NEPHROGENE

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

UNE PUBLICATION DE

AIRG FRANCE

ACTUALITÉS | RECHERCHE | ASSOCIATION | RENCONTRES

SOMMAIRE

→ ACTUALITÉS

- Éditorial de la présidente Sandra Lawton 03
- Journée Annuelle de l'AIRG-France 04
  - Nouveaux traitements en néphrologie : hyperoxalurie et cystinose 05
    Pr Justine Bacchetta
  - Présentation des 2 projets financés par l'AIRG-France 07
    Pr Jérémy Bellien - Pr Dominique Guerrot
    Dr V. Frémeaux-Bacchi
  - Rôle et missions de l'agence de la biomédecine répartition des greffons 10
    Dr Myriam Pastural
  - L'hémodialyse à domicile : un challenge pour les patients et les soignants 11
    Dr Hafedh Fessi
  - Aspects pédiatriques de la dialyse 13
    Dr Ariane Zaloszyc
  - Covid-19 chez les dialysés et les transplantés rénaux 15
    Pr Marc Hazzan
- La recherche financée par l'AIRG-France 16
- Hommage à Roger Pierré 20
- Témoignage patient 22
  Nathalie Amigues
- Témoignage bénévole 24
  Catherine Jagu

→ ASSOCIATION

- Une belle initiative au profit de notre association 25
- L'association Eysin VTT le 8 juin 2021 26
- Comment être plus fort à l'international 27
- La Course solidaire des 2 etangs le 27 mars 2022 28

→ AIRG-FRANCE

- Avis de recherche : Bénévolat et initiatives 29
- Les objectifs de l'association 30
- AIRG-France : Organisation 31

ÉDITORIAL

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

Chers amis,

Comme promis, voici le deuxième numéro de Néphrogène de l'année 2021 qui s'achève. Ce numéro est riche en informations et nous espérons que sa lecture vous sera agréable. Juste après la clôture de notre Journée annuelle du 9 octobre, nous avons mis toute notre énergie pour vous concocter ce numéro qui reprend l'essentiel des interventions de cette journée. Cette journée s'est parfaitement bien déroulée, sous le pilotage actif et chaleureux de Véronique Neveu et Dominique Rousiot, sans défection médicale grâce notamment à l'aide du président de notre conseil scientifique, Jérôme Harambat et avec une très bonne interaction informatique grâce à Nicolas Mullier. Les actualités sont pleines d'espoir en cette fin d'année 2021.

La recherche effectue des avancées significatives dans de nombreux domaines, incluant la thérapeutique et nous en sommes acteurs, grâce à vos dons et vos adhésions ! C'est grâce à vous que nous pouvons soutenir, à notre niveau, la recherche dans le domaine des maladies rénales génétiques rares. Merci de votre soutien et de votre confiance renouvelée. Il faut continuer ensemble dans ce sens !

Nous donnons aussi dans ce numéro la parole à des adhérentes : Catherine, Nathalie, une bénévole et une adhérente active. N'hésitez d'ailleurs pas à nous proposer et à nous envoyer vos témoignages.

Une année 2021 marquée par la perte d'un être cher, Roger Pierré. C'est en partant sur la route des vacances, début août, que nous avions appris le départ soudain de notre ami Roger. Il s'est battu courageusement durant plusieurs longs mois. Roger avait rejoint l'AIRG-France en 2011. Il a été notre président pendant 3 ans, de 2014 jusqu'en 2016, avec beaucoup de bienveillance et d'intégrité. Sportif et engagé, il a toujours gardé un œil bienveillant sur notre association.

J'ai personnellement eu longuement son épouse par téléphone, qui me confirmait l'attachement et l'intérêt de Roger pour notre association. Au nom de l'AIRG-France, je renouvelle le sincère soutien de l'association à Madame Pierré.

Plus récemment, c'est le mari de Josiane, fidèle bénévole bretonne installée à Rennes, qui nous a quitté après quelques mois de ce combat tellement difficile. Nos pensées affectueuses accompagnent Josiane dans cette vie différente d'après. Je me permets de partager avec vous mes pensées qui accompagnent des amis chers, Marie-José et Hervé qui se battent aussi contre la maladie. Alors oui, les obstacles sont nombreux, il y a la crise sanitaire COVID19 et aussi tous ces combats auxquels nous sommes confrontés. Malgré le contexte sanitaire, certains évènements ont pu avoir lieu : la randonnée de l'association EYSIN VTT avec nos bénévoles locaux Jeannine Besler et les époux Bourquard. La journée de rentrée de l'école de tennis de Bordeaux avec le magasin Esprit Tennis... D'autres sont déjà programmés, comme la Course solidaire des 2 étangs de Plerguer en Bretagne : 27 mars 2022, le trek des Gazelles, Edition Montagne en mai 2022 dont nous reparlerons bien sûr... Il faut donc positiver sur la reprise de manifestations et un retour à une vie la plus normale possible, en gardant pour l'instant une prudence raisonnable et raisonnée. Merci pour toutes ces belles initiatives qui font parler de l'AIRG-France et qui constituent aussi une aide financière non négligeable. Noël approche, avec ses fêtes de fin d'année qui nous donneront l'occasion de nous retrouver en famille avec les êtres chers. C'est un moment familial particulier de partage. Je me permets d'en profiter pour vous rappeler que la fin de l'année est aussi pour vous une possibilité de faire un don à notre association et dans ce cas, vous recevrez un reçu fiscal*.

Je vous souhaite, au nom du Conseil d'Administration de l'association et de toute l'équipe dynamique de bénévoles que nous formons et que je vous encourage à rejoindre, de merveilleuses fêtes de fin d'année pour vous et vos familles.

Bien amicalement

Sandra Lawton

**75 % du montant de vos dons sont déductibles de votre impôt sur le revenu, dans la limite de 1000 € pour l'année 2022. Au-delà de cette somme, vous bénéficiez de la réduction de 66 %, dans la limite de 20 % de votre revenu imposable.*

SAMEDI 9 OCTOBRE 2021

JOURNÉE ANNUELLE

Recherche médicale et traitements en visio-conférence par Zoom

Retrouvez l'intégralité des interventions sur notre site :

www.airg-france.fr

JOURNÉE ANNUELLE

Pr Justine Bacchetta

→ NOUVEAUX TRAITEMENTS EN NÉPHROLOGIE : hyperoxalurie et cystinose

. CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RÉNALES RARES, CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RARES DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE, SERVICE DE NÉPHROLOGIE RHUMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUES, FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST, UNIVERSITÉ LYON 1, INSERM 1033, PRÉVENTION DES MALADIES OSSEUSES, HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, BRON

L'objectif de la présentation était de faire le point sur les nouveaux traitements concernant deux pathologies rénales génétiques rares, généralement diagnostiquées dans l'enfance (mais pas nécessairement), à savoir l'hyperoxalurie et la cystinose.

Hyperoxaluries génétiques : de la double transplantation foie/rein aux injections sous-cutanées d'ARN ?

Les hyperoxaluries primitives sont transmises sur le mode autosomique récessif ; il s'agit d'affections rares et souvent graves, engageant alors le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce.

Le type 1, le plus fréquent et le plus sévère, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase, AGT) dans les peroxysomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs rénaux avec ou sans néphrocalcinose. Au fur et à mesure que la fonction rénale diminue, une surcharge systémique apparaît et n'épargne aucun organe, avec un stockage de l'oxalate notamment au niveau osseux et vasculaire.

Jusqu'à récemment, le traitement conservateur (pyridoxine, hydratation, inhibiteurs de la cristallisation) était la seule option thérapeutique possible, pour essayer de prévenir l'évolution de l'insuffisance rénale vers le stade terminal et la dialyse.

Au stade d'insuffisance rénale terminale, aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production endogène d'oxalate, de sorte que la double transplantation hépatique et rénale devait idéalement être planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les complications de l'atteinte systémique. Le pronostic de cette maladie orpheline a récemment été révolutionné par l'apparition des traitements par ARN interférent, permettant de diminuer la production endogène d'oxalate par l'injection sous-cutanée régulière d'ARN interférent (injection mensuelle puis trimestrielle avec le lumasiran, approuvé en Europe depuis 11/2020 ; essais en cours avec le nedosiran).

Le principe est le blocage de l'enzyme en amont de l'enzyme déficiente, pour empêcher la synthèse d'oxalate et « dévier » la voie métabolique vers la synthèse de composés non toxiques (glycolate).

Les résultats des essais cliniques sont spectaculaires [1], et signent possiblement la fin des doubles transplantations foie/rein dans cette indication, tout du moins dans les pays développés. En parallèle, d'autres alternatives thérapeutiques (stiripentol, Oxalobacter formigenes, thérapie génique) sont à l'étude.
En parallèle, des études récentes issues du registre européen OxalEurope ont permis de mieux préciser l'atteinte des types 2 et 3, moins sévères mais non complètement bénins [2,3].

Des recommandations européennes internationales de diagnostic, prise en charge et suivi dans les hyperoxaluries génétiques sont en cours de rédaction, au sein du réseau européen ERKNet et du groupe de travail OxalEurope, notamment pour mieux définir les indications des ARN interférents.

Cystinose : nouveautés

La cystinose est une pathologie lysosomale, secondaire à une mutation de la cystinosine (gène *CTNS*). Elle induit initialement une tubulopathie proximale précoce, avec secondairement une insuffisance rénale évolutive et des atteintes extra-rénales, notamment endocriniennes et musculaires. Le pronostic de la cystinose a été considérablement amélioré par l'avènement des traitements à base de cystéamine dans les années 1990 puis par la cystéamine « longue durée d'action » cette dernière décennie.

Néanmoins, la cystéamine reste un traitement symptomatique, et de nouvelles perspectives thérapeutiques sont en cours d'évaluation, notamment la transplantation de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées, par l'équipe du Pr S Cherqui à l'université de San Diego [4].
L'atteinte osseuse des patients souffrant de cystinose a également été récemment décrite, avec des recommandations internationales de diagnostic et de prise en charge publiées en 2019 [5]. Sa physiopathologie reste néanmoins incertaine [6], alors que cette complication a un impact important sur la qualité de vie des patients.
Cette présentation fut aussi l'occasion de remercier l'AIRG pour son soutien à notre projet de recherche CYSTEA-BONE (mécanismes physiopathologiques de l'atteinte osseuse de la cystinose) en 2020, projet réalisé avec le Dr I Machuca-Gayet (PhD, CR-HC, CNRS) et le Dr Candide Alioli (PhD, post-doc) au laboratoire Inserm 1033.

