

# NEPHROGENE

PUBLICATION DE L'ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES • MARS 2015

# PLEINS FEUX SUR LA PKD

**NUMÉRO SPÉCIAL : 35 pages sur la Journée Annuelle de Rennes**

ACTUALITÉS

RECHERCHE

ASSOCIATION

RENCONTRES

# SOMMAIRE



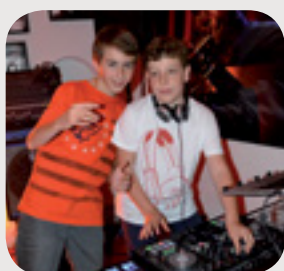
## → ACTUALITÉS

.Éditorial du président Roger Pierré	03
.Pleins feux sur la PKD	04
.Complications extra-rénales de la Polykystose. Pr D. Joly - Hôpital Necker Paris	14
.Complications rénales de la PKRAD. Dr C. Charasse - CH de Saint Briec	19
.Perspective de traitement dans la PKRAD. Pr D. Chauveau - CHU de Rangueil Toulouse	24
.La Polykystose rénale autosomique dominante, conseil génétique. Dr S.Audebert - Bellanger service de génétique médicale CHU Brest	28
.Épidémiologie et génétique de la Polykystose Rénale autosomique dominante. Pr Y. Le Meur - CHR de Brest	32



## → RECHERCHE

.Étude de l'implication de la polarité planaire dans la polykystose rénale dominante. Dr E. Fisher - Equipe EGDM	38
.Protocole de recherche sur le Syndrome d'Alport (AIRG-France)	41
.La Néphropathie À IgA. Pr E. Alamartine - CHR Saint Etienne	43



## → ASSOCIATION

.Nouveau livret sur la Cystinurie (AIRG-France)	47
.L'Action Régionale	48
.Journée sur les maladies Kystiques. CHU de Toulouse Nicole Patin	50
.AIRG-Belgique - Journée Annuelle 2014	51
.AIRG-Suisse 10 <sup>ème</sup> anniversaire	54
.AIRG-España fête ses 10 ans - Jacques Vignaud	56
.AIRG-Maroc. Pr Tarik Sqalli - CHU de FES	57



## → RENCONTRES

.Merci au Rotary de Paris Sud-Est - Jacques Vignaud	59
.L'Homme neuf. Poème de Florence Signoret	60

# ÉDITORIAL

DE ROGER PIERRÉ, PRÉSIDENT DE L'AIRG-FRANCE



Permettez-moi tout d'abord de saluer comme il se doit la sortie du livret scientifique sur la Cystinurie, ce qui porte à 8 le nombre des ouvrages édités par l'AIRG-France sur le thème des maladies rénales génétiques. Un énorme merci à l'ensemble des auteurs pour leur travail inlassable, leur expertise et leur disponibilité.

L'actualité des livrets n'est pas prête de s'achever car deux nouveaux ouvrages sont d'ores et déjà en chantier, portant sur l'Hyperoxalurie primitive et sur le SHUa. Et relevons également que, suite à une initiative de nos amis de l'AIRG-Suisse, le livret sur la PKRAD sera traduit en allemand.

Le 26 mars prochain aura lieu la Journée Mondiale du Rein, qui, cette année aura une résonance particulière pour notre association, car elle sera l'occasion d'organiser, dans les hôpitaux volontaires une opération d'information et de communication sur les maladies rénales génétiques. Nos bénévoles iront donc à la rencontre des patients et de leurs familles pour ouvrir le dialogue et leur proposer notre documentation associative.

Dans le même temps les services hospitaliers de néphrologie se chargeront de pratiquer les traditionnels tests de dépistage, tension artérielle, bandelettes urinaires voire tests glycémiques.

Une fois n'est pas coutume, l'AIRG-France écrira cette année un chapitre sportif dans le grand livre de son activité :

- Tout d'abord le 18 mars lorsque une équipe de 11 coureurs estampillés AIRG-France participera au Prologue de la Course du Cœur 2015 sous le haut patronage du Professeur Christian Cabrol, dans le but de promouvoir la noble cause du don d'organes ;
- Ensuite le 21 juin, lorsque une équipe de 10 coureurs entraînés par Raphaël Vite se présentera au départ de la Course des Héros de Lyon 2015, afin de collecter des fonds pour les maladies rénales génétiques.

Je voudrais également jeter les bases de ce qui sera notre Journée Annuelle 2015. La formule de Rennes qui était consacrée à une seule pathologie, la PKRAD, ne sera pas reconduite, même si elle a connu un franc succès avec ses 220 participants. La vocation plurielle de l'AIRG-France nous conduit en effet à revenir à une formule multi-pathologies.

Quelques éléments d'organisation sont d'ores et déjà envisagés, notamment le découpage en deux séquences principales, l'une consacrée à des sujets transversaux, l'autre dédiée à la tenue d'ateliers sur les maladies rénales génétiques.

Il m'importe beaucoup d'enrichir le lien qui unit les adhérents et la structure de l'association, c'est pourquoi je vous encourage à visiter régulièrement le site internet <http://www.airg-france.fr/> que nous essayons de mettre à jour aussi souvent que possible.

Par ailleurs nous nous efforçons de vous tenir informés par nos infolettres régulières ainsi que par notre revue Néphrogène plus consacrée aux sujets de fonds.

Je vous adresse mes meilleures salutations associatives, prenez bien soin de vous.

Bien amicalement,

## → PLEINS FEUX SUR LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE Beau succès pour la Journée Annuelle de l'AIRG-France

. LE 18 OCTOBRE 2014 À RENNES

Un beau soleil breton accueillait les nombreux participants qui se sont rendus dans la belle faculté de Médecine de Rennes qui nous avait été offerte par le Professeur Cécile Vigneau coorganisatrice de la Journée avec l'AIRG-France.

Oui, une belle affluence a très tôt fait le siège de l'accueil tenu par les bénévoles de l'Association avant de regagner le magnifique amphithéâtre qui avait été mis à notre disposition.

La journée a débuté par l'intervention du Pr Cécile Vigneau, accueillant les participants et présentant les diverses étapes de la réunion. Roger Pierré, Président de l'AIRG-France a poursuivi en rappelant les objectifs et les réalisations de l'Association. Deux modérateurs avaient été pressentis pour encadrer les prises de paroles : le Pr Yves Pirson des Cliniques Saint-Luc de Bruxelles et le Pr Jean-Pierre Grünfeld de l'Hôpital

Necker de Paris, Malheureusement ce dernier, alors souffrant, n'avait pu nous rejoindre et le Pr Cécile Vigneau avait bien voulu le remplacer en regrettant vivement son absence.

**Cette journée de Rennes marque un tournant dans notre communication**

C'est la première fois que nous choisissons une seule pathologie pour une journée annuelle de l'Association. Et il allait de soi que les projecteurs seraient braqués sur la PKD car nous savions déjà que cette maladie était très répandue en Bretagne quand la Délégation



Professeur Yves Pirson et professeur Cécile Vigneau

## PLEINS FEUX SUR LA PKD



5

était animée avec passion par Jacques Neubauer. Ce numéro est donc précieux car il vous apporte, dans les pages suivantes tous les comptes rendus de la journée qui font le tour de la problématique de la Polykystose. NEPROGENE 61 est bien un condensé de ce qu'il faut savoir sur cette PKD qui touche tant de malades dans le monde.

Ce fût une grande satisfaction, pour tous les médecins qui sont intervenus et tous les bénévoles qui ont contribué à l'organisation de cette manifestation, de constater le nombre de participants (quelques 220 personnes étaient présentes), et l'intérêt qu'ils ont montré par leur participation active aux exposés. Enfin, nous sommes particulièrement heureux d'avoir enregistré ce jour là, 39 nouvelles adhésions.

Nous remercions vivement tous les patients présents et leurs familles, ainsi que les intervenants qui ont contribué à ce succès par la qualité de leurs



prestations et leur disponibilité. Avec une attention spéciale à l'équipe du Professeur Vigneau qui s'est impliquée depuis plusieurs mois pour que cette journée soit une entière réussite... ■

*ndlr*



Cécile Vigneau

## → TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE RÉNALE : Dialyse et transplantation

PAR LE PR CÉCILE VIGNEAU DU CHU DE RENNES

### LE REIN NORMAL

Avant de savoir ce que sont la dialyse et la transplantation, il faut comprendre à quoi sert le rein. Le rein assure un certain nombre de fonctions, dont la principale est celle de filtre. Il assure, d'une part, l'épuration des déchets dont cette fameuse créatinine que l'on mesure dans le sang. La créatinine est normalement épurée par le rein et, à l'inverse, augmente dans le sang quand le rein fonctionne moins bien. C'est un marqueur, un déchet. Il y en a beaucoup d'autres comme l'urée, l'acide urique, la cystatine C et d'autres encore non mesurés en routine.

système digestif. De plus, le rein assure la sécrétion d'hormones telles que l'érythropoïétine (EPO). Cette hormone est nécessaire pour la fabrication des globules rouges, ce qui nécessite aussi du fer et une moelle normale. En cas d'insuffisance rénale, il existe donc souvent une anémie par défaut d'EPO et souvent par une carence en fer associée.

D'autres hormones sont sécrétées par le rein, comme la rénine, hormone très importante pour le maintien de la pression ou tension artérielle. En cas d'insuffisance rénale, elle est très souvent dérégulée et augmentée. Ainsi, dans de nombreuses maladies rénales, il existe

une hypertension artérielle (HTA) qui nécessite d'utiliser des médicaments spécifiques notamment pour bloquer cette rénine. Le rein permet aussi de rendre active la vitamine D qui elle-même sert à l'absorption du calcium et permet une bonne minéralisation des os. Si le rein ne fonctionne pas correctement, cette vitamine D ne sera pas rendue active et cela provoquera des problèmes osseux (ostéodystrophie rénale).

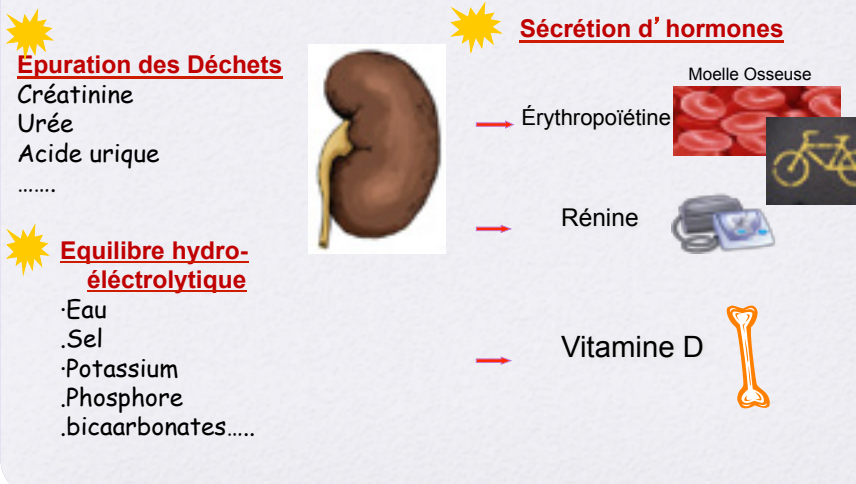
La dialyse va permettre de suppléer les fonctions de régulation de l'équilibre hydroélectrolytique et de filtre des déchets du rein. Des médicaments associés à la dialyse permettent de pallier les autres dysfonctions : antihypertenseurs, érythropoïétine recombinante, vitamine D et calcium.

Seule la transplantation permet de suppléer à la fois toutes les fonctions du rein.

Quand on a une insuffisance rénale et selon la maladie rénale, on a, soit une défaillance de toutes les fonctions du rein, soit d'une partie des fonctions du rein. Pour la PKRAD par exemple, le plus souvent, la production d'EPO persiste.

L'insuffisance rénale ne donne que très peu de signes

### Le Rein normal assure....



Mais le rein a aussi d'autres fonctions. Il sert notamment à l'équilibre hydroélectrolytique. Lorsque l'on boit 1 litre d'eau, contenant 4 gr de sel et qu'on est normalement hydraté, le rein sait qu'il doit éliminer 1 litre d'eau et 4 gr de sel. Un rein normal sait ajuster exactement l'eau, le sel, le potassium et tous les autres minéraux que l'on absorbe et sait éliminer tout ce dont on n'a pas besoin et qui n'est pas éliminé par le

## PLEINS FEUX SUR LA PKD

cliniques sauf en cas d'insuffisance rénale très avancée et le diagnostic repose donc essentiellement sur les examens biologiques sanguins et urinaires. On va doser des marqueurs comme l'urée et la créatinine. Comme elles ne sont plus éliminées correctement dans les urines, leurs taux montent dans le sang. C'est le principe des « vases communicants ».

La **créatinine** est fabriquée par le muscle et dépend de la masse musculaire. En médecine, il faut toujours rapporter les normales à son poids, sa taille et son âge : globalement jusqu'à 100/110 $\mu$ mol/litre de créatinine et 5 à 8 mmol/litre d'urée, on a une fonction rénale normale ou subnormale. Des formules ont été mises au point pour évaluer plus précisément la fonction rénale à partir de ce dosage de créatinine sanguin en tenant compte de l'âge, du poids, de la masse musculaire, etc... On transforme alors le dosage de la créatinine par ces formules en « clairance » qui représente la vitesse d'élimination de la créatinine par le rein. Il existe plusieurs formules : la formule du MDRD, la plus utilisée, (ou de Cockcroft, plus ancienne et moins précise surtout dans les âges extrêmes) ou très récemment la formule CKD-EPI. On parle d'insuffisance rénale quand on a une clairance en dessous de 60ml/mn en sachant que la normale est aux alentours de 100ml/mn.

Lorsque l'on a une insuffisance rénale chronique, toutes ces fonctions précédemment évoquées sont atteintes, mais les symptômes sont rares tant que la clairance est au-dessus de 20ml/mn. L'hypertension artérielle est généralement le symptôme le plus précoce mais pas toujours facile à diagnostiquer. Le plus souvent, on ne ressent aucun symptôme : l'insuffisance rénale est une maladie silencieuse. La maladie est cependant là et il faut prendre un certain nombre de mesures notamment pour éviter que cette insuffisance rénale ne progresse trop vite.

Quand les symptômes apparaissent, ce sont souvent des troubles digestifs, des vomissements, un dégoût de la viande. Il peut également y avoir des œdèmes des membres inférieurs, parfois des poumons (œdèmes pulmonaires).

Les signes biologiques se voient dans les résultats de la prise de sang : élévation de la créatinine et de l'urée et diminution de la clairance puis

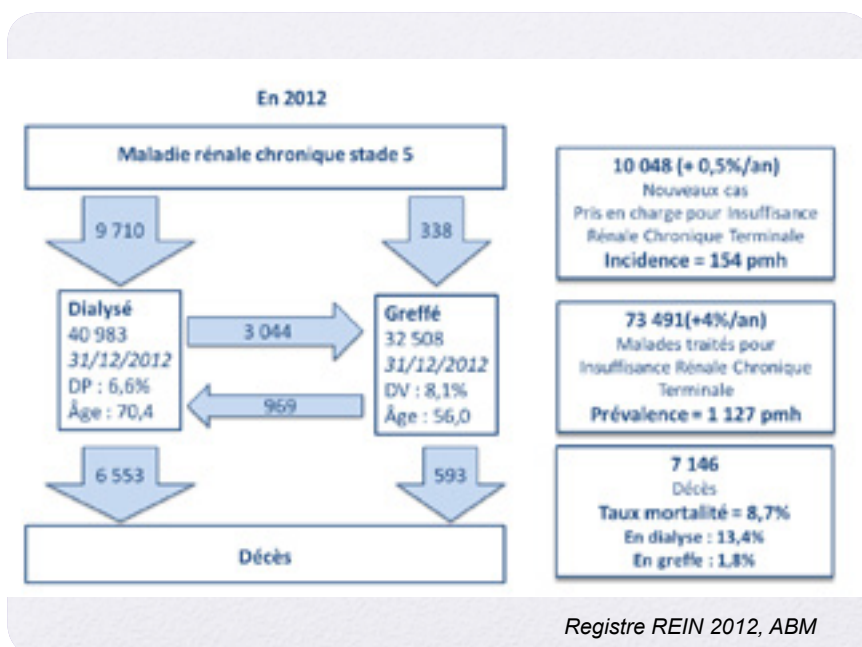
toutes les autres conséquences de l'insuffisance rénale chronique : anémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, hyperparathyroïdie (augmentation de la parathormone). Dans la polykystose, on peut voir également à l'échographie, le scanner ou l'IRM progressivement augmenter le volume des kystes et donc des reins.

### LES TECHNIQUES DE SUPPLÉANCE : DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE

Quand les reins ne fonctionnent plus, le plus souvent aux alentours de 10 ml/min, il y a 2 grandes techniques de suppléance :

- la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale)
- la transplantation (soit à partir de donneurs dits cadavériques, soit à partir de donneurs vivants)

Il est important de voir la maladie rénale chronique comme un « parcours » qui n'est pas figé. La majorité des patients commencent par la dialyse, certains par la greffe puis passent d'une technique à l'autre : de dialysé, on devient greffé, puis on peut revenir en dialyse, et être greffé à nouveau. Bien sûr, des personnes décèdent. Sur le site de l'agence de la Biomédecine il existe le rapport annuel du registre REIN. Ce registre recense de façon anonyme tous les patients qui sont dialysés ou transplantés en France et permet de connaître les chiffres exacts. En 2014 en France, environ 70 000 patients sont en dialyse ou porteurs d'un greffon fonctionnel (environ 50/50) avec de légères disparités entre les régions. En 2012, il y a eu 9710 nouveaux patients en dialyse et 338 greffés d'emblée.



# ACTUALITÉS

Sur les 5 dernières années, on voit une augmentation du nombre de patients dialysés ou greffés, avec une augmentation plus importante en pourcentage de la greffe que la dialyse.

L'idéal serait de pouvoir greffer tout le monde, mais on manque de greffons même si d'importants efforts sont faits pour développer la greffe.

L'insuffisance rénale chronique (toutes pathologies confondues) augmente avec l'âge. Il y a très peu d'enfants dialysés qui sont greffés très rapidement. La courbe se casse autour de 85 ans, d'une part parce que la population est moins nombreuse dans ce créneau et d'autre part parce qu'on décide parfois de ne plus mettre en dialyse au-delà de cet âge mais de faire un traitement dit « conservateur ».

## • HEMODIALYSE (Technique de dialyse la plus utilisée)

On utilise des machines (il en existe différents modèles) pour remplacer la fonction de filtre que le rein ne remplit plus. Le plus souvent, il est nécessaire de dialyser 4 à 5 heures, 3 fois par semaine. Les séances doivent être adaptées en fonction des patients : plus ou moins longues, plus ou moins fréquentes. Cela va dépendre des besoins du patient et notamment de son poids, mais aussi de sa maladie, son activité, son régime alimentaire, ses autres maladies associées....

La machine d'hémodialyse comporte un circuit extra corporel de sang, avec une pompe et le « rein artificiel » ou dialyseur qui est une membrane qui agit comme un filtre.

Il est essentiel d'avoir accès au sang du patient facilement car la pompe tourne à environ 300ml/mn. Le plus facile est de réaliser une fistule artérioveineuse (FAV). Il s'agit d'une petite intervention, sous anesthésie locale ou loco-régionale, qui consiste à coudre ensemble l'artère et la veine, sans pose d'aucun matériel étranger. Une partie du sang artériel va débiter

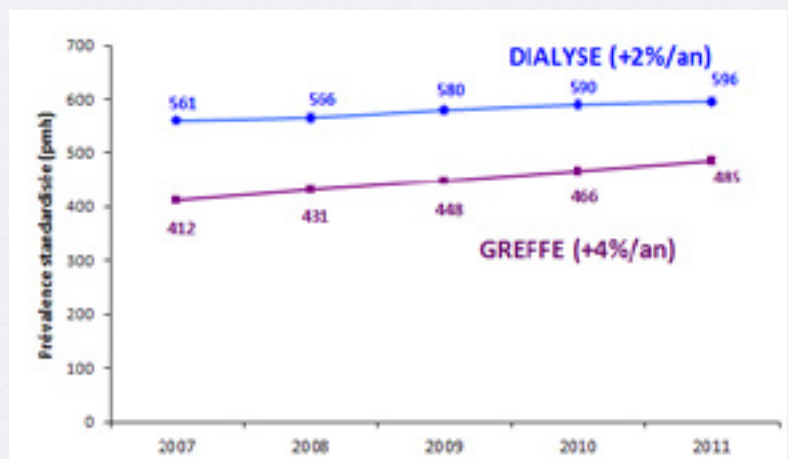


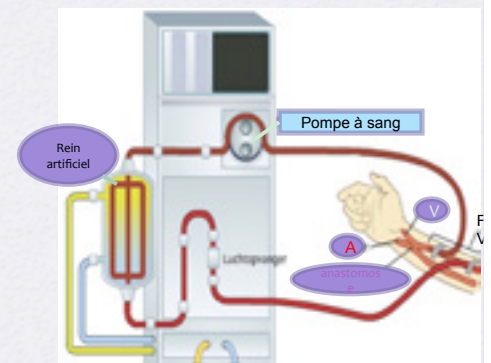
Figure 3-3. Evolution de la prévalence globale standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe entre 2007 et 2011 dans les 18 régions exhaustives contribuant au registre depuis au moins 5 ans (taux standardisés sur la population française au 31/12/2011 par million d'habitants)

## L'HEMODIALYSE CHRONIQUE

Le plus souvent  
4-5 heures par séance  
3/semaine



Circuit extra-corporel



dans la veine (le reste va continuer à alimenter la main). La veine va grossir, ses parois vont s'épaissir, ce qui va permettre de la piquer 3 fois par semaine et d'avoir un débit suffisant pour que la machine de dialyse entraîne le sang. Des patches d'anesthésie (EMLAD) peuvent être mis avant la dialyse si la ponction est douloureuse. Il faut généralement 1 mois pour que la fistule se développe et soit utilisable. On fait souvent la fistule plus d'un mois avant le début de la dialyse de manière à ce qu'elle soit prête le jour où il faudra commencer la dialyse. Le fait de faire la fistule n'implique pas systématiquement qu'il faut démarrer la dialyse dans le mois suivant. Si on n'a pas pu faire de fistule

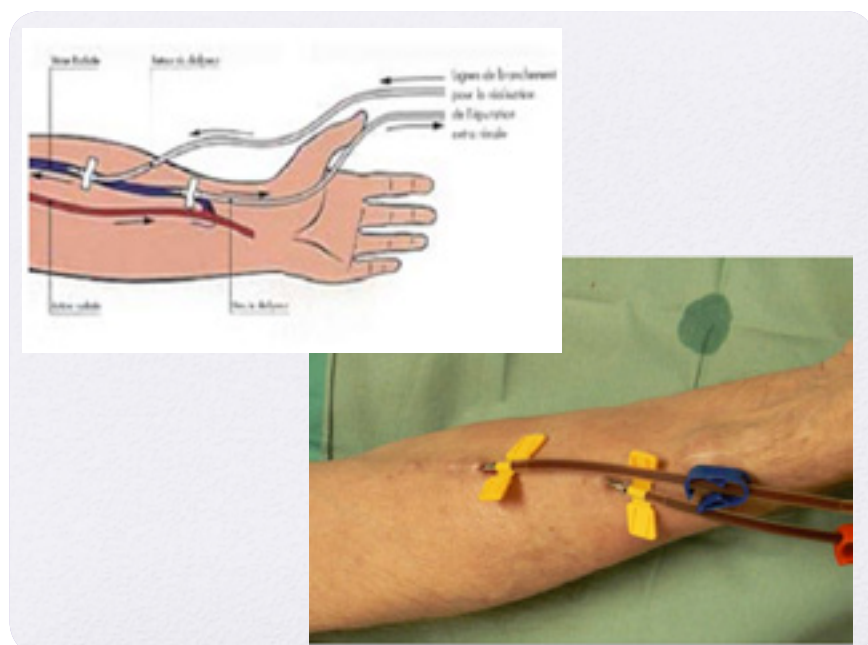


## PLEINS FEUX SUR LA PKD

à temps, on peut mettre un cathéter mais il y a plus de risque d'infection du fait de la présence d'un matériel étranger. C'est souvent nécessaire chez les patients qui arrivent en dialyse en urgence (encore 30% des patients qui démarrent la dialyse actuellement) ou chez qui, on ne peut pas faire de fistule, parce que les veines ou les artères sont trop abimées, par exemple, par de nombreuses perfusions ou prises de sang. Le cathéter est posé dans une grosse veine de la jambe ou plus souvent du cou. En urgence, on va mettre un cathéter temporaire dans la veine jugulaire ou la veine fémorale et en 1 heure, il est possible d'être branché en dialyse. Le patient ne pourra pas rentrer à la maison

avec ce type de cathéter. Pour pouvoir rentrer chez soi avec un cathéter, il faut un cathéter permanent ou semi-permanent. Les plus utilisés sont le cathéter de Canaud (du nom de son inventeur qui est un grand néphrologue français), et le cathéter de Split Cath<sup>®</sup>. Ces deux types de cathéter ont un trajet sous la peau pour limiter le risque d'infection.

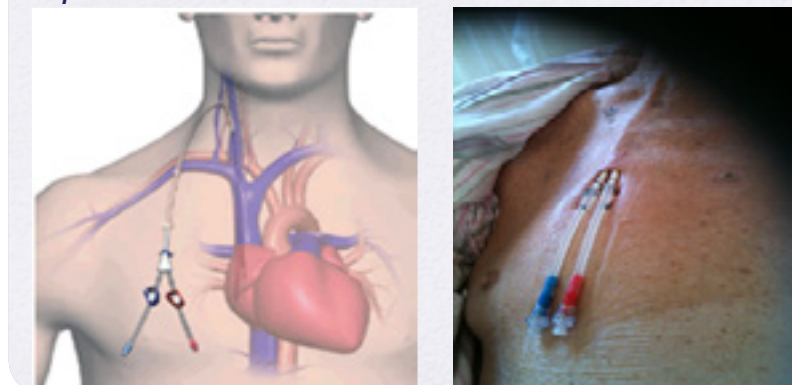
Pour effectuer la dialyse, deux aiguilles vont être mises en place dans la veine au niveau de la fistule, une aiguille dite « artérielle » va envoyer le sang du patient vers la machine et l'autre aiguille dite « aiguille veineuse » va ramener le sang vers le patient. Une pompe qui tourne à environ 300 ml/mn entraîne le sang « sale » qui passe dans le filtre et revient au patient « propre ».



## Les cathéters

**Le cathéter de Canaud ou splitcath:** TEMPORAIRE OU PERMANENT

**Risque: infections ++++ thromboses++**



De l'autre côté de la membrane (qui fait office de filtre), il y a une eau très pure, qui est mélangée avec du sel, du potassium, du magnésium, etc. Cette membrane est comme une feuille semi perméable. D'un côté il y a le sang, de l'autre côté il y a le dialysat qui est donc ce mélange d'eau et d'électrolytes. Les molécules passent toujours au travers de cette membrane, de l'endroit le plus concentré à l'endroit le moins concentré (loi physique). L'urée, par exemple, qui est en grande quantité dans le sang va passer progressivement dans le dialysat qui n'en contient pas du tout. Les bicarbonates qui manquent dans le sang vont être rééquilibrés grâce à une grande quantité qui sera mise dans le dialysat et passera dans le sang et ainsi de suite pour tous les éléments.

L'eau est également présente en général en trop grande quantité chez les patients dialysés qui n'urinent plus ou plus suffisamment pour l'éliminer. Une pression va donc être appliquée à la membrane pour faire passer l'eau du sang dans le dialysat. Cette pression est réglée de façon à ramener le patient à son poids « sec » pendant la séance.

Evidemment, 2 Kg seront plus facilement perdus que 5Kg...

Actuellement, le schéma systématique 3 fois 4 heures de dialyse est un peu obsolète et des adaptations peuvent être faites en fonction de chaque patient. En fait les séances vont de 4H à 8H (séances de nuit pour des personnes qui travaillent par exemple). Il existe aussi maintenant des machines qui permettent de faire 6 séances de 2H soit en centre soit à la maison chez certains patients. Ce rythme est plus physiologique, le régime est moins difficile.

Les séances de 4h, un jour sur deux, sauf 2 jours le week-end, montrent des constantes en « dents de scie » alors que les séances de 2 heures, six fois par semaine montrent des résultats plus réguliers. En fait, il sera proposé une solution adaptée à chaque patient en fonction de critères médicaux, socio professionnels et personnels et en fonction des possibilités des centres de dialyse de la région.

L'hémodialyse en centre est proposée aux patients qui démarrent la dialyse et aux personnes souvent plus âgées avec des co-morbidités importantes, c'est à dire non seulement l'insuffisance rénale mais aussi d'autres maladies comme du diabète, des pathologies cardiaques..... L'unité de dialyse médicalisée (UDM), unité plus légère, est proposée à des patients ayant moins de co-morbidités.

Puis, il y a l'auto dialyse (après un passage en centre d'entraînement) dans lesquels les patients participent à leur traitement même, si peu de patients se piquent eux-mêmes. Néanmoins, ils « montent leur machine », répondent aux alarmes, participent à leur traitement. Et enfin, d'autres patients se dialysent à domicile, soit avec les techniques classiques, soit avec une nouvelle machine qui nécessite de se dialyser 2h tous les jours. En 2012, il y avait 38 693 patients en dialyse en France, 56% en centres, 16% dans les UDM, 19% en auto dialyse et 0,6% à domicile. On voit donc que l'on commence en centre et que l'on va ensuite dans le type de structure le mieux adapté et le plus possible à proximité de son domicile. L'offre est adaptée au maximum à l'état de santé des patients.

