

NEPHROGENE

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

PLUS DE
4 500
ADHÉRENTS
DONATEURS

PLUS DE 57
SPÉCIALISTES
DONT 30 DANS
LE DOMAINE
GÉNÉTIQUE

AIRG
FRANCE

VOUS SOUHAITE UNE
BONNE ANNÉE 2020
ET DE NOUVELLES AVANCÉES
DANS LA RECHERCHE
SUR LA GÉNÉTIQUE

PLUS DE
247 000 LIKES
SOUTIENNENT
NOS
CHERCHEURS

PLUS DE
30 ANS
DE
RECHERCHE

PLUS DE
1 200 000 €
ATTRIBUÉS
À LA RECHERCHE
EN 10 ANS

ACTUALITÉS

RECHERCHE

ASSOCIATION

RENCONTRES

SOMMAIRE



→ ACTUALITÉS

- Éditorial de la présidente Sandra Sarthou-Lawton 03
- Procès verbal de l'assemblée générale de l'AIRG-France 05
- Les 30 ans de l'AIRG-France 09
- Polykystoses autosomiques dominantes 11
Pr Claude Ferec
- Plan France génomique 2025 16
Pr Michel Vidaud
- Ingénierie génétique : créer un rein *ex vivo* 21
Pr Corinne Antignac
- La génétique médicale et éthique 26
Pr Didier Lacombe
- Témoignage : l'histoire d'une greffe 30



→ ASSOCIATION

- AIRG-Belgique : notre nouveau site : www.airg-belgique.org 32
- Journée Annuelle de l'AIRG-España 33
- AIRG-Suisse 2019 : pleins feux pour les 15 ans de l'AIRG-Suisse 34
- Journée Mondiale du rein 36
- AIRG-Maroc : 5^e réunion chez le Collège des Néphrologues du Nord 38
- Pr Pierre Cochat, nouveau président du Conseil Scientifique de l'AIRG-France 39



→ INITIATIVES

- Journée Mondiale du rein : présence de l'AIRG-France 41
- Initiatives au profit de l'AIRG-France 44
- Mobilisation pour sauver le système de sante français 45



→ LU POUR VOUS

- Olivier Kourilsky, un médecin pas comme les autres 46
- Nathalie Rheims « *Les Reins et les Cœurs* » 47
- Florence Signoret « *Le Chercheur d'Ailleurs - Bienfaiteur de rêves* » 48

ÉDITORIAL

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



Forte de ses membres, d'un conseil d'administration très engagé, d'un conseil scientifique engagé et dirigé par le Professeur Pierre Cochat, d'une équipe de direction efficace, et aussi grâce à vous généreux donateurs qui nous permettent une autonomie financière, notre Association, l'AIRG-France, est perpétuellement en plein essor.

Je préside avec passion cette belle association en veillant à suivre nos missions principales que sont l'information aux patients et le soutien à la recherche. Nous poursuivons nos actions dans l'information aux familles avec l'édition de nouveaux livrets.

L'AIRG-France participe à la recherche pour avancer dans la compréhension et le traitement des maladies rénales d'origine génétique. Notre engagement reste fort et constant pour avancer dans une meilleure prise en charge de ces maladies

Ce journal, que nous apprécions tous, nous permet aussi de retracer les remarquables interventions du trentenaire de notre Association lors de la journée annuelle du samedi 20 octobre 2018 à Paris.

Dans ce numéro, vous trouverez des articles sur les progrès en faveur de la PKD avec le Professeur Claude Ferec (Brest), le projet SEQUOIA avec le Professeur Michel Vidaud (Paris Cochin), la possibilité de création d'un rein ex vivo par le Professeur Corinne Antignac (Paris Necker), l'hyperoxalurie primitive avec le Professeur Pierre Cochat (Lyon), la génomique et l'éthique par le Professeur Didier Lacombe (Bordeaux). Qu'ils soient encore ici remerciés pour leur fidèle participation.

Cette année 2019 nous a permis de nous structurer en régions et à la permanence à Paris et d'élire Madame Dominique Rousiot comme vice-Présidente, que je remercie d'avoir pris le relai en cette fin d'année avec autant d'ardeur et de gentillesse.

Personnellement, en cette fin d'année, je vais pouvoir bénéficier d'une greffe de donneur vivant.

Je voudrais aussi remercier Jacques VIGNAUD, notre ami de si longue date, que les soucis de santé n'ont pas épargné en cette année 2019, mais grâce à la persévérance duquel ce numéro voit le jour aujourd'hui.