Nous espérons vous présenter rapidement les premiers résultats sur nos modèles Crispr, dérivés de nos résultats précédents montrant un phénotype ostéoclastique différent en fonction du type de mutation [7]. ■

Références

1 • Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1216–26.
2 • Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. Kidney Int. 2019 Dec;96(6):1389–99.
3 • Martin-Higueras C, Garrelfs SF, Groothoff JW, Jacob DE, Moochhala SH, Bacchetta J, et al. A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. Kidney Int. 2021 Sep;100(3):621–35.
4 • Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012 Jan;81(2):127–9.
5 • Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, Awan A, Bacchetta J, Bergmann C, et al. Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):1019–29.
6 • Machuca-Gayet I, Quinaux T, Bertholet-Thomas A, Gaillard S, Claramunt-Taberner D, Acquaviva-Bourdain C, et al. Bone Disease in Nephropathic Cystinosis: Beyond Renal Osteodystrophy. Int J Mol Sci. 2020 Apr 28;21(9):E3109.
7 • Quinaux T, Bertholet-Thomas A, Servais A, Boyer O, Vrillon I, Hogan J, et al. Response to Cysteamine in Osteoclasts Obtained from Patients with Nephropathic Cystinosis: A Genotype/Phenotype Correlation. Cells. 2021 Sep 21;10(9):2498.

→ PRÉSENTATION DE 2 PROJETS financés par l'AIRG-France

Pr Jérémy Bellien

Pr Dominique Guerrot

1 - IMPACT DE LA STIMULATION CHRONIQUE DOPAMINERGIQUE PAR LA RIGOTINE SUR LA FONCTION VASCULAIRE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE PKRD.

Je suis le Professeur Jérémy Bellien, pharmacologue au CHU de Rouen. J'ai pu bénéficier en 2015 avec le Professeur Dominique Guerrot, néphrologue, d'une subvention de recherche de l'AIRG.

Cette subvention nous a permis de réaliser un essai clinique ayant pour objectif d'évaluer pour la première fois l'intérêt de la stimulation chronique des récepteurs dopaminergiques sur la fonction vasculaire des patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). En effet, il est observé chez les patients atteints de PKRAD des anomalies précoces de la fonction et de la structure des vaisseaux sanguins.

Celle-ci sont liées aux modifications des polycystines également présentes à ce niveau et responsables en particulier du développement d'une hypertension artérielle.

Sur la base de travaux fondamentaux et d'une étude pilote clinique réalisée à Rouen (Lorthioir et al, Kidney International. 2015;87:465-72), la stimulation dopaminergique apparaissait comme une stratégie thérapeutique permettant de s'opposer aux anomalies vasculaires observées lors de cette maladie.

Nos résultats obtenus chez 29 patients atteints de PKRAD montrent que la prise d'un agoniste dopaminergique pendant 2 mois permet effectivement d'améliorer la fonction vasculaire et de diminuer la pression artérielle. Ceci témoigne de l'intérêt de cette stratégie pour la prise en charge des complications vasculaires de la maladie.

Grâce à une nouvelle subvention de l'AIRG obtenue cette année, nous allons pouvoir poursuivre nos travaux et notamment développer un agoniste dopaminergique utilisable au long cours chez les patients atteints de PKRAD.

De plus, dans la mesure où les mécanismes physio-pathologiques sont communs, les résultats positifs obtenus lors de cette étude au plan vasculaire devraient rapidement conduire à évaluer l'impact rénal de cette nouvelle approche sur un effectif plus important de patients atteints de PKRAD. ■

Dr V. Frémeaux-Bacchi

→ PRÉSENTATION DE 2 PROJETS financés par l'AIRG-France suite

2 - LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE

Au cours des 15 dernières années, il a été montré que le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa) est dû à des anomalies du complément héréditaires ou acquises dans 60-70% des cas.

Les travaux de différentes équipes de recherche, en particulier la nôtre, ont démontré que le SHUa est associé à des mutations des gènes codant pour le facteur H (CFH), le facteur I (CFI) ou la membrane-cofactor protein (MCP) (mutations « pertes de fonction »), ou pour le C3 et le facteur B (FB), constituants de la C3 convertase (mutations « activatrices »).
Le terme «mutation» qui est maintenant appelé variant désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène et sur la synthèse protéique.

Les variations génétiques sont le moteur de l'évolution, et source de la diversité entre individus. Mais elles sont aussi à l'origine des maladies génétiques monogéniques et des facteurs de risque pour des maladies multifactorielles comme le SHUa.

La conséquence des variants dépend de leur effet fonctionnel, à savoir si elle conduit ou non à l'altération de la fonction de la protéine codée (effet pathogène). Nous savons maintenant que les variations génétiques ne sont pas si rares. L'étude du génome de plus de 60 000 personnes a permis d'identifier un grand nombre de variations génétiques qui sont classées en fonction de leur fréquence d'apparition.

Un variant avec une fréquence inférieure à 0.1% (c'est à dire identifié chez moins d'un individu sur 1000) est classé comme rare.
La difficulté du laboratoire qui prend en charge la recherche des anomalies génétiques est de statuer sur le caractère pathogène ou non du variant et donc de déterminer si la variation du génome identifiée est en relation avec la maladie et d'en connaître les conséquences.
Ainsi, un variant est classé comme pathogène (en relation avec la maladie) s'il s'agit d'un variant rare (trouvé chez moins de 0.1% de la population générale) et qu'il est associé à une perte de fonction ou d'expression de la protéine.
Beaucoup de variants restent de « signification inconnue » car aucune étude fonctionnelle n'est disponible (on ne sait pas si ce variant modifie la fonction de la protéine qu'il code).

Avec le soutien de l'AIRG, nous avons effectué en 2016 un changement important dans la technique de recherche des anomalies dans les gènes impliqués dans le SHU atypique.
Au préalable, le laboratoire faisait le séquençage d'un gène après l'autre jusqu'à la mise en évidence (ou non) d'un variant, ce qui pouvait nécessiter 6 mois ou plus. Actuellement, la recherche de variants utilise la technique NGS (Next Generation Sequencing) qui permet l'étude simultanée (beaucoup plus rapide) de plusieurs gènes.

La « puce » utilisée par le laboratoire de l'HEGP analyse les 5 gènes du complément pour lesquels un lien avec la maladie a été démontré (FH, FI, MCP, C3 et FB), le gène de DGKe (lipide kinase) présent dans les cellules endothéliales, qui n'a pas de lien avec le complément mais dont les mutations rendent les cellules endothéliales thrombogènes, 2 gènes impliqués dans les MAT (ADAMST13, et le gène codant pour la cobalamine C) et enfin le gène de la thrombomoduline dont le rôle dans le SHUa est actuellement discuté.
C'est un outil de diagnostic performant. Un nombre important de variants a été détecté et nous avons appris à classer ces variants.
Nous avons de nombreux outils à notre disposition comme des bases de données (population normale

et patients), des données sur les conséquences fonctionnelles de plus de 200 variants identifiés, et des outils de bioinformatique.

L'évaluation de ce faisceau d'éléments constitue souvent la difficulté de l'interprétation des données de génétique et ne permet malheureusement pas toujours d'aboutir à une conclusion formelle.
Nous avons identifié dans la cohorte française plus de 150 variants.
La plupart des variants identifiés sont connus des bases de données de sujets sains. L'étude des conséquences fonctionnelles des variants effectuée dans les laboratoires dont le nôtre est une étape majeure pour permettre de relier l'anomalie génétique à la pathologie rénale.

Tous les ans, 30 à 40 nouveaux patients avec un diagnostic clinique de SHU atypique sont étudiés dans le laboratoire en provenance de toutes les régions de France. Nous identifions un variant pathogène dans environ 40% des cas. L'amélioration des connaissances sur la génétique du complément a soutenu de nombreux projets de recherche clinique sur le SHUa comme par exemple les travaux sur le risque de récidive de la maladie.
Il est recommandé en France que tous les patients atteints de SHU atypique soient traités par eculizumab, qui arrête l'activation du complément.
Le défi pour les cliniciens et les patients est d'estimer le risque de récidive à l'arrêt de l'eculizumab.
Celui-ci varie en fonction du terrain génétique et d'un biomarqueur le (C5b9) qui est en lien avec l'activation du C5, cible de la thérapeutique.
Les données de génétique ont fait l'objet de plusieurs publications originales en collaboration avec de nombreux néphrologues (El Karoui K, et al., Haematologica. 2019; Fakhouri F et al Blood. 2021; Zuber J et al; .J Am Soc Nephrol. 2019; Le Clech A et al Kidney Int. 2019 et d'une revue sur la génétique du SHUa (Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Nat Rev Nephrol. 2021)

La recherche n'est pas toujours couronnée de succès. Dans le cas du SHU atypique, un individu peut ainsi être porteur d'un génotype à risque mais pour autant ne pas être atteint de la maladie. On ne dispose toujours pas aujourd'hui de biomarqueurs fiables pour prédire la maladie pour un membre d'une famille porteur d'un variant pathogène ou de transmettre la maladie.
L'intérêt de marqueurs circulants d'activation du complément (C5b9 soluble circulant, Ba, C5a...etc) ou de tests utilisant des cellules endothéliales en culture qui étudient les dépôts de complément au contact du sérum de patients reste à démontrer.

La recherche de nouveaux gènes par séquençage des exomes du génome entier (Whole Exome Sequencing, WES) n'a pas identifié de nouveaux gènes dans cette maladie. Nous avons étudié plus de 50 patients mais à ce jour, à l'exception de l'identification de DGKe, aucun nouveau gène n'a été identifié par cette technique.

Par contre notre équipe a pu mettre en évidence que 20 % des patients après l'âge de 50 ans ont une immunoglobuline monoclonale et que celle-ci pourrait être à l'origine de l'activation incontrôlée du complément et avoir un lien avec la maladie.

En conclusion, les avancées dans le domaine du SHUa ont été impressionnantes, mais il reste encore à comprendre les mécanismes de l'activation endothéliale, à identifier des biomarqueurs qui pourraient permettre de rationaliser le choix d'une stratégie thérapeutique en particulier pour les patients qui présentent un SHU associé à une HTA maligne et enfin de poursuivre la recherche afin de comprendre la cause de la maladie chez 50% des patients. Un grand merci à l'AIRG, aux patients et aux familles pour leur soutien.

Dr Myriam Pastural

→ RÔLES ET MISSIONS DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE répartition des greffons

L'Agence de la biomédecine est un établissement public relevant du ministère de la santé, créée par la Loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle est spécialisée dans plusieurs domaines : Prélèvement et greffe d'organes, Prélèvement et greffe de tissus, Prélèvement et greffe de CSH, Assistance médicale à la procréation, Promotion de la recherche, Diagnostic prénatal/ Diagnostic préimplantatoire, Génétique médicale, Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

Elle a des missions « classiques » d'une agence sanitaire (Encadrer, évaluer, accompagner, autoriser/ contrôler), des missions « opérationnelles » (Plateforme nationale de répartition des greffons, Gestion de la liste nationale d'attente de transplantation d'organes, Registre national de refus pour le don d'organes, Organisation des Comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant, Registre de suivi de l'état de santé des donneurs vivants d'organes, Elaboration des règles de répartition des greffons…) et une mission de « promotion des dons ».

