de laboratoire et par la suite, le côtoiement des commerciaux m'a incitée à devenir déléguée commerciale dans différents domaines.

Tout le monde peut devenir bénévole, toutes les bonnes volontés sont les bienvenues. Le bénévolat, c'est s'enrichir au contact des autres.» ■



Catherine aujourd'hui continue ses activités au sein de l'AIRG-France. Elle passera la main en ce qui concerne la gestion du site en fin d'année à la relève, Jérôme Defazio et Nicolas Mullier, experts dans leur domaine, mais poursuivra ses autres activités.

Elle reste votre interlocutrice dans la Vienne et l'Indre et Loire.

Contact : cy.maze@orange.fr - 06 08 97 13 36

→ TÉMOIGNAGE Nicolas Mullier

Nicolas Mullier est installé dans le nord, près de Lille. Nicolas est marié à Nadège, psychologue dans la métropole Lilloise. Il est responsable des partenariats dans une grande entreprise de services financiers. Il maîtrise très bien les outils de communication numériques et a animé la Journée annuelle de l'AIRG-France 2020 en visio-conférence auprès de la présidente. Pour une première ce fût une vraie réussite !!

Nicolas revient sur sa rencontre avec l'AIRG-France et c'est une belle histoire :

« Je suis papa d'une jeune fille, Lou-Anne, mi ange mi démon (petit clin d'œil de Nicolas !!) qui aura bientôt 16 ans. Lou-Anne est atteinte d'un SHU atypique qui s'est déclaré à 10 mois (janvier 2006) et à l'époque, cette maladie n'était que peu connue. Le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique est une destruction massive des plaquettes et des globules rouges qui met la fonction rénale en danger. Lou-Anne a perdu sa fonction rénale en 4 mois. Lou-Anne a été hospitalisée 9 mois en 2006 au sein du service de Néphropédiatrie de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHRU de LILLE – suivie à l'époque par le Dr NOVO, aujourd'hui nouveau membre du conseil scientifique de l'AIRG-France). A cette période, était diffusée une émission de télévision « L'Hôpital des enfants » que suivait, parmi d'autres enfants, une petite fille atteinte de la même maladie que Lou-Anne. Nous nous sentions si seuls au monde que nous nous sommes mis en quête de retrouver cette enfant, puis j'ai envoyé un mail à l'AIRG-France, nous étions tant en recherche d'informations, nous ne maîtrisons RIEN DU TOUT sur cette maladie... Et là, j'ai fait la connaissance par téléphone de Micheline Lévy qui me dit « si vous êtes disponibles, l'AIRG-France organise ce week-end une réunion d'information à l'hôpital Debré à Paris. Je vous présenterai une personne qui est concernée par cette maladie ». De Lille, nous sommes partis à Paris. Là, j'ai rencontré cette enfant que nous suivions à la télévision. Il s'agissait de Marie.

Et j'ai également rencontré Anne Graftiaux, présidente de l'AIRG-France à l'époque, maman de la petite Marie. Et c'est ainsi que j'ai rejoint l'association, sur un simple mail, puis coup de fil, une rencontre formidable.

J'ai donc tout naturellement intégré l'AIRG-France, d'abord en tant que correspondant régional pour le

Nord Pas-de-Calais. Depuis, je suis devenu membre du Conseil d'Administration et référent SHUa. Cela m'a permis de rejoindre une équipe pleine de dévouement et de volonté. La volonté de dépasser la maladie. Pour qu'ensemble, nous soyons plus forts dans ce combat contre la maladie, et que nous donnions les moyens à la recherche de travailler sur les maladies rénales génétiques et confirmer que l'AIRG est bien l'anagramme du verbe AGIR.

Lou-Anne fut mise en dialyse péritonéale à l'âge d'un an et quelques semaines. Nous l'avons accompagnée nuit et jour. Après l'école, nous faisons tous les branchements à la maison, elle était nourrie par une sonde nasogastrique... Nous avons été ses soignants au quotidien. En 2010, l'AIRG-France et l'hôpital Necker ont organisé une journée sur le SHU atypique et quelques jours avant, Marie est décédée.... Marie était atteinte de la même maladie que Lou-Anne mais elle n'a pas eu accès à temps au seul traitement qui lui aurait permis d'être greffée ...