Je souhaite revenir sur une nouvelle technique qui se développe depuis 3 à 4 ans car je pense que c'est une technique d'avenir. Il y a 2 machines sur le marché actuellement. Elles ne sont pas très grosses et peuvent être transportées dans une valise à roulettes. On travaille avec des poches et il n'est plus nécessaire, comme autrefois, d'avoir une installation d'eau très

encombrante à la maison. Il faut cependant avoir la place de stocker les poches. Cette technique nécessite de faire des dialyses quotidiennes de 2 heures à 2 heures 30, 6 jours sur 7. Cette technique peut être intéressante pour les personnes qui travaillent notamment. Elle nécessite d'être autonome et d'avoir une fistule qui marche bien.

L'objectif de la dialyse est d'avoir une vie quotidienne la plus normale possible : d'avoir une vie professionnelle, des loisirs, de faire du sport (il faut faire du sport !), se déplacer et c'est cet ensemble qu'il faut prendre en compte aujourd'hui quand on réfléchit à sa technique de dialyse.

On peut venir et repartir de la dialyse avec sa voiture (sous réserve de ne pas avoir de gros malaises en fin de dialyse) et c'est ce que fait la majorité des jeunes patients afin d'être plus autonomes, mais évidemment, les transports en taxi, VSL ou ambulances sont pris en charge à 100%.

En hémodialyse, le problème, c'est souvent le régime alimentaire : en effet, l'eau « cachée » contenue dans les aliments (salade, soupes...), n'étant plus éliminée par voie urinaire, elle s'accumule entre 2 dialyses et doit être éliminée lors de la séance suivante, et 5Kg seront plus difficiles à perdre que 2. Le régime doit donc aussi être pris en compte dans le choix de la technique et la fréquence des dialyses.

Il n'y a pas de problèmes spécifiques en hémodialyse quand on a une polykystose. Il y a plutôt un avantage c'est qu'on est moins anémié et donc on a besoin de moins d'EPO que les autres.

## • DIALYSE PERITONEALE

La dialyse péritonéale utilise le péritoine qui est cette grande membrane qui recouvre tous les organes du ventre. Elle est faite de plein de petits vaisseaux et on va l'utiliser comme filtre de la même façon que la membrane d'hémodialyse. D'un côté, on a les vaisseaux avec le sang chargé de déchets et de l'autre côté, dans le ventre, on va mettre le liquide de dialysat. Ce liquide va stagner dans le ventre pendant quelques heures de manière à faire les échanges entre le sang des vaisseaux du péritoine et le liquide qu'on a mis.

Deux techniques existent là aussi. La DPCA (Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire) qui est plutôt une méthode de jour et la DPA (Dialyse Péritonéale Automatisée) qui est une méthode de nuit.

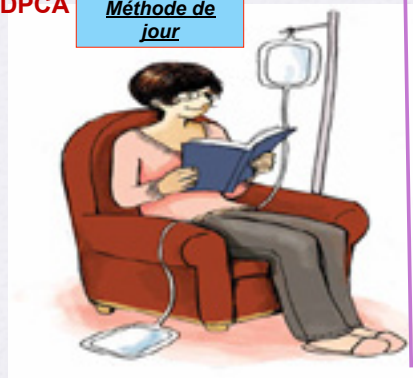
## LA DIALYSE PERITONEALE

Péritoine = membrane naturelle dans le ventre qui permet de faire des échanges. Elle est richement vascularisée



DPCA

**Méthode de jour**



DPA

**Méthode de nuit**



## Le cathéter de dialyse péritonéale

- Pose chirurgicale
- Asepsie ++++



On met un cathéter (un tuyau) dans le ventre de façon chirurgicale avec une émergence à l'extérieur. Evidemment, il faut avoir une hygiène parfaite pour éviter les infections. Le patient va apprendre à faire les pansements et souvent ses poches de dialyse (infusion et drainage). Le cathéter doit être posé 15 jours à 3 semaines avant de débuter la dialyse d'où la nécessité de bien cibler le début de la dialyse, afin d'éviter d'avoir ce cathéter trop longtemps à l'avance.

Si on choisit la DPCA, c'est 3 à 4 poches par jour. On met la poche en hauteur pour remplir le ventre de dialysat. Quand le dialysat est passé dans le ventre, on clampe le cathéter. On vaque à ses occupations

pendant 4 heures environ, puis on déclame en mettant au sol la poche vide qui se remplit du dialysat « sale ». On vide ainsi le ventre puis on le remplit à nouveau avec une nouvelle poche et ainsi de suite, soit seul, soit avec l'aide d'une infirmière.

Avec la DPA, c'est une machine qui fait tout pendant le sommeil. On se branche le soir et la machine va faire des cycles qui sont réglés en fonction du patient. Le matin, on se débranche et on peut vaquer à ses occupations. Là encore, il faut de la place pour stocker les poches, c'est de la dialyse à domicile 6 jours sur 7 et la machine est transportable.

Comme pour l'hémodialyse 6 jours sur 7, c'est une méthode plus douce, qui impose moins de régime.

Chacun peut ainsi choisir son mode de dialyse, à la maison ou en centre. A domicile, on peut être entièrement autonome ou se faire aider par une infirmière. Le mode de dialyse à domicile permet également de partir en vacances ou en week-end. En hémodialyse en centre, il est possible de partir mais en anticipant pour réserver une place dans un autre centre. Dans tous les cas, cela reste une contrainte. Dans le cas de la polykystose, la DP peut être impossible quand les reins sont très volumineux : on peut manquer de place pour ajouter le liquide. L'autre problème, c'est la diverticulose

colique, fréquemment associée à la polykystose et qui contre indique la DP. Enfin, si le patient a déjà eu beaucoup d'infections de kystes, la DP est contre indiquée (risques de péritonite). De même dans le cas d'une néphrectomie prévue (ablation d'un rein) en vue de la greffe, il sera nécessaire d'arrêter la DP pendant quelques semaines au moment de l'intervention, il n'est donc peut-être pas judicieux de commencer la DP. Mais tout cela reste à discuter au cas par cas.

Donc, en résumé, deux grandes techniques de dialyse : hémodialyse et dialyse péritonéale, mais les diverses modalités de ces techniques permettent au patient un large choix.

## • TRAITEMENT CONSERVATEUR

On a le droit de discuter de ne pas commencer la dialyse. Il y a eu beaucoup de progrès ces 20 dernières années avec le développement de nombreux médicaments permettant de réaliser un traitement dit « conservateur » : des diurétiques, des anti-hypertenseurs, des médicaments qui chélatent le phosphore, qui apportent du calcium, qui empêchent les vomissements, une prise en charge nutritionnelle, le fer intra veineux, l'EPO, etc...

Chez un jeune patient, le néphrologue sera assez réticent à ne pas démarrer la dialyse, car, les médicaments ne permettent pas une bonne épuration. Pour un patient de plus de 85 ans, les traitements conservateurs permettent d'offrir une assez bonne qualité de vie et d'éviter la dialyse et ses contraintes, alors que la dialyse n'apportera pas forcément une « qualité » et une « quantité » de vie plus importante.

## TRANSPLANTATION RENALE

C'est évidemment la meilleure technique puisque le nouveau rein assure pleinement les fonctions que l'ancien rein n'assurait plus, et ce 24H/24H. Malheureusement, pour des raisons de disponibilité de greffon et de risques, cette technique ne peut pas être proposée à tout le monde.

La transplantation peut être faite en « préemptif », c'est-à-dire avant de démarrer la dialyse. Cela est possible pour des patients bien suivis, chez qui on suit l'évolution de la fonction rénale régulièrement. Mais il ne faut pas non plus greffer les patients trop tôt ! La greffe nécessite des médicaments immunosuppresseurs pour éviter le rejet, et la prise de ces traitements pendant plusieurs années, alors que le patient n'aurait pas été dialysé tout de suite est dommage. Il est très difficile de trouver le bon moment, et c'est la raison pour laquelle les néphrologues ne peuvent pas toujours inscrire leur patient en greffe préemptive.

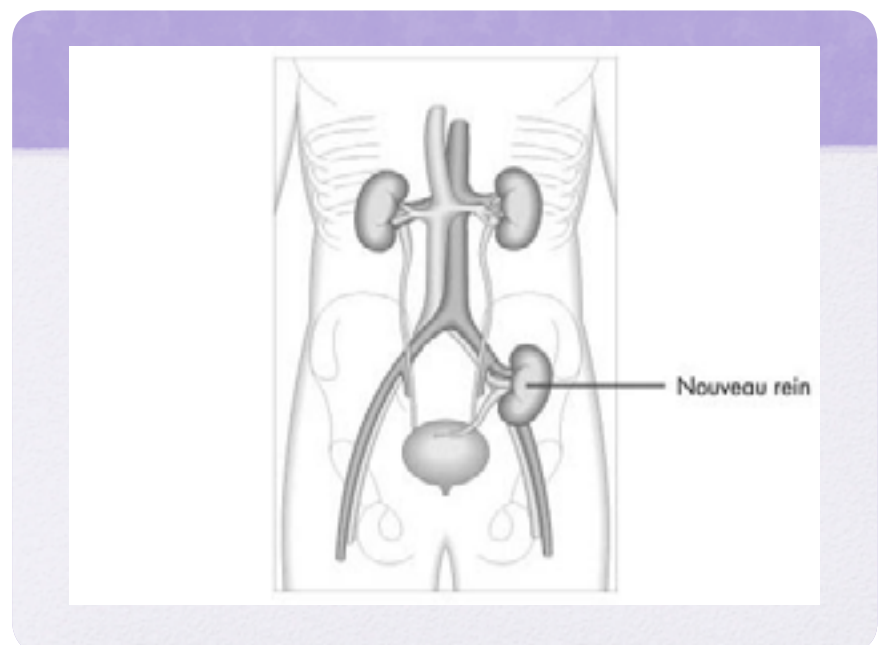
La transplantation peut être faite à partir d'un donneur vivant (environ 5 à 10% des greffes actuellement). C'est évidemment la meilleure greffe, car on choisit le donneur « parfait » et

on n'a pas le transport du greffon dans la glace et les heures d'attente. Il faut en parler dans les familles. Pour la polykystose, on n'a pas forcément un donneur car plusieurs personnes de la famille peuvent être atteintes. Par ailleurs, des problèmes psychologiques viennent s'ajouter : pourquoi donner plus à un frère ou une sœur qu'à un(e) autre ...

La durée de vie des greffons est en moyenne de 15 ans mais les statistiques sont toujours très difficiles à interpréter à l'échelon individuel car on a des médicaments qui marchent bien et cette moyenne a tendance à augmenter. Il y a cependant des personnes chez qui ça ne va pas fonctionner (anticorps, thrombose de l'artère,...), d'autres, qui ont un greffon qui ne marchera jamais et enfin, des patients qui ont 30 ou 40 ans de greffe. On peut être greffé plusieurs fois et alterner greffe, dialyse, greffe, etc.

Les délais d'attente sont variables, en fonction du groupe sanguin et du taux d'anticorps (ces anticorps sont fabriqués si on a déjà été greffé, transfusé et si on a eu des grossesses antérieures). Les personnes qui ont des anticorps vont être plus difficiles à greffer, car un certain nombre de greffons seront incompatibles. Les temps d'attente sont donc variables en fonction de tous ces critères. La liste est gérée par l'Agence de la Biomédecine au niveau national.

**Comment se fait la greffe ?** On laisse en général les reins natifs. On met le greffon, non pas à la place des reins natifs, mais en avant. Les chirurgiens greffent le nouveau rein sur l'artère et la veine iliaques puis



## PLEINS FEUX SUR LA PKD

l'uretère sur la vessie. L'emplacement du greffon facilite l'examen par le néphrologue ainsi que les biopsies. Le traitement immunosuppresseur permet d'éviter le rejet aigu et le rejet chronique.

Le risque de rejet est très élevé au début de la greffe et la dose d'immunosuppresseur est donc très importante à cette période, puis les doses et les médicaments seront diminués mais toujours présents. Il ne faut jamais, jamais les arrêter y compris si on retourne en dialyse. Une petite dose est le plus souvent maintenue pour éviter la fabrication d'anticorps dans l'hypothèse d'une nouvelle greffe.

Ces immunosuppresseurs empêchent le rejet mais diminuent aussi les défenses immunitaires normales. Il y a donc plus de risques d'infections qu'il faut apprendre au patient à éviter, et plus de risques de cancers, notamment cancers de la peau. Il faut donc bien se protéger du soleil et particulièrement en Bretagne ! C'est pour cette raison aussi qu'après un cancer, on attend que les gens soient bien en rémission avant de proposer une transplantation.

Avant d'inscrire un patient en liste d'attente, on fait un bilan, afin de voir si cela est possible, et si le bénéfice de la transplantation sera supérieur aux risques encourus par le geste chirurgical et les traitements immunosuppresseurs. On se pose aussi toujours la question de savoir s'il n'y a pas une possibilité de donneur vivant.

Plus le sujet est jeune, plus l'accès à la liste est facile, car un sujet âgé présente souvent beaucoup de risques

et il vaut parfois mieux rester en dialyse que de prendre le risque de la transplantation.

Dans la polykystose, compte tenu de la taille des reins, il sera souvent nécessaire de faire une néphrectomie. Il ne sera dans ce cas pas possible d'inscrire ces patients en préemptif car, si on peut être à 15% de fonction rénale avec 2 reins, avec un rein, on peut tomber à 7% et se retrouver en dialyse tout de suite après la chirurgie.

De la même façon, si le patient fait des infections de kystes très fréquentes, il est souvent nécessaire de lui retirer ce rein avant la greffe.

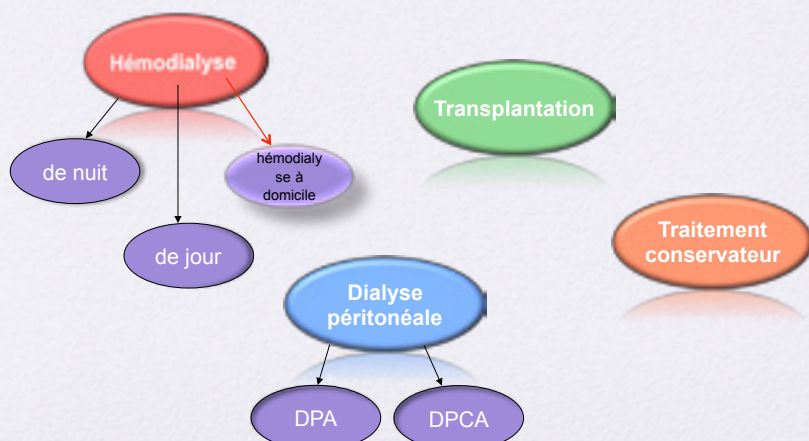
### COÛTS

On estime à 4 000 000 euros le coût de l'insuffisance rénale en France, dont les  $\frac{3}{4}$  pour la dialyse. Les forfaits de remboursement sont variables selon les modalités, d'où la nécessité de bien réfléchir qui doit aller en centre ou en UDM. Les coûts de l'hémodialyse sont les mêmes que la première année de greffe et plus importants que la dialyse péritonéale.

Mais les années de greffe suivantes, vont être beaucoup moins coûteuses que la dialyse. Ce qui coûte aussi très cher dans la dialyse, ce sont les transports, surtout en hémodialyse. Les soins à domicile sont plus chers en DP qu'en hémodialyse.

En conclusion, la prise en charge de l'insuffisance rénale au stade 5 dialytique doit résulter d'une concertation entre le néphrologue et le patient, en tenant compte de chaque situation. Chaque personne est différente, dans son mode de vie et dans sa maladie et, on a la chance aujourd'hui en France d'avoir toutes ces possibilités : l'hémodialyse avec toutes ses modalités, la dialyse péritonéale avec toutes ses modalités, la transplantation et éventuellement le traitement conservateur.

La prise en charge de l'insuffisance rénale stade 5 doit résulter d'une **concertation** entre le néphrologue et le patient **en tenant compte des particularités de chaque patient**



La vie d'un insuffisant rénal chronique est parfois un « parcours » d'obstacles mais qu'il faut surmonter ensemble : patients, familles, infirmiers et néphrologues. ■



Dominique Joly

## → COMPLICATIONS EXTRA-RÉNALES de la polykystose

PAR LE PR DOMINIQUE JOLY - HÔPITAL NECKER PARIS

**Tout d'abord, permettez-moi d'avoir une pensée émue et amicale pour celles et ceux qui ont été à l'origine de l'AIRG.**

Je vais m'en tenir à deux choses : je vais parler des kystes du foie, problème fréquent, je vais parler des anévrismes cérébraux, problème beaucoup moins fréquent mais malheureusement assez grave et puis je ne parlerai quasiment pas du reste, sauf très simplement : il y a des kystes dans le pancréas, ce n'est pas fréquent, mais ça donne exceptionnellement des soucis. Au niveau cardiaque il n'est pas rare que survienne un prolapsus de la valve mitrale, mais il est très rare que cela pose un problème. Il est en revanche assez banal d'avoir un petit peu d'eau autour du cœur. En général, c'est un épanchement qui n'a aucune conséquence. Au niveau du colon, dans la population, c'est très courant d'avoir des diverticules du colon. Dans la polykystose, c'est peut-être un petit peu plus fréquent chez les gens qui sont déjà au stade de la dialyse. Pour la paroi abdominale, les hernies, c'est banal dans la population générale, c'est un peu plus fréquent dans la polykystose d'avoir une fragilité de la paroi. Et puis, un certain nombre de garçons, quand on regarde bien, car il faut vraiment bien regarder, autour de la prostate, de ce qu'on appelle des vésicules séminales, ont des kystes et il arrive qu'à cause de ces kystes en particulier, il y ait parfois une infertilité masculine, mais c'est assez rare.

Je vais donc parler des kystes du foie et des anévrismes cérébraux.

### LES KYSTES DU FOIE

On a fait tout à l'heure référence à une étude nord-américaine. Il s'agissait de gens relativement jeunes, entre 15 et 46 ans, qui avaient une polykystose dominante et une filtration rénale plutôt assez bonne. Ils ont été suivis pendant quelques années. Ils étaient atteints de polykystose hépato-rénale autosomique dominante.

On a constaté que la présence de kystes dans le foie augmente avec l'âge. Plus les années passent, plus on constate la présence de kystes dans le foie. Pas chez tout le monde, mais sur un nombre croissant de personnes. Et quand on regarde le volume de ces kystes présents dans le foie, il y a ce que l'on observe chez les femmes et ce que l'on observe chez les hommes. Les femmes ont statistiquement des kystes du foie qui sont plus gros que chez les hommes. Les grosses polykystoses du foie sont essentiellement un problème féminin. Ce que j'appelle les polykystoses hépatiques massives du foie touchent pratiquement toujours des femmes, quelques hommes, mais vraiment très peu. Une série reprise par le Pr Chauveau il y a quelques années, montrait que 354 femmes et 2 hommes étaient atteints d'une polykystose hépato-rénale massive. Quand il y a une telle asymétrie entre les deux sexes, on en vient toujours à se poser la question suivante : existe-t-il une sensibilité particulière des kystes aux hormones et, en particulier, aux œstrogènes ? La réponse est peut-être à l'intérieur des kystes. On y trouve des hormones féminines et on sait que des hormones sont capables de stimuler la croissance des kystes. On a l'impression, mais c'est une étude difficile à faire, que les femmes qui ont eu dans leur vie une exposition aux œstrogènes, avec des contraceptions, mais surtout des grossesses, ont peut-être une tendance à faire des kystes du foie un petit peu plus importants. Mais il y a certainement une composante hormonale qui joue.

En ce qui concerne les complications des polykystoses du foie, il y a des complications aiguës. Un kyste du foie ça peut s'infecter, saigner, se rompre. Et puis il y a surtout des complications chroniques. Il y a ce que j'appelle la polykystose massive simple, et la polykystose massive compliquée. Dans le cas de la polykystose massive compliquée, un très gros foie va donner des compressions, biliaires, vasculaires. C'est finalement assez rare.

Alors, devant toutes ces complications, on ne va pas considérer qu'une chose : les complications aiguës.

## PLEINS FEUX SUR LA PKD

Ce n'est pas fréquent ; les complications massives, ce n'est pas fréquent non plus. Je choisis de vous parler de ce que j'appelle la polykystose massive « simple » : le foie a grossi à cause des kystes, La fonction est bonne, mais son volume imposant va devenir gênant. Il va y avoir des troubles digestifs, les mouvements vont devenir difficiles.

Il va être difficile de se pencher vers l'avant, de lacer ses chaussures. Il va être difficile de faire le ménage, de se tourner dans le lit la nuit, Le foie prenant beaucoup de place dans l'abdomen, l'estomac va avoir du mal à se remplir, va être exposé à des reflux gastriques. Un certain nombre de femmes, à cause de ces inconvénients, ont un état nutritionnel qui décline : moins d'alimentation, moins de masse musculaire et une perte de poids. Certains foies sont tellement gros que cela peut gêner la respiration. Quand on en est là, que peut-on faire ? Il y a plusieurs propositions. Je vais en parler rapidement. Pas de traitement s'il n'y a pas de symptômes. En général, quand un foie est gros mais qu'il ne gêne pas, on ne propose pas d'intervention thérapeutique particulière.

Voici un cas pas fréquent : c'est ce qu'on appelle le kyste dominant. Il s'agit d'un très gros foie.

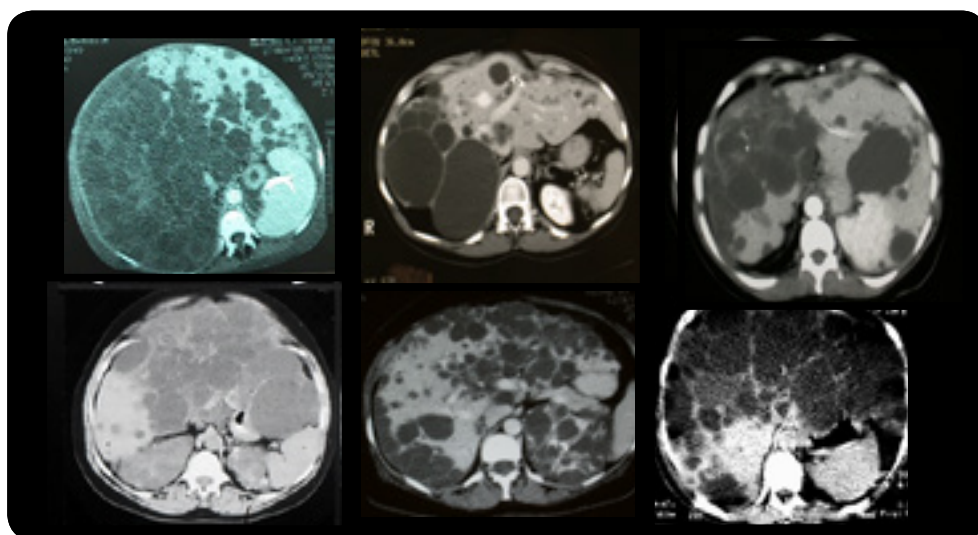
La patiente avait vraiment mal et l'on s'est dit : si on ponctionne le kyste, si on aspire son contenu, on va certainement la soulager. C'est ce qui s'est passé. Si l'on ponctionne et aspire le liquide, ce qui se fait sous anesthésie locale, c'est bien. Si l'on injecte un produit sclérosant, c'est mieux, l'alcool par exemple, car le kyste aura moins tendance à se reformer par la suite. Quand il y a plusieurs kystes qui sont assez gros, on a la tentation de faire la même chose, en faisant ce qu'on appelle marsupialisation ou fenestration, c'est-à-dire qu'on va ouvrir les kystes et les laisser se vider dans le péritoine qui va réabsorber le liquide. On peut procéder de façon chirurgicale, ou par laparoscopie, éventuellement assisté par robot. C'est une technique qui s'applique dans un certain nombre de cas pour le foie. Je dois dire que, pour les derniers cas pour lesquels on a pratiqué ce genre d'intervention, on s'est

retrouvé avec des kystes qui produisaient tellement de liquide que le péritoine avait du mal à l'absorber. On remplaçait donc un problème par un autre.

C'est une technique qui est très délicate et, pour être honnête, dans l'hôpital où j'exerce, il y a beaucoup de patients qui ont cette maladie, et la dernière fois qu'on a fait ce type d'intervention, c'était il y a assez longtemps.

**Une chose que l'on peut faire - c'est assez simple, voyez ces images - c'est facile à imaginer !**

Ce sont des coupes de scanner. Ce que vous voyez c'est le foie, la partie sombre c'est les kystes, la partie claire étant le tissu normal. Et vous voyez que toutes ces femmes qui sont différentes les unes des autres ont tout de même une caractéristique commune, c'est que les kystes sont logés dans une partie du foie. On a donc envie d'enlever cette partie-là qui ne fonctionne pas bien et qui gêne; l'autre partie va continuer à fonctionner et on va gagner un peu de volume. C'est ce qu'on appelle la résection hépatectomie partielle, on enlève une partie du foie. L'avantage du foie, c'est que, contrairement au rein, il peut se régénérer. Quelque temps après l'intervention, on se demande même si la patiente a été opérée... Le territoire sain a régénéré.



Cette intervention suppose que la partie saine du foie soit suffisante. Il faut que le territoire sain soit bien vascularisé. Il faut vraiment bien réfléchir avant de se lancer. Idéalement, il faut que les patients aient une fonction rénale correcte, il faut qu'ils soient dans un bon état nutritionnel pour supporter une intervention chirurgicale qui est difficile.

La greffe du foie et la chirurgie partielle du foie sont des opérations techniquement difficiles et longues. Pour enlever un morceau de foie, il faut plus de 7 heures d'intervention, avec une hospitalisation de 3 semaines en moyenne et un taux de complications non négligeable. Malgré tout, on est parvenu à d'excellents résultats. Mais il faut confier ce type d'intervention à des équipes vraiment performantes. Et combien y a-t-il d'équipes performantes au monde pour faire ce type d'intervention ? Je pense que cela se compte sur les doigts d'une, voire deux mains.

Il existe quelque chose d'assez simple, si on a un endroit dans le foie où il y a beaucoup de kystes : les pionniers dans le monde dans ce domaine, ce sont les Asiatiques, ça été fait notamment en Corée par plusieurs équipes différentes, puis ça s'est répandu, notamment en France, à l'hôpital Beaujon. Cela consiste à emboliser. On passe par une artère, on monte dans le foie, on vérifie la vascularisation artérielle du foie, puis la vascularisation porte. Si il y a une vascularisation artérielle et pas de vascularisation porte, on va dire qu'il s'agit d'un territoire probablement kystique et peu fonctionnel, donc c'est ainsi qu'on va le repérer. On va alors injecter des petits morceaux de fil de fer et de l'alcool pour ratatiner cette zone qui probablement ne sert à rien parce qu'elle est pleine de kystes. Et, quand on arrive à identifier les bons segments, on embolise les parties kystiques et l'on peut faire rapiécer le volume du foie de façon significative. Parallèlement à cela, les patients se sentent mieux parce que leur foie dégonfle.

Parfois, on ne peut pas employer ces techniques chirurgicales partielles, parce que la maladie kystique du foie est très diffuse. Quand il y a des kystes partout, qu'il n'y a pas de territoire sain, on demande aux patients de tenir le plus longtemps possible et, quand vraiment ils n'en peuvent plus – mais il ne faut pas le faire trop tard – on en vient à discuter de la greffe du foie.

On enlève alors un foie qui marche bien, même si il prend du volume, et on le remplace par un foie qui a un volume normal. C'est cela le principe de la greffe hépatique.

On s'adresse souvent à des patients qui ont des

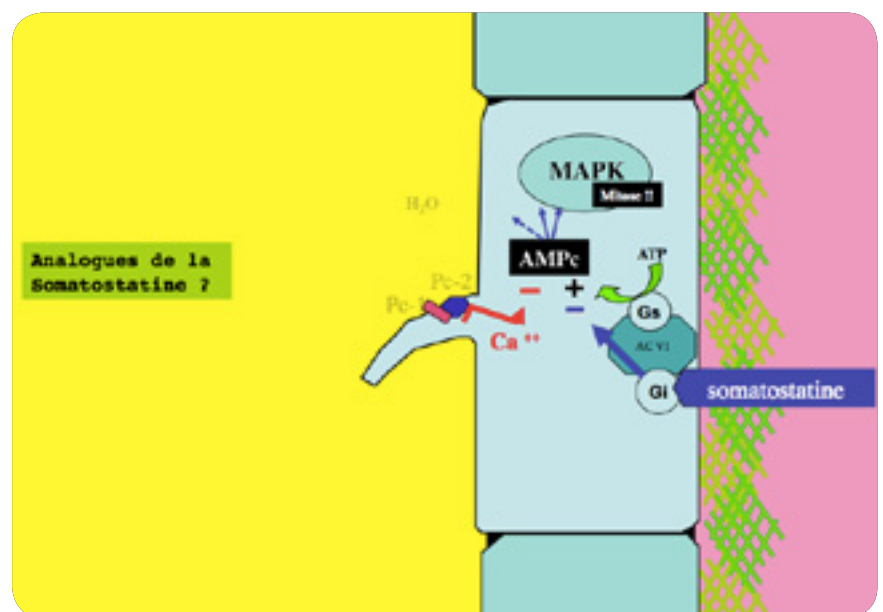
insuffisances rénales plus ou moins importantes, des patients qui sont dénutris. La transplantation hépatique, c'est soit une transplantation isolée, soit une transplantation couplée à une transplantation rénale. On fait alors une transplantation foie + rein, si il y a une insuffisance rénale avancée. On greffe le foie tout seul, si la fonction rénale est bonne. A Beaujon, environ 60 personnes ont été greffées pour une polykystose du foie.