L'Agence de la biomédecine est administrée par un conseil d'administration dotée d'un conseil d'orientation qui veille à la qualité de l'expertise médicale et scientifique en prenant en compte les questions éthiques et d'un Conseil Médical et Scientifique organisé en 2 collèges spécialisés.

Le Réseau Epidémiologique REIN utilise Diadem pour le recueil des informations sur les patients traités par dialyse. Cette application vient en complément de l'application Cristal, outil centralisé et opérationnel de recueil des informations sur les patients transplantés rénaux. Ces deux applications partagent des référentiels communs et leurs accès sont gérés par le portail du système d'information du prélèvement et de la greffe (SIPG), unique et sécurisé à toutes les applications de l'Agence de la biomédecine. L'application CRISTAL est l'outil opérationnel pour la répartition des greffons mais sert aussi à la biovigilance et l'évaluation des pratiques.

Les règles d'allocation de chaque organe sont publiées au JO après un long processus de validation. L'attribution des greffons est un processus complexe et sensible dans sa conception et dans sa réalisation. Il n'existe pas de solution ubiquitaire ni définitive. Le processus varie d'un pays à l'autre et au cours du temps en fonction de l'évaluation périodique des résultats. L'utilisation d'un score permet de « classer » les malades présents en liste d'attente active chaque fois qu'un donneur est prélevé. Le score est un instrument de décision paramétrable, simulable et évaluable et ainsi évolutif. Le score répond à des critères d'équité mais aussi d'efficacité pour un greffon en déterminant une allocation « au patient ». Les critères d'équité sont : la durée d'attente sur liste (avec ou sans dialyse mais au maximum une année d'attente sans dialyse est prise en compte), la durée de dialyse ; l'indice de facilité d'accès à la greffe (dépend de la rareté ou non des déterminants HLA de chaque patient ou encore de la présence d'anticorps anti-HLA). Les critères dits d'efficacité reposent sur l'appariement HLA entre le donneur et le receveur (plus un patient a de compatibilités HLA avec un donneur, plus de points lui sont attribués), l'appariement en âge (plus le différentiel d'âge entre le donneur et un receveur est faible, plus de points lui sont attribués) et enfin la distance géographique entre le lieu de prélèvement et le site de greffe. Des fonctions mathématiques s'ajoutent pour ajuster le score selon l'âge des receveurs, en particulier l'appariement en HLA sera prédominant chez le receveur jeune et quasi-nul chez le receveur très âgé. L'allocation se fait en isogroupe sanguin (c'est-à-dire même groupe sanguin entre le donneur et le receveur en dehors de rares priorités). Ce score est appliqué sur les 2 reins prélevés chez un donneur. En greffe rénale adulte, un des 2 reins est alloué à l'équipe locale de greffe associée au site de prélèvement. Le score sera donc appliqué sur la liste locale du centre de greffe pour un rein et l'autre rein sera alloué selon les règles de priorité et à défaut, le score sera appliqué à l'ensemble des candidats de la liste nationale d'attente (excepté l'équipe locale de greffe). Le score permet une allocation d'un greffon à un patient quelque soit l'équipe où il est inscrit. En greffe rénale pédiatrique, les 2 reins sont alloués prioritairement au score « national pédiatrique ». Cette allocation des greffons pédiatriques permet une mutualisation en faveur d'un meilleur appariement des donneurs et receveurs pédiatriques. Dans ce cadre, il n'y aura pas d'attribution réservée à l'équipe locale de prélèvement. ■

L'HÉMODIALYSE À DOMICILE : un challenge pour les patients et les soignants

. DR HAFEDH FESSI, NÉPHROLOGUE, HÔPITAL TENON, PARIS

L'hémodialyse à domicile, première option thérapeutique début des années 70 (90%), n'a cessé de vivre un déclin au fil des décennies, pour ne concerner que 1% des dialysés en France. Depuis 2010, elle vit un second souffle, avec l'arrivée sur le marché de nouveaux générateurs mieux adaptés au domicile. Même si son développement reste timide en France et en dessous des attentes, elle prend beaucoup plus d'importance en Europe et dans le monde.

L'Hémodialyse à Domicile Quotidienne (HDQ) représente un nouveau challenge pour les patients et pour le staff médical de néphrologie. En effet, quand on pose la question aux patients comme aux soignants sur la modalité de dialyse de leur choix, 56% se prononcent pour l'autonomie. Les priorités des patients dialysés sont : Garder une indépendance, la qualité de vie et la flexibilité des horaires de dialyse. Il existe, malheureusement, un manque d'information sur la technique. La dialyse à domicile quotidienne est associée à de multiples avantages cliniques comme l'amélioration du contrôle de la pression artérielle, la réduction de l'hypertrophie du ventricule gauche, la réduction du temps de récupération après dialyse. Mais surtout une meilleure qualité de vie des patients dialysés. Plusieurs études ont montré une amélioration de la survie. Ces bénéfices, elle les doit à plusieurs facteurs : elle est plus fréquente, le temps de dialyse cumulé par semaine est plus long, enfin et surtout elle se pratique à la maison. Le schéma de l'hémodialyse quotidienne, consiste en la réalisation de cinq à six séances par semaine de courte durée (2 heures à 2h30) au lieu des trois séances habituelles de durée conventionnelle (4 à 5 heures). Même si la durée de dialyse cumulée par semaine des 2 modalités est la même, la fréquence apporte au moins trois avantages primordiaux :

1 • Elle réduit le temps sans dialyse entre les 2 séances du week-end, source de surmortalité cardiovasculaire,

2 • Elle diminue le taux moyen des toxines accumulées dans le sang, en raison d'une plus grande efficacité d'épuration les 2 premières heures de dialyse,

3 • Elle réduit le niveau de surcharge hydrosodée (moins de prise de poids entre 2 séances) ainsi que le taux d'ultrafiltration horaire pendant la séance (7 ml/kg/h en moyenne), ce qui entraine moins d'hypotension et moins de fatigue post dialyse. Ceci a un impact direct sur la pression artérielle qui se traduit par une réduction de 36 % du nombre de médicaments antihypertenseurs, voir leur arrêt chez certains patients, et la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les ponctions multiples de la fistule artério-veineuse n'ont pas montré, dans certaines études randomisées, plus de complications mécaniques ou infectieuses.

Toutes les études ont montré une meilleure santé physique et santé mentale chez les patients dialysés à domicile par rapport aux patients dialysés en centres.

En France, les scores des patients en HDQ sont comparables aux transplantés rénaux et bien meilleurs que les patients dialysés en centre. Ce score se maintien dans le temps et n'est pas transitoire.

La dialyse à domicile est la seule à connaître ces dernières années un intérêt de la part des patients acteurs-décideurs de leur traitement ainsi qu'une activité d'innovation médicale et celle de l'industrie. Elle se traduit par plusieurs projets collaboratifs européens, américains avec Singapour qui ont donné naissance à de nouvelles machines de dialyse pour le domicile plus petites, moins lourdes, portables et consommant moins d'eau. Ces nouvelles machines se caractérisent par l'utilisation de colonnes d'absorption qui régénèrent le liquide de dialysat qui sert à l'épuration des toxines.

Elles ont une consommation beaucoup moins importante d'eau pour l'hémodialyse, 2 à 6 litres/séance au lieu de 140 litres et un poids entre 5 et 10 kg au lieu de 100 kg. Ce qui confère à ces machine une portabilité importante, pouvant être utilisées quotidiennement soit en continu ou bien pour plusieurs heures.

Ces machines sont connectées, ce qui selon une étude a réduit de 32 % le taux d'échec de technique des patients dialysés à domicile et de 44 % le taux d'inobservance médicamenteuse.

A ceci se rajoute le décret exécutif, signé en juillet 2019 aux Etats Unis, portant sur le lancement de l'initiative Advancing American Kidney Health, avec 250 Millions de dollars alloués à la recherche sur 5 ans pour l'autonomie en dialyse et la transplantation rénale avec un objectif ambitieux de 80% des patients américains en dialyse à domicile ou bien transplantés. C'est une vraie chance pour les patients pour qu'ils puissent enfin bénéficier de plus d'options de traitement à domicile.

Les obstacles au développement de l'HDQ sont multiples, le plus important est le manque d'information des patients. Le schéma classique consiste à débuter la dialyse toujours en centre, ce qui est souvent un obstacle à l'autonomie. Le nouveau concept est de créer dans les centres de dialyse une unité de dialyse dite « intégrée » dans laquelle se côtoient les patients qui débutent la dialyse avec des patients en cours de formation à l'autonomie : la dialyse à domicile et ceux en préparation à la greffe dans un cadre où ils trouvent l'information nécessaire et des soins de support.

Le second obstacle est lié à l'absence d'une politique claire des autorités de tutelle pour soutenir l'action des patients et des médecins. Sans cette condition il est illusoire d'espérer un développement durable de la dialyse autonome. ■

Conclusion

- L'hémodialyse quotidienne à domicile représente un challenge à la fois pour le patient et le staff médical,
- HDQ est un traitement de qualité avec :
  - Une amélioration rapide de la pression artérielle permettant la diminution voir l'arrêt du traitement antihypertenseur, réduction de l'hypertrophie ventriculaire
  - Une amélioration des paramètres nutritionnels, jambes sans repos, sommeil
  - Une amélioration de la qualité de vie, qui reste la première demande du patient et celle recherchée par le staff médical.
- L'organisation de l'HDQ doit permettre au patient la transition et/ou le changement d'un mode à l'autre à tout moment,
- Une information de qualité permet le choix d'un traitement adapté: Patient acteur-décideur et partenaire du soin,
- Le staff médical est tenu de relever ce défi pour le développement de cette méthode grâce à une volonté collective.

Dr Ariane Zaloszyc

→ ASPECTS PÉDIATRIQUES de la dialyse

. RÉSUMÉ DE LA COMMUNICATION ORALE DE LA JOURNÉE AIRG-FRANCE 2021

Les enfants ne représentent que 1% de la population globale souffrant d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France. Il s'agit donc d'une maladie rare à l'âge pédiatrique, qui comporte des spécificités, tant sur le plan étiologique que sur le plan de la prise en charge. L'IRCT concerne environ 100 nouveaux enfants par an [1].