Lou-Anne a été greffée le 15 juillet 2011 et a été la première enfant SHUa en France à bénéficier de la greffe grâce au premier médicament pour cette maladie, le Soliris.

Lou-Anne a fait également partie des premières greffes pédiatriques au monde sur le SHUa et sous Soliris. C'est Marie qui aurait dû profiter en premier de ce traitement et de la greffe.

En 2012, nous avons organisé une seconde réunion d'information sur le SHU atypique à l'hôpital Pitié-Salpêtrière avec l'aide des médecins qui travaillent sur cette maladie « rare » et, après les avoir invités, j'ai retrouvé des patients Belges, Espagnols, Anglais, ... Nous avons eu l'idée de créer une alliance de nos associations et en particulier sur le SHUa. L'AIRG-France a été par la suite co-fondatrice d'une association internationale « Alliance SHUa ». Aujourd'hui, cette Alliance regroupe plus de 30 pays à travers le monde. Nous avons très souvent des contacts avec tous les patients atteints du SHU

LA PAROLE AUX ADHÉRENTS



48

atypique et ça, c'est la force du rassemblement ! J'ai envie de reprendre un slogan bien connu « seuls nous sommes rares, ensemble nous sommes forts !! » c'est tellement important ! La réunion de toutes nos forces, de toutes les volontés, multiplie les idées, enrichit nos capacités, nous sort de l'isolement. L'AIRG-France m'a permis d'en savoir davantage sur cette maladie, de l'appréhender, d'accompagner les médecins, même s'il est difficile de tout comprendre... je ne suis pas médecin ! nous avons décidé de chercher des solutions simples et pratiques pour que la vie puisse continuer avec Lou-Anne et Nadège, sa maman, comme partir en vacances, partir à l'étranger même en dialyse, aller à la piscine, jouer ...mais toujours sur prescription médicale. En lien permanent avec les médecins, nous nous sommes « pris en main » afin d'être les acteurs de nos vies et de nos choix. Je ne maîtrise pas tout de cette maladie génétique mais nous en connaissons tous les signes et nous faisons « vivre » notre fille, « nous vivons ! ». Depuis tout ce temps, nous essayons de vivre le plus normalement. Lou-Anne a fait plein de choses, elle a grandi avec la maladie. Je partage volontiers notre

expérience avec d'autres parents, où qu'ils soient. J'ai créé un groupe SHUa sur Facebook et cela nous permet d'être en contact avec d'autres parents ou patients, même récemment diagnostiqués. Nous nous sommes battus pour Lou-Anne et nous ne lâcherons rien. Il faut garder le moral et donner de l'espoir ! Cela n'a jamais été très simple, voir son enfant malade, il faut l'encaisser ! Mais avec un peu de recul, que de progrès réalisés sur cette maladie en si peu de temps. Il y a 15 ans, le pronostic était sombre. Aujourd'hui, la fonction rénale est préservée. Mais il reste tant à découvrir sur cette maladie. L'AIRG-France finance très régulièrement la recherche sur le SHUa. Grâce à l'AIRG-France, j'ai pu effectuer de si belles rencontres tant avec des médecins formidables et si accessibles, qu'avec les familles si combattantes, mais toutes ces rencontres tellement authentiques comme celle plus récemment d'Eglantine Eméyé, maman d'un enfant autiste et journaliste de l'émission Le Monde de Jamy. Tout le monde peut être concerné. La maladie n'arrive pas qu'aux autres. » ■

A Marie.

→ PLAIDOYER pour la thérapie génique

Je suis adhérente de l'AIRG-France et je me rappelle de temps en temps la raison sociale de notre association qui est « Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques »

Les mots clefs : information, recherche et génétique. Au passage on peut saluer les Fondateurs (Pr Grunfeld, Dr Micheline Lévy etc) qui déjà en 1988 ont employé le mot « génétique » complètement inconnu à l'époque. Depuis nous avons pu voir dans les informations médicales produites par l'association les progrès fulgurants de la médecine et l'apparition de la Thérapie génique. Mais il me semble que l'association est toujours attachée à soutenir la recherche sur les maladies comme la PKD, Alport et les autres maladies génétiques et elle a raison car cette action nous rapproche des autres adhérents sans nul doute. Cependant elle a aussi un inconvénient, celui de composer des petits groupes de patients qui sont évidemment et je le comprends, attachés aux progrès sur leur maladie et pas plus.