L'Association DEMAIN est également mise à l'honneur dans ce numéro en donnant la parole à Madame Christiane DELAGE qui nous soutient depuis de nombreuses années.

Enfin, je compte sur vous pour nous accompagner dans votre engagement par un don, quel qu'il soit. Merci de votre solidarité.

Je vous souhaite une belle et heureuse Année 2020.

Bien amicalement

Sandra

Vous souhaitez...



4

Une Bonne année

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

Une Bonne année

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

Une Bonne année et longue vie

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

ACTUALITÉS



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

QUI S'EST DÉROULÉE LE SAMEDI 30 MARS 2018 DE 14H30 À 17H
À L'ASIEM, 6 RUE ALBERT DE LAPPARENT, 75007 PARIS.

Présents : 24

Représentés : 128

Total votes : 152

Majorité absolue : 152/2 = 76

La séance débute à 14h30.

1. RAPPORT MORAL 2018

Sandra Sarthou-Lawton expose le rapport Moral 2018 :

→ SOUTIEN À LA RECHERCHE

Dans la poursuite du soutien à la recherche de 2017 qui avait été particulièrement conséquent, nous avons lancé un appel d'offres de 65.000 € sur les maladies rénales génétiques en septembre 2018, en sus des 50.000 € sur le syndrome d'Alport qui avait été annulé l'année précédente (projet SAVIGE). Nous avons dû décaler notre CA du mois de décembre du fait des gilets jaunes et avons reporté notre CA de fin d'année au mois de février 2019 au cours duquel nous avons voté les projets ci-dessous.

Nous avons reçu 9 projets cette année contre seulement 3 l'année passée, et nous pouvons nous réjouir d'une meilleure diffusion nationale. Les projets retenus, pour leur intérêt et leur pertinence scientifique par le Conseil d'Administration sur proposition du Conseil Scientifique, sont les suivants :

- 50.000 € sur la PKD, piloté par le Docteur Emilie Cornec-Le Gall au CHU de Brest intitulé GENOVAS PKD, sur la recherche de facteurs génétiques associés au développement d'anévrismes vasculaires dans la PKD.
- 15.000 € sur le SHUa piloté par le docteur Marie Frimat au CHU de Lille sur le rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du syndrome hémolytique et urémique atypique.
- 15.000 € sur le SHUa piloté par le Docteur Véronique Frémeaux Bacchi à l'AP-HP et nommé : Syndrome Hémolytique et urémique et atypique :

vers une identification personnalisée des facteurs de risque génétique.

Nous poursuivrons en 2019 le lancement d'un appel à Projets spécifique dans le domaine de la recherche. Le financement sur le syndrome d'Alport sera reporté l'an prochain.

→ ACTIONS D'INFORMATION

Livrets scientifiques : 2018 a vu la publication du livret tant attendu sur le SHUa, coordonné par le Dr Micheline Levy.

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

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

La **revue Néphrogène** est parue en janvier 2018 sous la responsabilité de Jacques Vignaud qui y diffuse des articles médicaux de tout premier ordre.

La page **Facebook** est alimentée par Nicolas Mullier, nous vous incitons à venir consulter, « liker » et partager.

Semaine du rein du 11 au 15 mars 2018 sous le « patronage » d'Hélène Monnier qui a repris le flambeau de Carmen Blanca qui avait assuré ce rôle en 2017. Ce fut un grand succès, avec la présence de l'AIRG-France dans une quinzaine d'hôpitaux dans toute la France.

Le point fort de cette année 2018 est sans conteste notre **JOURNÉE ANNUELLE** 2018 qui marquait le 30^{ème} anniversaire de l'Association. Elle a eu lieu à l'ASIEM Paris le 20 octobre. Ce fut un réel succès avec plus de 250 participants. Vous en aurez les interventions dans le prochain Néphrogène N°66 qui sortira courant 2019.