On compte en France 27 centres de néphropédiatrie, dont l'organisation s'adosse à une société de néphropédiatrie. Chaque équipe offre une prise en charge multidisciplinaire et la collaboration entre les centres permet de proposer une prise en charge spécialisée et adaptée à chaque enfant atteint de maladie rénale chronique (MRC).

Contrairement à celle de l'adulte, l'incidence actuelle de l'IRCT de l'enfant est stable, avec en 2019 une incidence standardisée à 7,9 par million d'habitants. Comme chez les adultes, un traitement de suppléance rénal est nécessaire chez l'enfant au stade d'IRCT, soit par dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), soit par transplantation (à donneur décédé ou à donneur vivant). Ces méthodes sont alternatives ou successives. En 2019, en France, on comptait 951 enfants avec un traitement de suppléance rénal (dont 24% en dialyse) [1].

Les techniques de suppléance se sont développées chez l'enfant depuis les années 70 et des progrès importants ont été réalisés lors des dernières décennies, les rendant accessibles à tous les enfants, même les plus petits, qui les requièrent en France, ce qui n'est pas encore le cas dans les pays de moindre niveau socio-économique.

Les maladies conduisant à l'IRCT chez l'enfant sont bien connues et diffèrent de celles de l'adulte. Ce sont principalement : les malformations du rein et des voies urinaires (50%), les maladies héréditaires (20%) et les néphropathies glomérulaires (30%). Plus l'enfant est jeune, plus la part d'IRCT secondaire aux malformations du rein et des voies urinaires est importante ; elle compte ainsi pour 73% des étiologies chez l'enfant de moins de un an [2].

La maladie rénale chronique confronte l'enfant et ses proches à un bouleversement psychique et de la dynamique familiale à moyen et à long terme. Ainsi, un enfant atteint d'IRCT a une probabilité importante de connaître différentes modalités de traitement de suppléance au cours de sa vie, et le choix de la technique de suppléance devra prendre en compte cet aspect de la situation.

La technique de choix est la transplantation rénale, tant en termes de survie que de qualité de vie [3]. Elle est réalisable lorsque l'enfant atteint environ 10 kg. Trop peu d'enfants encore peuvent, en France, éviter la dialyse en bénéficiant d'emblée d'une transplantation : en 2018, ce sont 22% des enfants qui ont eu une greffe rénale comme premier traitement de suppléance, alors que 78% ont commencé par la dialyse. La dialyse permet d'attendre la transplantation rénale, et l'accès à la greffe rénale est priorisé chez l'enfant, avec un temps d'attente médian qui, bien qu'en augmentation, reste relativement court : 7,2 mois [1].
Le choix de la technique de dialyse dépendra du poids de l'enfant, des indications, de la pathologie et des possibilités de l'équipe et de la famille. L'enfant en dialyse subit des mesures diététiques strictes et des traitements médicamenteux.

La dialyse péritonéale (DP) est la technique de suppléance rénale la plus utilisée à travers le monde (en France, 20 à 30% des enfants dialysés sont en DP). C'est une technique de suppléance rénale adaptée à l'enfant, tout particulièrement au jeune enfant. C'est une méthode de dialyse douce, physiologique, avec absence « d'à-coups » volémiques, et qui permet la conservation du capital vasculaire et de la diurèse résiduelle.

La DP est réalisée à domicile par les parents, ce qui permet le maintien de la scolarisation et représente, par ailleurs, des contraintes hospitalières moindres, mais elle représente en revanche une charge importante pour la famille et l'enfant.
L'enfant en DP ne sera vu qu'une à deux fois par mois à l'hôpital, pour un bilan, bien sûr, mais aussi pour une prise en charge multidisciplinaire : infirmière, diététicienne, psychologue et médecin.

L'hémodialyse (HD) pédiatrique, elle, est réalisée sous forme de séances de dialyse en centre hospitalier : ce sont habituellement 3 séances par semaine, d'une durée de 3 à 4 heures chacune. L'HD intensive a montré de meilleurs résultats encore en termes de contrôle cardiovasculaire et de croissance chez l'enfant, et l'accès à la dialyse nocturne en pédiatrie représentera certainement une amélioration pour la population pédiatrique, comme cela a pu être constaté chez l'adulte. L'hémodiafiltration on line est sans nul doute la technique d'épuration extra-rénale la plus performante pour l'enfant [4,5].

La prise en charge hospitalière peut, cependant, rendre difficile la scolarisation et la vie sociale des enfants, bien que la scolarisation puisse souvent être maintenue pendant les temps de dialyse (il y a un professeur des écoles dans certains centres).
La réalisation de la dialyse en centre peut permettre de développer un sentiment de sécurité pour le patient et sa famille, mais peut aussi engendrer a contrario un sentiment de dépendance. La technique d'hémodialyse nécessite, par ailleurs, des adaptations des circuits de dialyse pour les nourrissons et les plus jeunes enfants en raison de leur faible masse sanguine. Or ces circuits ne sont pas toujours disponibles pour les enfants de moins de 10-15 kg, ce qui peut entraîner des difficultés techniques pour les néphropédiatres.

Malgré de très nombreux progrès effectués en dialyse, les enfants en dialyse ont pourtant encore une mortalité plus élevée que la population pédiatrique générale en raison d'une surmortalité cardiovasculaire [6]. La taille à l'âge adulte des enfants en IRCT est en amélioration, mais reste encore souvent diminuée et est corrélée à un sur-risque de mortalité. La qualité de vie des patients en dialyse est altérée, comme en témoignent les études menées par questionnaires, et ils présentent un taux de dépression plus élevé que la moyenne [7].
Une attention toute particulière est également requise lors de la période de l'adolescence qui implique la transition des enfants en IRCT vers les centres adultes, avec un risque d'échec de l'adhésion thérapeutique. La dialyse doit donc bien rester une technique d'attente de la transplantation et doit toujours être adaptée pour permettre une prise en charge optimale et adaptée à chaque enfant dans sa singularité. ■

Bibliographie

1 • *Rapport annuel Rein – disponible sur le site de l'Agence de la biomédecine. http://www.agence-biomedecine.fr/*
2 • *Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, Shroff R, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. Lancet Child Adolesc Health. 2017 Sep;1(1):68-77. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30018-4. Epub 2017 Jul 20. PMID: 30169229.*
3 • *Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ. Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry. Pediatr Nephrol. 2016 Nov;31(11):2055-64. doi: 10.1007/s00467-015-3238-8. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26498279.*
4 • *Fischbach M, Fothergill H, Zaloszyc A, Seuge L. Hemodiafiltration: the addition of convective flow to hemodialysis. Pediatr Nephrol. 2012 Mar;27(3):351-6. doi: 10.1007/s00467-011-1779-z. Epub 2011 Feb 6. PMID: 21298503.*
5 • *Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V, Azukaitis K, Canpolat N, AĐbaĐ A, Aitkenhead H, Anarat A, Aoun B, Aofolaju D, Bakkaloglu SA, Bhowruth D, Borzych-DuĐatka D, Bulut IK, Büscher R, Deanfield J, Dempster C, Duzova A, Habbig S, Hayes W, Hegde S, Krid S, Licht C, Litwin M, Mayes M, Mir S, Nemec R, Obrycki L, Paglialonga F, Picca S, Samaille C, Shenoy M, Sinha MD, Spasojevic B, Stronach L, Vidal E, Vondrák K, Yilmaz A, Zaloszyc A, Fischbach M, Schmitt CP, Schaefer F. Effects of Hemodiafiltration versus Conventional Hemodialysis in Children with ESKD: The HDF, Heart and Height Study. J Am Soc Nephrol. 2019 Apr;30(4):678-691. doi: 10.1681/ASN.2018100990. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30846560; PMCID: PMC6442347.*
6 • *Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-AntiĐ A, Ratsch IM, Bjerre A, Roussinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagozdzon I, Jager KJ, Van Stralen KJ; ESPN/ERA–EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol. 2014 Dec;29(12):2403-10. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25039018.*
7 • *Lopes M, Ferraro A, Koch VH. Health-related quality of life of children and adolescents with CKD stages 4-5 and their caregivers. Pediatr Nephrol. 2014 Jul;29(7):1239-47. doi: 10.1007/s00467-014-2769-8. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24577804.*

→ COVID-19 CHEZ LES DIALYSÉS et les transplantés rénaux

. PR MARC HAZZAN

La pandémie de Covid-19 a particulièrement touché les patients insuffisants rénaux, dialysés ou transplantés. Entre mars, 2020 et octobre 2021, environ 12 000 cas ont été recensés dans cette population.

Parmi eux on comptait 8500 patients en dialyse, représentant 16 % des dialysés, et 3500 transplantés, représentant 8 % des greffés rénaux. La prévalence plus importante en dialyse témoigne des difficultés de confinement inhérentes à cette technique de soin.
La Covid-19 est une pathologie particulièrement grave chez ces patients, caractérisée par une mortalité se situant entre 15 et 25 % chez les dialysés et 10 à 20 % chez les greffés rénaux.
Ces chiffres sont très largement supérieurs à ce qui est observé dans la population générale.
L'analyse des facteurs de risque de décès retrouve les comorbidités telles que l'âge, l'obésité, le diabète, les pathologies cardiovasculaires et les antécédents de cancer. De façon plus spécifique, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque important, reconnu depuis le début de la pandémie. Le rôle de l'immunosuppression semble, quant à lui, plus difficile à déterminer.

Dès le début de la pandémie, des moyens considérables ont été déployés en recherche et ont abouti très rapidement à la mise au point de vaccins dont l'efficacité a été confirmée par les essais cliniques, puis les analyses de cohorte en population générale. En France, 4 vaccins sont actuellement disponibles. Deux d'entre eux utilisent un vecteur viral non réplicatif. Les deux autres sont des vaccins d'un nouveau type, basés sur la technique de l'ARN messager. Le principe consiste à injecter une séquence d'ARN messager permettant aux cellules de fabriquer la protéine S du virus. Le système immunitaire reconnaît alors cette protéine et produit des anticorps neutralisants qui empêcheront ultérieurement le développement des formes graves de l'infection. Cette technique innovante s'est avérée très efficace et bien tolérée en population générale. Cependant, on sait de longue date que l'insuffisance rénale altère l'immunité et que la réponse vaccinale est diminuée chez les patients dialysés et transplantés, d'autant plus que ces derniers reçoivent un traitement immunosuppresseur. Dans ce contexte, dès le mois de janvier 2021, les recommandations pour les dialysés et transplantés ont préconisé un schéma vaccinal en 3 injections, en privilégiant un vaccin utilisant la technique de l'ARN messager.