Mais je crois qu'un slogan de l'AIRG-France est : je lutte contre ma maladie et celle des autres.

Et c'est là que j'en viens à la Thérapie génique. Parce que ce mot thérapie génique je ne le vois nulle part, ni dans les réseaux sociaux, ni dans la presse, ni à la Télévision ni dans Néphrogène qui pourtant il y a quelques années avait choisi le thème des cellules souches pour nous les révéler sur toutes ses pages. D'après ce que j'en sais sans être médecin, mais simple adhérente la thérapie génique d'abord peut s'appliquer à presque toutes les maladies et c'est en apparence assez simple.

La méthode : détecter le gène qui code une maladie, le supprimer et envoyer un gène sain à sa place grâce à un virus sain. Il faut m'excuser, cette définition me paraît à moi aussi simpliste ; mais il faut se dire que chaque phase de la méthode est très délicate et longue. Et que tout coûte très cher comme les machines à séquencer, les « ciseaux » qui coupent les gènes malades et les virus qu'il faut traiter avant de s'en servir. C'est long, délicat, exigeant des machines nouvelles hors de prix comme nous l'avait dit le Pr Antignac l'année dernière je crois.

Alors je me dis :

Pour revenir à notre slogan nous nous occupons de notre maladie en soutenant la recherche sur nos

pathologies. C'est bien, mais excusez-moi je pense que nous ne nous préoccupons pas de la maladie des autres. Et je crois que s'occuper de la maladie des autres c'est tout simplement être des promoteurs de la thérapie génique.

Une fois que l'on a dit cela on s'aperçoit des difficultés. Il paraît facile de promouvoir ce thème partout dans nos congrès, dans Néphrogène, sur notre site. Mais la recherche de fonds pour ce poste je crois se solde en centaine de milliers d'euros. Et donc même si c'est difficile ce serait bien que l'association en parle plus que ce qu'elle fait aujourd'hui. Par exemple aller à « Imagine » pour nous montrer tout ce qu'il s'y passe. Et peut-être ouvrir un compte THERAPIE GENIQUE sur You Tube pour informer et faire appel à la générosité publique où un médecin expliquerait le processus de la thérapie génique. Car la thérapie génique c'est l'avenir de la médecine. Et un espoir fou pour nos petits enfants à qui nous avons transmis la maladie. C'est l'arrêt de la transmission des maladies. Je me rappelle qu'un ami espagnol qui avait assisté à la journée annuelle de l'AIRG-España je crois il y a deux ans, m'avait dit qu'il avait assisté à la conférence d'un professeur de Cordoue qui devant la salle ébahie leur avait montré comment il fabriquait des reins dans des bocaux en huit jours à partir des cellules souches, dites pluripotentes. C'est quand même extraordinaire que personne n'en parle. De même des travaux du Pr Antignac à Imagine personne n'en parle.

C'est comme une omerta en France et je crois savoir que les États-Unis sont en avance sur ce sujet.

Il faudrait je pense que l'Association nous fasse connaître les labos qui travaillent sur la Thérapie Génique en France et en Europe pour que nous adhérents, nous sachions où ils en sont dans leurs investigations. Qu'on arrête de parler de science-fiction et qu'on passe au-dessus des lobbies qui sans doute font de l'obstruction.