ACTUALITÉS

Nous avons également été présents lors des événements listés suivants :

- 3^{ème} Journée de la filière ORKID qui inclut l'ensemble des centres de références impliqués dans les maladies rénales rares le 18 janvier 2018
- 44^{èmes} SUN (Séminaires Universitaires de Néphrologie) au Palais des Congrès, Paris, 6-9 février 2018
- Colloque Rein et Santé, le 7 mars 2018 à l'Académie nationale de Médecine, Paris
- Journée Cystinose Famille 2018, à Lyon le 6 avril
- 15 avril 2018 a eu lieu la Course solidaire des deux Etangs à Plerguer en Bretagne grâce à la famille Gaslain en soutien à la recherche sur le SHUa
- Actualités Néphrologiques de Necker les 23 et 24 avril 2018 à l'Institut Pasteur
- 10 mai 2018 : puces de Crèvecœur le Grand, grâce à la famille Bussy
- 40^{èmes} sessions nationales de l'AFIDTN du 23 au 25 mai 2018 à Antibes Juan Les Pins
- Fédération de l'Hospitalisation Privée FHP – Porte de Versailles à Paris
- Concert de musique en soutien à l'AIRG-France à Maintenon le 2 juin 2018
- Réunion Transition à l'Hôpital FME Lyon le 12 juin 2018
- 38^{ème} Congrès de la SFNDT (Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation) du 1er au 5 octobre 2018 à Lille
- JA AIRG Belgique le 7 octobre 2018
- 4^{ème} Journée d'Alliance Maladies Rares le 12 novembre 2018 à la cité universitaire à Paris (CARE'18)
- JA AIRG Espagne 24 novembre 2018
- Assemblée générale de l'Association Polykystose le 24 novembre 2018 à Paris

Au niveau européen :

- Conférence Internationale Cystinose à Berlin du 13 au 15 juillet 2018

→ PERSPECTIVES 2018

Conseil d'administration de l'AIRG-France : 2 mandats arrivent à échéance en 2019. Nous continuons à « recruter » de nouveaux administrateurs au sein des bénévoles actifs afin de remplacer peu à peu les départs. Nous vous proposerons 4 nouveaux membres administrateurs lors de l'Assemblée générale, afin d'étoffer l'équipe. Nous avons intégré Ingrid Féjan (qui oeuvrait déjà beaucoup à la permanence) et Hélène Monnier comme nouvelles administratrices en 2018.

Appel à projets : Nous allons continuer à soutenir la recherche avec un appel à Projets d'un montant



que l'on peut estimer à 60 000 €. Nous relancerons l'appel à Projets Alport pour 50 000 €.

Journée Annuelle 2019 : La journée se déroulera à TOURS mais regroupera les hôpitaux de Tours et Poitiers. Catherine Mazé, notre Web master, est notre représentante active de la région. Les professeurs Georges Deschênes et Pierre Cochat seront les médecins en charge du programme scientifique sur le thème des nouveaux outils thérapeutiques.

Nous sommes très heureux d'aller découvrir la région de notre fidèle bénévole Catherine Mazé, qui s'occupe depuis bien des années de notre site, infolettre et qui en plus assure des permanences dans les hôpitaux de Tours et Poitiers.

Livrets : Un livret sur la Néphronophtise est en cours d'élaboration, toujours sous l'égide du docteur Micheline Levy.

Communication : Nous nous avons bon espoir en la personne de Mr Rataud qui s'est proposé lors de notre dernière JA à Paris.

Conseil Scientifique : Le professeur Georges Deschênes quitte la présidence du Conseil scientifique et nous le remercions vivement de son action, il continue de nous aider pour la prochaine JA. Le professeur Pierre Cochat de Lyon est son successeur. Nous sommes très heureux d'accueillir chaleureusement le professeur Cochat, qui a participé à notre dernier Conseil d'Administration toute la journée du 2 février à Bordeaux.

En vous souhaitant le meilleur pour vous, vos proches, vos familles et pour l'Association en 2019,

Bien amicalement

2. COMPTES 2018

Jean-Pierre Schiltz, trésorier, prend ensuite la parole pour présenter les comptes de 2018 :

→ PRODUITS

PRODUITS	2016	2017	2018	N/N-1
Adhésions	69 379	56 927	64 624	-
Dons	98 169	83 078	50 430	-
Total Adhésions & dons	167 548	140 005	115 054	-17,8%
Produits financiers	5 773	1 799	1 575	-
Ventes	-	-	5 280	-
Sous-Total (€)	173 321	141 804	121 909	-14%
Produit exceptionnel (reprise projet Alport)	-	53 849	-	-
Total Produits (€)	173 321	195 653	121 909	-37,7%

Les produits sont en baisse de 14 % (hors produits exceptionnels). On observe une reprise des adhésions mais une forte baisse des dons. Au total, cette baisse de 140 000 € à 115 000 € correspond à ce qu'observent toutes les associations, mais risque de compromettre de plus en plus notre capacité à financer la recherche, même si nous pourrions pendant quelque temps puiser dans nos réserves pour poursuivre cet effort de subvention. Les produits financiers sont en légère baisse, du fait de la baisse des taux d'intérêt. Les placements sont exclusivement constitués de livrets bancaires.