Les données cliniques ont par la suite pleinement justifié ces propositions. En effet, 75 % des dialysés développent des anticorps après 2 doses de vaccins. La troisième dose permet de porter ce chiffre à 90 % et augmente très significativement les taux d'anticorps, conférant ainsi une protection efficace. Seuls 50 % des transplantés présentent une immunisation après 2 doses. Ce taux passe à 70 % un mois après une troisième dose. Quelques équipes suggèrent même une quatrième injection qui permet d'atteindre environ 80 % d'immunisation et peut être réalisée dans le cadre de la campagne de rappel dès 3 mois après la troisième dose.
Pour les patients vulnérables ne développant pas d'immunisation, il est maintenant recommandé de proposer l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Il s'agit d'anticorps neutralisants, dirigés contre le virus, pouvant être administrés par voie intraveineuse ou sous cutanée. Deux stratégies sont envisageables. La première correspond à une prévention primaire consistant en une injection mensuelle systématique. La seconde est une prophylaxie post-exposition, où l'administration d'anticorps monoclonaux est réalisée une seule fois, précocement après un contact à risque. En population générale ces anticorps sont efficaces pour prévenir les formes graves de Covid-19. À ce jour, leur usage demeure toutefois soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'attente d'une autorisation de mise sur le marché.
Enfin, même si les vaccins et les anticorps monoclonaux sont une avancée indiscutable, le maintien des gestes barrières demeure un des éléments clés du contrôle de la pandémie. ■

→ LA RECHERCHE financée par l'AIRG-France

LES PROJETS DE RECHERCHE FINANCÉS

La stimulation de la recherche sur les Maladies Rénales Génétiques est un objectif essentiel de notre Association. Suite à un appel à projets annuel, nous sélectionnons, avec l'aide de notre Conseil Scientifique, les projets qui nous semblent les plus pertinents pour l'AIRG-France. Nous demandons aux équipes de nous transmettre un compte-rendu de leurs travaux.

Voici donc les comptes rendus correspondants à nos appels à projets de 2015 - 2016 - 2017 - 2018

(le délai est toujours long en raison du temps entre notre financement et le démarrage de l'étude ainsi qu'en raison de la durée de l'étude elle-même).

APPEL À PROJETS 2015

Ont été retenus :

1 • Pr Jeremy BELLIEN / Pr Dominique GUERROT
CHU de ROUEN - Unité INSERM

Projet : Impact de la stimulation chronique dopaminergique par la Rigotine sur la fonction vasculaire chez des patients atteints de PKRAD

Résultats communiqués lors de la Journée Annuelle 2021 - Compte-rendu dans les pages dédiées à cette Journée.

2 • Dr Véronique FREMEAUX BACCHI
HEGP - Paris

Projet : From molecular mechanisms to biomarker signatures in atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Résultats communiqués lors de la Journée Annuelle 2021 - Compte-rendu dans les pages dédiées à cette Journée.

3 • Dr Stanislas FAGUER / Pr Stéphane DECRAMER
CHU Toulouse

Compte-rendu

Projet GénéRHE : génétique des reins hyperéchogènes identifiés en période anténatale

Dans ce projet, nous avons tenté de caractériser sur le plan génétique les mécanismes de développement de reins hyperéchogènes (RHE) identifiés en période anténatale (échographie du 2ème trimestre). Cet aspect, signant le plus souvent la présence de microkystes tubulaires, peut être isolé ou associé à d'autres malformations rénales (hypoplasie uni- ou bilatérale, agénésie rénale, kystes rénaux) ou urétérales (reflux, hydronéphrose). Plus rarement, cette hyperéchogénicité est le signe d'une néphrocalcinose précoce. Les principales causes de RHE sont représentées par les mutations des gènes HNF1B, PKHD1 et PKD1.

Dans ce travail nous avons sélectionné 12 enfants présentant un ou deux reins hyperéchogéniques, avec ou sans malformation rénale ou urétéro-vésciale, et sans mutation identifiée dans les gènes HNF1B, PKHD1 ou PKD1. Outre ces 12 individus, l'ADN de chacun de leurs parents sains (échographie rénale normale) a été également prélevé, permettant d'envisager des analyses de type triome. Cette analyse se caractérise par l'analyse de l'ensemble des séquences codantes du génome (i.e. exome) chez un individu atteint et ses deux parents sains. Cette analyse permet d'identifier l'ensemble des variations potentiellement pathogènes (mutation type non-sens, délétion/insertion de bases avec décalage du cadre de lecture...) chez l'individu malade.

Les variations sont ensuite filtrées afin de ne conserver que les variations absentes des bases de données (ex. GNom). Enfin, sont conservées :

- les variations présentes à l'état homozygote chez le patient (2 mutations héritées en trans ou une mutation héritée avec une délétion exonique concomitante)
- les variations hétérozygotes de novo (absente chez les deux parents)
- les variations hétérozygotes composites après s'être assuré de la présence d'une mutation chez les deux parents.

Dans cette cohorte de 12 patients, nous avons pu définir une nouvelle cause de RHE bilatéraux en lien avec une mutation homozygote du gène SLC7A7, classiquement associée à une maladie

récessive nommée intolérance aux protéines dibasiques avec lysinuries. À posteriori, cet enfant présentait quelques symptômes modérés pouvant orienter vers ce diagnostic (retard de croissance, hypertriglycéridémies, hypotonie). L'identification de cette anomalie a permis de mettre sur pied un traitement et un régime adapté, et donc d'éliminer le risque de poussée métabolique (encéphalopathie ammoniémique). Outre la confirmation de l'anomalie génétique et des anomalies métaboliques, nous testons actuellement l'impact d'une invalidation de Slc7a7 sur le développement rénal dans un modèle animal.
Chez les autres individus, aucune variation commune n'a pu être identifiée. Des variations candidates ont été identifiées et seront testées dans un 2ème temps.

APPEL À PROJETS 2016

Ont été retenus :

1 • Dr Jonathan CHEMOUNY
Hôpital BICHAT Paris
« Etude du microbiote intestinal dans la néprhopathie à IgA et perspectives thérapeutiques »

Compte-rendu
Étude de la composition du microbiote fécal chez les patients atteints de Néphropathie à IgA : Étude MicrobIgAN
La néphropathie à IgA (N-IgA) est caractérisée par la formation de complexes d'IgA1 anormalement glycosylées associées à leur récepteur le CD89 soluble qui se déposent dans le rein. Le lien entre la production anormale des IgA1 et l'origine au niveau de la muqueuse intestinale a été suspecté depuis longtemps. Récemment, une équipe a récemment montré une dysbiose intestinale chez les patients atteints de N-IgA comparés à des individus sains. Cependant, les patients souffrant de maladies rénales chroniques présentent également des modifications de leur microbiote. Le rôle direct du microbiote intestinal sur la production d'IgA et les dépôts d'IgA a de plus été démontré récemment chez des souris exprimant les IgA1 humaines. Nous avons comparé le microbiote intestinal de patients atteints de N-IgA à celui de patients atteints d'autres maladies rénales chroniques.
Au cours de notre étude, 32 patients atteints de N-IgA, 14 patients atteints d'autre maladies rénales chroniques et 8 sujets sains dans 9 centres franciliens (Bichat, Saint-Louis, Tenon, Kremlin-Bicêtre, Henri Mondor, HEGP, Foch, Necker et Pitié-Salpêtrière) ont été recrutés (prélèvement fécaux et sanguins). Les analyses préliminaires faites à partir du séquençage des ADN codant pour les ARN 16S ont permis de mettre en évidence que la composition des microbiotes des patients atteints de N-IgA différait des compositions de ceux atteints d'autres maladies rénales chroniques malgré des niveaux de dysfonction rénale similaires. Parmi les espèces bactériennes, surreprésentés chez les patients atteints de N-IgA, on trouvait des bactéries dégradant des mucines (BDM) et plus particulièrement de leurs sucres.

Or, les mucines sont, comme les IgA1 des O-glycannes. De plus, l'abondance relative de ces bactéries était corrélée aux quantités d'IgA dégalactosylées circulantes chez les patients. Ces résultats encourageants nous ont amené à poursuivre le recrutement des patients et l'étendre à des sujets sains amenant le total à 54 sujets (32 patients atteints de N-IgA, 14 patients atteints d'autres maladies rénales chroniques et 8 contrôles).

La suite des analyses ainsi que les travaux de recherche fondamentaux issus des analyses préliminaires sont actuellement menés dans le laboratoire du Pr Monteiro.

2 • Pr RICARDO
Monash University - Australie
« Utilisation des cellules souches pluripotentes pour étudier les maladies rénales héréditaires : mécanismes génétiques et développement de nouveaux traitements spécifiques. »

L'équipe nous a fait parvenir un compte-rendu très détaillé et compliqué de leur recherche. Nous leur avons demandé de nous en adresser un résumé plus « lisible ». Nous ne manquerons pas de vous le communiquer dans un prochain numéro de Néphrogène.

3 • Dr Nicolas MAILLARD
Hôpital Nord, CHU St Etienne
Coordinateur : Pr Eric LAMARTINE
Collaboration : Dr Véronique FREMEAUX BACCHI
« Rôles des variants rares des gènes des facteurs H,I,MCP,C3 et B au cours de la néphropathie à IgA »
Nous sommes en attente du compte-rendu et vous le communiquerons dans un prochain numéro de Néphrogène.

APPEL À PROJETS 2017

A été retenu :

1 • Pr Laurent MESNARD / Dr Thomas ROBERT
Hopital Tenon – Paris

« Analyses génétiques par whole exome sequencing des Néprhopathies à IgA de l'enfant : implications physiopathologiques et thérapeutiques »

Compte-rendu

Le financement octroyé à notre équipe par L'AIRG-France nous a permis de mettre en évidence l'implication de certains variants génétiques dans la néphropathie à IgA de l'enfant, en particulier les variants dits « du collagène ».

Le financement AIRG-France a permis de structurer le prélèvement en trio des enfants atteints de la néphropathie à IgA avec leurs parents dans 3 centres parisiens différents de Paris (Hôpital Robert Debré, Hôpital Trousseau et Hôpital Necker) et d'en constituer une bio-banque sécurisée. L'ADN a pu être ensuite extrait pour une analyse par « panel de gènes » et pour une partie significative de la cohorte en whole exome (Analyse de l'ensemble des gènes codants soit 22 000 gènes). Nous avons ainsi pu comparer l'ADN des enfants atteints de la maladie avec leurs parents pour les gènes du « collagène ». Au total et à ce jour, 36 enfants ont été séquencés en trio avec leurs parents par Whole Exome, constituant la plus grande étude dans le domaine en pédiatrie.