Merci pour votre beau travail. ■

Monique Stiker

→ POÈME DE FLORENCE SIGNORET
« Cœurs déconfinés »



*Masque sous les yeux, derrière un plexiglass
L'époque des Malheureux n'est pas à sa place :
Un seul rire d'Enfant et la Vie s'illumine...
Le virus ne mettra pas nos cœurs sous couvre-feu !
Le Père Noël ne sera jamais en télétravail !
Il donne à tous un jeu de cartes magiques,
Où dames et rois de cœur forment l'éventail
D'un Futur où l'Amour est le seul diagnostic.
2020 s'achève dans un étrange parfum,
Celui des provisions et des gants en plastique.
Elle sent encore un peu le gel hydro-alcoolique,
Mais s'évapore dans la fraîche senteur de 2021 :*

*Une année d'Espoir fou, celle d'une vie sans peur.
Une année qui « déconfiner » les corps et les cœurs.
Une année qui, sans un filtre, respire le Bonheur.
Une année qui coule à flot, comme une rivière de fleurs.*

Le plus beau des sourires reste celui à venir !

Florence Signoret

→ LA LETTRE MENSUELLE de l'Alliance maladies rares

SEPTEMBRE 2020 - N°1

Édito

Chers amis,

Nous souhaitons une belle rentrée à tous les malades rares et à leurs proches ainsi qu'aux associations de malades très mobilisées dans un contexte inédit.

Nous avons en tant que collectif, de nombreux challenges à relever et de nombreux combats à mener dont la poursuite de la mise en place de tous les outils prévus dans le troisième plan national maladies rares. Notre second semestre 2020 va être dense.

Dans un contexte de second pic épidémique de Covid, nous passons tous nos rendez-vous régionaux associations et familles, notre université d'automne, notre premier congrès, sur le web.

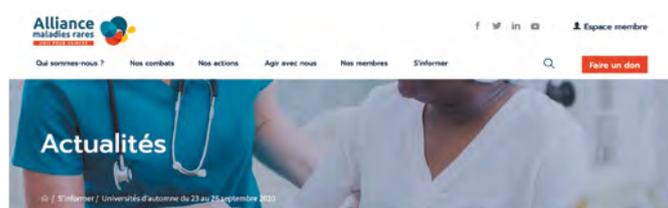
Nous comptons sur votre participation, vos contributions en ligne et nous vous invitons à diffuser cette lettre à l'ensemble de vos membres concernés.

Nous avons besoin d'être unis et solidaires plus que jamais pour défendre et relayer les besoins des malades et des aidants. La cause nationale que constitue les maladies rares, s'accroît avec cette crise. Dans cette période, il faut défendre coûte que coûte les différentes pathologies.

Faisons alliance pour les maladies rares. Plus fort ensemble.

Nathalie Triclin-Conseil

Présidente de l'Alliance maladies rares



Universités d'automne du 23 au 26 septembre 2020

Nos formations - 4 septembre 2020

Les Universités d'automne, initialement prévues en présentiel, se dérouleront du 23 au 26 septembre sur le web. Elles proposeront aux acteurs engagés dans les associations membres du collectif toute une série d'ateliers couvrant leurs principaux champs d'intervention. Nous espérons vous accueillir très nombreux à cette occasion.

Ce moment vise à accueillir le plus grand nombre d'entre vous.

Alliance
maladies rares

UNIS POUR VAINCRE



Nos combats

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a publié le 2 juillet les directives relatives aux appels à projets 2020 pour la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) et la conception de programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

Nos formations

Les Universités d'automne, initialement prévues en présentiel, se dérouleront du 23 au 26 septembre sur le web.

Elles proposeront aux acteurs engagés dans les associations membres du collectif toute une série d'ateliers couvrant leurs principaux champs d'intervention. Nous espérons vous accueillir très nombreux à cette occasion...

En région

L'Alliance maladies rares et ses bénévoles en région devaient organiser 12 rendez-vous à destination des associations et familles à partir du samedi 12 septembre.

Compte tenu du contexte sanitaire et des protocoles renforcés dans chaque région, nous devons malheureusement modifier le format ...

Événements

L'Alliance maladies rares organise son premier congrès mardi 3 novembre par visioconférence. Cet événement attend les décideurs associatifs pour discuter de l'avenir des politiques de santé publique dédiées aux maladies ...

→ ERRANCE ET IMPASSE diagnostiques

Dans le cadre du développement du Plan National Maladies Rares n°3, une attention particulière est portée au problème de l'errance diagnostique et de l'impasse diagnostique pour les patients concernés.