Les indications de la greffe sont les suivantes : le volume gênant du foie, l'état nutritionnel déficient, les douleurs, des infections dont on n'arrive pas à se débarrasser, etc. Les résultats sont excellents. C'est une opération lourde, mais, une fois qu'on a passé le cap des premières semaines, la survie du greffon et la qualité de vie sont plutôt excellentes.

Les résultats de ces techniques chirurgicales n'étaient pas bons il y a 15 ou 20 ans mais au cours des dernières années, les progrès qui ont été faits sont considérables. A Beaujon, par exemple, il n'y a pas eu de problème au cours des 5 ou 6 dernières années.

## Les traitements médicaux :

La somatostatine est l'un des médicaments efficaces



à la fois pour les reins et pour le foie. Ça marche au niveau des cellules pour vérifier l'efficacité du médicament, On le teste ensuite sur les animaux. Une fois qu'on a les résultats encourageants de ce type de test, on peut éventuellement passer à l'expérimentation



## PLEINS FEUX SUR LA PKD

humaine. Le médicament est capable de faire baisser le volume du foie et de réduire les kystes du foie.

Pour le volume du rein, on constate qu'il augmente quand il est sous placebo, il est figé pendant un an avec le médicament. Est-ce que la fonction va être aussi figée pendant la durée du traitement ? Cela doit être vérifié par des essais, dont plusieurs sont actuellement en route avec ce type de médicament. Il faut essayer de prouver que le médicament est efficace, non seulement sur le volume des reins, mais aussi sur leur fonction. En tout cas, pour le foie, ça fait baisser son volume, les patients ont une meilleure qualité de vie et sont assez contents. En conclusion, les polykystoses du foie provoquent des symptômes qui doivent indiscutablement être traités, mais pour les traiter il faut qu'il y ait coopération avec le patient bien sûr, et discussions entre le radiologue, le chirurgien, le néphrologue, l'hépatologue, au cours de réunions multidisciplinaires pour régler un problème. Je suis moi-même incapable de m'occuper tout seul d'une polykystose du foie. Deux fois par an, j'organise ainsi des réunions multidisciplinaires pour discuter des patients qu'on a vus pendant l'année. Je pense que ce type d'approche, doit se généraliser pour qu'on puisse offrir le meilleur service aux patients.

### LES ANÉVRISMES CÉRÉBRAUX

Le cerveau est nourri par des artères. L'IRM permet de reconstituer la forme de nos artères cérébrales. C'est ce qu'on appelle l'angio-IRM cérébrale. Quand le radiologue a des doutes, il y a parfois présence d'anévrisme. On le constate car au lieu que les « tuyaux » dans lesquels circulent le sang soient parfaitement rectilignes, il y a une poche qui s'est formée.

L'inquiétude, quand il y a ce type de poche, c'est qu'elle se rompe et qu'il y ait une hémorragie cérébrale ou méningée selon le cas.

Dans la polykystose, est-ce que la présence d'un

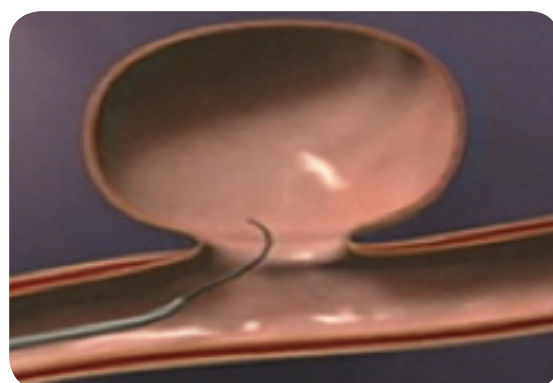
anévrisme cérébral est fréquente ? La réponse est oui, mais il faut relativiser.

Dans la population générale, quand vous marchez dans la rue, vous croisez cent personnes parmi lesquelles, il y en a une ou deux qui aura un anévrisme cérébral. Donc, cela existe dans la population générale, mais c'est plus fréquent dans la polykystose. Je vous donne quelques chiffres : 8% dans la poly-kystose en général, plus de 8% s'il y a des anévrismes dans la famille, et c'est moins s'il n'y en a pas. Il faut donc moduler selon les antécédents familiaux, il faut aussi moduler selon l'âge.

Si l'on pratique une angio-IRM cérébrale à quelqu'un qui a une polykystose et qui a 20 ans, il y a très peu de risque de tomber sur un anévrisme, si on recommence lorsqu'il a 60 ans, il y a plus de risque de tomber sur un anévrisme puisqu'on sait que cette probabilité augmente avec l'âge. Mais la vraie question, c'est : quel est le risque de rupture ? Est-ce que c'est fréquent dans la polykystose ? La réponse est non. Heureusement, c'est une complication qui est exceptionnelle, une rupture pour 2000 années/patients. Ce qui signifie que, si vous suivez 200 patients qui ont une polykystose, et que vous les suivez pendant 10 ans, il y aura probablement un de ces patients qui sera victime d'une rupture d'anévrisme.

C'est donc statistiquement assez rare, mais c'est grave. Il y a 10% de mortalité et 50% de personnes qui, même si elles ont récupéré, conservent ce qu'on appelle des séquelles.

Y a-t-il des facteurs de risque de rupture ? Existe-t-il des éléments qui vont faire craindre un peu plus la survenue d'anévrismes ? Les ruptures d'anévrisme s'observent souvent entre 30 et 50 ans, un peu plus chez les femmes, chez les gens qui sont fumeurs, ou qui ont une hypertension mal contrôlée.



Mais, le vrai gros facteur de risque, c'est quand il y a déjà eu dans la famille une rupture d'anévrisme ou quand, soi-même, on a déjà fait une rupture d'anévrisme.

La dernière chose, c'est la taille. Si l'anévrisme dont on est porteur est tout petit, il y a très peu de risque qu'il se rompe. On le surveillera éventuellement. S'il est gros, il y a plus de risque qu'il se rompe. Le taux de rupture d'anévrismes qui font moins d'un centimètre est extrêmement faible. Quand ils font plus de 2,5 centimètres, leur taux de rupture commence à devenir très significatif. Donc, on tient compte de la taille pour définir le risque de rupture. Est-ce qu'il faut dépister les anévrismes cérébraux chez toutes les personnes qui ont une polykystose ? Pratiquement aucun praticien au monde n'a cette attitude.

Cela a été fait à titre expérimental dans une étude. Sur 407 patients qui avaient une polykystose, on a proposé un dépistage à tout le monde. On est tombé sur des anévrismes chez 38 patients. Il s'agissait en général de petits anévrismes, 3,5 millimètres, pour lesquels il ne s'est rien passé. Pendant la durée de cette étude, il n'y a pas eu de rupture. On a tout de même trois patients, pour qui on a fait une prise en charge neuro-chirurgicale préventive, c'est-à-dire qu'on a traité leurs anévrismes en pensant qu'il y avait un risque qu'ils se rompent dans le futur. En résumé, beaucoup de personnes dépistées, beaucoup d'inquiétude, une certaine masse financière à mobiliser pour ce type d'étude et, finalement, aucun incident de rupture et seulement trois traitements préventifs.

Est-ce que l'on doit faire un dépistage ciblé ? Evidemment, si on a un risque d'anévrisme alors qu'on est amené à faire de l'avion, du deltaplane, de la plongée sous-marine, là peut-être chez certaines personnes. Il faut probablement faire un dépistage avant la chirurgie à risque. Mais c'est quoi la chirurgie à risque ? Bien entendu, si on est opéré du foie. C'est une grosse opération, ça vaut peut-être le coup de regarder le cerveau.

Si on est opéré du cœur, peut-être ça vaut le coup de regarder le cerveau. Est-ce que, si on doit avoir une greffe rénale, il faut regarder le cerveau ? Toutes les équipes ne sont pas d'accord. Il y a des équipes qui font le dépistage, d'autres qui ne le font pas.

Est-ce qu'avant un traitement anticoagulant il faut regarder s'il y a un anévrisme ou pas ? La question est posée, mais les avis sont extrêmement divergents quand on interroge les néphrologues.

Toutes ces questions ne sont pas résolues. Il nous appartient de les résoudre dans les années qui viennent. En tout cas, si on s'arrête à l'idée de faire un dépistage, les modalités sont finalement assez simples.

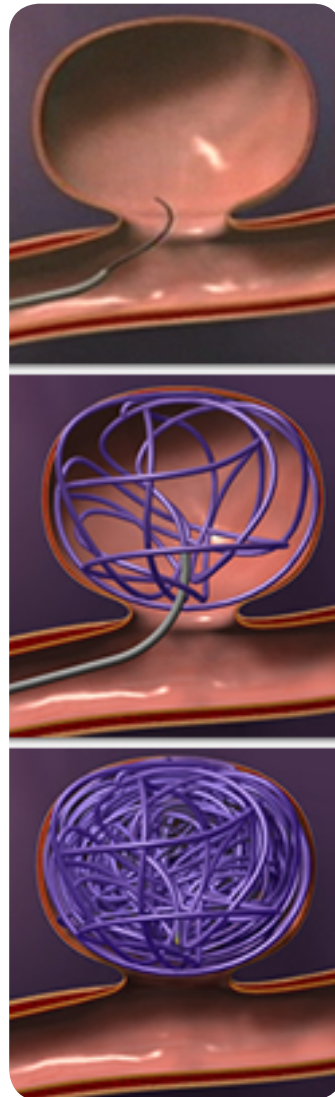
On commence pas trop tôt dans la vie, ça n'aurait pas

de sens, mais après l'âge de 20 ans.

Il est vraiment ultra-exceptionnel que des tout jeunes aient ce type de problème. La technique de choix, c'est l'angiographie-IRM cérébrale. S'il n'y a aucune anomalie, et qu'on souhaite refaire le dépistage, il faut le faire au bout de 5 à 10 ans. Personne ne sait, donc c'est très dogmatique. Nous, avec l'équipe de Sainte-Anne, avec laquelle on travaille, on le fait au bout de 7 ans. Et si on trouve un anévrisme, s'il est petit on n'est pas trop inquiets, mais on le surveille.

Si il a une taille qui est quand même significative, par exemple un centimètre, là, on a tendance à proposer quelque chose pour empêcher sa rupture, et ce quelque chose c'est la mise en place de ce qu'on appelle un coil qui met le patient à l'abri de cette complication.

Je vous remercie de votre attention. ■



*ndlr : Intervention retranscrite par François Couppey à partir des enregistrements effectués le 18 octobre 2014 à la Faculté de Médecine de Rennes.*

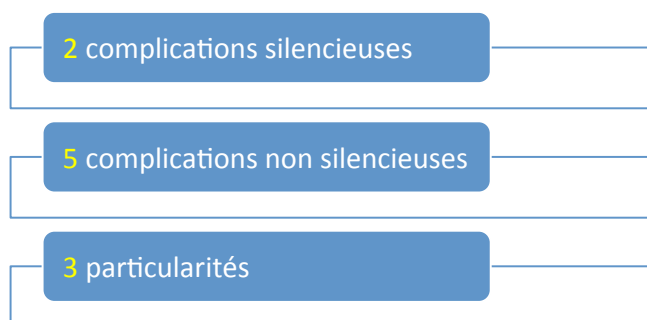


Christophe Charasse

## → COMPLICATIONS RÉNALES de la PKRAD

PAR LE DR CHRISTOPHE CHARASSE - CH DE SAINT BRIEUC

Maladie longtemps discrète...

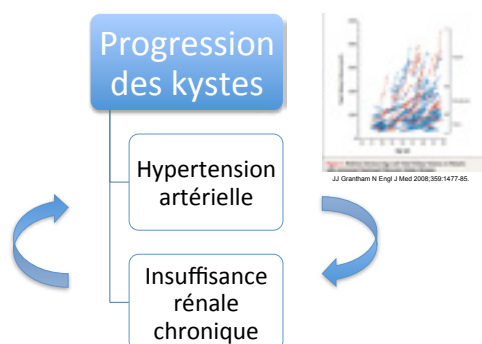


La **polykystose autosomique dominante** est une maladie longtemps discrète. Ses complications rénales peuvent se décliner ainsi : deux complications silencieuses : l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique ; cinq complications non silencieuses : les infections kystiques, les hématuries ou les saignements intra kystiques, les calculs urinaires, les douleurs chroniques et d'autres complications liées au retentissement mécanique des kystes sur d'autres organes avoisinants.

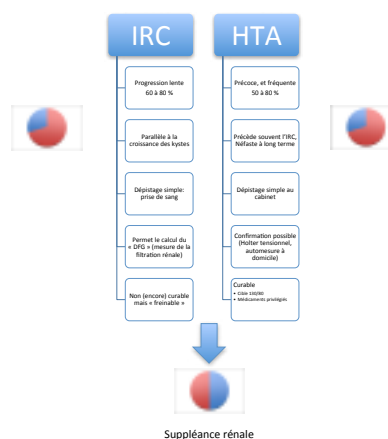
Enfin, trois particularités que sont la polyurie, la polyglobulie, l'exceptionnel cancer rénal.

Deux complications silencieuses :

2 complications silencieuses...



... facilement détectables



Ces deux complications, l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle, s'aggravent mutuellement l'une et l'autre.

Elles progressent parallèlement à la croissance des kystes rénaux.

Le graphique montre que la vitesse de progression des kystes dans le temps est très variable, quelque soit le sexe, identifiant ainsi des cas « group malades » d'évolution rapide, lente, ou intermédiaire.

L'hypertension artérielle est précoce, fréquente (50 à 80 % des cas) et peut se dépister assez tôt lorsqu'elle est recherchée. Elle précède souvent l'insuffisance rénale chronique et s'avère néfaste sur la fonction des reins à long terme, mais également, comme dans la population générale, est un facteur de risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire majeur. Son dépistage est simple : c'est de la mesure de la pression artérielle au cabinet du médecin.

Elle peut être confirmée par des outils plus précis que sont la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures, qui permet de détecter des hypertensions artérielles masquées qui n'existeraient par exemple qu'en période nocturne, et l'auto mesure tensionnelle à domicile, grâce à un relevé de quelques

jours par le patient lui-même, qui permet notamment de différencier l'hypertension permanente d'une hypertension dite « blouse blanche » fréquente en cabinet. Cette complication est curable. Certaines classes de médicaments antihypertenseurs sont actuellement privilégiées (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonismes de l'angiotensine 2) mais il est souvent nécessaire d'associer plusieurs classes médicamenteuses.

L'insuffisance rénale chronique est l'autre complication silencieuse majeure des polykystoses rénales autosomiques dominantes. Elle intéresse 60 à 80 % des patients et se développe lentement.

Comme cela est évoqué dans un autre chapitre, cette progression dépend entre autres du type de la mutation responsable de cette maladie. Le dépistage de l'insuffisance rénale se fait par une simple prise de sang qui permet le dosage du taux de créatinine sanguin.

La créatinine est un déchet musculaire éliminé par le rein dont le taux sanguin augmente progressivement au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale. Des formules permettent à partir de ce taux sanguin, du sexe et de l'âge du patient, d'estimer une autre valeur utile au néphrologue, le débit de filtration glomérulaire ou DFG, qui se mesure en ml/min, et qui lui, décroît au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale.

Ce DFG est un peu plus pratique pour classer le niveau de l'insuffisance rénale de léger à sévère. Si l'insuffisance rénale consécutive à la polykystose n'est pas encore curable, elle peut être freinée par diverses mesures parmi lesquelles le contrôle optimal de l'hypertension artérielle. En effet, la progression de l'insuffisance rénale favorise l'aggravation de l'hypertension artérielle et réciproquement le mauvais contrôle de l'hypertension artérielle favorise la progression de l'insuffisance rénale chronique.

La surveillance de ces 2 complications silencieuses se fait donc de manière simple par la mesure de l'hypertension au cabinet et la surveillance du taux de créatinine par une prise de sang régulière, le rythme de surveillance étant défini par le néphrologue. En dehors des complications décrites plus loin, il n'est pas indispensable de répéter trop fréquemment les examens radiologiques. Les mesures précises de

volume rénal, ou des kystes, susceptibles de prédire ou de suivre avec fiabilité la maladie, ne se font pas encore en routine et ne sont pas encore standardisées.

## Cinq complications non silencieuses :

Infections kystiques

Hématurie ou saignement intra-kystique

Calcul urinaire

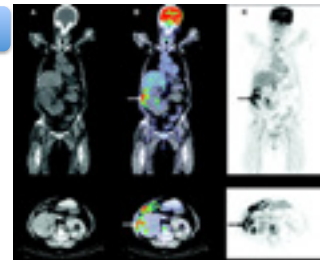
Douleur chronique

Retentissement mécanique lié à la taille des reins

## Les infections kystiques :

### Infections kystiques

- 20 % des patients
- Gêne urinaire initiale
- Douleurs lombaires, fièvre, frissons
- Examen urinaire urgent avant antibiotiques
- Traitement de durée suffisante
- Adapter l'antibiotique aux capacités d'épuration rénale
- Imagerie ou drainage parfois nécessaires



Clichés d'après F. Jouret et al. Clin J Am Soc Nephrol 6: 1644-1650, 2011

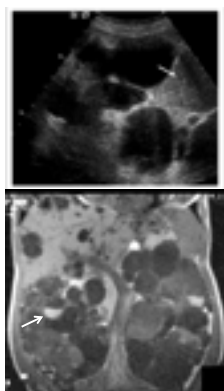
Elles concerneraient environ 20 % des patients ; inaugurées par une gêne urinaire, elles se complètent par des douleurs lombaires, de la fièvre, des frissons. Ces signes exigent un examen des urines en urgence, ECBU (Examen Cyto Bactériologique des Urines) avant de démarrer toute antibiothérapie. L'ECBU permettra d'identifier précisément le germe en cause ainsi que les antibiotiques auxquels il est sensible. Les infections kystiques exigent des traitements antibiotiques diffusant bien dans les reins et surtout dans les kystes, pendant une durée suffisante, et adaptés aux capacités d'épuration rénale du patient. En effet, certains médicaments antibiotiques sont éliminés par les reins et pourraient s'accumuler si leur dosage ou leur rythme d'administration n'étaient pas bien ajustés en fonction des capacités d'élimination du patient. D'autre part, certains antibiotiques sont par eux-mêmes toxiques pour les reins. Autant de raisons pour alerter son médecin lorsqu'un patient porteur d'une polykystose rénale avec insuffisance rénale doit bénéficier d'un traitement antibiotique. Une imagerie

est souvent nécessaire en cas d'infection kystique soit pour la confirmer lorsque le diagnostic est douteux soit pour rechercher des complications comme des calculs ou une obstruction des voies urinaires ou encore une abcédation. La technique d'imagerie la plus performante est aujourd'hui pour cette indication le Pet scan dont un exemple est donné en illustration (la flèche indique le kyste infecté).

### Les hématuries ou les saignements intra-kystiques :

#### Hématurie ou saignement intra-kystique

- Traumatisme déclenchant, anticoagulant
- Douleur brutale d'un rein et/ou urines rouges, sans fièvre
- Bilan radiologique adapté nécessaire
- Traitement:
  - Antalgiques adaptés aux capacités d'épuration rénale
  - Repos
  - Embolisation exceptionnellement
- 35-50 % des patients
- Facteur de progression de l'IRC si précoce



Ils concernent entre 35 et 50 % des patients. Il peut y avoir un facteur déclenchant (un traumatisme, la prise d'un anticoagulant...). Ils se manifestent par une douleur brutale d'un rein et/ou l'apparition d'urines rouges dans le cas de l'hématurie, en général sans fièvre. Un bilan radiologique adapté est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer une autre cause de saignement.

En échographie (en haut), le saignement est visualisé en blanc au sein d'un kyste normalement noir ; au scanner (en bas) sous forme d'un sédiment très blanc au sein d'un kyste normalement noir ou gris foncé (les flèches indiquent les kystes hémorragiques).

Le traitement passe par l'administration d'antalgiques adaptés aux capacités d'épuration rénale du patient (comme pour les antibiotiques), et par le repos.

Exceptionnellement, on peut être amené en cas d'hémorragie persistante à la réalisation d'une embolisation artérielle sélective. Ce traitement consiste à introduire un cathéter dans le réseau artériel rénal par voie percutanée, et à injecter de manière sélective dans la zone du rein concernée, un matériau qui va obstruer l'artère ou l'artériole concernée qui l'irrigue.

Ces complications hémorragiques sont considérées

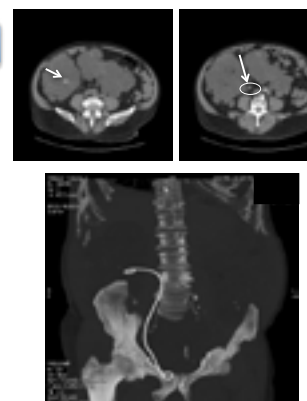
## PLEINS FEUX SUR LA PKD

comme un facteur de progression de l'insuffisance rénale chronique lorsqu'elles surviennent précocement dans l'histoire des patients (avant 35 ans).

### Les calculs urinaires :

#### Calcul urinaire

- Douleur lombaire brutale
- Parfois gêne urinaire, parfois hématurie
- Urgence si fièvre associée
- Bilan radiologique pas toujours facile, adapté
- Antalgiques adaptés aux capacités d'épuration rénale et mise au repos
- Elimination spontanée du calcul ou traitement endoscopique ou LEC
- 20-25 % des patients
- Facteur de progression de l'IRC?



Ils intéressent 20 à 25 % des patients, se manifestent le plus souvent par une brutale douleur lombaire, parfois une gêne urinaire ou une hématurie (présence d'urines rouges). Typiquement, il s'agit d'une colique néphrétique qui requiert une hospitalisation en urgence lorsqu'elle s'accompagne d'une fièvre car il faut craindre une infection des urines bloquées en amont du calcul. Le diagnostic radiologique n'est pas toujours facile car ces calculs ne sont pas toujours visibles au milieu des kystes ou faciles à distinguer les uns des autres ou d'autres calcifications.

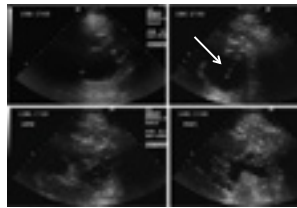
Le scanner est performant. L'injection de produit de contraste peut être nécessaire mais il y a un risque d'aggraver la fonction rénale dans certaines conditions et en particulier lorsqu'elle est déjà altérée. Le choix de la méthode radiologique doit donc être posé par des praticiens habitués et en fonction des caractéristiques du patient. Dans un premier temps, le traitement nécessite l'administration d'antalgiques adaptés aux capacités d'épuration rénale, la diète hydrique et le repos. Le calcul peut être éliminé spontanément. Sinon, la méthode la plus fréquente consiste à monter une petite sonde siliconée par voie naturelle sous contrôle endoscopique depuis la vessie jusque dans le bassinet du rein, les urines pouvant être ainsi drainées et la douleur soulagée. En illustration, un scanner qui montre (flèches) en haut à gauche un calcul dans le rein droit, en haut à droite, un autre calcul bloqué dans l'uretère de ce même rein droit, et en bas la sonde en

place. Dans un second temps, le chirurgien urologue traitera le calcul lui-même (par voie endoscopique, par lithotripsie extracorporelle, exceptionnellement par chirurgie classique). La récurrence de calculs urinaires est un facteur de progression de l'insuffisance rénale.

## Les douleurs chroniques :

### Douleur chronique (> 4-6 semaines) liée aux kystes

- Diverse mais fréquente (> 60 %)
- Douleur ou pesanteur ou gêne plus ou moins permanente
- Plutôt abdominale et antérieure, moindre allongé
- Diagnostic et localisation difficiles
- Multiplication des examens radiologiques et des avis spécialisés
- Neurostimulation, dénervation rénale, blocage plexique: peu de données
- Interventions curatives possibles en 2<sup>ème</sup> intention:
  - Ponction: récurrence fréquente
  - Kystectomie partielle: plus efficace, moindre récurrence
- Diagnostic de certitude souvent rétrospectif

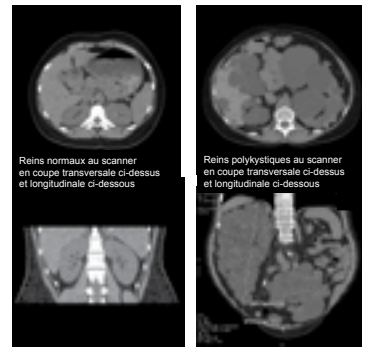


Les douleurs sont considérées comme chroniques lorsqu'elles dépassent en durée 4 à 6 semaines. Elles sont de formes diverses mais semblent fréquentes, intéressant plus de 60 % des patients. Liées aux kystes, elles se présentent sous forme d'une douleur ou d'une simple pesanteur ou encore d'une gêne plus ou moins permanente, de siège plutôt abdominal et plutôt antérieur, souvent moindres en position allongée. Leur diagnostic et leur localisation précises sont souvent difficiles. Elles peuvent conduire à de multiples consultations auprès de divers spécialistes avant de pouvoir en établir la réalité. Elles peuvent conduire à une multiplication d'examens soit inutiles soit néfastes en particulier lorsqu'il s'agit d'examens avec injection de produits de contraste toxiques pour les reins. La conduite thérapeutique est relativement aisée lorsqu'un kyste plus volumineux est identifié comme responsable ; il peut être alors drainé par simple ponction dirigée sous échographie ou scanner (en illustration la flèche montre l'aiguille visualisée lors d'une ponction de kyste sous échographie); la simple ponction s'accompagne souvent de récurrence du kyste. L'injection lors de la ponction d'éthanol, un agent sclérosant, réduit le risque de récurrence. Enfin, il est possible de réaliser une kystectomie partielle qui consiste à retirer chirurgicalement une partie du kyste, cette méthode étant un peu plus invasive mais plus efficace avec moins de récurrence. Elle peut être réalisée selon les conditions anatomiques par coelioscopie ou par chirurgie classique. Le diagnostic de certitude des douleurs kystiques est souvent rétrospectif,

lorsque l'on constate la disparition définitive de la douleur après le traitement du kyste incriminé. Dans d'autres cas, il est nécessaire de solliciter d'autres techniques dont l'expérience est moindre comme la neurostimulation, la dénervation rénale, le blocage plexique, autant de techniques visant à intervenir sur les nerfs qui conduisent l'influx douloureux. En cas de difficulté, il faut aussi consulter une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur.

### Retentissement mécanique lié à la taille des reins

- Cas des volumineuses polykystoses
  - 3-4 fois la taille normale !
  - Jusqu'à 8 kg !
- Surtout si kystes hépatiques associés
- Inappétence, amaigrissement
- Reflux gastro-oesophagien
- Pesanteur, hernie, éventration
- Essoufflement (si pathologie respiratoire chronique associée)
- Compression veineuse cave: oedèmes
- Problèmes esthétiques
- Manque de place pour le futur greffon rénal



**Les autres complications mécaniques** liées à la taille des reins ou des kystes : dans le cas de très volumineuses polykystoses rénales, les reins peuvent atteindre 3 à 4 fois la taille normale et peser jusqu'à 8 kg. Un exemple comparatif en est montré en illustration. Ces polykystoses particulièrement volumineuses sont souvent associées à des polykystoses hépatiques. Les conséquences de cette importante croissance des kystes sont diverses : inappétence pouvant conduire à un amaigrissement important, reflux gastro-œsophagien, les kystes comprimant l'estomac, pesanteur, hernie, éventration, essoufflement en particulier si le patient souffre par ailleurs d'une maladie respiratoire chronique, compression du système veineux cave inférieur responsable d'œdèmes des membres inférieurs, problèmes esthétiques.

Enfin, le rein polykystique par sa taille peut entraîner une gêne pour l'implantation du futur greffon rénal en cas de greffe et l'équipe de transplantation pourra proposer l'ablation de l'un des deux reins (néphrectomie) avant la greffe rénale. Elle peut être pratiquée sous coelioscopie par des équipes entraînées à cette technique. Cette néphrectomie est souvent proposée après l'arrivée en dialyse. En effet, l'effectuer avant le stade de la dialyse précipiterait le patient vers celle-ci. Sa réalisation dans le même temps que la greffe n'est pas recommandée car elle complique l'intervention.

## Trois complications particulières sont à évoquer :

## Polyurie (facteur associé à la progression)

## Polyglobulie

- Augmentation de la masse de globules rouges par production accrue d'EPO (érythropoïétine)
- « Protège » de l'anémie
- Majore l'HTA
- Curable

## Cancer rénal



- Exceptionnel

La polyurie qui est définie par un volume d'urines supérieur à la normale (plus de 2,5 - 3 litres par jour) ; elle a peu de conséquences sur la santé du patient. Elle semblerait néanmoins être associée à la progression de l'insuffisance rénale.