→ CHARGES

CHARGES	2016	2017	2018
Fournitures	1 049	2 124	1 279
Services extérieurs	52 993	76 037	60 350
Impôts et taxes	-	268	288
Dotations aux amortissements	504	637	380
Subventions à la Recherche	95 743	47 811	115 000
Sous-Total Charges (€)	150 289	126 876	177 296
Charges exceptionnelles	-	225	-
Total Produits (€)	150 289	127 101	177 296

Les fournitures (fournitures de bureau et informatiques pour l'essentiel) restent très encadrées et relativement faibles. On retrouve bien la forte hausse des subventions à la recherche, conformément aux décisions prises lors de la dernière Assemblée Générale. En effet l'association a subventionné des projets de recherche à hauteur de 115 .000 € (voir rapport moral – soutien

à la recherche). La baisse des services extérieurs provient essentiellement de l'absence de publication de Néphrogène en 2018.

→ COMPTE DE RÉSULTAT

	2017	2018	N/N-1
Produits (hors produits exceptionnels)	141 804	121 909	-14%
Charges (hors charges exceptionnelles)	126 876	177 296	+40%
Excédent/Déficit (hors produits exceptionnels)	+ 14 928	- 55 387	n.a
Produits et charges exceptionnelles	+ 53 624	-	n.a
Excédent/Déficit (€)	+ 68 552	- 55 387	n.a

Conformément au budget proposé lors de la dernière assemblée générale, et en conséquence de la forte hausse des subventions à la recherche, l'exercice est déficitaire de 55 387 €.

→ RÉPARTITION DES CHARGES

RÉPARTITION DES CHARGES	2016	%	2017	%	2018	%
Fonctionnement	11	7,2	12	9,8	11	6,2
Information	43	28,8	67	52,6	51	28,9
Recherche	96	63,7	48	37,6	116	64,8
Total (K€)	150		127		177	

Les charges de fonctionnement restent maîtrisées, cependant que l'information représente 29 %, et la recherche 65 % des charges. Le souhait de l'association est de préserver un équilibre entre ces deux postes, qui représentent son objet social, et de garder de faibles coûts de fonctionnement.

→ BILAN

BILAN 2018			
ACTIF (€)		PASSIF (€)	
Immobilisations nettes	444	Fonds associatifs et réserves	80 618
Créances	5 962	Autres réserves	176 331
Trésorerie placée	-	Résultat exercice	- 55 387
Disponibilités	317 647	Sous-total Fonds propres (1+2+3)	201 562
Charges constatées d'avance	150	Charges à payer	7 640
		Engagements	115 000
Total (€)	324 202	Total (€)	324 202

ACTUALITÉS

Notre association a des réserves (200 000 € environ), et peut par conséquent, malgré des excédents modestes, subventionner des appels à projets cette année encore. Néanmoins, si la baisse des dons et adhésions se poursuit il lui faudra puiser dans ces réserves ou réduire les subventions.



8

→ BUDGET 2019

BUDGET PREVISIONNEL 2019			
PRODUITS (€)		CHARGES (€)	
Adhésions	45 000	Services extérieurs (dont fonctionnement 10 K€ et information 50 K€)	60 000
Dons	75 000	Subventions aux Projets pour les maladies rénales génétiques	60 000
Total (€)	120 000	Total (€)	120 000

C'est pourquoi il est proposé, en ne tablant pas trop sur un rebond, naturellement souhaitable, des recettes, un budget de 120 000 €, comportant 60 000 € d'appels à projets sur un thème à définir avec le Conseil Scientifique.

Comme mentionné dans le rapport moral, 15 000 € ont déjà été affectés pour le financement d'un projet relatif au SHU atypique.

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

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

3. VOTES

Les participants sont appelés à exprimer leurs votes sur les 9 propositions qui leur étaient soumises :

- Rapport Moral
- Comptes 2018, affectation du résultat
- Budget Prévisionnel 2019
- Réélection de Catherine Cabantous et François Couppey, administrateurs,
- Election de Jeannine Besler, Véronique Neveu, Nathalie Touraine et Karlheinz Steinecker, administrateurs.