- On peut définir l'errance diagnostique si le temps passé entre la date de survenue des premiers symptômes et la date du diagnostic est important.
- Une situation d'impasse diagnostique correspond au fait de ne pas trouver un diagnostic précis malgré tous les examens réalisés.

AIRG-France et la filière ORKiD dédiée aux maladies rénales rares travaillent ensemble afin de mieux cerner ce problème pour les patients porteurs d'une maladie rénale rare. **L'objectif est de réduire autant que possible ces situations d'errance et/ou d'impasse diagnostiques.**

Nous vous proposons un court sondage sur ce sujet (dont vous trouverez ci-dessous les questions pour information) sondage auquel vous pouvez répondre à l'aide de votre smartphone en utilisant le QR Code qui vous est proposé ou à partir du lien ci-dessous.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfWI3PcoDZgf2HSpveBWMXwXYs2zUUeGqj8eJkrWwTeCUMGDg/viewform?usp=sf_link



Nous vous remercions par avance de votre coopération.

- Q1** • Considérez-vous que, pour votre cas personnel ou celui de votre enfant, si vous êtes parent d'une enfant malade, il y a eu un certain degré d'errance diagnostique ?
- Q2** • Considérez-vous que, pour votre cas personnel ou celui de votre enfant si vous êtes parent d'une enfant malade, vous êtes dans une situation d'impasse diagnostique ?
- Q3** • Seriez-vous d'accord pour que l'AIRG-France et la filière ORKiD puissent mieux connaître votre avis cette question ?
- Q4** • Année de naissance :

MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

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



53

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



→ COMMENT RÉAGIR face à la Covid ?

1 Il ne faut pas modifier son traitement immunosuppresseur. Chaque transplanté doit continuer à prendre son traitement comme à l'accoutumée y compris les corticoïdes.

2 Les règles « barrières » élémentaires de protection recommandées par le ministère de la santé

- Se laver les mains très régulièrement ou avec une solution hydro-alcoolique.
- Tousser ou éternuer dans son coude.
- Utiliser des mouchoirs à usage unique, puis se laver les mains ensuite.
- Port d'un masque chirurgical en dehors de votre domicile. Les personnes transplantées sont dotées de **10 masques par semaine**. La délivrance en pharmacie se fait sur prescription médicale (médecin traitant ou médecin hospitalier) ou sur autorisation de l'assurance-maladie à partir du 11 mai (d'après la circulaire de la DGS du 4 mai 2020).
- Saluer sans se serrer la main, ne pas s'embrasser.
- Garder un contact d'au moins 1 mètre avec les personnes que vous croisez.
- Éviter le contact direct avec les personnes potentiellement malades de son entourage.

3 Des règles pour minimiser le risque d'infection pour vous et votre conjoint

- Limiter les déplacements individuels aux seuls déplacements essentiels.
- Dans la mesure du possible, éviter l'utilisation des moyens de transport collectifs et privilégier les moyens de transports individuels.
- Limiter les activités collectives (sociale, culturelle, ou associative).
- Limiter les activités professionnelles collectives : mettre en œuvre le plus possible du télétravail à distance. Si le télétravail n'est pas possible, une prolongation de votre arrêt du travail est nécessaire pour une durée indéterminée qui dépendra de l'évolution de l'épidémie dans votre région. Les modalités de prescription ou de prolongation de cet arrêt de travail dépendent de votre profession et sont détaillées dans le document intitulé « DÉLIVRANCE ET INDEMNISATION DES AVIS D'ARRÊT DE TRAVAIL DANS LE CADRE DU COVID-19 (Version du 20/042020) » accessible en ligne (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/arrêt-travail-covid-19_2.pdf). Si vous souhaitez malgré tout reprendre une activité professionnelle dans les locaux de votre entreprise, il convient de vous assurer auprès de votre employeur que toutes les mesures ont été prises pour limiter les risques de contamination.
- Éviter dans la mesure du possible de scolariser votre enfant. Cette recommandation est à mettre en balance avec les besoins pédagogiques de votre enfant et les impératifs familiaux. Il est cependant rappelé que le retour à l'école des enfants le 11 mai est basé sur le volontariat et des solutions de scolarisation à distance seront maintenues pour ceux qui resteront chez eux.