La polyglobulie est parfois observée ; elle est définie par une augmentation anormale de la masse de globules rouges circulants. Les globules rouges sont produits par la moelle des os sous l'action d'une hormone produite, elle, par le rein, l'érythropoïétine. Les reins polykystiques secrètent une quantité inhabituellement élevée d'érythropoïétine, ce qui a pour conséquence une production excessive de globules rouges, illustrée par cette polyglobulie. C'est tout le contraire des autres causes d'insuffisance rénale chronique qui, s'accompagnent d'une diminution de la production d'érythropoïétine, et donc d'une diminution de la masse circulante de globules rouges

définissant l'anémie. Cette dernière est traitée par l'administration d'érythropoïétine synthétique, à laquelle les patients porteurs d'une polykystose rénale auront plus rarement ou plus tardivement recours. La polyglobulie peut augmenter l'hypertension artérielle. Elle peut être traitée.

Dernière particularité, la survenue de cancer rénal n'est pas plus fréquente chez les patients porteurs d'une polykystose rénale autosomique dominante que dans la population générale comme cela aurait pu être craint dans cette maladie caractérisée par une prolifération tissulaire assez singulière et importante.

**En conclusion :** Les complications rénales de la polykystose autosomique dominante les plus sérieuses ne sont pour autant pas les plus perceptibles. Les complications rénales les plus pénibles pour les patients (les douleurs, les coliques néphrétiques, les infections, les saignements) ne sont pour autant pas les plus préoccupantes pour le néphrologue si l'on considère la fonction rénale et le risque d'arriver en dialyse.

C'est dire s'il faut insister sur l'importance du dépistage de l'hypertension et des prises de sang régulières visant à surveiller le taux de créatinine pour estimer le niveau de la fonction rénale. Il ne faut pas tarder à consulter en cas de fièvre, d'urines rouges, de douleurs brutales ou sévères.

Il faut être attentif et alerter les médecins sur les risques d'utilisation de médicaments néphrotoxiques et/ou épurés par les reins et sur les dispositifs d'imagerie requérant l'injection de produits de contraste, éventuellement néfastes pour la fonction des reins.

Enfin, les techniques d'imagerie modernes et la technique coelioscopie ont apporté de grands progrès dans la prise en charge des complications rénales de la polykystose rénale, comme dans la préparation à la greffe rénale qui est assez particulière à cette maladie. ■

## Que retenir?

Attention aux médicaments, aux injections de produits de contraste (scanners)

Ne pas tarder en cas de fièvre, d'urines rouges, de douleur brutale

Surveiller le taux de créatinine, traiter l'HTA

Conseiller le dépistage à sa famille

Néphrectomie:  
• Préparation greffe  
• Complications sévères  
• Coelioscopie



Dominique Chauveau

## → PERSPECTIVE DE TRAITEMENT spécifique dans la PKRAD

PAR LE PR DOMINIQUE CHAUCHEAU - CHU DE RANGUEIL TOULOUSE

Pour commencer, si l'on compare les périodes 1991-1996 et 2006-2010, on se rend compte que les traitements à disposition aujourd'hui n'arrivent pas à différer l'âge moyen de la dialyse ou de la greffe. En revanche, un certain nombre de complications cardio-vasculaires sont maintenant évitées d'où la diminution du nombre de décès.

### QU'EST-CE QU'UN TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ?

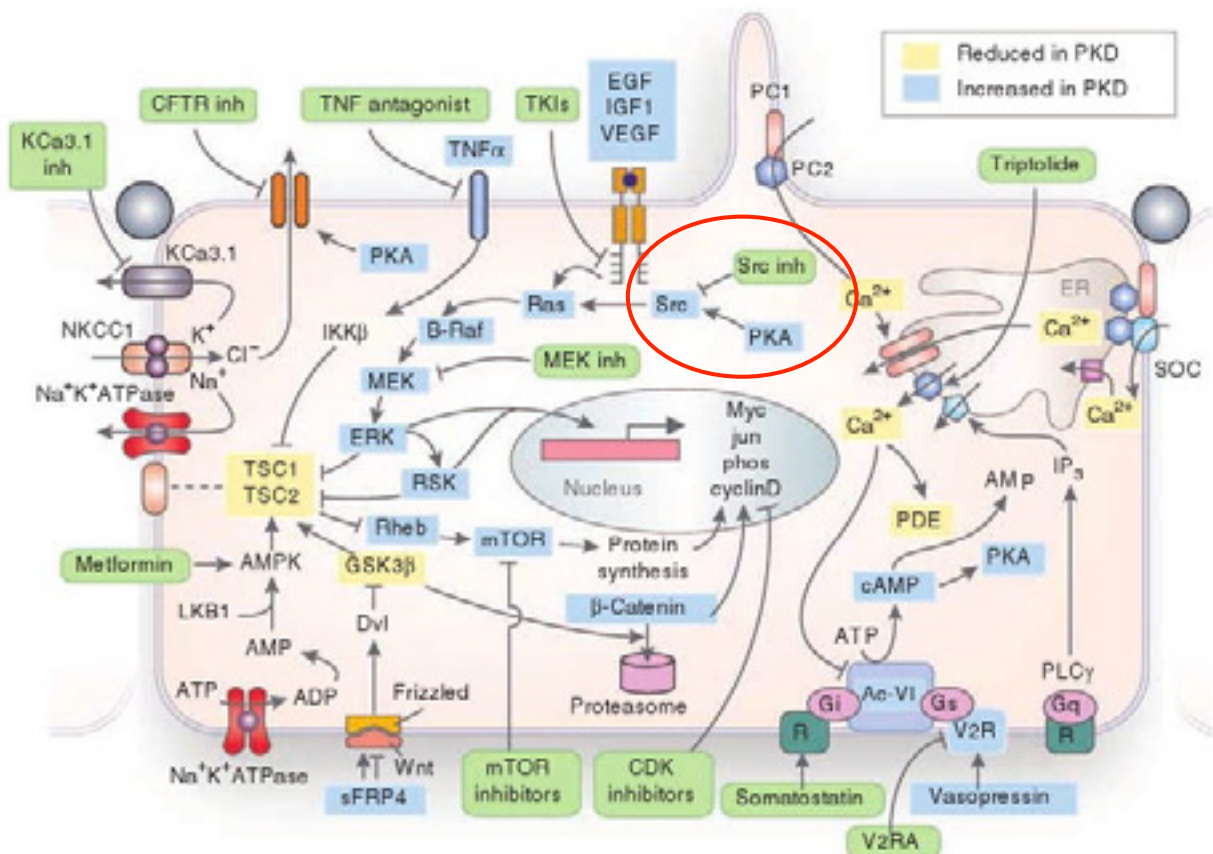
C'est un traitement qui s'oppose à la conséquence de l'anomalie génétique (dans le cas de la Polykystose : PKD1 et PKD2) et donc à la mutation des protéines codées par ces deux gènes : polycystine1 et polycystine 2. Différentes pistes d'une façon générale peuvent être évoquées dans les maladies génétiques :

- Restaurer par thérapigénique le gène défectueux. On ne sait pas faire cela dans les maladies rénales pour plusieurs raisons qui tiennent à la complexité de l'organisation de rein.

- Rétablir ou augmenter la fonction de la polycystine normale, c'est-à-dire celle qui est issue du parent indemne, mais on ne sait pas encore le faire.

Et donc aujourd'hui, on essaie de s'opposer aux conséquences de la polycystine mutée sur ce qui se passe en aval de la polycystine et c'est ce que l'on appelle les voies de signalisation. Dans la Polykystose, il y a des petits kystes et des gros kystes.

Un kyste est une poche de liquide qui est bordée d'une couche de cellules.



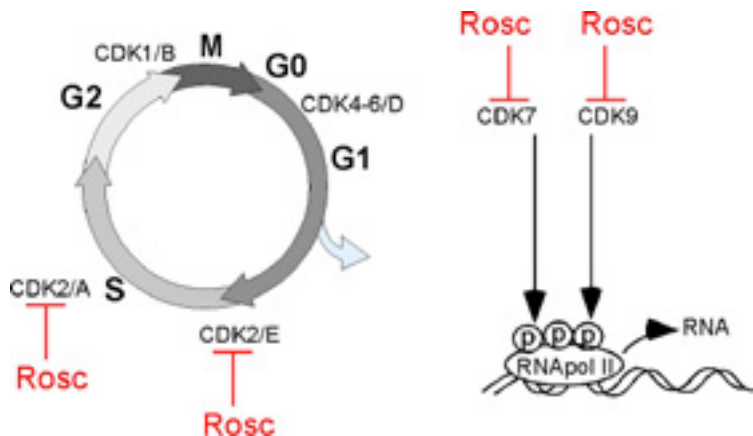


## PLEINS FEUX SUR LA PKD

Pour que le kyste grossisse, il va se passer deux choses : d'abord, une sécrétion de liquide puis une multiplication des cellules qui bordent le kyste aussi appelée prolifération des cellules pour qu'elles restent jointives et que le kyste ne fuit pas.

Les voies de signalisation dans les cellules sont très complexes (voir schéma ci-dessus) et lorsque l'on veut freiner sur quelque chose, on obtient une accélération dans un autre coin de la cellule et tout cela est notoirement complexe.

Donc comment peut-on concevoir et évaluer un traitement spécifique ? Il va falloir cibler une voie de signalisation, puis, quand on a compris ce qui se passe, on essaye aujourd'hui d'utiliser des médicaments qui peuvent soit stimuler soit freiner cette voie de signalisation qui est disjonctée du fait de la Polykystose. On le fait en premier dans des cultures de cellules au laboratoire puis quand on a des résultats encourageants, des tests sont faits sur des animaux de laboratoire, habituellement des rongeurs, dont certains ont des Polykystoses spontanées et d'autres des Polykystoses provoquées. Si à nouveau les résultats sont encourageants, on tâche de passer à l'expérimentation humaine.



Compte tenu de notre présence en Bretagne aujourd'hui, il était impératif de parler d'une molécule dont la voie de signalisation était intéressante : la roscovitine. Un chercheur de Roscoff l'a identifiée il y a une dizaine d'années.

Les cellules sont soit en phase de repos, soit en phase de multiplication (G0, G1, G2) et la roscovitine est susceptible de bloquer la cycline (ici, une cycline CDK2) qui s'emballé dans la Polykystose.

Chez l'animal, on voit bien que des choses sont possibles mais pour différentes raisons, le blocage des cyclines par des produits n'a pas eu pour le moment de conséquences pratiques.

Il y a d'autres produits qui sont utilisés comme anti prolifératifs. L'idée qui est juste est la suivante : le modèle de maladie par prolifération que l'on connaît, ce sont les cancers avec une prolifération totalement anarchique et désordonnée. La question est donc : ne pouvons-nous pas utiliser des médicaments qui sont régulièrement actifs, notamment puisqu'il s'agit de cellules tubulaires rénales qui donnent la Polykystose, dans les cancers du rein qui sont des tumeurs développées à partir des tubules.

Il y a un essai en cours actuellement, dont les résultats ne sont pas encore connus, avec un de ces inhibiteurs de kynases. On sait que ces médicaments ont des effets indésirables en dehors des reins. Dans le cas d'un cancer du rein, on peut s'autoriser des effets indésirables sévères mais dans la Polykystose, qui est une maladie chronique, il n'est pas sûr que la balance entre avantages escomptés et inconvénients potentiels soit très en faveur.

Après l'expérimentation sur l'animal, on passe à l'homme et parfois les patients ont l'impression d'être des cobayes. Ce n'est pas le cas car bien entendu, les progrès pour la prise en charge de la maladie ne peuvent se faire qu'avec l'aide des uns et des autres.

En phase 1, on teste la prise unique du produit, s'il est nouveau, chez des sujets normaux.

En phase 2, on essaye des doses croissantes, là encore chez des volontaires sains ou chez les premiers malades pour évaluer la dose nécessaire.

En phase 3, on compare, une fois que l'on a établi la posologie efficace du médicament, l'impact de ce dernier

et d'un placebo. Il faut la preuve d'une efficacité incontestable vis-à-vis de personnes qui ont la même maladie et qui ont pris soit la molécule soit le placebo.

Avant de parler d'essais thérapeutiques, il faut s'interroger sur quel peut être le marqueur d'efficacité chez l'homme ? Bien entendu on parle du marqueur ultime puisque la complication la plus grave de la maladie, c'est le stade de l'insuffisance rénale terminale

et c'est donc de différer l'âge de début de la dialyse ou de la greffe. Le problème est que c'est assez tard dans l'existence et il a fallu imaginer des marqueurs intermédiaires. Il en a été proposé 2 : la vitesse de progression de la créatinine ou en sens inverse, la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), et le volume du rein avec l'idée intuitive qui montre que plus le rein est gros, plus le stade de la maladie est avancé.

Dans la Polykystose, pendant très longtemps la créatinine est normale mais il arrive un moment où la créatinine va monter et on espère que le traitement « X » va permettre une inflexion favorable ou très favorable de l'évolution de la créatinine.

En ce qui concerne le volume des reins, il a été établi que chez l'adulte, passé un certain âge, l'augmentation moyenne est de 50 ml par an.

Donc, quels sont les principes d'essais thérapeutiques ? Il faut comparer le produit X et un placebo, pendant une période suffisamment prolongée, à différents stades de la maladie (soit précocément, soit plus tardivement), regarder les effets indésirables du traitement. Tout ceci ne peut se faire qu'en collaboration avec les patients, mais aussi les agences de santé (MEA pour l'Europe, l'AFSAPS pour la France, et la FDA aux Etats Unis). Voyons maintenant 4 exemples de traitements utilisés chez l'homme dans la Polykystose afin de montrer les espoirs et les déceptions, sachant que 5 ans en arrière, on n'aurait pas pu citer un seul essai, ce qui atteste que les progrès se font lentement mais incontestablement.

## 1 • Les inhibiteurs de mTOR

mTOR est une voie de signalisation importante dans la prolifération des cellules. Les inhibiteurs de mTOR sont utilisés dans d'autres maladies et aussi en transplantation rénale en raison de leur effet sur le système immunitaire. En 2010/2011, 2 essais ont été rapportés simultanément, testant l'impact de deux molécules : l'everolimus (433 patients sur 2 ans) et le sirolimus (100 patients sur 18 mois). Le volume des reins dépassaient 1000 ml. Pour l'everolimus, l'insuffisance rénale était déjà très avancée et pour le sirolimus, la fonction rénale était presque normale.

Les résultats montrent que l'everolimus freine un peu l'augmentation du volume rénal. Par contre la perte de fonction rénale n'est pas significative, ce qui met en avant qu'on peut avoir un impact sur le volume des reins sans avoir d'impact sur leur protection.

Le sirolimus ne montre pas de modification de volume du rein mais par contre la fonction rénale montre un déclin. Ces essais montrent que l'efficacité clinique est déçue avec ces inhibiteurs de mTOR mais peut-être pas définitivement car l'un des problèmes est de faire que ces inhibiteurs arrivent bien dans les cellules tubulaires rénales et les doses que l'on donne de ces médicaments sont limitées par leur tolérance générale.

On réfléchit aujourd'hui, et expérimentalement ça été testé, à coupler ces inhibiteurs de mTOR à une molécule qui est réabsorbée par les cellules tubulaires rénales et qui permettrait donc la concentration de l'inhibiteur spécifiquement à l'intérieur des cellules rénales. Chez l'animal, c'est remarquablement actif, l'avenir nous dira si ça peut s'appliquer à l'homme.

## 2 • Les concentrations de Calcium et d'AMP cyclique

C'est une autre voie de signalisation très importante. Dans la Polykystose, les cellules rénales tubulaires sont caractérisées par un abaissement de la concentration en calcium et un excès de l'AMP cyclique (c'est une petite molécule qui contribue à la prolifération cellulaire). Actuellement, deux pistes sont testées avec des produits qui ont à voir avec les hormones naturelles. Les hormones agissent sur des récepteurs à la surface des cellules et il est possible de bloquer ces récepteurs ou de les stimuler. Des molécules utilisées par les endocrinologues et donc déjà testées ont été utilisées dans cet essai italien.

Un antagoniste de la somatostatine (hormone qui agit via un récepteur sur les cellules tubulaires rénales ainsi que sur le tube digestif) l'octréotide a été testé chez 39 patients pendant 3 ans. Cela a montré qu'il y a peut-être un petit effet favorable sur la fonction rénale, pas immédiat, probablement différé. D'autres essais ont été mis en route à partir de ces données en utilisant soit l'octréotide, soit un produit voisin le lanréotide, ou d'autres pour essayer de ralentir la propagation de la maladie. Même si les premiers résultats sont minces, il y a des raisons de regarder de plus près. Un des avantages avec ces produits c'est qu'ils sont utilisés eux aussi depuis longtemps en endocrinologie et stomatologie et on sait que dans l'ensemble, leur tolérance est excellente, ce qui est très important dans la perspective d'un traitement prolongé.

## 3 • Un antagoniste spécifique des récepteurs

Il bloque les récepteurs et notamment les récepteurs V2 qui sont des récepteurs exclusivement rénaux. Ils sont

## PLEINS FEUX SUR LA PKD

situés à l'extrémité du néphron dans le tube collecteur, à un endroit où l'hormone anti-diurétique est active pour réabsorber l'eau après qu'elle ait été filtrée dans le glomérule. Cette hormone anti-diurétique agit sur les récepteurs V2 et les bloque. Le traitement testé (Tolvaptan) s'oppose à l'hormone anti-diurétique en ayant deux conséquences : il modifie la concentration d'AMP cyclique ce qui limite la prolifération des cellules mais augmente beaucoup la quantité d'urine émise (environ 6 litres par jour). Une étude en phase 3 a été faite contre placebo sur 1450 patients, pendant 3 ans, en double aveugle, chez des patients relativement jeunes, avec un volume rénal de plus de 750ml et un débit de filtration encore assez bien conservé. Le médicament a été administré en deux prises par jour à la dose maximale tolérée.

Le critère essentiel a été la variation du volume des reins et ensuite, la diminution des douleurs, de l'hématurie, les variations de la pression artérielle et celles de la filtration glomérulaire.

Parmi les patients sélectionnés, certains ont demandé à arrêter à cause du volume important des urines.

La dose maximale a pu être administrée chez certains patients jusqu'à la fin de l'essai mais il a fallu la diminuer pour d'autres.

Globalement et statistiquement, le Tolvaptan fait mieux que le placebo sur la douleur et la fonction rénale. A l'inverse, sur la pression artérielle le bénéfice est moins net. Le volume des reins continue d'augmenter mais moins qu'avec le placebo. De même, la fonction rénale montre un déclin mais qui est moins marqué chez les patients ayant pris le Tolvaptan.

Les effets indésirables sont l'augmentation importante du volume des urines et donc une augmentation de la soif. De plus chez certains patients il a été noté une hépatite médicamenteuse qui n'a pas donné lieu à des accidents gravissimes mais qui a nécessité pour quelques uns une hospitalisation et un arrêt de traitement.

**En conclusion**, on peut dire qu'il y a un traitement qui montre une certaine efficacité et les courbes tendent à indiquer que la poursuite du traitement sur une plus longue durée pourrait montrer un réel bénéfice.

Avant qu'un médicament soit autorisé, il faut qu'il soit agréé par les autorités de santé.

Pour la polykystose, les agences ont décidé que ce n'est pas une maladie rare orpheline à cause de sa

fréquence dans la population générale mais ils ont accepté qu'il s'agissait d'un médicament orphelin puisqu'il n'y a pas de traitement dans la Polykystose. Cela permet un traitement accéléré du dossier par les agences administratives et cela donne un certain nombre d'avantages au laboratoire qui fabrique le médicament.

Cependant, la FDA, avant, pendant et après l'essai n'a cessé de dire au laboratoire : « Nous n'accepterons pas vos critères » pour commercialiser le produit. Nous ne sommes pas intéressés par un médicament qui modifie le volume des reins, nous voulons un médicament qui protège les reins. Donc, le couperet est tombé et la FDA a dit qu'ils sont très intéressés par l'effet de protection rénale mais il faut que vous fassiez un essai supplémentaire dont le critère principal sera la variation de la filtration glomérulaire.

L'autre point soulevé est celui de la toxicité vis-à-vis du foie. Si la polykystose bénéficiait déjà d'un traitement, le Tolvaptan serait rejeté même si le taux d'accidents est faible. Donc ce qui est fait c'est de surveiller de manière encore plus précise les tests hépatiques car les accidents de toxicité sont survenus dans les premiers mois d'utilisation du traitement.

Au Japon, l'agence de sécurité a accepté le médicament et en Europe, l'agence européenne a été beaucoup plus souple dans la perspective de la commercialisation du produit. Il n'est pas encore sur le marché mais cela ira probablement plus vite qu'aux Etats Unis.

Pour conclure, ce médicament a une certaine efficacité. Le problème sera de motiver suffisamment les patients à prendre régulièrement un traitement qui fait uriner de façon très significative. Néanmoins, il y aura un travail à faire entre le médecin et le patient car la quantité d'urine émise varie en fonction de la quantité de sel et de protéines absorbés. Il y aura un effort d'éducation thérapeutique à faire (ETP) du côté des néphrologues vers les patients. ■

*ndlr : Intervention retranscrite par Catherine Mazé à partir des enregistrements effectuées le 18 octobre 2014 à la Faculté de Médecine de Rennes.*



S. Audebert-Bellanger

## → LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE Le conseil génétique, comment parler de la maladie avec mes enfants ?

PAR LE DR SÉVERINE AUDEBERT-BELLANGER - SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE CHU BREST

**Le Docteur Audebert-Bellanger est médecin généticien clinicien avec pour activité de voir en consultation des individus, malades ou non, qui ont envie d'avoir des informations sur la transmission de la maladie. Il existe aussi des médecins généticien biologistes, qui eux, ne voient pas de consultants.**

Dans le cas de la Polykystose, le conseil génétique n'est pas délivré par les Généticiens mais essentiellement par les Néphrologues.

### Recevoir un conseil génétique, c'est :

- Recevoir une information éclairée sur sa maladie et bien la comprendre. Les généticiens cliniciens doivent bien connaître la maladie de façon à pouvoir apporter le meilleur conseil à une personne indemne qui vient d'elle-même chercher des explications.
- Comprendre le mode de transmission.
- C'est connaître le risque pour soi, pour sa descendance, ses proches.
- C'est aussi discuter sur le fait de vouloir savoir ou vouloir ne pas savoir si on est porteur de la maladie.

On va échanger aujourd'hui sur ce qu'est la mode de transmission autosomique dominant.

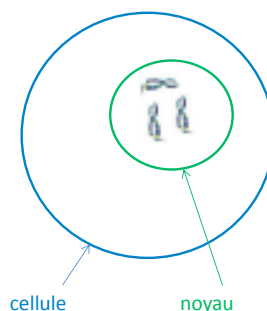
Il faut tout d'abord imaginer nos cellules comme des fruits avec à l'intérieur un noyau. A l'intérieur de ce noyau se trouve notre patrimoine génétique : nos chromosomes. Ce sont des filaments, observables au microscope. Nos chromosomes portent nos gènes, ceux-ci étant des séquences d'ADN. On peut imaginer l'ADN comme une bibliothèque, composée de livres.

Dans le cas de notre bibliothèque ADN, il y a 46 livres. Chacun des livres est en double exemplaire, l'un venant de notre père et l'autre de notre mère. Dans

ces livres, il y a des chapitres qui correspondent à nos gènes et dans le cas de la Polykystose, les chapitres sont nommés PKD1 et PKD2.

Quand la maladie est présente, c'est qu'au niveau d'un des chapitres, il y a une faute d'orthographe, c'est-à-dire une mutation. Une faute d'orthographe peut modifier le sens d'un chapitre et donc de l'histoire. Dans un gène, une mutation va modifier la fonction de ce gène et donc les conséquences au niveau moléculaire. Pour le mode de transmission autosomique, regardons les 46 chromosomes. 22 paires sont numérotées de 1 à 22 et appelés autosomes.

### Quelques mots-clés !



• **Chromosome** : élément microscopique, portant nos gènes

• **gènes** = séquences d'ADN



La 23<sup>ème</sup> paire ce sont les chromosomes sexuels appelés aussi gonosomes : XY pour un homme et XX pour une femme.

## Autosomique ?

- 23 paires :
  - 22 paires **d'autosomes**
  - 1 paire de gonosome = chromosomes sexuels
- PKAD : paires n° 16 et n° 4
- Autosome = homologue. Présence de gènes similaires avec une écriture différente.
- Origine paternelle et maternelle

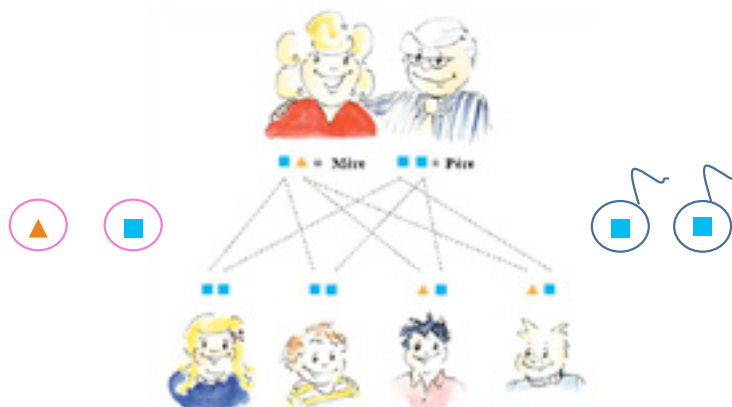


Si on regarde la paire de chromosomes 4, liée à la PKAD, on voit qu'ils se ressemblent et c'est de là que vient le mot autosomique. Pour le terme dominant, on observe une transmission dominante sur un arbre généalogique. La maladie se transmet sur un mode vertical, de génération en génération. Les deux sexes sont concernés avec la même fréquence et la maladie peut également être transmise par les deux sexes. Une personne porteuse de la maladie a un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants.

Chaque gène existant en deux exemplaires, dans la PKAD, le fait d'avoir une anomalie sur un des exemplaires, on dit alors que la personne est hétérozygote, est suffisant pour que la maladie se déclare. En face, sur l'autre exemplaire, le gène qui n'a pas l'anomalie, qui est dit normal, ne permet pas de compenser l'altération de l'autre gène. Le risque de 50%, c'est vraiment le hasard. Il est valable pour chaque grossesse. Un couple pourra avoir 1, ou 2, ou 3, etc ..., enfants atteints ou non.

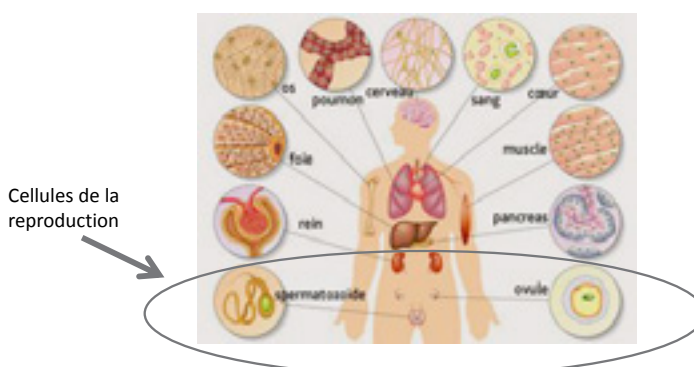
Pourquoi la maladie est-elle transmissible ? On parle de transmission germinale ou constitutionnelle parce que la mutation est présente dans l'ensemble de nos tissus et en particulier dans les cellules de la reproduction.

Risque de 50 % : le hasard.



## Pourquoi est-ce transmissible ?

- Mutation germinale ou constitutionnelle



## Les particularités de la transmission autosomique dominante sont au nombre de trois :

### • La notion de pénétrance

Dans la PKAD, la pénétrance est de 100% et elle est dite complète. La notion de pénétrance c'est quand on regarde le rapport entre le nombre de malades sur le nombre de personnes porteuses de la maladie génétique. Dans la PKAD, tous les porteurs de la maladie auront des kystes.

### • La notion d'expressivité variable

Expressivité variable inter familiale qui varie selon le gène touché mais aussi intra familiale qui peut concerner l'atteinte d'autres organes et aussi la sévérité de la maladie, l'âge de début et l'apparition de l'insuffisance rénale.

### • La notion de néo mutation ou mutation de novo

Elle est proche de 5% des situations de Polykystose Autosomique Dominante. On ne retrouve aucun apparenté atteint dans l'arbre généalogique du patient diagnostiqué. L'explication peut se trouver dans ce qu'on appelle une mosaïque. Le porteur de la maladie avait très probablement son père qui, au niveau de ses spermatozoïdes, présentait une mutation qui a été transmise mais il n'avait pas cette mutation au niveau des autres tissus. Le porteur de la maladie aura 50% de probabilité de transmettre la maladie.

- Présentation clinique atypique, avec par exemple des reins atrophiques, des situations très particulières.
- Diagnostic prénatal prédictif pour des couples souhaitant une interruption de grossesse en cas de fœtus atteint.
- Dans des formes très rares anténatales et néonatales
- Rupture d'anévrisme précoce afin de rassurer les enfants (à partir de la majorité) du patient et en cas de maladie de l'un d'eux pouvoir mettre en place une surveillance par angio-IRM.

Il faut aussi prendre du recul dans le dépistage systématique par imagerie cérébrale car on peut être amenés à mettre en évidence des anomalies non attendues dans la polykystose et que faire de ces anomalies qu'on dit incidentalomes et qui, derrière, vont nécessiter une surveillance spécifique qui peut être angoissante.