Nos premières analyses nous ont permis de retrouver des variants du collagène type IV COL4A3 à hauteur de 11 % dans notre cohorte. Les variants du collagène IV peuvent être associés au syndrome d'Alport notamment chez l'adulte. Ce syndrome peut représenter une phénocopie de la néphropathie à IgA, du fait de l'hématurie parfois intermittente, et de la protéinurie, l'ensemble pouvant évoluer vers l'Insuffisance rénale tout comme la néphropathie à IgA. La découverte de ces variants du collagène COL4A3 (jugés pathogènes selon des critères internationaux (classification ACMG, variant dits de classe 4/5) nous a donc amené à repenser le diagnostic de N-IgA chez 11% des patients. Étonnamment, ces enfants présentaient des lésions prolifératives endocapillaires et extracapillaires, fait commun des néphropathies à IgA. Ces enfants ont répondu à un traitement immunosuppresseur, puisqu'avec un suivi de 5 ans en moyenne, la protéinurie diminuait avec disparition des syndromes néphrotiques initiaux et une amélioration des lésions histologiques, ce qui va à l'encontre de l'évolution classique d'un Syndrome d'Alport. A la vue de nos premiers résultats, la présence de variants du collagène semble être un facteur de mauvais pronostic d'évolution de la N-IgA de l'enfant. En effet, la présentation clinique de ces enfants était plus sévère que le reste de la cohorte, avec la nécessité de biopsies rénales répétées. Notre étude a donc soulevé la coexistence de deux pathologies, la N-IgA et le syndrome d'Alport ; cette association offrant un moins bon pronostic de la maladie rénale. Le rôle exact des variants du collagène de type IV reste à ce jour peu clair dans ce contexte, mais suggère que des facteurs génétiques puissent stratifier à terme le risque et améliorer les classifications telle que la classification internationale d'Oxford en histologie de la maladie de Berger. Ces premières analyses ont permis la publication prochaine d'un premier article (Rare collagenous heterozygote variants in children with IgA Neprhropathy. Cambier et al) accepté dans KI report récemment (in press). Le suite de ce projet sera aussi de déterminer l'incidence des variants « dits de signification indéterminée » du collagène au sein de cette cohorte et de poursuivre le recrutement des patients. Grâce à l'AIRG-France et aux données générées nous pouvons élargir maintenant notre recherche aux variants affectant le mécanisme physiopathologique de la néphropathie à IgA tel que le récepteur à la transferrine, les enzymes impliquées dans la glycosylation des IgA ... D'autres collaborations avec d'autres partenaires sont programmées, notamment afin de corroborer certaines données publiées dans la néphropathie IgA de l'adulte avec le système du complément. Le projet continue ! Nous voulons encore remercier l'AIRG-France de ce soutien. Nous remercions aussi les familles ayant participé au projet.

APPEL À PROJETS 2018

Ont été retenus :

1 • Dr Véronique FREMEAUX-BACCHI
Dr Khalil EL KAROUI
HEGP -Paris / Henri Mondor – Créteil

« SHUa : vers une identification personnalisée des facteurs de risque génétique »

Résultats communiqués lors de la Journée Annuelle 2021 – Compte-rendu dans les pages dédiées à cette Journée.

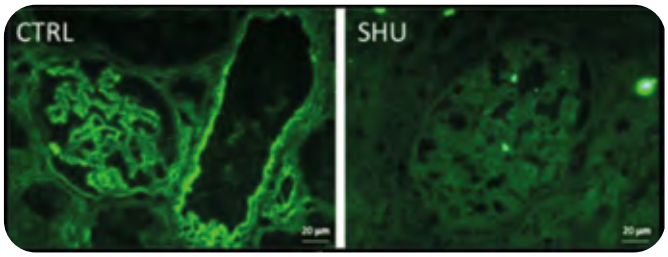
2 • Dr Emilie CORNEC-LE GALL
CHU Brest

« Recherche de facteurs génétiques impliqués dans la survenue d'anévrysmes intracrâniens chez les patients atteints de PKRAD »

Nous sommes en attente du compte-rendu et vous le communiquerons dans un prochain numéro de Néphrogène.

3 • Dr Marie FRIMAT
CHRU Lille
« Rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du SHUa »

Résumé : Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une pathologie caractérisée par la formation de lésions de microangiopathie thrombotique dans les vaisseaux de petits calibres, en particulier rénaux, capable d'induire une insuffisance rénale sévère. Dans sa forme dite atypique, cette maladie est secondaire à une activation excessive du complément, un système clé de l'immunité innée dont un défaut de régulation peut être délétère. Plus de 50% des patients avec un SHU atypique présentent une mutation d'une ou plusieurs protéines composant ce système du complément. Ces mutations sont néanmoins insuffisantes pour exprimer la pathologie, ce qui suggère des mécanismes additionnels menant de l'hyperactivation du complément au SHU. Parmi les acteurs encore mal caractérisés mais susceptibles de moduler l'activation du complément à la surface des vaisseaux figure le glycocalyx. Cette structure composée de protéines et de sucres forme un tapis qui recouvre les cellules vasculaires et sert d'interface entre la paroi des vaisseaux et le sang circulant. Le glycocalyx exerce de nombreuses fonctions et participe notamment à réguler le complément en liant le facteur H qui est un régulateur essentiel de ce système, d'ailleurs impliqué chez plus d'un tiers des patients avec un SHU atypique. Ce travail a eu pour objectif de préciser le rôle du glycocalyx dans le SHU à travers deux approches. D'une part, nous avons étudié le glycocalyx d'une cohorte de patients ayant présenté une microangiopathie thrombotique et bénéficié lors de leur prise en charge d'une biopsie rénale. Nous avons analysé sur ces tissus la densité des héparanes sulfates qui sont les principaux composants du glycocalyx. D'autre part, nous avons développé un modèle in vitro de cellules vasculaires dans lequel le glycocalyx a été dégradé et recherché en regard une activation du complément à la membrane. Nous avons ainsi identifié 72 patients avec un diagnostic de microangiopathie thrombotique, pris en charge dans notre service entre 2010 et 2020. La densité des héparanes sulfates au niveau des structures glomérulaires du rein était diminuée chez 57 patients, modérément ou fortement dans 20 et 37 cas respectivement (cf figure). De façon intéressante, cette diminution était associée à l'existence d'une hémolyse au moment de la biopsie ainsi qu'à la présence de dépôts de C3 et C5b9, qui sont des marqueurs d'activation du complément.



Puis, pour étudier l'hypothèse selon laquelle l'altération du glycocalyx rénal pourrait être impliquée dans l'activation locale du complément, et favoriser ainsi des « poussées » de SHU, nous avons mis au point un modèle cellulaire où le glycocalyx a été dégradé artificiellement par méthode enzymatique. Brièvement, ce travail a révélé qu'un endothélium dont les héparanes sulfates ont été préalablement dégradées constitue une surface propice à l'activation locale du complément. En effet, une augmentation dépendante du dépôt de C3 était observée par plusieurs techniques (immunofluorescence, cytométrie de flux). En conditions hémolytiques (exposition des cellules de courte durée à l'hème), nous avons observé une diminution dose-dépendante des héparanes-sulfates, suggérant un impact de cette molécule sur l'intégrité du glycocalyx. De façon intéressante, une exposition prolongée à l'hème a induit des modifications dose-dépendantes d'expression génique des enzymes impliquées dans la production des héparanes sulfates, rendant compte d'un profil devenu de type anticoagulant. Cet effet dual de l'hème a déjà été décrit, notamment à travers l'induction de l'expression d'hème-oxygénase 1, une enzyme aux puissants effets anti-inflammatoires et anti-oxydants. Nous émettons l'hypothèse que l'acquisition d'un profil antithrombine sous l'effet de l'hème ne soit pas homogène au sein des différents endothéliums et prévoyons maintenant de les comparer. L'absence de survenue d'un tel profil à la surface de l'endothélium glomérulaire notamment, pourrait participer à expliquer la susceptibilité rénale observée dans le SHU. Nous espérons ainsi que l'amélioration des connaissances des facteurs de susceptibilité et de la physiopathologie du SHUa permettent d'envisager d'éventuelles stratégies préventives et de nouvelles options thérapeutiques (modulation pharmacologique du glycocalyx).

→ HOMMAGE à Roger Pierré

Roger est né le 24 mai 1955 à Colmar, en Alsace.

Il passe sa petite enfance dans la ferme où travaillent ses parents, à Orbey Pairis.
Il est l'aîné d'une fratrie de deux garçons, il est entouré par son frère Claude et une multitude de cousins germains.
Après l'école primaire à Aubure, sa mère Odile l'encourage dans les études. Il s'engage dans un brillant parcours scolaire au collège de Ribeauvillé et au lycée Bartholdi de Colmar où il obtient un bac C. Fin 1968, sa famille déménage à Kaysersberg, son père Marcel travaille dans un vignoble. Roger se fait très vite des amis, notamment dans l'équipe de football locale où il joue 4 années.

Il assure également la mission de chef scout pendant plusieurs années. Après passage dans une classe prépa commerciale, il intègre l'Institut Commercial de Nancy. Amoureux de la montagne, il effectue son service militaire chez les chasseurs alpins à Bourg-St-Maurice d'où il garde un souvenir vivace et un excellent niveau de ski. Il débute sa carrière à la Chambre des Métiers de Colmar, où il aide les artisans alsaciens dans la gestion de leur activité, et anime des formations.

Parti voyager en Inde pour faire de la marche en montagne, il rencontre Vita, qu'il épouse en avril 1984 à l'église d'Orbey.

À la suite de son mariage, il s'installe à Paris, près du parc des Buttes-Chaumont, avant de s'installer en 1990 dans une maison à Yerres, plus proche des forêts franciliennes. Professionnellement il intègre les Nouvelles Messageries de la Presse Parisienne où il effectue toute sa carrière jusqu'au début de l'année 2011. Il travaille comme cadre administratif dans un centre de gestion des journaux invendus à Bobigny dont il prend la direction quelques années avant son départ de l'entreprise.

Trois enfants viennent agrandir la famille : Andrea en 1985, Marie en 1987 et Lucas en 1992 qui font le bonheur et la fierté de Roger. Investi dans l'éducation

de ses enfants, Roger suit leur cheminement. Il sort avec eux notamment le samedi, lorsque Vita travaille. Grand amateur de randonnée en pleine nature, Roger emmène régulièrement sa famille marcher dans les Alpes. Peu après 50 ans, il réussit l'ascension du Mont-Blanc au bout de la deuxième tentative, la première fois, la tempête avait bloqué la cordée

à 4000 mètres. Il rejoint le Rando Club de Yerres, et participe à de nombreuses marches en Ile de France, et part en treks notamment en Corse, dans les gorges du Verdon, en Maurienne, dans la Vanoise, dans le massif de Belledonne, avec toujours le même enthousiasme. Il partage ses connaissances de la montagne, et lie de belles amitiés dans ces voyages.