Ces règles restent impératives dans les zones d'exposition à risque du virus (zones rouges). Dans les zones à faible circulation du virus (zones vertes), il est recommandé aussi de les appliquer mais elles pourront être discutées au cas par cas avec votre médecin.

Cas particulier des enfants greffés : compte tenu de la rareté des complications graves chez l'enfant, il n'y a pas de raison de préconiser une limitation de la scolarité pour les enfants greffés sous réserve que les mesures barrières soient appliquées.

ÉPIDÉMIE DE CORONAVIRUS

RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS TRANSPLANTÉS

06/05/2020



La Société Francophone de Transplantation a adapté ses recommandations pour les patients transplantés à l'évolution de l'épidémie de coronavirus (Covid-19) qui sévit actuellement en France.

L'infection à coronavirus peut être bénigne avec une symptomatologie s'apparentant à la grippe, mais des formes graves existent chez l'adulte. Les patients transplantés d'organe prenant un traitement immunosuppresseur ont une susceptibilité accrue aux infections virales et sont à risque de développer des formes graves d'infection à coronavirus. Dans ce contexte, et sans céder à la panique, il est utile de rappeler quelques mesures essentielles :

4 Pour les consultations de suivi à l'hôpital

- Votre centre de transplantation ou de suivi continuera à vous communiquer les modalités de votre future consultation qui dépendra du type de votre transplantation d'organe, de l'évolution de l'épidémie, de l'ancienneté de votre greffe et de votre état de santé.
- Des alternatives à la consultation physique : téléconsultation, consultation téléphonique.
 - Si votre état le nécessite, les consultations pourront être maintenues. Votre centre a mis en place les conditions sanitaires de sécurité permettant votre accueil.
 - Si votre état clinique est stable : un report des consultations reste envisageable.

5 En cas de fièvre et de syndrome grippal (<https://solidarites-sante.gouv.fr>)

- J'ai des symptômes modérés (toux, fièvre) qui me font penser au Covid-19, j'applique les 4 règles suivantes :
 - Je reste à domicile et j'évite les contacts ;
 - J'applique les gestes barrières (cf point 2) ;
 - Je peux prendre du paracétamol. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués et la dose de corticoïde ne doit pas être modifiée ;
 - J'appelle mon médecin, le centre hospitalier de proximité ou le centre de transplantation.
- Si j'ai des symptômes qui s'aggravent avec des difficultés respiratoires et des signes d'essoufflement : j'appelle le SAMU- Centre 15.
- Dans tous les cas : éviter d'aller aux urgences ou dans le service de transplantation.

6 Je n'ai pas de symptôme mais j'ai eu un contact étroit ou je vis avec une personne malade du Covid-19

Je prends ma température 2 fois par jour et j'auto-surveille les symptômes de la maladie.

Les recommandations actuelles (6 mai 2020) sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'évolution de l'épidémie.

→ AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

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

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

→ Pour, dans le cadre du plan de communication :

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

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

ET TOUJOURS

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

POUR NOUS CONTACTER :

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

→ VOTRE AIDE est notre véritable soutien

COUPON RÉPONSE

AIRG
FRANCE

M. Mme

Nom :

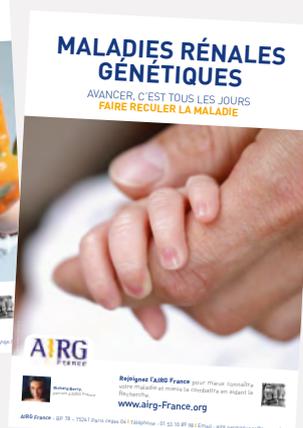
Prénom :

Adresse :

Téléphone :

Courriel :@.....

Souhaite devenir bénévole de l'AIRG-France



→ LES OBJECTIFS de l'association



→ **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients, grâce à : notre journée annuelle • la revue Néphrogène • l'info-lettre • les livrets sur les pathologies • les sites Internet : www.airg-france.fr - www.carenity.com - www.youtube.com - www.facebook.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 15 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 800 000,00 € 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 d'aucune retombée médiatique ou publicitaire.