## Ethique du dépistage familial

Chez l'enfant asymptomatique, un texte de loi dit qu'on n'a pas le droit de faire un test génétique s'il n'y a pas d'intérêt concret pour l'enfant, c'est-à-dire pas de surveillance précise à mettre en place, pas de traitement à proposer. On peut en effet comprendre que tester un enfant, c'est le priver à l'âge adulte de sa liberté de choisir de vouloir ou non connaître son statut vis-à-vis de la maladie.

Chez l'adulte, on peut le comprendre et c'est ce qui est recommandé pour voir s'il n'y a pas de complication qui serait traitable, pour mettre en place un suivi néphrologique, pour recevoir une information sur la nécessité de la surveillance de la tension artérielle. Par rapport aux perspectives de traitements qui arrivent, le dépistage prend tout son sens.

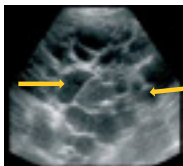
Il y a cependant beaucoup d'incertitude, du fait de l'expressivité variable, on n'est pas capable de faire des prédictions individuelles et de dire à une personne précisément quelle sera la traduction pour elle-même de la PKAD.

Dépister un sujet indemne n'est pas sans conséquence psychologique par rapport au projet parental notamment. Le retentissement social par rapport aux assurances, aux prêts bancaires, la gêne par rapport aux projets de vie. En tant qu'individu, on a des droits et des devoirs et les assureurs aussi et par rapport aux tests génétiques, en France, il y a des textes de

## Les moyens du diagnostic

### • En présence d'ATCD familiaux

- L'échographie : le diagnostic est posé en présence de kystes dans les 2 reins, critères dépendant de l'âge



- L'IRM ?

### • Le test génétique : prélèvement sanguin

## On peut effectuer un test génétique à partir d'un prélèvement sanguin dans les cas suivants :

- Protocoles de recherche (Environ 800 tests annuels à Brest).
- En cas de greffe rénale intrafamiliale pour les individus qui peuvent donner leur rein mais dont l'âge est trop précoce pour permettre, avec l'échographie, d'éliminer avec certitude le diagnostic chez eux.

loi bien cadrés qui disent qu'on n'a pas à délivrer les résultats d'un test génétique dans le cadre de ces démarches et même si elles étaient délivrées, l'assureur n'a pas le droit d'en tenir compte. Il ne peut pas non plus exiger la réalisation d'un test génétique.

Par contre, il peut demander la réalisation d'une échographie dans le cas d'antécédents familiaux. Il faut absolument être honnête vis-à-vis des questionnaires des assurances en cas de problèmes ultérieurs et des enquêtes qui sont faites.

Il y a plusieurs étapes dans les prises de décision, les médecins assureurs peuvent prendre contact auprès des médecins spécialisés.

Dans le code des assureurs, ils ont conscience que la présence d'un kyste n'est pas synonyme de symptômes, ils ont aussi connaissance que dans la PKAD, on peut connaître son statut précocément et que l'évolution vers des complications est plus ou moins tardive dans la vie.

Quand on interroge les banquiers, globalement, ils ont l'air de dire que c'est 60 à 70% des dossiers pour lesquels on aurait pu penser à une exclusion au prêt qui y ont accès, malgré la PKAD.

Sur le plan psychologique, quand on fait du conseil génétique en consultation, on parle de choses qui ne se voient pas, on parle de nos gènes. Il y a toujours un avant et un après cette annonce, c'est rendre l'avenir prévisible même si on ne peut pas le prévoir de façon précise. Cette consultation interpelle la personne concernée mais aussi l'ensemble de sa famille.

Il y a cette question du hasard dans la transmission qui est difficile à gérer ainsi que dans l'expressivité au sein d'une même famille.

### Comment parler de la maladie à mes enfants

A l'adolescence, le sujet de la transmission de la maladie peut être intéressant à aborder car c'est à cet âge là qu'on commence à avoir des notions en biologie à l'école.

Pour en parler avec ses enfants, il faut avoir saisi le mode de transmission au travers de supports, des courriers des médecins, de livrets d'information comme celui de l'AIRG-France. On peut aussi venir en consultation de conseil génétique avec ses proches.



### Mais chaque histoire familiale est singulière et il n'y a pas de règle écrite

Un rappel avant de terminer : Les consultations de conseil génétique sont trop peu fréquentées et les généticiens cliniciens souhaiteraient rencontrer plus souvent les patients. ■

*ndlr : Intervention retranscrite par Catherine Mazé à partir des enregistrements effectués le 18 octobre 2014 à la Faculté de Médecine de Rennes.*





Y. Le Meur

## → EPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE de la Polykystose Rénale Autosomique Dominante

PAR LE PR Y. LE MEUR (CHRU DE BREST) - RÉUNION AIRG-FRANCE À RENNES LE 18 OCTOBRE 2014 SUR LE THÈME DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

La Polykystose Rénale Autosomique Dominante est la maladie héréditaire la plus fréquente touchant les reins. On évalue la population mondiale à plus de 12 millions de patients atteints. Cette pathologie est caractérisée par une très grande hétérogénéité inter et intra familiale de sa présentation clinique. Il existe, en effet, à la fois de rares cas de formes prénatales détectées in-utero avec des reins massivement élargis et des formes plus typiques avec l'apparition de l'Insuffisance Rénale Terminale (IRT) dans la sixième décennie, ou encore des cas où la fonction rénale est préservée après 75 ans. La polykystose rénale qui se caractérise par le développement de kystes au sein du parenchyme rénal et leur croissance progressive conduit en quelques années chez la plupart des patients à une insuffisance rénale. C'est une des causes principales d'insuffisance rénale terminale en France évoluant vers la dialyse. Il s'agit donc d'une pathologie qui représente un enjeu important tant sur le plan de la santé publique que sur le plan de l'économie santé.

### EPIDÉMIOLOGIE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Les maladies génétiques sont traditionnellement rapportées au nombre de cas présents pour 10 000 personnes (prévalence). Dans la littérature, des chiffres très variables existent sur cette prévalence de la maladie et la vraie question est de savoir si la polykystose rénale autosomique dominante rentre dans le cadre de ce que l'on appelle les maladies rares. Celles-ci sont définies en fait par moins de 5 cas pour 10 000.

Bien qu'il y ait peu de données épidémiologiques très robustes, cette question a été tranchée par l'Agence Européenne qui a reconnu récemment le statut de molécule orpheline à un traitement de la polykystose (le tolvaptan) en considérant que la maladie affectait à peu près 4 sur 10 000 personnes de la Communauté Européenne.

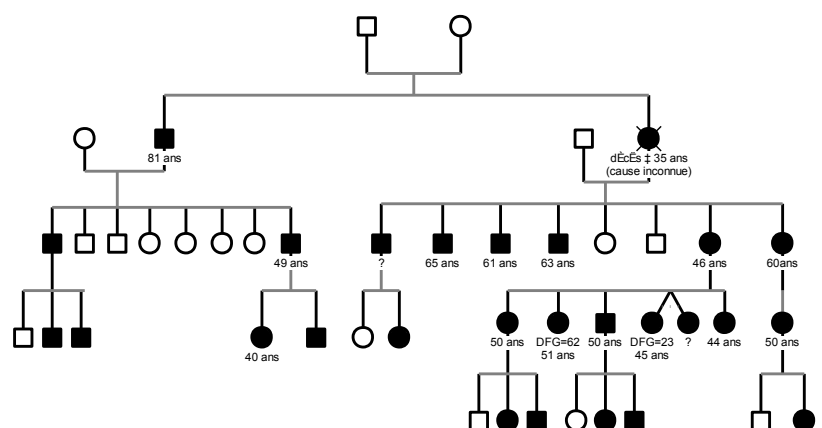
En terme d'incidence de l'insuffisance rénale terminale, la polykystose représente, selon le rapport Rein 2012 de l'Agence de la Biomédecine, 5,8% des patients parvenant au stade d'insuffisance rénale terminale, c'est-à-dire 5,8% des nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale en France. En terme de prévalence, c'est-à-dire la totalité des patients

présents en insuffisance rénale terminale en France, la polykystose représente un peu plus, soit 6,4% de la cohorte totale de patients soit 2635 patients en 2012.

### GÉNÉTIQUE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

La Polykystose Rénale Autosomique Dominante est une maladie à transmission autosomique dominante comme son nom l'indique.

Elle est donc transmise par un individu atteint avec un risque sur deux pour ses enfants d'être atteint de la maladie.



Exemple Source : GENKYST Brest (Famille PK10230, Mutation PKD01)





Il y a en fait deux pathologies distinctes, regroupées sous le même nom, dépendantes de deux gènes possiblement atteints. La polykystose de type I, PKD1 dépend d'une atteinte du gène PKD1 situé sur le bras long du chromosome 16. Cette pathologie est la plus sévère avec un âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale de 58 ans (*Données Genkyst*).

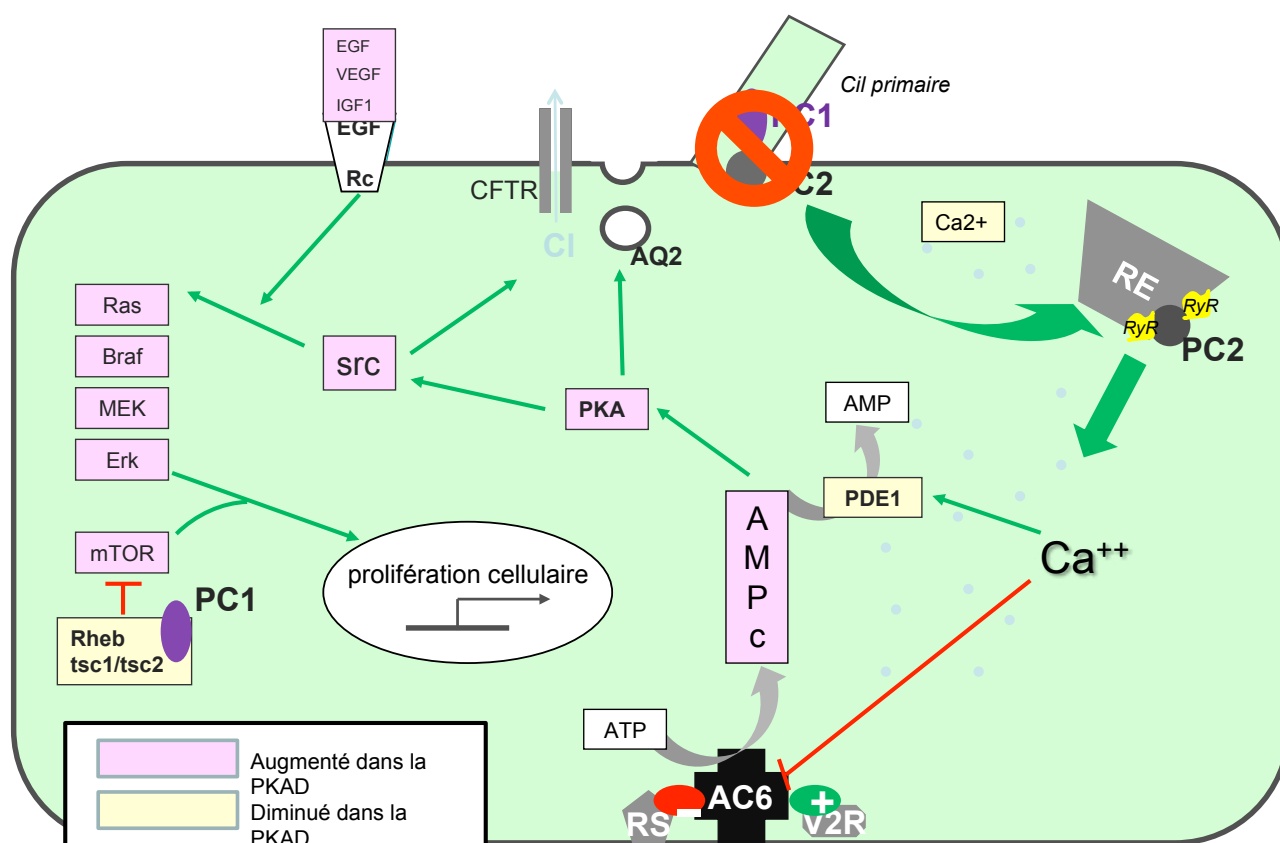
La deuxième pathologie est la polykystose de type II, PKD2 avec une anomalie du gène PKD2, situé sur le chromosome 4, bras court. Cette pathologie représente environ 15% des polykystoses autosomiques dominantes. Elle est moins sévère avec un âge moyen de la survenue de l'insuffisance rénale terminale de l'ordre de 77,8 ans.

### MÉCANISME DE LA MALADIE : LES NOUVELLES VOIES THÉRAPEUTIQUES

D'énormes progrès dans la connaissance des voies intracellulaires responsables de la formation des kystes ont été réalisés ces dernières années.

L'intérêt de connaître les mécanismes en cause est essentiel car chaque nouvelle voie conduit potentiellement à une nouvelle possibilité thérapeutique.

Si l'on tente de résumer les dernières découvertes et leurs possibles implications, deux événements majeurs sont en cause : la prolifération des cellules et la sécrétion de fluide conduisant à la formation des kystes. On peut les retrouver sur le schéma suivant :



# ACTUALITÉS

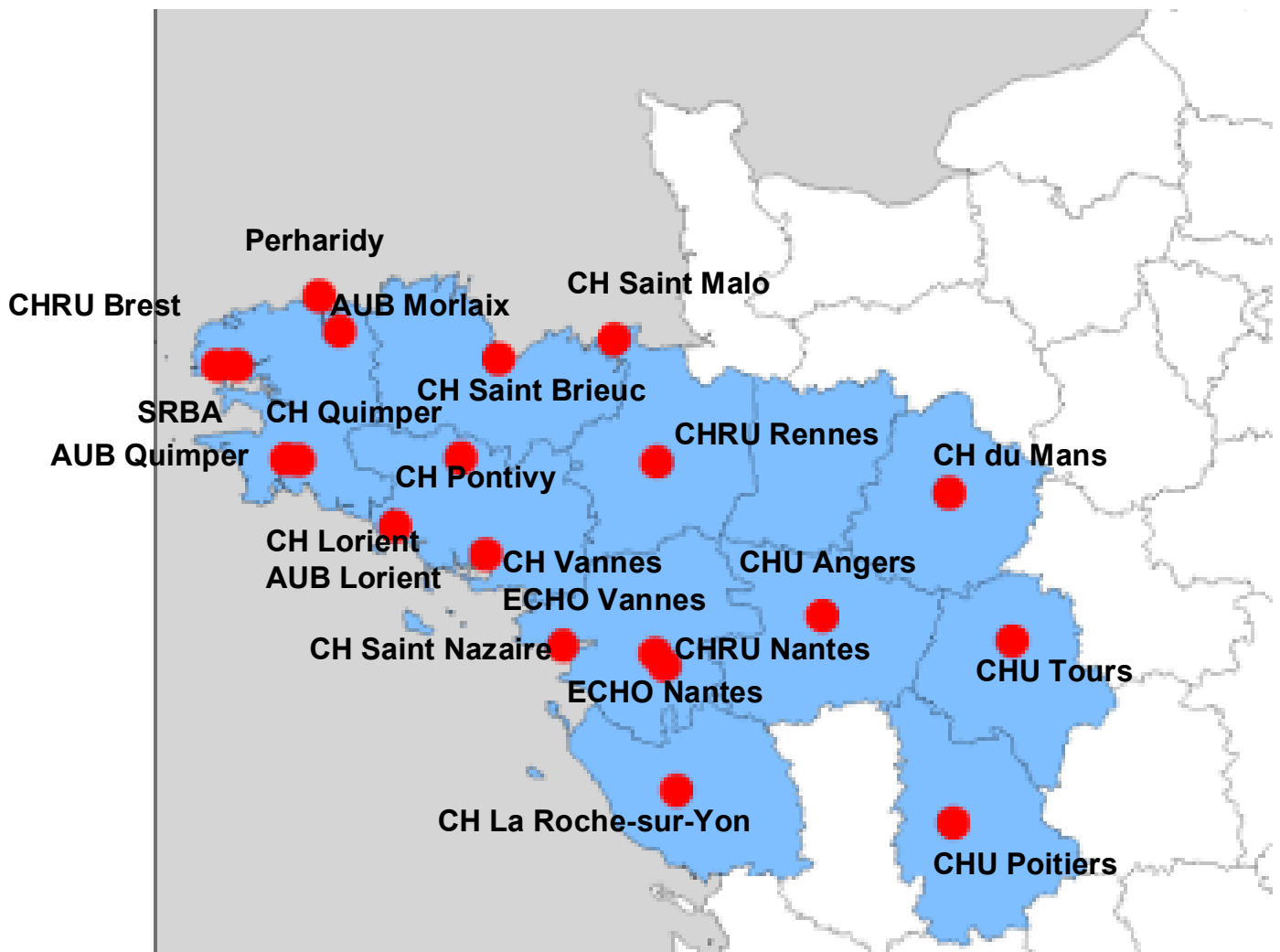
La pathologie rénale est dépendante des anomalies structurelles et fonctionnelles des molécules codées par PKD1 : la polycystine-1 et PKD2 : la polycystine-2. La polycystine-1 (PC1) et la polycystine-2 (PC2) sont situées dans le cil primaire qui est une structure flagellaire émanant de la cellule tubulaire et en contact avec le flux urinaire. La PC2 est aussi présente dans le réticulum endoplasmique. Le complexe PC1-PC2 joue le rôle de mécanorécepteur et va entraîner la libération du stock de calcium contenu dans le réticulum endoplasmique. Sous la dépendance de la concentration en calcium intracellulaire l'adénylcyclase VI (AC-VI) convertit l'ATP en AMPc. Elle est également sous la dépendance du récepteur à la vasopressine (activation) et du récepteur à la somatostatine (inhibition). L'augmentation du niveau d'AMPc intracellulaire va entraîner d'une part la prolifération cellulaire par la stimulation de la kinase Src, puis Ras, Braf et la voie des MAP (mitogen-activated protein kinase)-ERK kinases, d'autre part stimuler la sécrétion de fluide intra-kystique par le

canal CFTR notamment. La PC1 forme avec la protéine Rheb, l'hamartine et la tubérine (TSC1, TSC2) un complexe, inhibiteur naturel de la voie des mTOR, voie par conséquent surexprimée en cas de diminution du niveau PC1 fonctionnelle. Les différentes molécules en évaluation sur modèles murins ou dans des essais cliniques sont représentées dans les cadres bleus

## L'ÉTUDE GENKYST

L'étude Genkyst est une cohorte de l'Ouest de la France dont l'objectif est l'étude des facteurs cliniques et génétiques influençant l'évolution clinique et la réponse au traitement de la polykystose rénale autosomique dominante.

L'étude Genkyst est une étude collaborative regroupant plus de 80 néphrologues répartis sur l'Ouest de la France (la région HUGO, Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest) et parrainée par la Société de Néphrologie de l'Ouest.



## PLEINS FEUX SUR LA PKD

Cette étude a démarré fin 2010, financée par un PHRC interrégional sur un appel d'offres 2010. L'étude de départ était centrée sur les 5 départements Bretons (29, 22, 35, 56 et 44). Suite à des financements complémentaires (PHRC interrégional 2013, Réseau Aviesan 2014, Prix Jeune Chercheur de la Fondation du Rein 2013 (Emilie Cornec Le Gall), Réseau GIRCI), l'étude de cohorte s'est agrandie avec l'ouverture en 2013 de la région de Tours et ensuite en 2014 des régions de Poitiers, d'Angers et Le Mans.

Les effectifs actuels de l'étude de cohorte Genkyst sont de 1667 patients inclus, ce qui constitue la plus importante étude de cohorte mondiale. L'intérêt de cette cohorte est l'association de données cliniques rapportées par les médecins néphrologues à une analyse génétique précise avec la recherche du gène en cause et de la mutation causale permettant de mettre en place des études de corrélation phénotype-génotype et également la recherche de facteurs de progression et d'outils pronostic de la maladie.

### PRÉSENTATION DES PATIENTS DE L'ÉTUDE GENKYST

Sur les 1667 patients dans l'étude, 47% des patients sont des hommes et 53% sont des femmes. A ce jour, 8% sont des patients actuellement en dialyse et 29% sont actuellement transplantés ; il reste donc 63% des patients de la cohorte qui ne sont pas au stade d'insuffisance rénale terminale.

L'étude de cohorte Genkyst est l'occasion de pouvoir revisiter les données épidémiologiques, cliniques et génétiques de la pathologie.

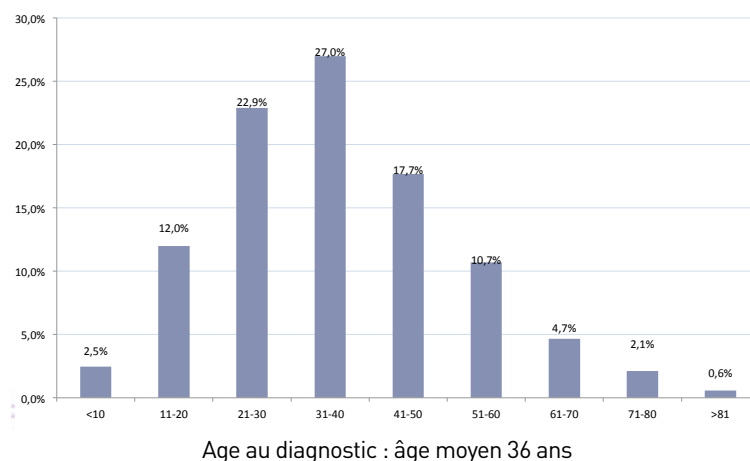
#### • Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique si on se réfère exclu-sivement aux données des patients Finistériens où l'on pense avoir atteint l'exhaustivité du recensement des patients atteints, nous sommes actuellement à une prévalence de la maladie de 35,6 pour 1 millions d'habitants ce qui correspond à environ 1 cas sur 2800, ce qui reste conforme à ce qui a été présenté précédemment et aux données Européennes.

#### • La présentation clinique des patients

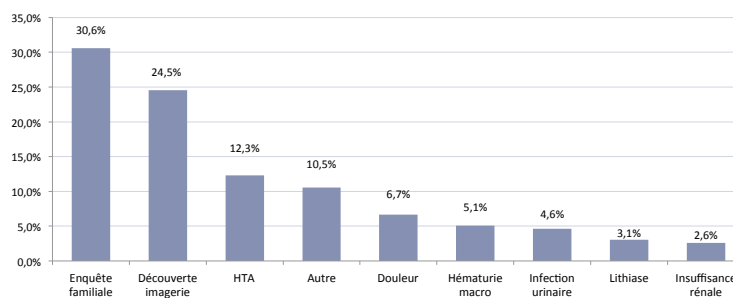
L'âge moyen de diagnostic de la polykystose dans l'étude Genkyst est de 36 ans, ce qui est un âge relativement

faible comparé à la littérature, probablement en rapport avec la dynamique de la cohorte Genkyst qui incite les praticiens à faire des diagnostics au sein des familles et du dépistage. C'est un élément important pour l'instauration de nouveaux traitements. On voit que 40% des patients n'ont pas le diagnostic de polykystose fait avant 40 ans.



#### • Mode de découverte

Le mode de découverte principale de la maladie dans notre étude est l'enquête familiale dans près de 30% des cas, puis la découverte par une imagerie dans 24% des cas, puis l'hypertension artérielle 12%. Les autres causes se répartissent de façon plus minime entre les douleurs, les hématuries macroscopiques ou les lithiases. Seulement 2,6% des patients sont diagnostiqués devant la découverte d'insuffisance rénale, ce qui est un mode d'entrée dans la maladie très minoritaire.



#### • Stade de la maladie rénale chronique

Comme l'on a vu, 37% des patients sont au stade de l'insuffisance rénale terminale soit dialysés, soit greffés. Sur les 63% des patients restant, les patients se répartissent selon les stades de la maladie rénale chronique : stade I (fonction rénale normale) 33%

des patients, stade II (débit de filtration glomérulaire entre 60 et 90 ml/min) 20%, stade III (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min) 25%, stade IV (débit de filtration glomérulaire entre 15 et 30 ml/min) 16%, stade V (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min) 6%. En définitif, il y a une bonne répartition des patients sur l'ensemble des différents stades de la maladie rénale chronique, ce qui permet d'être relativement représentatif de la pathologie.

- **Complications urologiques**

Dans l'étude de cohorte, 38% des patients présentent des douleurs liées à leurs kystes, 17% des patients ont présenté un ou plusieurs épisodes d'infection des kystes, 22% des hémorragies intrakystiques, 20% ont présentés un épisode lithiasique et enfin 28% ont présenté un épisode d'hématurie en rapport avec une hémorragie kystique.

- **Kystes Hépatiques**

74 % des patients de la cohorte présentent des kystes hépatiques diagnostiqués par échographie ou autre examen radiologique (IRM, Scanner).

- **Facteurs de progression de la maladie rénale chronique**

L'importance de l'étude Genkyst en nombre de patients permet d'aborder la recherche de facteurs de risque de progression de la maladie rénale chronique.

Facteurs génétiques : la recherche des anomalies génétiques en cause dans la maladie autosomique dominante au sein de la cohorte Genkyst a permis de mettre en évidence que sur plus de

1200 patients actuellement génotypés 73% des patients étaient PKD1 et 17.5% étaient PKD2 et que finalement en terme de l'analyse génétique bien menée avec les techniques récentes près de 9% des patients restants sont des patients sans mutation PKD1 ou PKD2. On peut ainsi calculer un taux de détection de 90%.

Les 9% de patients dont l'analyse génétique n'a pas été fructueuse font l'objet d'une nouvelle étude PHRC interrégional GeneQuest, actuellement en cours de recrutement. Cette population est intéressante à étudier sur le plan de sa présentation clinique et de son évolution. Dans cette étude, nous essayerons avec des nouveaux outils récents et modernes de rechercher l'anomalie génétique en cause actuellement non retrouvée par les techniques actuelles.

Nous confirmons dans l'étude Genkyst l'influence du gène sur l'évolution de la fonction rénale et la sévérité de la maladie PKD1 avec un âge de survenue à l'insuffisance rénale terminale de 58 ans pour les patients PKD1 versus 78 ans pour les patients PKD2. Une grande partie des patients PKD2 ne parviendra pas au stade d'insuffisance rénale terminale.

L'enquête Genkyst a permis de montrer dans un article publié en 2013 dans JASN (Journal of the American Society of Nephrology) que non seulement la nature du gène (PKD1 et PKD2) mais également le type de mutation influençait l'évolution de la maladie et en particulier au sein de PKD1. Les patients présentant une mutation de type tronquante, c'est-à-dire modifiant considérablement l'expression de la Polycystine-1 (protéine codée par PKD1) ont une maladie plus sévère que les patients présentant une mutation non tronquante.

Ainsi, ce n'est plus 2 mais 3 catégories qu'il faut considérer : les patients PKD2 avec un âge moyen d'insuffisance rénale terminale de 78 ans, les patients PKD1 avec une mutation non tronquante avec un âge moyen de 67 ans et les patients PKD1 avec une mutation tronquante de 55 ans.

Nous avons également pu mettre en évidence qu'un certain nombre de complications cliniques



## PLEINS FEUX SUR LA PKD

précoces avaient une influence sur l'évolution de la fonction rénale en particulier l'existence d'une hypertension artérielle avant 35 ans et l'existence de complications urologiques sévères avant l'âge de 35 ans (douleurs, infections kystiques ou hématurie) ont une influence sur l'évolution de la maladie avec des patients qui vont évoluer très rapidement vers l'insuffisance rénale terminale.

### ÉTABLISSEMENT D'UN SCORE PRONOSTIQUE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

L'enjeu de toutes ces études est d'établir des facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Il s'agit en fait de catégoriser les patients à haut risque de progression et les patients à faible risque de progression.

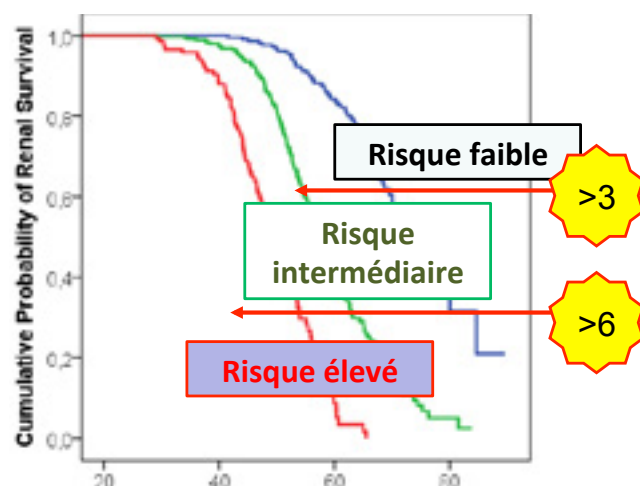
Ceci est à mettre dans le contexte de la survenue des nouveaux traitements dans le cadre de la Polykystose Autosomique Dominante. Il s'agira donc de savoir quel patient traiter. A priori, il faudra traiter les patients à haut risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale et ne pas traiter les patients qui présentent un faible risque et qui seraient exposés ainsi, pendant de nombreuses années, à un médicament potentiellement inutile ou pire présentant des effets secondaires.