Une fois retraité, Roger souhaite se rendre utile à la société. Après quelques mois de bénévolat à l'Épicerie Solidaire de Yerres, il choisit de s'investir dans l'association AIRG, dont l'objet est la lutte contre les maladies rénales génétiques, et qui a concerné sa fille dans l'enfance.
Très actif au bureau parisien, il devient rapidement secrétaire, puis accepte la charge de la présidence de l'association. Pendant 3 ans de 2014 à 2016, il s'y investit pleinement, organise les journées annuelles d'information entre médecins et patients, supervise la collecte de fonds et le soutien à la recherche. Patients, médecins, et bénévoles de l'association saluent son action de façon unanime.
Roger garde des liens très forts avec l'Alsace où il se rend plusieurs fois par an, dans la maison familiale de Kaysersberg. Il perd tragiquement sa mère Odile de maladie en 1995, et son père Marcel en 2010, ces décès l'affectent beaucoup.

La famille compte beaucoup pour Roger : son épouse, ses enfants, ses parents et beaux-parents. Bien que géographiquement éloigné de l'Alsace, il reste très présent pour son père Marcel, qui vit seul dans la maison familiale après le décès de son épouse, et vient le voir régulièrement à Kaysersberg.
Fin mars 2021 on lui diagnostique l'existence d'une leucémie aiguë. Après 3 mois de traitement lourd en isolement à l'hôpital Mondor de Créteil, son état de santé s'améliore, il regagne son domicile début juillet pour y continuer son traitement.

Roger supporte courageusement sa maladie en restant constamment positif. Les visites quotidiennes de son épouse Vita et de ses enfants à l'hôpital constituent un grand réconfort pour lui.

Malheureusement son cœur ne supporte pas le traitement et il décède dans la nuit du 4 août 2021 à l'âge de 66 ans.

Ces derniers mois sont à l'image de sa vie, il se montre courageux devant les épreuves, respectueux des personnes qui l'entourent, et sachant manier l'humour avec finesse.

Nathalie Amigues

→ TÉMOIGNAGE patient

Je m'appelle Nathalie, j'ai 48 ans. Je suis mariée depuis 25 ans. Nous avons deux fils : Jules, 22 ans, et Valentin, 19 ans aujourd'hui.

Je suis atteinte du syndrome d'Alport. Mes enfants aussi sont touchés par cette maladie.

Je souhaite aujourd'hui témoigner. Dire que vivre avec cette maladie n'est pas qu'« une fatalité ».
Nos fils vont bien, onze ans après ce diagnostic. Onze ans après que le ciel nous soit tombé sur la tête !

Ce diagnostic n'a pas été facile à poser.
Suivie depuis l'enfance pour une « basalopathie avec hématurie microscopique et protéinurie modérée (0.4g/24h) », je suis prise en charge, depuis notre mariage à Bordeaux par un éminent néphrologue. Je n'ai jamais eu de biopsie rénale.

Mes grossesses se sont bien déroulées. Mon fils aîné, à la suite d'un bilan sanguin et urinaire à l'âge de 3 ans, est en très bonne santé.
Et pourtant…

En février 2008, au retour d'une fête d'anniversaire, Jules nous alerte son père et moi sur la couleur de son urine… Effectivement ! Vent de panique à la maison, direction en urgence à la clinique pour une échographie rénale. Mais tout va bien, il n'y a rien à l'image échographique. Le radiologue ajoute « comme dans toutes les néphropathies glomérulaires » !

Les bilans vont s'enchaîner. On ne m'explique pas grand-chose, le fait que je sois fille de médecin n'a pas aidé. C'est certain. Je suis dans une bulle de non-dit !

Je subis une biopsie rénale en urgence sans en garder un souvenir ému.
Mon néphrologue nous convoque et nous annonce que « les aspects histologiques observés sont compatibles avec une maladie des membranes basales fines », ! En résumé on est en face d'une « hématurie familiale bénigne ».
« Vous avez beaucoup de chance, rentrez chez vous, y'a rien à voir, circulez ».

Bref, tout va bien dans le meilleur des mondes… jusqu'au jour où !

Le médecin traitant des enfants a pris l'habitude d'instaurer un suivi ORL tous les deux ans. Valentin a un retard de langage (bien rattrapé depuis croyez-moi) et son médecin souhaite s'assurer qu'il n'y ait pas de déficit auditif.

En mars 2010, lors d'un contrôle, l'ORL nous alerte sur un déficit d'audition chez Jules, jusqu'alors asymptomatique. Ce médecin, aujourd'hui à la retraite et qui nous a tant soutenu à ce moment-là, semble très inquiet et prend un lien direct avec le néphropédiatre de Jules.

La machine médicale se remet en route…mon mari et moi ne comprenons toujours rien. On réalise sur Jules une biopsie cutanée au bras, « on décongèle mes lames », on envoie tout à Necker !

Cette fois-ci le diagnostic est sans appel : Syndrome d'ALPORT ! et pas besoin de faire une biopsie à Valentin. Lui aussi a une hématurie microscopique et un déficit auditif !

Bien évidemment, nous nous précipitons sur internet (l'internet de 2010 !). On ne comprend rien, si ce n'est que le syndrome d'Alport conduit à la greffe du rein, à la perte d'audition et de vision, tout ça à cause d'une chaîne de collagène IV déficiente. L'hétérozygote que je suis est bien effondrée, toute appellation de guerrière viking que cette maladie me donne désormais.

Je souhaitais rappeler ces étapes. Montrer que poser un diagnostic n'est pas toujours évident.

Que cela prend du temps. Ensuite vient l'acceptation de vie avec la maladie. De ne pas être broyée par la culpabilité lorsqu'on vous dit que c'est une maladie rare liée à l'X.

Il n'y a pas de baguette magique. J'ai appris depuis longtemps que le courage n'est pas inné.

Mon mari et moi combattons, espérant rester debout et être dignes. Nous avons la chance que ce diagnostic n'ait pas aussi altéré notre couple.

Sur cette route de vie, nous aurons une chance inouïe de rencontrer un jeune néphropédiatre, aujourd'hui professeur émérite (il se reconnaîtra !). Il nous reçoit « en famille », instaure le suivi médical, les premiers traitements médicamenteux. Pendant des années, il expliquera peu à peu ce que nous devons intégrer. Une chaîne de médecins va s'inscrire dans notre vie : ORL, ophtalmologiste, néphrologue, cardiologue, médecin traitant, audioprothésiste...nos « soignants » sont essentiels dans notre maîtrise de ce parcours de soin. Nous les remercions.

Nos fils vont bien et mènent la vie des jeunes d'aujourd'hui. Jules poursuit des études de psychologie, Valentin est plus « terre à terre » dans le monde du commerce.
La maladie, bien sûr, évolue peu à peu. On ne leur cache rien. Ils prennent avec beaucoup de sérieux leur traitement. Ils apprennent à être plus autonomes sur le suivi de leur maladie.

Valentin porte un appareil auditif depuis l'âge de 7 ans, Jules a encore des difficultés pour appréhender cet outil.

Quant à moi, après deux années difficiles en raison d'un autre problème de santé, j'ai désormais de l'hypertension, et je suis en stade III de ma maladie rénale. Je suis une optimiste née même si cela n'arrête pas les larmes et l'angoisse.

La maladie rénale ne se voit pas. On en parle mais même nos amis ont du mal à suivre nos peurs car ils trouvent nos enfants « en forme ».

Un témoignage de plus... gardez l'espoir, l'envie de croire que tout sera le mieux possible. Il y a des solutions thérapeutiques et la chance de vie qu'offre la greffe rénale !

Lorsque nous avons eu le diagnostic, Jules avait 11 ans. Voyant mon angoisse, il m'a dit : « mais enfin maman, pourquoi veux-tu que nous soyons malades avant de l'être ? » Ces mots d'enfant ont tracé ma route !

Catherine Jagu

→ TÉMOIGNAGE bénévole

Je suis atteinte d'une Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKRD) connue dans ma famille maternelle (ma Mère, ma Grand-Mère) et diagnostiquée chez moi à l'âge de 36 ans. Nous avons, mon mari et moi trois enfants dont 2 sont atteints par la maladie et 2 petits-enfants dont l'un est aussi atteint.

En 2012, le verdict tombe, il me faut une greffe dans l'année, j'ai 62 ans ! Ce sera une greffe préemptive. Mon mari Dominique, instantanément, me propose un de ses reins, un geste magnifique et généreux qui provoque chez moi toujours autant d'émotion et pour qui j'ai une grande gratitude.
Pendant cette période pré et post greffe, j'ai eu la chance d'être bien entourée, par mon mari, ma famille, mes amis et j'ai pu gérer au mieux la situation sans avoir recours à quelque association.

Passés ces moments j'ai eu besoin de m'engager dans une association.
Par un simple flyer dans la salle d'attente de Necker j'ai découvert l'AIRG-France dont les statuts m'ont apparus aller dans le sens que je souhaitais.
Ma profession de professeur de SVT m'a rapprochée des objectifs de l'AIRG-France à savoir favoriser la recherche dans le domaine des maladies rénales génétiques.

À mon niveau, je me suis engagée dans le fonctionnement de l'association au sein du Conseil d'Administration, de la revue Néphrogène, des congrès, de la recherche de fonds, allant jusqu'à organiser plusieurs concerts à l'Orangerie du château de Maintenon.
Je suis heureuse d'avoir rejoint une équipe dynamique, motivée par la volonté de dépasser la maladie. Par le biais de l'AIRG-France, en 2016, je suis devenue Représentante des usagers (RU) à la Commission des Usagers (CDU) de l'hôpital Necker Enfants malades de Paris. Un relais entre les patients, le monde médical et les soignants.

Le statut médical de ma famille ne me laisse pas indifférente, il a favorisé mon engagement. Tout naturellement le bénévolat s'est imposé à moi, mon espoir étant que la recherche progresse. ■

Catherine JAGU
Juin 2021

« Le statut médical de ma famille ne me laisse pas indifférente, il a favorisé mon engagement. »

ASSOCIATION

→ UNE BELLE INITIATIVE au profit de notre association

Chaque année, à la Société Athlétique de la Villa Primrose de Bordeaux, l'école de tennis fait sa rentrée dans une ambiance chaleureuse. Les enfants y sont accueillis et retrouvent leurs groupes.

C'est l'occasion pour le magasin d'équipement ESPRIT TENNIS, partenaire de la SAVP, d'y installer, lors de cette journée de rentrée, un stand avec tous les équipements nécessaires à ces chers bambins : raquettes, vêtements, chaussures, sacs, cordages mais aussi accessoires...