→ VOTRE AGENDA 2021

→ 15 DÉCEMBRE 2020

ORKID - Paris

→ OCTOBRE 2021

JA AIRG-France

→ 27 FÉVRIER 2021

Journée Internationale des maladies rares

→ 24 NOVEMBRE 2021

Gala de la Fondation du Rein

→ MARS 2021

Journée mondiale du Rein

→ XX 2021

JA AIRG-Suisse

→ 25 AVRIL 2021

Course Solidaire des deux Etangs - Plerguer

→ 24 OCTOBRE 2021

JA AIRG-Belgique

→ 19 AU 21 MAI 2021

42^{èmes} Sessions nationales de l' AFIDTN - Caen

→ XX 2021

JA AIRG-Espagne

→ 4 AU 8 OCTOBRE 2021

6^{ème} Congrès de la SFNDT - Toulouse

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

→ 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 rénale génétique.

N'hésitez pas à prendre contact avec les **correspondants 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
(Rhône Alpes)
- Jérôme DEFAZIO
(Provence, Alpes Côte d'Azur)
- Catherine MAZE
(Centre Val de Loire et Poitou-Charentes)
- Karl STEINECKER(Lille)
(Nord- Relations Internationales et FEDERG)
- Josiane VAULEON
(Bretagne)

Vous pouvez entrer en contact avec ces correspondants régionaux ainsi qu'avec les référents pathologies en laissant vos coordonnées à l'AIRG-France :

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

→ BUREAU

- **Présidente** : Sandra Lawton
- **Vice Présidente** : Dominique Rousiot
- **Secrétaire** : Michel Laurent
- **Trésorier** : Jean-Pierre Schiltz

→ ADMINISTRATEURS

- Jeannine BESLER
- Catherine CABANTOUS
- François COUPPEY
- Catherine JAGU
- Jerome DEFAZIO
- Ingrid FEJAN
- Helene MONNIER
- Nicolas MULLIER
- Véronique NEVEU
- Valérie SLAMA
- Karl STEINECKER
- Nathalie TOURAINÉ
- Carmen BLANCA

→ CONSEIL SCIENTIFIQUE

Président : Pr Jérôme HARAMBAT *(CHU Bordeaux)*

Président d'honneur : Pr Jean-Pierre GRUNFELD
(Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

→ MEMBRES

- Dr Aurelia BERTHOLET THOMAS
(Hôpital Femme-Mère-Enfant LYON BRON)
- Pr Dominique CHAUVEAU *(CHU Toulouse)*
- Pr Christian COMBE *(CHU Bordeaux)*
- Dr Emilie CORNEC-LE-GALL *(CHU Brest)*
- Dr Claire DOSSIER *(Hôpital Robert Debré Paris)*
- Dr Lucile FIGUERES *(CHU Nantes)*
- Pr Luc FRIMAT *(CHU Nancy)*
- Dr Fitsum GUEBRE
(Hôpital Edouard Herriot Lyon)
- Pr Jean Michel HALIMI *(CHRU Tours)*
- Dr Laurence HEIDET
(Hôpital Necker-Enfants Malades Paris)
- Pr Bertrand KNEBELMANN
(Hôpital Necker-Enfants Malades Paris)
- Pr Christophe MARIAT *(CHU St Etienne)*
- Dr Robert NOVO *(CHR Lille)*
- Pr Paloma PARVEX *(HU Genève)*
- Pr Emmanuelle PLAISIER
(Hôpital TENON Paris)
- Pr Michel Tsimaratos
(Hôpital de la Timone Marseille)

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
votre maladie et mieux la combattre en aidant la
Recherche.

www.airg-france.org



MERCI POUR LEUR SOUTIEN

SANOFI GENZYME 

ALEXION

Alnylam[®]
PHARMACEUTICALS



Chiesi
Global Rare Diseases 

59

DIRECTION DE LA PUBLICATION

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

COMITÉ DE RÉDACTION

Catherine Jagu
Michel Laurent
Catherine Mazé
Florence Signoret
Raphaël Vignaud
Jeannine Besler
Jean Marie Bourquard

N°ISSN

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

www.airg-france.fr



Association loi de 1901. Reconnue d'utilité Publique

**Envoyez vos idées, articles,
témoignages à :**

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