Dans ce contexte, au vu des éléments génétiques et cliniques que nous avons présentés, nous avons pu construire un score pronostique d'évolution à l'insuffisance rénale terminale qui combine à la fois des données génétiques et des données cliniques et répartir les patients en 3 groupes :

- les patients à faible risque de progression, a priori ce groupe ne devrait pas nécessiter de traitement tout au long de la maladie. Il s'agit essentiellement de patients du groupe PKD2 n'ayant présenté aucune complication précoce de la maladie.
- les patients à fort risque de progression, ces patients ont un fort risque à évoluer jeune vers l'insuffisance rénale terminale (avant 60 ans). Ce sont donc les candidats tout naturels aux nouvelles molécules qui vont arriver

prochainement sur le marché. Ils devront être traités et donc dépistés précocement pour pouvoir être efficace. Ces patients sont des patients provenant essentiellement du groupe PKD1 avec des mutations tronquantes et ayant présenté des complications cliniques assez précocement.

- le groupe intermédiaire avec des patients avec un risque d'évolution moindre mais qui reste réel. Il faudra probablement dans ce groupe de patients interpréter le score en s'aidant d'autres critères comme la volonté du patient à être traité ou non, son âge, sa fonction rénale au moment du diagnostic et éventuellement d'autres critères morphologiques comme le volume rénal.



Ce score prenant en compte les données cliniques et génétiques est complémentaire d'autres scores qui sont actuellement développés et essentiellement basés sur le volume rénal calculé par IRM.

Cette convergence de différentes approches à la fois pronostique et de sélection pour le traitement laisse entrevoir une meilleure définition des patients à traiter et probablement des succès thérapeutiques en permettant de traiter une population bien sélectionnée.

Merci de votre attention. ■



Evelyne Fischer

## → ÉTUDE DE L'IMPLICATION de la polarité planaire dans la polykystose rénale dominante

RAPPORT INTERMÉDIAIRE DU PROJET DÉPOSÉ PAR EVELYNE FISCHER

EQUIPE EGDM DIRIGÉE PAR MARCO PONTOGLIO - PROJET SOUTENU PAR L'AIRG-FRANCE

L'objectif de ce projet de recherche est d'identifier les mécanismes moléculaires qui donnent aux cellules tubulaires la possibilité de construire leur polarisation planaire/orientation de la division cellulaire et d'autre part, d'étudier l'implication de la signalisation PCP (polarité planaire de la cellule) dans la polykystose rénale. L'ensemble de ce projet a été retardé en raison de la fermeture d'une des animaleries de l'Institut Cochin, ce qui a nécessité un transfert de nos lignées de souris par transfert d'embryons vers une nouvelle animalerie.

### PRODUCTION DE MODÈLES ANIMAUX DÉFICIENTS POUR LA VOIE PCP

Il a été démontré que des mutations des gènes PCP pouvaient modifier l'orientation de la division cellulaire (ODC). La surexpression d'un dominant négatif du gène Dishevelled, un des gènes-clés de la voie PCP, perturbe l'alignement des mitoses chez l'embryon de poisson zèbre en cours de gastrulation. Afin de tester l'implication potentielle de la voie PCP dans l'alignement des mitoses des cellules des tubules rénaux, nous avons exprimé ce même dominant négatif de Dishevelled, qui contient la partie C-terminale de la protéine (DEP+), dans des souris transgéniques.

Nous avons produit des lignées de souris transgéniques dont l'expression du dominant négatif de Dishevelled était sous le contrôle du promoteur de la KSP-cadherine.

Nous avons ensuite croisé ces souris avec des animaux exprimant la KSP Cre recombinase, afin d'exprimer de façon efficace le transgène dans les tubules rénaux dès leur période d'élongation. Une des trois lignées de souris transgéniques produit une polykystose massive dans environ 10 à 20% des animaux double transgéniques analysés (construction dominant négatif, Ksp Cre recombinase). Les kystes rénaux affectent l'ensemble des segments tubulaires. Le phénotype

présenté par les animaux (polykystose) est associé à une expression du transgène au sein des cellules rénales et suggère que les protéines Dishevelled jouent bien un rôle dans le maintien du calibre tubulaire.

Malheureusement, seule une faible proportion (10 à 20% des animaux double transgéniques) présente un phénotype polykystique évident. Cette faible pénétrance pourrait être due à la nature de l'insertion du transgène en multicopie. L'effet de la résolution complète opérée par la CRE recombinase sur une insertion qui comporterait des copies tronquées à l'une ou l'autre des deux extrémités du transgène peut aboutir à une insertion finale qui pourrait être tronquée de l'effecteur (le dominant négatif) (voir Figure 2 comme exemple). Afin de tester cette hypothèse, et d'obtenir une expression fiable et soutenue du dominant négatif de Dishevelled, nous avons utilisé une Cre recombinase faiblement active, permettant une excision d'un nombre restreint des sites LoxP.

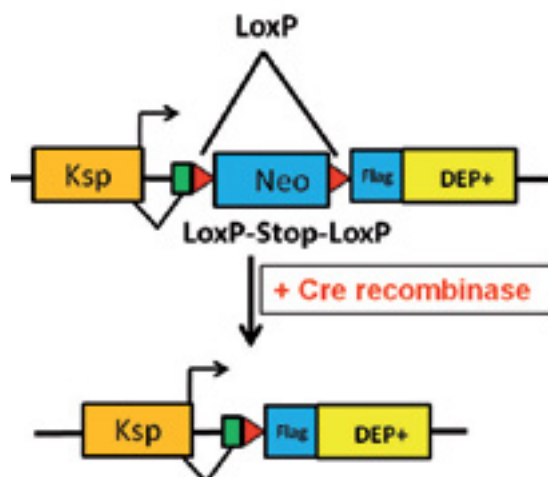
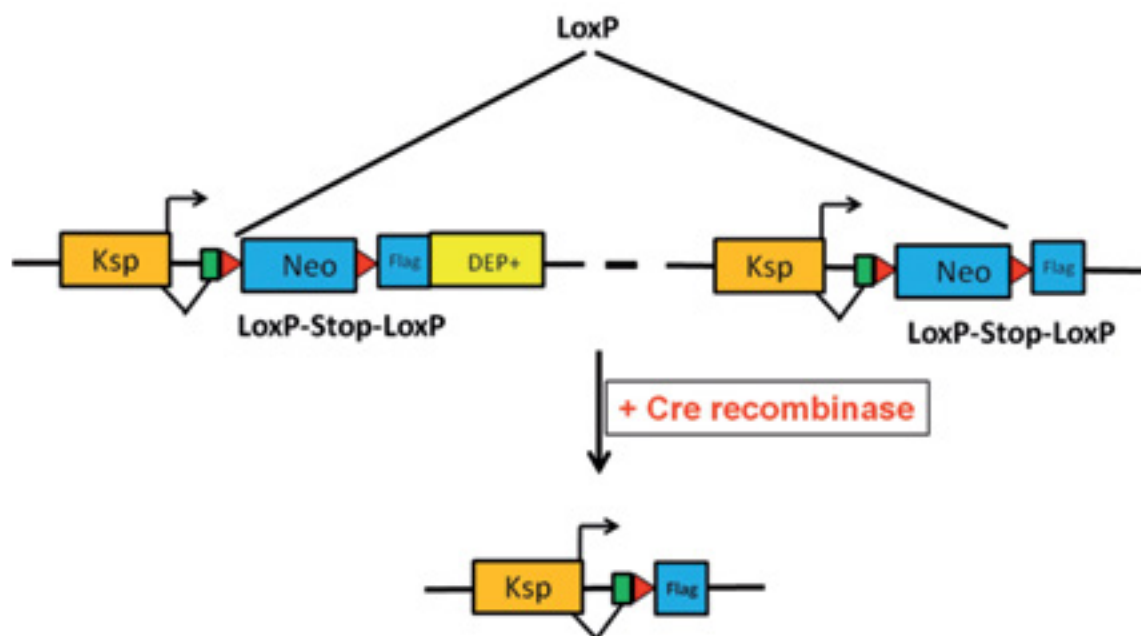


Figure 1: Expression conditionnelle du transgène DEP+ spécifiquement dans le rein, basée sur une stratégie LoxP-Stop-LoxP. L'expression du dominant négatif est efficace seulement dans les cellules où la Cre recombinase a excisé la cassette Néomycine (Néo) qui prévient son expression (Stop).



**Figure 2: Représentation schématique d'une insertion en multicopie du transgène dont la dernière copie est tronquée. La Cre recombinase a excisé la cassette Néomycine (Néo) dans toutes les copies du transgène, aboutissant à une construction finale dépourvue du dominant négatif.**

Pour ceci, nous avons croisé nos animaux transgéniques « dominant négatif de Dishevelled » avec une lignée de souris exprimant la Cre recombinase de façon inducible dans l'ensemble des cellules de l'embryon (Rosa Cre ERT2). Nous avons administré des doses suboptimales de tamoxifène (1/10 de la dose utilisée habituellement pour les expériences de recombinaison), à différents temps au cours de l'embryogenèse (E18.5 et E19.5), ainsi qu'en post natal précoce (entre 1 et 3 jours de vie). Certains des animaux double transgéniques ainsi obtenus présentaient des dilatations tubulaires, dans les segments tubulaires exprimant le dominant négatif quelques jours après activation de la Cre recombinase. Malheureusement, cette stratégie n'a pas permis d'augmenter le pourcentage d'animaux double transgénique présentant des lésions rénales. Ces résultats confirment le rôle de Dishevelled dans le maintien du calibre tubulaire.

En parallèle, afin de s'affranchir de l'insertion multicopie du transgène dans le modèle précédemment décrit, une stratégie de « knock in » au locus rosa 26 avait été initiée. Cette stratégie, a donné lieu à une série de lignée de souris transgéniques qui n'ont été favorables sur le plan soit de l'expression soit de la transmission du transgène. Deux de ces lignées n'ont pas transmis le transgène à leur descendance, et la troisième lignée a transmis le transgène mais n'a donné lieu à une expression significative du transgène après activation. Dans cette

dernière lignée, nous n'avons pas observé de phénotype. Nous faisons l'hypothèse que l'absence d'expression du transgène était en partie liée au caractère « sans promoteur » de la construction. En effet, l'expression du dominant négatif était sous le contrôle des éléments régulateurs du locus Rosa26.

Une nouvelle stratégie de knock in est en cours de production. Cette stratégie sera basée sur une construction LoxP, Stop LoxP/ dominant négatif qui sera couplé à une molécule fluorescente, sous le contrôle du promoteur CAG au locus Rosa 26. Cette stratégie devrait permettre d'une part l'insertion monocopie de la construction et d'autre part l'expression conséquente du dominant négatif après excision des sites LoxP par l'action de la Cre recombinase.

**EVELYNE FISCHER, M.D., PH.D.**

→ « Expression Génique, Développement et Maladies » (EGDM)

Equipe 26 / INSERM U1016 / CNRS UMR 8104 / Université Paris-Descartes

Institut Cochin, Dpt. Génétique et Développement  
24, Rue du Faubourg Saint Jacques  
75014 Paris

Tél. : +33 1 53 73 27 46

Email : evelyne.fischer@inserm.fr

# RECHERCHE

## CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DES ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

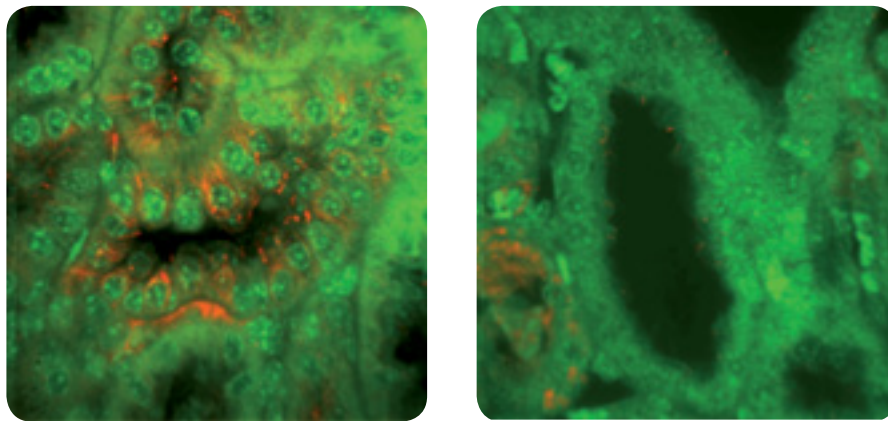
### 1 • Ciliogenèse et dominant négatif de Dishevelled dans les cellules tubulaires rénales

Il a été montré par l'équipe de Wallingford que la surexpression d'un court fragment C-terminal de Dishevelled (entièrement compris dans notre construction) dans des larves de Xénope empêchait l'accrochage des corps basaux à la membrane cellulaire de l'épiderme cilié, compromettant la ciliogenèse.

Afin d'évaluer un effet possible de l'expression de DEP+ sur la ciliogenèse des cellules tubulaires

Nous avons analysé le rôle de l'expression du dominant négatif sur l'activation de la voie Wnt canonique (beta caténine) dans les cellules tubulaires rénales.

En effet, une hyperactivation de la voie Wnt canonique par elle-même pourrait être responsable de la formation de kystes. Nos résultats ont montré que chez les animaux surexprimant le dominant négatif de Dishevelled, l'activation de la voie beta caténine était observée seulement dans les kystes volumineux (localisation de la beta caténine dans le noyau des cellules tubulaires rénales) mais n'était pas détectée dans des tubules prékystiques ou en cours de dilatation.



**Figure 3 : Les cils primaires des cellules rénales tubulaires ne sont pas affectés par la surexpression d'un dominant négatif de Dishevelled (DEP+).**

Les cils primaires sont marqués en rouge par un anticorps anti-tubuline acétylée sont identifiés chez le mutant (panel de droite comparé au panel de gauche, animal contrôlé de la même portée).

rénales, nous avons analysé la présence de cils primaires dans les cellules tubulaires des animaux double transgéniques. Nous avons pu montrer que les cellules tubulaires étaient ciliées dans les segments tubulaires exprimant le transgène mais n'étant pas encore dilatés. Les structures tubulaires dilatées, exprimant DEP+, étaient également ciliées (voir figure 3 comme exemple). Cependant la présence de cils primaires est perdue dans les kystes de très grande taille.

Nos résultats suggèrent que l'expression du dominant négatif Dishevelled DEP+ provoque la formation de kystes sans empêcher la formation de cil primaire.

### 2 • Analyse de l'activation de la voie beta-caténine dans les animaux double transgéniques

Il a été décrit par plusieurs équipes que la surexpression du dominant négatif de Dishevelled chez le Xénope interfère avec la voie Wnt non canonique/PCP mais n'affecte pas l'activation de la voie Wnt canonique (beta caténine).

Ce résultat indique que la surexpression du dominant négatif de Dishevelled n'est pas responsable d'une activation de la voie Wnt canonique.

En conclusion, l'analyse des animaux exprimant le dominant négatif Dishevelled dans les cellules tubulaires a montré le rôle clé de l'un des gènes « core » de la voie PCP dans le maintien du calibre tubulaire au cours de l'élongation. Nos résultats ont montré que la formation de dilatations tubulaires/kystes était due à une anomalie de la signalisation Wnt non canonique/PCP et que la surexpression du dominant négatif dans les cellules épithéliales rénales n'affectait pas la Wnt canonique. Enfin, nous avons montré que la surexpression du dominant Dishevelled n'affectait pas la ciliogenèse dans les tubules rénaux.

Ce projet sera poursuivi par la production d'un modèle murin permettant une surexpression efficace et fiable du dominant négatif de Dishevelled, ce qui devrait permettre d'identifier les mécanismes moléculaires de polarisation planaire des cellules tubulaires, dont les perturbations sont à l'origine de la formation de kystes. ■



# → PROTOCOLE DE RECHERCHE sur le syndrome d'Alport

LETTRE D'INFORMATION POUR LES ADHÉRENTS DE L'AIRG-FRANCE

**Étude de l'histoire naturelle pour observer l'évolution de la maladie, les soins de référence et étudier les biomarqueurs chez des patients atteints du syndrome d'Alport**

**Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique du syndrome d'Alport.**

Les médecins prescrivent couramment des inhibiteurs du système Rénine Angiotensine (SRAi) à leurs patients pour « faire baisser la pression » dans les glomérules, diminuer la protéinurie. **L'effet SRAi a été étudié grâce à une analyse rétrospective de données européennes, à laquelle la France a activement participé avec le support de l'AIRG-France. Le résultat de l'analyse de ces données montre que les SRAi semblent ralentir la progression de la maladie (Gross et al, *Kidney International*, 2013).**

Regulus Therapeutics, une firme de Biotechnologie basée à San Diego aux USA, s'est spécialisée dans l'étude des micro ARN (appelés miRNAs ou « miR »). Ce sont des petits fragments d'ARN de découverte assez récente, une des molécules portant l'information génétique dans les cellules, qui régulent une grande quantité d'autres gènes. L'équipe de Regulus avec des partenaires académiques, a découvert qu'un de ces « micro ARN », le miR-21 est hautement surexprimé dans les reins de modèles de souris (inactivées pour le gène COL4A3) ayant un syndrome d'Alport. Regulus a ensuite développé le RG012, un oligonucléotide simple brin, modifié chimiquement, qui se lie au miR-21 et inhibe sa fonction.

RG012 a démontré une inhibition puissante du miR-21 in vitro et in vivo, une diminution du taux de progression de la fibrose rénale, une augmentation de la durée de vie des souris jusqu'à 50%, et un profil pharmacocinétique en faveur de la possibilité d'une dose par semaine (présentation à l'International Workshop on Alport Syndrome en janvier 2014 à Oxford et publication dans Gomez I et al, *J Clin Invest*, Oct 2014).

Avant de mener un essai thérapeutique chez l'homme avec le miR-21, Regulus met en place une étude « d'observation » permettant de mieux comprendre l'évolution naturelle de la maladie rénale chez les patients souffrant du syndrome d'Alport. Cette étude clinique se concentrera sur l'évolution de la fonction rénale au cours du temps, afin de définir un point de départ avant l'essai thérapeutique.

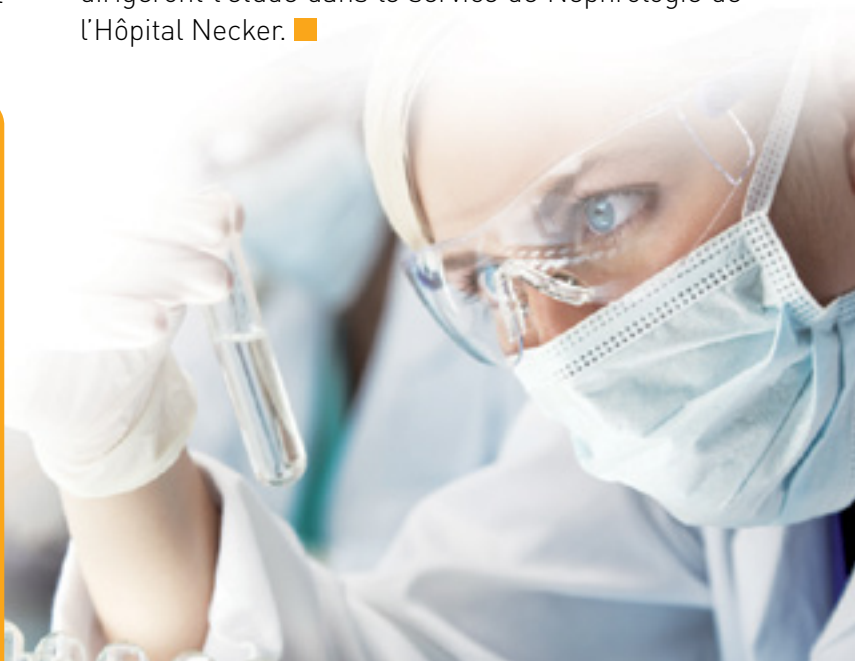
Cette étude se déroulera dans plusieurs pays (USA, Canada, Australie, Royaume Uni, Allemagne), et donc en France avec 1 seul centre.

Le Professeur B. Knebelmann (Service de Néphrologie Adultes) et le Dr L. Heidet (Centre de Référence Maladies Rares sur les Maladies Rénales Génétiques MARHEA) dirigeront l'étude dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Necker. ■

**N'HÉSITEZ PAS À CONTACTER  
LE PR KNEBELMANN OU LE DR HEIDET POUR  
TOUT RENSEIGNEMENT SUR CE PROJET :**

→ Email (de préférence) :  
bertrand.knebelmann@nck.aphp.fr  
laurence.heidet@inserm.fr

→ Courrier :  
Pr Knebelmann, Service de Néphrologie Adulte,  
Hôpital Necker, 149 rue de Sévres, 75015 Paris.  
Dr Heidet CMR MARHEA, Hôpital Necker.



# RECHERCHE

## CRITÈRES D'INCLUSION :

- Pourront participer des sujets atteints de syndrome d'Alport, âgés de plus de 16 ans et ayant une fonction rénale définie par une mesure du DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) entre 30 ml/mn et 75 ml/mn.
- L'étude durera 18 à 24 mois et comportera des mesures du DFG par clairance au io hexol tous les 6 mois, procédure qui nécessite une demi-journée d'hospitalisation.
- Des urines et du sang seront prélevés tous les 3 mois pour mesurer la protéinurie et les bio marqueurs urinaires. L'étude peut durer jusqu'à 30 mois.
- **L'étude n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à votre prise en charge habituelle. Une indemnisation pour les déplacements et l'absence au travail sera proposée aux volontaires qui participeront à l'étude, voire si nécessaire un remboursement des frais d'Hôtel inhérents à votre séjour à Paris, si vous habitez en Région.**

L'étude est conduite en parfait accord avec les règlements en vigueur : avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France 2 ; autorisation de l'Agence Nationale du Médicament (ANSM) ; déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Conformément aux dispositions de la CNIL, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin responsable de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L 1111-7 du code de la Santé Publique.



## INTERVIEW du Pr B. KNEBELMANN

**AIRG :** Où puis-je avoir accès aux éléments d'information de cette étude sur le syndrome d'ALPORT ? Quel site? Quel est le nom de l'étude ?

**BK :** L'étude s'appelle ATHENA, une information en Anglais peut être trouvée sur le site du laboratoire qui conduit l'étude : [www.regulusrx.com](http://www.regulusrx.com)  
Fenêtre AlportStudy.com

Mail: [ATHENA\\_alportstudy@agility-clinical.com](mailto:ATHENA_alportstudy@agility-clinical.com)  
Pour ce qui concerne le centre d'étude en France contactez : [bertrand.knebelmann@nck.aphp.fr](mailto:bertrand.knebelmann@nck.aphp.fr)  
[laurence.heidet@inserm.fr](mailto:laurence.heidet@inserm.fr)

**AIRG :** Comment puis-je savoir si je peux me porter volontaire pour cette étude ? Quels sont les critères d'inclusions ? Auprès de qui dois-je me manifester ?

**BK :** Il faut d'abord en parler à votre néphrologue. Les critères d'inclusions sont : Pr Bertrand Knebelmann  
- Alport confirmé  
- DFG mesuré <75ml/mn et > 30ml/mn : sera confirmé par une mesure précise de clairance du iohexol. Il vous faut ensuite contacter par courriel le Pr Knebelmann ou le Dr Heidet (voir adresses page précédente)

**AIRG :** L'étude est-elle ouverte aux patients de province ?

**BK :** Oui l'étude est ouverte au patients de province. Chaque visite au centre de Paris donnera lieu à rem-

boursement des frais de déplacement et versement d'une indemnité.

**AIRG :** Est-ce qu'une participation à l'étude implique automatiquement l'inclusion dans l'essai du RG012 qui est prévu à sa suite?

**BK :** NON absolument pas. Mais les patients seront prioritaires pour y participer dans la mesure où les critères d'inclusions de l'essai le permettront.

**AIRG :** L'examen approfondi tous les 6 mois aura lieu à Necker, qu'en est-il de l'examen intermédiaire (3 mois) pour un patient de province ?

**BK :** L'examen intermédiaire pourra être fait par une infirmière à domicile.

**AIRG :** Suis-je en droit d'obtenir des indemnités pour le transport, l'hôtel et ma participation à cette étude ?

**BK :** OUI cette étude donnera lieu à des indemnités pour le transport, l'hôtel et la participation elle-même, ce qui est important notamment pour les patients de province.

**AIRG :** La confidentialité de mes données personnelles est-elle garantie par rapport à toute utilisation abusive ? si oui comment ?

**BK :** OUI la confidentialité des données personnelles est garantie. Les données sont entièrement anonymisées et le projet a été approuvé par la CNIL.



Eric Alamartine

## → LA NEPHROPATHIE À IgA, Maladie de Berger

PAR PR ERIC ALAMARTINE, SERVICE DE NÉPHROLOGIE DIALYSE TRANSPLANTATION RÉNALE  
CHU SAINT-ÉTIENNE

La Néphropathie à IgA a été décrite par Jean Berger en 1968. C'est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires. Son risque essentiel est l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Depuis cette époque, les conceptions de la maladie ont beaucoup changé. L'idée d'un terrain génétique avait été évoquée de longue date, les outils actuels de la génétique ont permis de préciser ce concept. Les formes dites familiales et la grande disparité d'incidence de par le monde, en sont des exemples. L'idée d'une perturbation immunologique avait émergé avec la découverte d'une production accrue d'immunoglobuline A. Nous savons aujourd'hui que ces immunoglobuline A ont des anomalies biochimiques et qu'elles forment des complexes immuns qui se déposent dans le rein, ce dans un processus auto-immun. Ces anomalies immunologiques sont explorées grâce à divers modèles expérimentaux. Les souris qui sont habituellement utilisées pour l'expérimentation animale ont beaucoup de différence avec l'homme et représentent un mauvais modèle. Les progrès de la génétique ont toutefois permis de fabriquer des souches nouvelles aux caractéristiques intéressantes. Enfin, considérée initialement comme bénigne, la néphropathie à IgA est en fait responsable de la destruction rénale chez 20% des personnes qui en sont atteintes. C'est pour cela que l'approche du traitement est en permanente évolution.

### LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE

La néphropathie à IgA est déterminée dans une certaine mesure par des prédispositions génétiques. Le rôle de la génétique dans la maladie est connu depuis les années 1970-80, après les observations de cas de maladie chez des vrais jumeaux, les observations de familles avec un nombre important de cas dans certaines régions de l'Italie et des Etats-Unis et enfin, indépendamment de ces cas familiaux groupés, des différences de risque de développer la maladie entre les différentes origines ethniques, même après migration de ces populations. Ces observations ont permis une focalisation de la recherche sur ces aspects génétiques.

Plusieurs approches ont permis d'améliorer la connaissance de ces aspects. Une première approche a consisté à étudier les familles de néphropathie à IgA où existaient de nombreux cas. Cette méthode a permis d'identifier une région du génome, sur le 6ème chromosome, nommée IGAN1, relativement commune à ces cas familiaux. Une seconde approche était l'étude de polymorphismes, correspondant à des anomalies ponctuelles du code génétique relativement fréquentes dans la population. Les gènes au sein desquels des polymorphismes modifient le risque de développer la maladie ont donc un rôle pour le développement de la maladie. Plusieurs gènes ont ainsi été identifiés.

Au cours de la néphropathie à IgA, il existe des anomalies de certains sucres normalement associés aux immunoglobulines A. Il a été démontré que ces anomalies des sucres des IgA se transmettaient génétiquement d'une génération à l'autre. De plus, certains polymorphismes de gènes modifiant la mise en place de ces sucres sur les IgA ont pu être impliqués (comme C1GALT1).

Plus récemment, de grandes études portant sur un grand nombre de cas de néphropathie à IgA (plus de 1000 cas) visaient à étudier d'un seul tenant un très grand nombre de polymorphismes répartis sur tout le génome (plus de 100000 polymorphismes) à l'aide d'outils appelés « puces à ADN ». Ces études ont montré l'implication forte de certains gènes.

### → RÉALISATION

Pr Eric Alamartine, Service de Néphrologie Dialyse Transplantation Rénale, CHU de Saint Etienne, Dr Laureline Berthelot, INSERM U1149 Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), CNRS ERL 8252, Université Paris Diderot, Inflammex, Faculté de Médecine site Bichat, Paris, Dr Nicolas Maillard, Service de Néphrologie Dialyse Transplantation Rénale CHU de Saint Etienne

# RECHERCHE

Tout d'abord les gènes du groupe HLA, qui permet la présentation des antigènes aux globules blancs lors de toute réponse immunitaire, notamment anti-infectieuse.

Ensuite, certains gènes produisant des protéines du sang permettant d'aider les globules blancs à défendre l'organisme lors de cette même réponse immunitaire (ces protéines constituent un ensemble appelé « complément »), ont été détectés comme impliqués dans le développement de la maladie. Enfin plusieurs gènes jouant un rôle dans la défense vis-à-vis des agents infectieux présents sur les muqueuses (bouche, gorge, trachée, bronches, tube digestif) ont également un impact sur le risque d'apparition de la maladie.

Cette recherche focalisée sur les aspects génétiques a permis de mieux comprendre le mécanisme de développement de la maladie.

Ce mécanisme implique des anomalies de la réponse immunitaire et notamment de celle des muqueuses. La néphropathie à IgA n'est pas une maladie génétique « classique » dans le sens qu'une seule mutation n'est pas responsable de la maladie. Elle est seulement favorisée par un certain nombre de particularités génétiques, qui, en association à des facteurs environnementaux, entraînent tous ensemble la maladie.