C'est aussi souvent la journée des grands parents, toujours prêts à gâter leurs petits...

Cette année, ESPRIT TENNIS avait décidé de dédier le produit de la vente à l'AIRG-France.

Ce fut donc sous un soleil automnal du mois de septembre que l'AIRG-France accrochait les couleurs de l'association et informait les acheteurs.

Comme a si bien dit le Professeur Pierre COCHAT (Néphrogène 68) : « En réalité, il n'y a pratiquement pas de contre-indication à l'activité physique et au sport. »

Un grand merci à ESPRIT TENNIS (20, rue de Cursol à Bordeaux) magasin spécialiste de l'équipement sportif (Tennis mais aussi Padel, Badminton) pour leur soutien spontané et généreux. ■

→ L'ASSOCIATION EYZIN VTT 8 juin 2021

Le 8 juin 2021 se tenait la journée annuelle de l'association Eyzin VTT, une petite ville du nord de l'Isère.

Le président de l'association Fabrice Noir et son équipe de bénévoles ont organisé cette journée après une année de restrictions et de confinement, sur plusieurs parcours VTT, marche et trail.

Pour une première fois, le président a souhaité associer une association oeuvrant pour les maladies rénales, la fille d'un des bénévoles d'Eyzin VTT étant atteinte d'une maladie rénale génétique.
L'AIRG France a donc été contactée et c'est avec grand plaisir que nos bénévoles régionaux, Bénédicte et Jean Marie Bourquard et Jeannine Besler se sont associés à cet évènement !

C'est sous un beau soleil, un léger petit vent agréable que cette matinée sportive a accueilli plus de 700 participants, familles et grands sportifs !

Une partie des bénéfices a fait l'objet d'un versement généreux à l'AIRG-France et nous en remercions vivement Fabrice Noir et son équipe.

La remise de chèque n'a pu se faire en présentiel pour cause de confinement et de Pass Sanitaire ! Tous les bénévoles se retrouveront certainement pour l'évènement 2022 ! Souhaitons le très fort ! Nous y serons ! ■

→ COMMENT ÊTRE PLUS FORT à l'international ?

QU'EST-CE EUROCYS ?

EUROCYS est un registre multidisciplinaire, européen, multicentrique et retro-prospectif des patients (enfants et adultes) ayant une cystinurie. Il inclut des données démographiques, cliniques, chirurgicales, biologiques, génétiques, radiologiques et thérapeutiques.

Ces données sont hébergées en conformité avec le règlement général sur la protection des données (RGPD), dans la base de données européennes ERKReg (European rare kidney disease registry).

OBJECTIFS D'EUROCYS

Collecte rétrospective et prospective de données cliniques, biologiques et radiologiques cohérentes et comparables des patients enfants et adultes suivis pour une cystinurie dans un centre européen.
Ce registre sera ouvert à des études ancillaires.

→ **e-CRF :**
- Données rétrospectives
- Traitement médical
- Traitement chirurgical
- Diététique
- Evènements indésirables
- Visites de suivi

CENTRES EUROCYS

- **53** Centres participants
- **840** Patients estimés dans les centres participants
- **24** patients déjà inclus

IMPORTANT :
Un temps TEC est prévu pour aider les centres incluant un nombre suffisant de patients dans la saisie des données.

→ **Centre membre d'ERKNet**
- Avis du comité d'éthique d'Heidelberg
- Formulaire de consentement ERKReg
- Note d'information patient pour Eurocys

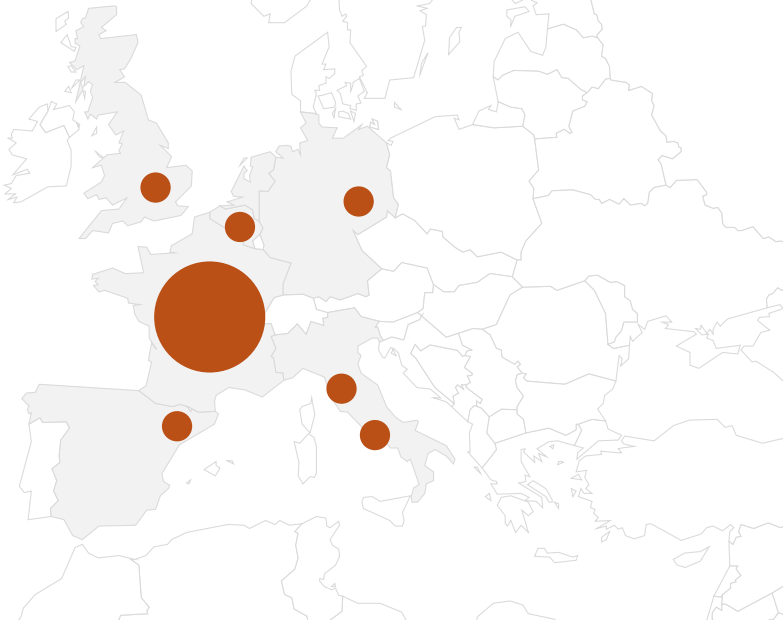
→ **Centre externe à ERKNet**
- Avis d'un comité d'éthique local requis
- Formulaire de consentement ERKReg
- Note d'information patient pour Eurocys

IMPORTANT :
Vous pouvez envoyer la note d'information et le consentement par la poste ou par email à vos patients. Une fois que le consentement vous aura été retourné signé, vous pouvez inclure le patient dans EUROCYS. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre de voir un patient en consultation pour l'inclure.

CONTACT

Si vous souhaitez participer au projet EUROCYS, n'hésitez pas à nous contacter :
- Marie COURBEBAISSE - marie.courbebaisse@aphp.fr
- Aude SERVAIS - aude.servais@aphp.fr
- Bertrand KNEBELMANN - Bertrand.knebelmann@aphp.fr
- Ghiles LARBI - ghiles.larbi@aphp.fr

Pour plus d'informations, veuillez consulter la page web du registre EUROCYS : https://www.erknet.org/subregistries/eurocys-registry



→ LA COURSE SOLIDAIRE DES 2 ETANGS
27 mars 2022

AIRG-FRANCE

→ AVIS DE RECHERCHE
bénévolat et initiatives

→ **L'AIRG-France a besoin de nouveaux bénévoles :**
- Disponibles pour quelques heures par semaine.
- Ayant des compétences bureautiques de base.
- Une capacité rédactionnelle.
- Une polyvalence indispensable dans une association.

→ **Pour, dans le cadre du plan de communication :**
- Collecter l'information concernant les objectifs de l'Association.
- Sélectionner ce qui devrait être publié ou débattu.
- Le diffuser aux divers médias de l'association : Site, Réseaux sociaux, Néphrogène, Info-Lettre.
- Évaluer les résultats.

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

ET TOUJOURS

En Province comme à Paris, nous accueillons toujours toutes celles et ceux qui disposent d'un peu de temps pour aider l'AIRG-France dans le cadre de ses activités / visites dans les hôpitaux, participation à des 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 (avec répondeur)

→ **Sandra Lawton (Présidente) :**
sandra.sarthou-lawton@airg-france.fr
06 11 91 14 96

→ **Dominique ROUSIOT (Vice-Présidente) :**
dominique.rousiot@airg-france.fr
06 70 79 19 74

→ **Jean-Pierre Schiltz (Trésorier) :**
jean-pierre.schiltz@airg-france.fr
06 07 51 80 34

→ **Michel Laurent (Secrétaire) :**
michel.laurent@airg-france.fr
06 50 73 58 37

→ **www.airg-france.fr**

→ VOTRE AIDE
est notre véritable soutien

COUPON RÉPONSE

☐ **M.** ☐ **Mme**

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

CP : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋ Ville : .....

Email : .....

Téléphone : ⌊_⌋ ⌊_⌋ ⌊_⌋ ⌊_⌋ ⌊_⌋

☐ **Souhaite devenir bénévole de l'AIRG-France**

AIRG FRANCE

→ LES OBJECTIFS de l'association

→ **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients, grâce à : notre journée annuelle • la revue Néphrogène • l'info-lettre • les livrets sur les pathologies • les sites Internet : **www.airg-france.fr - www.carenity.com - www.youtube.com - www.facebook.com**

→ **AIDER** les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute et de défense de leurs intérêts.

→ **SOUTENIR** dans la mesure du possible le développement de toute forme de recherche (En 15 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 800 000,00 € à la recherche sur les maladies rénales génétiques).

Toutes ces actions ne sont possibles que grâce aux adhésions et aux dons qui sont faits à l'AIRG-France.
Notre Association ne bénéficie d'aucune retombée médiatique ou publicitaire.

MERCI POUR LEUR SOUTIEN

SANOFI GENZYME

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

Alnylam PHARMACEUTICALS

Demain association

Chiesi
Global Rare Diseases

→ AIRG-FRANCE Organisation

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

Ces référents pathologies n'ont aucune compétence médicale et ne peuvent émettre d'avis dans ce domaine. En revanche, ils sont à l'écoute des patients et ont pour mission de les aider et de les informer. Ils peuvent donner des informations d'ordre général, aider les patients à trouver les bons interlocuteurs au sein du corps médical.

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

- Jeannine BESLER *(Rhône Alpes)*
- Jérôme DEFAZIO *(Provence, Alpes Côte d'Azur)*
- Catherine MAZE *(Centre Val de Loire et Poitou-Charentes)*
- Karl STEINECKER *(Nord- Relations Internationales et FEDERG)*
- Josiane VAULEON *(Bretagne)*

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

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

→ BUREAU

- **Présidente :** Sandra LAWTON
- **Vice Présidente :** Dominique ROUSIOT
- **Trésorier :** Jean-Pierre SCHILTZ
- **Secrétaire :** Michel LAURENT

→ CONSEIL D'ADMINISTRATION

- Jeannine BESLER
- Jean-Marie BOURQUARD
- Catherine CABANTOUS
- Brigitte CHAMPENOIS
- François COUPPEY
- Jérôme DEFAZIO
- Ingrid FÉJAN
- Catherine JAGU
- Hélène MONNIER
- Nicolas MULLIER
- Véronique NEVEU-ROBIN
- Valérie SLAMA
- Karl STEINECKER
- Nathalie TOURAINE

→ CONSEIL SCIENTIFIQUE

Président :
Pr Jerôme HARAMBAT *(CHU Bordeaux)*
Président d'honneur :
Pr Jean-Pierre GRUNFELD
(Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

→ MEMBRES

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

N°ISSN
1967-7855/NEPHROGENE

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

www.airg-france.fr

AIRG FRANCE

Association loi de 1901. Reconnue d'utilité Publique

Envoyez vos idées, articles, témoignages à :

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