## LA RECHERCHE EN PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la néphropathie à IgA apparaît complexe et multifactorielle impliquant à la fois une composante génétique de prédisposition et des facteurs environnementaux. Les patients présentent des dépôts d'IgA (immunoglobuline A) dans leurs reins. L'origine de la maladie est inconnue mais ne semble pas venir du rein en lui-même mais plutôt de la circulation sanguine. En effet, chez 30 à 60% des patients transplantés recevant des reins de donneurs sains, la maladie récidive et les dépôts d'IgA dans le rein du donneur réapparaissent. Inversement, des cas de rein de donneurs atteints de néphropathie à IgA découvert à la biopsie après la greffe, ont montré une disparition des dépôts d'IgA chez les receveurs souffrant d'une autre pathologie.

Les chercheurs se sont donc intéressés aux IgA des malades qui présentent des défauts dans la fixation de sucres (la fixation de sucres sur les protéines, comme les immunoglobulines par exemple, est un processus normal et indispensable au bon fonctionnement de ladite protéine). Ce manque de sucre semble leur conférer la capacité à former dans la circulation sanguine de gros amas (complexes immuns) et la capacité à se fixer aux cellules rénales.

- Les chercheurs ont étudié les parents, non malades, des patients. Ils présentent les mêmes IgA anormalement sucrées, résultat en faveur d'une prédisposition génétique impliquée dans cette anomalie.



- D'autres équipes ont également recherché les origines possibles de cette anomalie des IgA: suite à une infection ou liée à une anomalie des muqueuses. Les IgA sont un élément très important de la défense de l'organisme vis-à-vis des pathogènes dans les muqueuses orales, intestinales, vaginales. Certaines infections ou dommages des muqueuses semblent résulter en cette anomalie des IgA et conduire à leur dépôt dans le rein.
- Le défaut de sucres des IgA induit également une réponse auto-immune avec la production d'anticorps qui reconnaissent ces IgA anormales et la libération du récepteur aux IgA qui participe également aux dépôts. Ceux-ci induisent au niveau du rein une activation des cellules rénales, entraînant une inflammation, fibrose et destruction du tissu rénal.

Récemment, l'équipe INSERM a montré l'implication d'une enzyme, la transglutaminase 2. Cette enzyme stabilise les dépôts au niveau du rein, et aggrave l'attaque rénale. Elle pourrait être une cible thérapeutique.

La recherche s'intéresse actuellement à comprendre l'origine des IgA anormales (rôle de l'alimentation, des infections, de la flore intestinale), et les mécanismes de dépôts d'IgA. Ces IgA anormalement sucrées et les complexes immuns qu'elles forment sont détectables dans le sang.

La question est donc de savoir s'ils peuvent être considérés comme des « biomarqueurs », c'est-à-dire être un élément du diagnostic tout en jouant un rôle physiopathologique. La recherche essaie de préciser si ces éléments ont une valeur pour le diagnostic de la maladie et s'ils constituent un outil prédictif d'une atteinte rénale sévère.

## RECHERCHE ET MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Un bref rappel pour comprendre. Lors de la néphropathie à IgA, une stimulation antigénique par voie muqueuse (infections des voies aériennes par exemple) déclenche le processus immunologique qui voit la fabrication d'IgA1 polyclonales dégalactosylées (démunies des molécules de sucre qui devraient s'attacher à elles dans une zone appelée région charnière) et la formation d'immuns complexes (avec les autoanticorps qui reconnaissent ces IgA1 dégalactosylées ou avec le récepteur aux IgA appelé CD89). Ces IgA1 complexées se déposent dans le rein et déclenchent l'inflammation rénale (la glomérulonéphrite).

La néphropathie à IgA est une affection du système immunitaire. L'utilisation de petits animaux comme la

souris est très utile pour tester les hypothèses évoquées des mécanismes de la maladie. Malheureusement, les souris ne fabriquent pas d'IgA1 et leur région charnière de leurs IgA est très petite.

Pour contourner ces difficultés, plusieurs solutions ont donc été imaginées, utilisant les outils de la biologie moléculaire comme invalidation d'un gène ou au contraire l'apport d'un gène que la souris n'a pas.

Ces modèles essayent de répondre à diverses questions comme quels antigènes peuvent déclencher la maladie ? Où les IgA1 pathogènes sont-elles fabriquées ? Les IgA1 dégalactosylées sont-elles pathogènes ? Quels complexes immuns contenant des IgA1 peuvent se déposer dans le rein ? Citons quelques-uns des modèles qui sont utilisés :

- Les souris ddY sont une lignée fabriquée dans les années 1920. Elles fabriquent un taux très élevé d'IgA. Elles développent spontanément une glomérulonéphrite avec des dépôts d'IgA et une protéinurie, mais sans hématurie. Ces souris ont été soumises à une immunisation par voie orale pour tester le rôle des antigènes exogènes et de l'immunité innée. Elles ont aussi été soumises à des transferts de moelle osseuse pour tester si la moelle osseuse pouvait être le réservoir des cellules qui fabriquent les IgA.
- Un modèle de souris invalidées pour l'enzyme galactosyltransférase. Cette enzyme accroche le galactose sur la région charnière. En son absence, les IgA1 sont dégalactosylées et elles développent hématurie et protéinurie.
- Un modèle de souris qui expriment le CD89, contrairement aux souris normales. Ces souris déposent alors les IgA dans leurs reins.
- Un modèle de souris déficientes en utéroglobuline. L'utéroglobuline se fixe à la fibronectine et empêche la fabrication des complexes immuns IgA-fibronectine. En son absence, les souris déposent alors les IgA dans leurs reins et développent une hématurie.
- Un modèle de souris dont la production d'IgA est exclusivement polyclonale et dont la chaîne lourde de l'immunoglobuline est d'origine humaine. Ces souris déposent alors les IgA dans leurs reins mais ne développent ni hématurie ni protéinurie. Elles font une glomérulonéphrite purement histologique.

Si les modèles expérimentaux sont nombreux, aucun ne reproduit complètement la maladie humaine. Ils permettent toutefois d'explorer différentes étapes du développement de cette glomérulonéphrite.

# RECHERCHE

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Des essais cliniques ont été conduits ces 15 dernières années. Ils ont permis de proposer une prise en charge thérapeutique assez codifiée, que l'on trouve notamment proposée dans les recommandations internationales. La réponse est graduée en fonction du risque estimée d'une évolution défavorable :

- Risque faible (hématurie microscopique isolée, protéinurie  $<0,5\text{g}/24\text{H}$ , pas d'hypertension, fonction rénale normale): pas de traitement mais surveillance semestrielle ou annuelle pendant au moins 10 ans.
- Risque intermédiaire (Protéinurie entre 0,5 et 1g/24H, ou hypertension, ou fonction rénale réduite): traitement néphroprotecteur optimisé, à poursuivre si la protéinurie est réduite à moins de 1g/24H, à compléter par corticostéroïdes si la protéinurie reste  $>1\text{g}/24\text{H}$
- Risque élevé (perte aiguë ou rapide de la fonction rénale et prolifération extracapillaire à la biopsie rénale) : discussion d'une association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

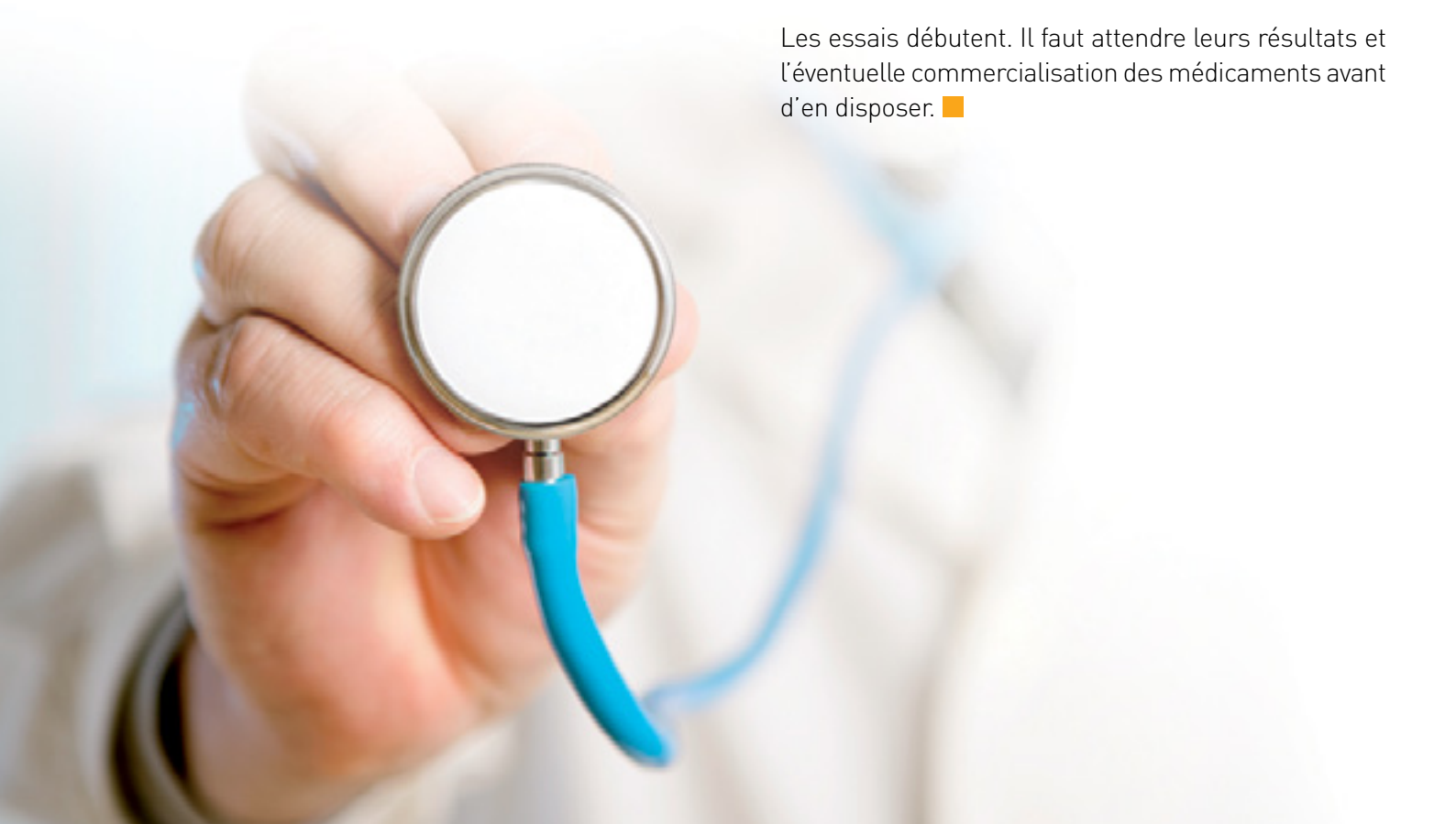
Deux essais thérapeutiques sont encore en attente de la divulgation de leurs résultats. Un essai européen STOPNIGA et un essai chinois TESTING, qui cherchent à préciser le rôle de la corticothérapie et des immunosuppresseurs et qui viendront sans doute confirmer les recommandations actuelles.

Ces recommandations sont issues d'études qui prenaient en compte surtout les données cliniques comme la protéinurie et la fonction rénale, et non pas les données histologiques observées sur la biopsie. Hors celles-ci jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie. C'est la raison pour laquelle une investigation multicentrique va débuter en France en 2016, étude dénommée TIGER, avec le soutien du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), dont le but sera d'apprécier le bénéfice des traitements en fonction des résultats de la biopsie et donc d'affiner encore la stratégie thérapeutique.

Après des années de relative disette, puisque nous ne disposons que de traitements très classiques (IEC, corticoïdes), de nouveaux agents thérapeutiques sont maintenant à l'essai. Citons :

- Le Budesonide, corticoïde délivré par voie nasale ou intestinale, dont l'action est locale et non générale, ce qui devrait réduire les effets secondaires. Il pourrait agir sur les organes immunologiques dans les tissus muqueux
- Les médicaments qui bloquent l'activation des lymphocytes B et dont on espère une action sur la fabrication des anticorps : Les anticorps monoclonaux anti-CD20, les anticorps monoclonaux anti-Baff, les inhibiteurs des protéines kinases comme le Fortamatinib
- Les protéases anti-IgA, médicament capables de cliver les IgA1 circulantes ou déposées dans le rein

Les essais débutent. Il faut attendre leurs résultats et l'éventuelle commercialisation des médicaments avant d'en disposer. ■



# ASSOCIATION

## → VIENT DE PARAÎTRE le livret sur LA CYSTINURIE



### POUR LES ADHÉRENTS

Le livret est envoyé GRATUITEMENT sur simple demande, à AIRG-France - BP 78 - 75261 Paris cedex 06.

### POUR LES NON-ADHÉRENTS

Les livrets sont disponibles à la vente : (5 euros) en téléchargeant le bulletin de commande.

### TÉLÉCHARGEMENT:

- Téléchargement GRATUIT pour les ADHÉRENTS.
- Téléchargement PAYANT (5 euros) pour les non-ADHÉRENTS.

**Les livrets sont à votre disposition.**

**Ils sont l'aide que vous offre votre adhésion à l'AIRG-France.**

### LE SOMMAIRE

- **P7 QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LES REINS ET LES VOIES URINAIRES** Les reins - Les voies urinaires
- **P14 QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE** Les supports de l'information La transmission dans les familles A.
- **P28 DONNÉES GÉNÉRALES SUR LES LITHIASES URINAIRES QU'EST-CE QU'UNE LITHIASE ?**
- **P30 COMMENT SE FORME UNE LITHIASE URINAIRE ?** Circonstances de survenue La cascade d'événements nécessaires à la formation de calculs
- **P38 QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASE URINAIRE ?** Circonstances de découverte Quand évoquer l'origine héréditaire d'une lithiase ?
- **P43 AFFIRMER LA LITHIASE URINAIRE. RECHERCHER SA CAUSE** Imagerie Interrogatoire Examens biologiques Quelques données sur les examens urinaires
- **P52 ANALYSE DES CALCULS** Etude morphologique. Analyse physico-chimique des constituants
- **P57 PRISE EN CHARGE DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE** C'est une urgence. Conduite pratique : traiter la douleur, les boissons, prise en charge médicale après la crise. Recommandations aux patients.
- **P66 PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA LITHIASE URINAIRE LA CYSTINURIE-2014 - INTER.indd 4 10/11/14 11:475**
- **P68 PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE D'UNE LITHIASE** Surveiller le calcul. Préparer le patient Lithotritie extra-corporelle Urétéroscopie. Urétéronoscopie souple. Néphrolithotomie percutanée. Le suivi B.
- **P76 LA CYSTINURIE QU'EST-CE QUE LA CYSTINURIE ?** Généralités Les anomalies responsables.
- **P83 ASPECTS CLINIQUES DE LA CYSTINURIE** La maladie lithiasique. Hypertension artérielle. Insuffisance rénale. Comment faire le diagnostic ? La Cystinurie révélée avant la naissance Syndromes rares.
- **P91 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CYSTINURIE** Réaction de Brand Cristallurie. Analyse des calculs. Dosage de la cystine urinaire.
- **P96 CLASSIFICATIONS. GÈNES. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE LA CYSTINURIE** Classifications Gènes, protéines et mutations. Quel est le gène impliqué chez ce patient ? Le diagnostic génétique en pratique. Conséquences du diagnostic génétique pour la prise en charge. Cas particuliers.
- **P107 PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA CYSTINURIE** Le traitement de fond. Comment prévenir la formation des calculs ? Hyperhydratation. Alcalinisation. Réajustement des habitudes alimentaires. Quand associer les sulfhydryles ? La surveillance. Situations particulières. Vie quotidienne de l'adulte. Prise en charge chez l'enfant et le nourrisson. Vie quotidienne de l'enfant. Prise en charge de la famille.
- **P141 PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DE LA CYSTINURIE** Ses particularités.
- **P144 LA RECHERCHE** Modèles animaux. Recherche clinique et génétique. Recherche thérapeutique.
- **P150 ANNEXES** Fonction rénale. Pression artérielle. Encadrement juridique du diagnostic génétique en France. Encadrement juridique de la scolarisation de l'enfant atteint de maladie chronique en France.
- **P159 LEXIQUE**

## → L'ACTION RÉGIONALE et la délégation bretonne

Le Conseil d'administration de l'AIRG-France a validé récemment la mise en place d'une antenne d'aide au développement régional (AADR) pour soutenir cette action, vitale pour l'Association et pour combattre le sentiment d'abandon qui peut parfois étreindre certains qui pensent être délaissés par les instances parisiennes .

Cette mission est maintenant assurée par Jacques Vignaud, Dominique Rousiot et Michel Rocheteau qui sont à votre disposition pour vous aider à structurer, développer, et dynamiser les Délégations Régionales. Vaste sujet direz-vous ! oui et aussi difficile, parce que les régions sont uniques, les adhérents tous différents, et les situations dissemblables. On ne peut donc pas envoyer des modes d'emploi figés pour un travail si complexe.

Mais on peut quand même brosser les grandes lignes de ce que serait dans l'idéal une structure régionale active.

### POUR

- **AGIR** pour aider les autres touchés par la maladie,
- **AGIR** pour diffuser le message de l'AIRG-France
- **AGIR** pour que les Pouvoirs publics nous connaissent
- **AGIR** pour que le monde médical nous connaisse, nous apprécie et vous aide
- **AGIR** pour ACCROITRE le nombre des Adhérents

### COMMENT AGIR (qui est l'anagramme d'AIRG)

Être deux adhérents pénétrés de l'idéal de l'Association : chacun s'occupe de sa maladie et aussi de celle des autres et connaître un Néphrologue pour vous aider. Certains seraient tentés de ne s'occuper que de leur pathologie, c'est humain mais ce n'est pas notre idéal, qui est universel, solidaire et unique, ce qui fait sa valeur et aussi sa difficulté.

Deux adhérents attachés l'un à une pathologie pédiatrique, l'autre à celle d'adultes.

Ensuite AGIR ce sera quoi ?

Faire appel à l'ANTENNE pour nous demander les conseils, et les outils pour : aider les autres patients en cherchant à les connaître à l'aide des listes d'adhérents par régions que nous vous envoyons, et utiliser internet et le téléphone pour nouer les premiers contacts.

Trouver un lieu de rendez vous. pour se réunir, rencontrer le néphrologue et l'impliquer dans vos projets. Obtenir tout le matériel de communication de l'Association.

Une fois tout bien pesé, analysé en termes de possibilités pratiques et d'outils vous pourrez établir un plan de travail . C'est ce qu'a réalisé la nouvelle DÉLÉGATION DE BRETAGNE que nous vous présentons maintenant.

Jacques Vignaud

### LA DÉLÉGATION DE BRETAGNE

La délégation de Bretagne a été, comme la vie, secouée de hauts et de bas ; elle a existé et brillé dans des temps anciens et depuis longtemps ne donnait plus signe de vie. Cependant le feu n'était pas éteint, il couvait sous la cendre comme nous l'avons dit dans une dernière info-lettre. La renaissance a eu lieu à Rennes le 18 octobre dernier lors de notre dernière et très belle journée annuelle. Et là le feu a rejailli grâce à deux adhérentes qui ont voulu reprendre le flambeau et qui l'on fait.





**Anne Thérèse TRELLU LESAICHERRE****Tél. : 06 59 13 37 83****E-mail : at.saicherre@yahoo.fr**

Médecin retraité PKD, forme familiale importante puisque la génération me précédant : 6 atteints, dont 2 greffés et 4 dialysés et dans ma descendance au moins 1 atteint, des cousin(e)s atteints aussi. En dialyse depuis 2013, mais en contre indication temporaire de greffe, j'ai quelques disponibilités pour travailler pour l'association dont mon adhésion est ancienne.

Les objectifs de l'association me conviennent bien :

- 1 • **INFORMATION** sur les maladies rénales génétiques, rencontre des professionnels médecins et paramédicaux, des administrations.
- 2 • **CRÉER** une structure d'écoute et soutien pour les patients et leurs proches
- 3 • **LA RECHERCHE** thérapeutique, s'informer, la soutenir.

Je souhaite donc participer le plus activement possible à l'émergence d'une équipe de plus en plus structurée sur la Bretagne, d'autant que l'équipe brestoïse du Professeur LE MEUR et de C. FERREC ont fait bien avancer la connaissance génétique d'une cohorte de 1500 patients PKD que nous devons la soutenir.



Anne Thérèse TRELLU LESAICHERRE et Josiane VAULEON

Pour le moment, nous sommes 56 adhérents dans le département 35, nous souhaiterions renforcer l'équipe de volontaires d'abord sur le département pour des raisons de logistique mais sans exclusion quand même, pour animer, proposer les actions. Les adhérents qui souhaitent se joindre à nous, sont invités à nous joindre Josiane ou moi par mail ou par téléphone.

**Nous vous confirmons notre participation à la journée du 26 Mars 2015 à la journée du REIN à la consultation de Néphrologie du CHR de RENNES (Professeur VIGNEAU). Pour le moment nous sommes en train de constituer une équipe, à deux. Nous invitons un rennais adhérent à notre prochaine réunion d'équipe le 25 février.**

**Josiane VAULEON****Nouveau n° de téléphone : 07 61 09 93 44****E-mail : josi.vauleon@numericable.fr**

Mes motivations concernant l'AIRG-France, comme je le disais à Mr PIERRÉ à Rennes alors qu'il m'indiquait vouloir mettre en place une antenne bretonne était d'apporter mon aide à une équipe composée, et voilà

que nous nous retrouvons à deux avec AT. TRELLU... Quoi qu'il en soit nous essayerons de faire de notre mieux, et souhaitons que des bonnes volontés viennent se joindre à nous. Nous allons nous rencontrer dans les prochains jours pour nous organiser sur ce que nous pouvons mettre en place.

Pour ma part lors de l'annonce de la maladie j'ai eu un grand sentiment de solitude, personne avec qui échanger, personne pour me reconforter c'est pourquoi je souhaite faire connaître l'AIRG-France dans notre région afin d'aider les familles confrontées à l'annonce de la maladie et qu'elles se sentent moins seules. ■

## → NOUS Y ÉTIIONS ! Journée Nationale sur « Les Maladies kystiques des Reins »

LE 31 JANVIER 2015 AU CHU DE TOULOUSE

Pour la huitième année consécutive, le service de Néphrologie Pédiatrique dans le cadre du Centre de Référence du Sud Ouest des maladies Rares Rénales (SORARE), avec le concours de l'AIRG-France, ont organisé le samedi 31 janvier 2015 la journée « Maladies Kystiques des reins ».

Nous avons accueilli plus de 150 personnes, patients enfants, adultes et leurs familles venus principalement du Sud -Ouest mais également de la France entière.



- La Polykystose Rénale Autosomique Dominante :  
Formes anténatales précoces (L. Heidet-Paris)  
Actualités (D. Chauveau-Toulouse)
- Synthèse (G. Deschênes-Paris).

En parallèle, des ateliers « éducatifs » ont été proposés aux enfants en fonction de leur âge : connaissance sur le fonctionnement du rein, physiopathologie de la maladie (équipe IDE - auxiliaires puéricultrices - Toulouse). Nous avons partagé un buffet convivial grâce au soutien des Laboratoires Alexion, Novartis, Shire et Genzyme. Les exposés de haute qualité nous montrent que de nombreuses recherches ont permis d'avancer dans les diagnostics, dans la connaissance des maladies, dans les thérapies disponibles mais qu'il reste encore beaucoup à connaître... Ce qui ne peut que donner du sens à ceux qui s'impliquent dans une association comme la nôtre : informer et collecter des dons pour financer des recherches ! ■

Notre stand AIRG-France, tenu par des adhérents locaux et par deux adhérents actifs venus de Chartres, a eu un franc succès : adhésions, dons et ventes de livrets. J'ai présenté l'AIRG-France en début de matinée sur fond de diaporama et ai pu conclure et remercier l'ensemble des participants en fin d'après-midi. L'objectif étant, une nouvelle fois, de favoriser les rencontres entre patients, leurs familles, leurs médecins, des professeurs et des chercheurs tant dans des temps de questions-réponses suite à des exposés que dans des temps informels, tels le repas ou la collation d'accueil.

### Ainsi furent abordés :

- La kystogenèse (F. Nobili-Besançon)
- La Polykystose Rénale Autosomique Récessive (L. Michel-Calemard-Lyon)
- La maladie liée à HNF1b (S. Decramer-Toulouse, V. Guigonis-Limoges)
- Les maladies kystiques hyperuricémiques (B. Knebelmann-Paris)

### Rendez-vous l'année prochaine ?



N. Patin-Raybaud,  
déléguée régionale Midi-Pyrénées,  
administratrice de l'AIRG - France



## → JOURNÉE ANNUELLE 2014 de l'AIRG-Belgique

La 8<sup>ème</sup> édition de notre journée annuelle a été organisée le dimanche 19 octobre dernier et le succès était au rendez-vous, une fois encore. D'après les premiers échos, le choix de Louvain-la-Neuve fut très apprécié, tant pour son accès facile via l'autoroute que pour l'endroit en lui-même (fléchage, parking à proximité, beau buffet copieux, accueil chaleureux, belles salles de réunions, ...). Vous avez été très nombreux à nous faire confiance, une fois encore et à venir à notre rencontre.



Notre programme fut chargé en informations tant « théoriques » avec les conférences instructives par des professionnels sur le développement du rein ou la présentation de certaines maladies (PKD, Fabry, Alport, SHUa) que « pratiques » avec les témoignages passionnants et émouvants.

Nous avons également suivi la procédure pour faire partie d'un registre et pourquoi s'y inscrire, sujet très complémentaire et intéressant.

Depuis quelques années, nous accueillons les plus jeunes. Deux psychologues spécialisées en néphropédiatrie se sont occupées des enfants durant toute la matinée et ont présenté un sujet sur « l'enfant face

à la maladie rénale ». Les enfants eux-mêmes ont présenté un texte devant l'auditoire, un beau succès. Les ateliers de l'après-midi sont toujours un moment de partage très important ; l'occasion de se rencontrer par maladie et de poser toutes les questions aux professionnels de la santé venus nous écouter et nous aider à regarder la maladie en face ; un moment d'échanges et de confiance.

N'hésitez pas à nous faire part de vos commentaires et suggestions pour l'année prochaine.

**Prochaine JA : le dimanche 25/10/2015**

# ASSOCIATION AIRG-BELGIQUE

## EAF (EUROPEAN ADPKD FORUM) - DÉCLARATION DE BRUXELLES

Le 29 janvier dernier s'est tenue à Bruxelles la réunion EAF (European ADPKD Forum) avec pour titre « Traduire les progrès des connaissances en mesures concrètes afin d'améliorer la prise en charge de la polykystose en Europe ». L'EAF est constituée d'un groupe international d'éminents néphrologues, de généticiens cliniques, d'un hépatologue et de délégués d'associations de patients dont entre autre la PKD international.

et elle conduit 1 insuffisant rénal chronique sur 10 à la dialyse et/ou à la transplantation rénale (ce qui est le lot d'environ 50.000 personnes en Europe).

Réalisant depuis de nombreuses années que la prise en charge de nombreux aspects de cette maladie reste largement déficitaire, même dans les pays les plus avancés dans ce domaine, un groupe de médecins européens (dont les noms figurent au bas de ce document) et de représentants d'associations de patients



En présence de membres de la Commission Européenne et d'autres invités, diverses présentations ont été faites entre autre par le Dr Richard Sandford (Université de Cambridge), par Tess Harris (Présidente de la PKD international), par le Pr Ron Gansevoort (Néphrologue à l'UMCG) et le Pr Olivier De Vuyst (Néphrologue Université de Zurich).

Tous ont souligné l'importance de plus de recherche pour la prévention / la guérison : l'information sur les plaintes provoquées par les maladies kystiques.

Tess Harris, elle-même patiente, a expliqué d'une façon révélatrice pourquoi une PKD n'est pas uniquement une maladie rénale mais est aussi une affection systémique dans laquelle plusieurs organes peuvent être touchés. L'impact de la maladie est grand et c'est à ce problème que l'on ne prête pas suffisamment attention.

La polykystose rénale autosomique dominante est, de loin, la maladie héréditaire la plus fréquente qui touche le rein (elle touche 1 personne sur 1000 à 1 sur 3000)

(idem) sont regroupés sous la bannière EAF (European ADPKD Forum) afin d'alerter les autorités européennes à travers un document d'une cinquantaines de pages intitulé « Translating Science Into Policy to Improve ADPKD care in Europe » (Traduire les progrès des connaissances en mesures concrètes afin d'améliorer la prise en charge de la polykystose en Europe).

Ce document a été résumé dans une déclaration de 4 pages, « the Brussels Declaration on ADPKD ».

Après avoir rappelé ce qu'est la maladie, comment elle touche les patients (non seulement physiquement mais aussi émotionnellement, socialement, etc.), les coûts associés à sa prise en charge, et enfin, et surtout les questions qui restent posées (meilleure définition des objectifs thérapeutiques, amélioration des outils pronostiques, meilleur accès à la transplantation rénale, mise au point de nouveaux traitements destinés à ralentir l'évolution de la kystose), la déclaration adresse 6 recommandations aux autorités :

- 1 • Les gouvernements européens doivent soutenir le développement de centres de coordination regroupant des experts de la maladie ;
- 2 • La désignation de centres de référence européens facilitera la promotion de la recherche et l'uniformisation des pratiques ;
- 3 • La Commission Européenne et les gouvernements nationaux doivent mieux soutenir les efforts de recherche visant à maintenir autant que faire se peut la qualité de vie, à ralentir le déclin de la fonction rénale et à améliorer l'espérance de vie des patients atteints ;
- 4 • Les autorités de tutelle doivent mettre à la disposition des médecins et des patients, les meilleurs outils permettant d'évaluer le pronostic de la maladie ;
- 5 • Les autorités de tutelle doivent mieux soutenir les efforts visant à une meilleure information des patients et des familles sur tous les aspects de la maladie et de son évolution ;
- 6 • Les patients et les organisations de patients doivent désormais devenir des partenaires à part entière des organisations nationales et européennes élaborant les recommandations concernant la prise en charge de la maladie.

**Soulignons aussi que la brochure sur la polykystose éditée par l'AIRG-France a été reconnue comme une des plus complètes existant dans le monde.**

L'European ADPKD Forum est soutenu financièrement par la firme Otsuka (fabriquant le Tolvaptan, qui est le premier médicament ralentissant la croissance de la kystose et que certains d'entre vous ont contribué à tester dans l'essai TEMPO).

Dans la « Déclaration de Bruxelles sur la PKD » les recommandations importantes du rapport sont résumées de façon courte et brève et en insistant surtout sur :

- Le co-travail entre les experts, les organisations de patients et les autres intéressés ;
- La mise au point d'un réseau européen des centres PKD spécialisés ;
- Le soutien de la recherche scientifique concernant les PKD ;
- Une meilleure information sur leur maladie pour les patients PKD ;
- L'implication des organisations de patients dans une politique de formation (internationale).

Le jour suivant des délégués des organisations de patients se sont réunis pour discuter des recom-

mandations de l'EAF et de la mise en action de celles-ci, ce que le rapport demande. Après une partie plénière des discussions ont eu lieu par pays, ce qui a apporté des idées intéressantes. ■

**LE RAPPORT COMPLET (EN ANGLAIS) ET LA DÉCLARATION DE BRUXELLES SONT LISIBLES SUR LE SITE :**

<http://www.pkdinternational.org/wp-content/uploads/EAF-Report-29Jan2015FINAL.pdf>

→ MEMBRES DE L'EAF

**Co-Chairs**

Dr Richard Sandford University of Cambridge/ Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK • Tess Harris PKD International, London, UK.

**Nephrology**

Prof. Olivier Devuyst University of Zurich, Zurich, Switzerland • Prof. Tefvik Ecder Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey • Dr Ron T. Gansevoort University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands • Dr José Luis Górriz Hospital Universitario Dr. Peset Valencia, Valencia, Spain • Prof. Albert Ong University of Sheffield, Sheffield, UK • Prof. Yves Pirson Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium • Prof. Vicente Torres Mayo Clinic, Rochester, MN, USA • Prof. Gerd Walz University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany.

**Hepatology**

Prof. Joost Drenth Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands.

**Genetics**

Dr Richard Sandford Cambridge University/ Addenbrookes Hospital Cambridge, Cambridge, UK.

**Patient advocacy**

Brenda de Coninck Dutch Kidney Patient Association (NVN), Bussum, Netherlands • Tess Harris PKD International, London, UK • Alastair Kent Patients Network for Medical Research and Health (EGAN), London, UK.



Stéphanie Sénéchal

## → LE 10<sup>ÈME</sup> ANNIVERSAIRE de l'AIRG-Suisse

PAR STÉPHANIE SÉNÉCHAL - PRÉSIDENTE DE L'AIRG SUISSE

**Oublier la maladie durant une soirée... c'est ce que nous avons fait le samedi 25 octobre dernier lors de la fête organisée à l'occasion du dixième anniversaire de l'association AIRG-Suisse.**

Souvenez-vous... en 2004 des néphrologues et pédiatres de Suisse romande ainsi que des patients ont fondé l'association AIRG-Suisse dans le but commun d'informer les patients souffrant de maladies rénales génétiques ainsi que leurs familles, amis et collègues et de soutenir la recherche.

10 ans plus tard, cette association est connue et reconnue en Suisse et c'est avec un immense plaisir que le comité a souhaité célébrer cet anniversaire avec ses membres, familles, amis dans un cadre somptueux au sein de l'hôtel Tralala, appartenant à Estelle Mayer notre secrétaire, à Montreux, fin octobre.

Cet anniversaire se voulait avant tout festif et a démarré avec le pianiste Karim Essade qui a donné le ton musical de la soirée. Néanmoins, il était important de rappeler à l'assemblée l'historique de la création de cette association supportée à l'époque par Ghislaine et Jacques Vignaud de l'AIRG-France. Grâce à leur soutien, l'AIRG-Suisse verra le jour en septembre 2004.

Année après année, l'association devient de plus en plus robuste et s'investit dans l'organisation d'événements pour contribuer à l'information des patients tels que :

- la conférence au CHUV du Professeur Grünfeld de l'hôpital Necker-enfants malades à Paris « Panorama des maladies rénales d'origine génétique »

- les journées information combinées avec les assemblées générales
- les journées éprouvettes.  
A la découverte de l'ADN, 2014

mais aussi des événements qui ont permis de récolter des dons, tels que :

- le Cirque Knie, 2007
- un Concert de bienfaisance, 2012
- une Exposition de peinture - ESF, 2013

C'est grâce à ces dons, que l'association peut contribuer à la recherche en soumettant des financements à des chercheurs. Durant la soirée, le Dr Andreas Serra, lauréat de la bourse en 2011 a pu exposer les résultats de son étude sur son projet de recherche « ADPKD proteomic ». Petit à petit, grâce aux dons, la recherche avance et c'était l'occasion de le montrer à nos membres. Cette fête fût aussi l'occasion de remercier tous les gens qui ont contribué à la longue vie de cette association : les donateurs, membres d'honneur, présidents, conférenciers, médecins, professeurs, patients, membres mais aussi les personnes qui sont d'un grand soutien auprès des patients tels que les infirmières, physiothérapeutes qui nous aident à combattre les douleurs physiques et morales engendrées par ces maladies.

C'est avec un immense plaisir que nous avons accueilli nos confrères d'AIRG-France (Roger Pierré, Président et sa femme) et de Belgique (Michel et Manuela Schenckel) lors cette fête. La preuve d'une belle solidarité entre les AIRG Sœurs qui nous permet d'être plus fort. La citation de Daniel Renault, ex-président AIRG France, prend ainsi tout son sens :

*« Ensemble, en se tenant les coudes, nous pouvons avancer et ouvrir de nouveaux horizons pour ceux que nous défendons ! »*



La fête a pu battre son plein et avec l'ensemble des convives, nous avons passé des moments délicieux...



Les humoristes Cellier et Duperrex nous ont à la fois envoutés, charmés... nous avons ri. Juste un moment de légèreté au son de leurs instruments parfois très étonnants... Puis nous avons eu le plaisir d'écouter le concert de l'arrière-petit-fils de Chaplin. Ce groupe Spencer Chaplin a communiqué une belle énergie à l'ensemble des invités avec des sons très rock...

Pour finir, notre plus jeune des DJ suisse, Vadim aux platines, a enflammé la piste de danse et a clôturé cette magnifique soirée.

Puis la piste s'est petit à petit vidée... les lumières se sont éteintes les unes après les autres. A ce moment-là, subsiste un double sentiment : celui de la Tristesse... cet agréable moment est déjà fini, quel dommage... mais aussi et surtout celui de la Joie de voir que tous les efforts investis depuis 10 ans au sein de cette association soient maintenant reconnus !

Alors je ne vais pas vous mentir, j'aurais aimé pouvoir annoncer lors de cette soirée qu'enfin la recherche avait trouvé ne serait-ce qu'un nouveau traitement pour l'une de ces maladies... J'aurais aimé partager avec nos patients que la recherche avance vite mais... comme le dit John Green, dans son roman « Nos étoiles contraires », **la vie n'est pas une machine à exaucer les vœux.**

Mais, seulement, il faut toujours se rappeler qu'on peut et que l'on doit vivre au maximum la vie qu'on a, qu'elle soit courte ou non ; il faut profiter au maximum de chaque instant, et c'est ce que nous avons fait ce soir-là. C'était juste magnifique !

Le comité est fier d'avoir accompli en 10 ans de belles choses et est d'ores et déjà prêt à poursuivre le combat contre ces maladies rénales génétiques... ■

*« The Life is a climb but the view is great »*

Stéphanie Sénéchal, Présidente AIRG Suisse



## PROJETS 2015

C'est au bord du lac Lemman que le comité AIRG Suisse se réunit régulièrement afin de réfléchir, préparer les différentes activités pour l'ensemble de leur membres dans le but de les informer et aussi de récolter des dons.

**Voici ce que l'AIRG Suisse propose pour l'année 2015 :**

- La traditionnelle **Assemblée Générale** aura lieu le **samedi 2 mai**, à Vaux-sur Morges. Ce sera, comme toujours, suivie d'interventions de professionnels de la Santé et témoignages. Cette journée est l'occasion de faire la connaissance avec d'autres patients et/ou parents de patients, leurs ami(e)s ainsi que des spécialistes dans le domaine des maladies rénales.
- Le **dimanche 21 juin**, tous à vos maillots! L'AIRG Suisse rejoindra Raphaël Vite à Lyon pour **la course des Héros**, un évènement sportif réservé aux associations. L'objectif est de réunir au moins dix coureurs et de collecter des fonds pour contribuer au financement de programmes de recherche sur ces maladies rares, et ce dans le but de trouver un jour des traitements qui guériront ou au moins soulageront.
- Le **samedi 5 septembre**, ce sera sous le soleil de Perroy, qu'aura lieu notre traditionnel **tournoi de pétanque**. Il n'y a pas besoin d'être professionnel, il suffit juste d'apporter sa bonne humeur pour faire de cet après-midi un moment très sympathique.
- Les **samedi 31 octobre** et **7 novembre**, nous renouvellerons l'expérience de **l'atelier Eprouvette**. Comme l'an passé, pour quelques heures, nous franchirons l'autre côté du miroir et nous nous mettrons dans la peau de chercheurs scientifiques et l'ADN n'aura plus aucun secret pour nous...

De nouvelles activités pourront être planifiées en fin d'année afin de récolter des dons supplémentaires. Une fois celles-ci validées, l'ensemble des informations seront publiées sur notre site internet : [www.airg-suisse.org](http://www.airg-suisse.org).

**Alors bloquez vite les dates dans vos agendas et à très vite !**



## → LE 10<sup>ÈME</sup> ANNIVERSAIRE de l'AIRG-España

L'AIRG-España, elle aussi, fêtait ses 10 ans le 22 novembre dernier à Barcelone. J'y suis allé représenter l'AIRG-France sous un beau soleil catalan en repensant à tout le chemin parcouru avec Ghislaine depuis le jour où les Drs Torra et Ballarin nous ont merveilleusement accueillis en 2003 dans la belle fondation Puigvert et ont été tout de suite enthousiastes pour notre proposition d'alliance. Depuis nos liens se sont encore resserrés à la naissance de l'AIRG-España et quand nous avons fait la connaissance de notre amie la présidente Carmen Caballero.

Cette fête a réuni beaucoup de participants ce 22 novembre 2014. L'Amphi mis à disposition par Novartis est complet.

L'ambiance est sympathique et détendue, malgré le sérieux des sujets traités dont voici le déroulement : Carmen Caballero Présidente, ouvre séance à 9 h. 30 C'est ensuite le Dr Victor MARTINEZ Hôpital de la reina Sofia de Murcia qui traite du Syndrome d'Alport suivi par le Dr Jose Carlos Domingez, Hospital Negrin de la Gran Canaria qui aborde le sujet de la polykystose autosomique dominante.

Le Dr Gema Arieta de l'Hôpital Valle Hebron de Barcelone traite de la PKR et Alvaro Madrid Hospital Valle Hébron de Barcelona nous parle du SHUa. Suit le Pr Roser Torra de la Fundacio Puigvert qui évoque les traitements des maladies héréditaires, polykystose et Tubéreuse de Bourneville.



Après le repas où on célèbre les 10 ans de l'Association avec un énorme gâteau, c'est au tour des patients et de leurs familles de venir témoigner sur le vécu de leur maladie, cette séquence précède les Ateliers par pathologie qui, ici comme partout, remportent un franc succès. Ensuite questions réponses en séance plénière et clôture de la journée par la Secrétaire de l'AIRG-España Mme Lourdes Sanz.

A la fin de mon intervention qui décrivait rapidement l'évolution des autres AIRG en Europe et au Maroc, j'ai salué les 10 ans de l'Association et j'ai invité l'AIRG-Espagne à rejoindre notre Appel d'offres commun sur le Syndrome d'Alport pour 2015.

Le lendemain Carmen Caballero m'annonçait que l'Espagne, malgré de lourdes difficultés financières, participerait à l'Appel à hauteur de 5000 euros. ■

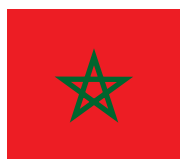
« *Muchas gracias Carmen !* »

Jacques Vignaud



La présidente Carmen Caballero et son équipe autour du gâteau d'anniversaire.





## → L'AIRG-MAROC en 2015

Depuis sa création en Janvier 2011, et en quatre ans d'existence, AIRG-Maroc a su se positionner comme une association à l'écoute des patients marocains atteints de maladies rénales génétiques pour les informer et les soutenir, un partenaire crédible des décideurs et établissements de santé, et un initiateur de projets de recherche médicale.

C'est ainsi que la dernière née des associations AIRG, grâce aux efforts bénévoles de ses membres et à l'implication des membres de son comité scientifique, compte à son actif :

### 1 • Sur le volet information et formation :

- Présence effective aux principales manifestations scientifiques de Néphrologie au Maroc et aux journées annuelles d'AIRG-France.
- Création du site Web d'AIRG-Maroc.
- Organisation d'une journée de dépistage de l'atteinte rénale parmi les malentendants.
- Edition en arabe du livret de l'AIRG sur la polykystose rénale autosomique dominante.
- Participation à l'organisation de Master-Classes sur les maladies rénales héréditaires ouvertes à différentes spécialités (néphrologie, pédiatrie, génétique...) à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
- AIRG-Maroc a aussi été l'invitée de la fédération des associations d'insuffisants rénaux au Maroc pour une discussion avec les responsables associatifs autour

de la mise en place d'une stratégie de soutien aux patients atteints de maladies rénales héréditaires.

### 2 • Sur le volet Recherche :

- Soutien à une enquête régionale sur la consanguinité en milieu génétique
- Soutien à une étude nationale sur le rôle d'un polymorphisme génétique dans la susceptibilité aux maladies rénales héréditaires (en cours de publication).
- Mise en place d'un registre Web des maladies rénales génétiques au Maroc (lancement prévu en Juin 2015)
- Etablissement d'un plan de soutien à la mise en place prioritaire de plateformes de dépistage de maladies rénales héréditaires.

Plus récemment, AIRG-Maroc et le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès ont organisé le mercredi 11 février 2015 à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, une journée d'information sur la polykystose rénale au profit des patients atteints de cette maladie et leurs familles.





## AU PROGRAMME DE CETTE JOURNÉE

**Les thèmes qui ont été traités au cours de cette journée sont les suivants :**

- 1 • Présentation de l'AIRG (Dr Mohamed Bennani – président d'AIRG-Maroc).
- 2 • Généralités sur la maladie rénale : Polykystose rénale: définition, diagnostic clinique et examens complémentaires (Professeur Arrayhani Mohamed - Pr agrégé de Néphrologie - Faculté de Médecine de Fès).
- 3 • Aspects génétiques et dépistage familial ( Professeur Ouldim Karim – Professeur agrégé en génétique médicale – Faculté de Médecine de Fès).
- 4 • Aspects thérapeutiques de la polykystose rénale : (Professeur Sqalli Tarik - chef du service de néphrologie du CHU HASSANII de Fès).
- 5 • Aspects diététiques (Mr Zakaria Arib - diététicien - CHU Hassan II - Fès).

Nous avons enfin terminé la journée par des témoignages des patients ainsi que de leurs familles. La journée a été l'occasion de communiquer dans la presse écrite et audio-visuelle marocaine autour des maladies rénales héréditaires et d'accepter l'adhésion de nouveaux membres à AIRG-Maroc parmi les patients, leurs familles et les sympathisants.

Pour l'année 2015, outre le lancement du registre national des maladies rénales héréditaires, AIRG-Maroc prévoit plusieurs actions :

- Renforcement de son comité scientifique par de nouvelles compétences ;
- Ouverture de trois antennes régionales à travers le Maroc ;

- Organisation d'une journée scientifique annuelle destinée aux professionnels de santé
- Poursuite de la signature d'accords de partenariat avec plusieurs hôpitaux et associations d'insuffisants rénaux au Maroc
- Développement de la dimension sociétale de son activité en œuvrant pour faciliter l'accès des patients aux soins, aux examens paracliniques et aux médicaments.
- Diffusion de supports d'information en arabe dans les pays voisins (particulièrement le Maghreb).

Enfin, la collaboration avec les AIRG sœurs dans différents pays et l'adhésion aux programmes d'information et de recherche à l'échelle internationale figurent également dans le plan de développement stratégique d'AIRG-Maroc. ■

Pr Tarik Sqalli



## → MERCI AU CLUB ROTARY de Paris Sud-Est

Le jeudi 15 janvier le Club Rotary de Paris Sud Est m'avait invité à sa réunion statutaire et au cours du repas, le Président du Club, Serge Macé, m'a remis un chèque de 1000 euros en soutien à notre politique d'aide à la Recherche. Plusieurs fois déjà le club a manifesté son intérêt pour notre action et ce 15 janvier on peut affirmer que j'ai été reçu comme un ami qui vient s'asseoir à la table de ses amis. Auparavant, pour les nouveaux membres, j'avais présenté brièvement l'AIRG-France, ses objectifs, ses réalisations en citant l'exemple de notre action pour le syndrome d'Alport. Robert Turberg a ensuite retracé le long combat de 25 ans de Ghislaine co-fondatrice et ancienne Présidente de l'AIRG.

Le Club dans le compte rendu de cette réunion qui est paru récemment fait une large place à l'AIRG-France et retrace fidèlement mes propos. J'ai remercié chaleureusement l'assistance pour son écoute et son soutien et je pense que l'AIRG-France se devait en retour de présenter le Club ROTARY Paris Sud à nos lecteurs.



Robert Turberg,  
Serge Macé  
et Jacques Vignaud

### Création du club Rotary de Vitry sur Seine

C'est le 5 mai 1960 qu'est né le Rotary Club de Vitry-sur-Seine au plateau de Gravelle, alors inauguré par les gouverneurs BLAZY et BENY. Le club comptait à sa création 24 rotariens, portant le titre honorifique de « membres fondateurs » (Georges Sorribes, Georges Dornberger entre autre). Au fil des années, le club s'est déplacé plusieurs fois en passant par Marty, Les cinq parasols, le Rouget de l'Isle, Le moulin brûlé, Sciaky, le Cercle, le PLM, l'Apogia avant de se fixer aujourd'hui à l'Hôtel Ibis de la Porte de Bercy.

### Le Rotary Club Paris Sud-Est aujourd'hui

Le Rotary Club Paris Sud Est (club N°11404), membre du district 1770, est présent sur différentes communes de la région Sud Est de L'ile-de-France, que ce soit Charenton le Pont, Saint Maurice, Alfortville, Vitry sur Seine, Ivry sur Seine et Paris 12ème et 13ème arrondissements. Actuellement, le Rotary Club Paris-Sud Est compte une cinquantaine de membres. ■

### LES MISSIONS DU ROTARY CLUB PARIS SUD-EST

**Action professionnelle :** formation, conseil, échanges et Conseil aux entreprises.

**Missions d'intérêt public :**

- Dons à la Fondation Rotary.
- Participation aux collectes des Banques alimentaires.
- Opération Espoir en tête (au profit de la recherche sur les maladies neurologiques).
- Distribution de cadeaux de Noël pour des enfants de familles démunies ou des orphelins.
- Soutien et dons aux associations : HABEO, SOS Enfants, AIRG-France, Ecoles du Monde, Ecole de chiens guides pour aveugles, Oeuvre des Pupilles et orphelins des Pompiers, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, Pompier Raid Aventure,...
- Achat d'un chien d'aveugle.
- Actions d'intérêt public mondial.

### La Dictée du Rotary « Un seule Dictée, le même jour, dans toute la France »

**Objectif : Sensibiliser l'opinion au problème de l'illettrisme.**

- Restauration de tableaux en l'église de San Giorgio de Bernate Ticino près de Magenta (Italie) Solidarité avec Lalonde des Maures (Var) Restauration des toitures de l'orphelinat FANA à Bogota (Colombie).
- Et bien d'autres missions.

**Calendrier prévisionnel :**

- Brocante, Vide Grenier *(Mi septembre)*
- Collecte des banques alimentaires *(Dernier week-end de novembre)*
- Soirée Espoir en tête *(17 mars 2015)*
- La dictée du Rotary *(21 mars 2015)*
- Course de karting *(10 avril 2015)*
- Compétition de golf *(En cours de programmation)*
- Concert Gospel *(Septembre -octobre 2015)*

## → LE POÈME de Florence Signoret

. RECUEIL PEAU D'ÂME - 2012 - TOUS DROITS RÉSERVÉS.



60

« Ce poème, je le dédie à tous ceux qui connaissent un jour la joie de dire : Merci ! Merci aux donateurs, aux donateurs, aux médecins, aux chercheurs. Merci à ceux qui aiment et espèrent... sans fin.... »

### L'HOMME NEUF

Sorti de ma vie souterraine et sans espoir,  
Où l'astre gris semblait me guider loin du jour,  
Dans les décombres d'un horizon bien trop sourd,  
Aux chants lointains apaisant un silence noir,

Il s'est enfui de mon esprit aux mille maux,  
Un mot enfin qui ne soit pas de charme sombre,  
De souffle pâle, d'hiver fade et de pénombre,  
Un mot enfui de mon esprit aux lourds barreaux,

Un mot d'amour coulant comme un jus de la treille,  
Un mot d'enfant prononcé à l'aube d'argent,  
Un mot de maître enfin libre et reconnaissant.

J'ai pu déposer de l'or aux pieds du soleil,  
Quand j'ai écrit le mot le plus beau de ma vie,  
Quand j'ai écrit à l'infini le mot : Merci.

Florence Signoret

# AIRG-FRANCE

## → LES OBJECTIFS de l'association



- **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients grâce à : notre journée annuelle • la revue Néphrogène • l'info-lettre • les livrets sur les pathologies • les sites Internet : [www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr) - [www.facebook.com](http://www.facebook.com) - [www.carenity.com](http://www.carenity.com)
- **AIDER** les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute et en défendant leurs intérêts (Voir tiers payant contre générique pour le Cellcept (Mycophénolate Mofétil) cet été).
- **SOUTENIR** dans la mesure du possible le développement de toute forme de recherche (En 10 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 200 000,00 euros 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 est de taille modeste et ne bénéficie ni de retombées médiatiques ou publicitaires, ni de subventions publiques. La conjoncture actuelle entraîne une diminution des dons. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons vous sensibiliser à notre cause.

## → VOTRE AGENDA 2015

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

### → LE 18 MARS

#### DÉPART DE LA COURSE DU CŒUR

4 jours et 4 nuits pour faire courir la vie et sensibiliser au Don d'Organes  
Paris / Bourg St Maurice - Les Arcs

### → LE 26 MARS

#### COLLOQUE DE LA JOURNÉE MONDIALE DU REIN

A l'Académie Nationale de Médecine  
16, rue Bonaparte 75006 Paris

### → LE 16 AVRIL (14h30)

#### ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AIRG-FRANCE

Maison des Associations  
4, rue Amilie 75007 Paris

### → LES 27 ET 28 AVRIL

#### LES ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES JEAN HAMBURGER - HOPITAL NECKER

A l'Institut Pasteur  
28, rue du Docteur Roux 75015 Paris

### → LES 3, 4 ET 5 JUIN

#### LES 37<sup>ÈME</sup> SESSIONS NATIONALES

de l'association française des infirmiers(ères) de dialyse, transplantations et néphrologie AFIDTN  
Marseille

### → LE 6 JUIN

#### CONCERT DE SOUTIEN POUR LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

Chapelle St louis de la Pitié-Salpêtrière  
47, Bd de l'Hôpital 75013 Paris

### → LE 21 JUIN

#### LA COURSE DES HÉROS

Lyon

### → DU 29 SEPTEMBRE AU 2 OCTOBRE

#### 17<sup>ÈME</sup> RÉUNION COMMUNE

#### DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE DIALYSE ET DE LA SOCIÉTÉ DE NÉPHROLOGIE

(Session DPC le 28 et 29 septembre)  
Centre de Congrès de Lyon

## → AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

→ Dans le cadre de sa dynamique de développement, l'AIRG-France a besoin d'optimiser sa politique de communication en accueillant de nouveaux bénévoles pour exercer une mission qui implique :

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

→ Pour mettre en place une cellule de Communication ayant pour objet de :

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

Cette cellule sera en prise directe avec le Bureau de l'AIRG-France et plus particulièrement avec le Président et le 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 évènements, organisation d'actions, rédaction d'articles, contacts avec les autorités etc...

### POUR NOUS CONTACTER :

→ Permanence :

airg.permanence@orange.fr  
01 53 10 89 98

→ Jacques Vignaud (Secrétaire) :

lapasset66@gmail.com  
06 03 86 39 32

→ Roger Pierré (Président) :

roger.pierre91@gmail.com  
06 22 32 91 62

## → VOTRE AIDE un véritable soutien

### COUPON RÉPONSE



M.  Mme

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

Courriel : ..... @ .....

Souhaite devenir bénévole de l'AIRG-France



Dans ce 61<sup>ème</sup> numéro de votre revue qui se veut un lien privilégié entre médecins, patients, familles, amis et sympathisants, je tenais à saluer le retour de Paul Fauconnier, fidèle depuis toujours, qui a bien voulu nous redonner le plaisir de lire sa chronique toujours vive et émouvante et l'arrivée de Florence Signoret au sein du comité de rédaction qui, pour la deuxième fois illumine nos colonnes de son style flamboyant.

Réagissez à ces deux textes et vous aussi envoyez nous vos articles, votre vécu, vos questions pour instaurer un dialogue vivant entre nous.

Jacques Vignaud

#### CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU :

**Président :** Roger PIERRÉ  
**Trésorière :** Sandra SARTHOU  
**Secrétaire :** Jacques VIGNAUD  
**Secrétaire adjointe :** Dominique ROUSIOT

#### ADMINISTRATEURS :

**Catherine CABANTOUS :**  
*Déléguée à la FEDERG*..... 05 58 09 27 43  
**Marylise CLANET :** *permanence*..... 01 45 43 66 43  
**Catherine JAGU :** *permanence*..... 06 91 11 34 06  
**François COUPPEY :**  
*Languedoc-Roussillon*..... 04 66 75 59 88  
**Nicolas MULLIER :**  
*Nord-Pas de Calais*..... 09 54 30 00 12  
**Nicole PATIN :** *Midi Pyrénées*..... 06 20 96 49 00  
**Daniel RENAULT :**  
*Relations Internationales*..... 06 89 27 79 64  
**Valérie SLAMA :** *Bouches du Rhône*..... 04 91 66 38 70  
**Jean-Pierre SCHILTZ :** *IDF*..... 01 44 93 90 69  
**Aimé VERLAQUE :** *PACA*..... 04 83 44 08 09  
**Marianne WORBE :** *Aquitaine*..... 06 08 31 77 54

#### CORRESPONDANTS :

**Jean-Louis DANNEPOND :** *Charente*..... 05 45 39 76 76  
**Lucien MIKOLAJCZAK :** *Gard*..... 04 66 75 45 72  
**Damien GABORIAU :** *Gironde*..... 05 57 25 50 70  
**Niole CABLAT :** *IDF*..... 09 82 36 06 17  
**Maryvonne NORDEY :**  
*Loire Atlantique*..... 02 28 03 50 16  
**Bernadette BAUDIN :** *Picardie*..... 03 23 83 46 20  
**Rose-Marie PAYROT :**  
*Pyrénées Orientales*..... 04 68 54 65 86  
**Bénédicte BOURQUARD :** *Rhône*..... 04 37 24 73 70  
**Raphaël VITE :** *Rhône-Alpes*..... 06 11 95 16 73  
**Jacki ROUSTANG :** *Vaucluse*..... 04 90 34 46 43  
**Catherine MAZÉ :**  
*Vienne, Indre et Loire*..... 06 08 97 13 36  
**Karl STEINECKER :** *Lille Nord*..... 03 20 52 26 57

#### PERMANENCE PARIS :

**Françoise COUPPEY :**..... 06 87 00 05 88  
**Ingrid FEJAN :**..... 06 87 93 64 80  
**Bernadette DE FRANQUEVILLE :**..... 01 45 50 28 75  
**Béatrice SARTORIS :**..... 06 84 23 18 14  
**Armelle ZAFRA :**..... 06 83 06 83 60

#### WEB MESTRE :

**Catherine MAZÉ :**..... 06 08 97 13 36

#### CONSEIL SCIENTIFIQUE :

**Président :** Pr Dominique CHAUVEAU  
Néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse  
**Président d'Honneur :** Pr Jean-Pierre GRÜNFELD  
Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

#### MEMBRES :

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



#### RÉDACTION / ÉDITION

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

#### CRÉATION GRAPHIQUE :

José Da Cruz  
studio.traffik@free.fr

#### COMITÉ DE RÉDACTION

Françoise Couppey  
Paul Fauconnier  
Catherine Jagu  
Catherine Mazé  
Roger Pierré  
Dominique Rousiot  
Béatrice Sartoris  
Florence Signoret

#### N°ISSN

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

[www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

Envoyez vos idées, articles,  
témoignages à :

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