Majorité : 76

VOTE (suffrages exprimés)	OUI	NON	ABS.	RÉSULTATS
Rapport Moral	152	-	-	Approuvé
Comptes 2018, affectation du résultat	152	-	-	Approuvés
Budget Prévisionnel 2019	152	-	-	Approuvé
Réélection de Catherine Cabantous	142	-	10	Réélue
Réélection de François Couppey	142	-	10	Réélu
Élection de Jeannine Besler	152	-	-	Élue
Élection de Véronique Neveu	152	-	-	Élue
Élection de Nathalie Touraine	152	-	-	Élue
Élection de Karlheinz Steinecker	152	-	-	Élu

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

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

La Présidente Sandra Sarthou-Lawton

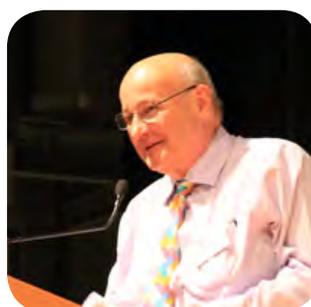
Le Secrétaire Michel Laurent

→ LES 30 ANS de l'AIRG-France

LE 20 OCTOBRE 2018 À PARIS

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

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



Pr G. Deschênes



Pr Y. Pirson



Pr C. Antignac



Dr C. Loirat



Pr M. Vidaud



Dr M. Lévy



Pr C. Ferec



Pr Y. Chauveau



Pr J-P. Grünfeld et les modérateurs

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

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



30

anniversaire

Samedi 20 octobre 2018

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

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

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

La rédaction



Pr P. Cochat



Pr D. Lacombe



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



Pr Claude FEREC

→ POLKYSTOSES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Variabilité génétique - Perspectives thérapeutiques

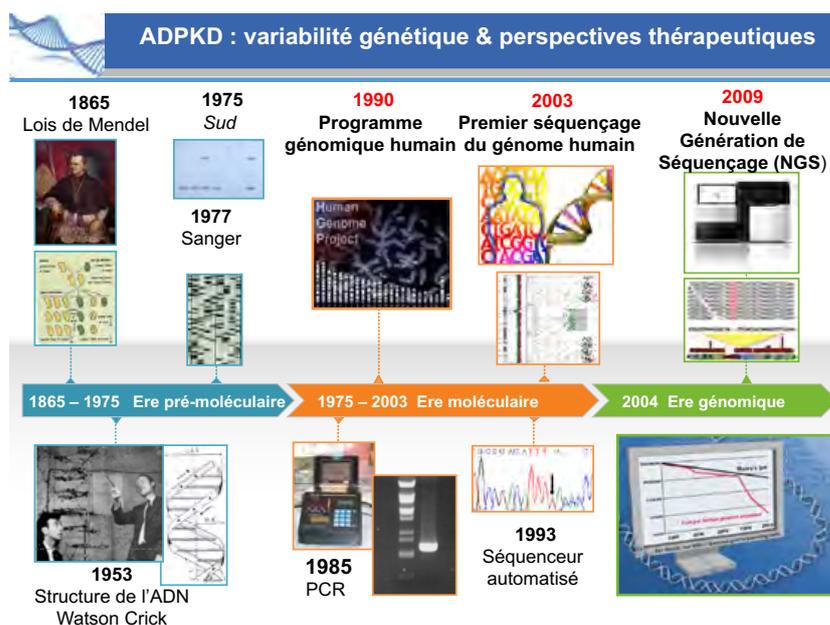
. PR CLAUDE FEREC - LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE - INSERM UMR 1078 - BREST - FRANCE

Bonjour à tous, Merci de votre invitation : je suis très content d'être parmi vous pour les 30 ans de l'AIRG et de revoir des collègues « anciens ». Trente ans c'est un moment important : pour nous généticiens c'est aussi un moment important car il y a une trentaine d'années nous n'avions absolument pas connaissance des gènes responsables des maladies génétiques.

Il y a 30 ans, avec Michel VIDAUT, nous étions un peu au début de nos carrières et nous commençons à courir après les gènes responsables de maladies. A partir des années 75-80, on est entré dans une nouvelle ère de la médecine : l'ère de la médecine moléculaire. Ces dix dernières années ce phénomène s'est accéléré avec le séquençage à haut débit qui modifie aujourd'hui nos données sur le génome. C'est pour cette raison que l'on peut dire que la génétique a évolué aujourd'hui vers la génomique. Les trente dernières années ont été, dans l'histoire de la médecine, pour nous en tout cas, une période extrêmement riche et fantastique. Je vais essayer de vous montrer à partir de ce qui a été fait et de nos connaissances aujourd'hui les espoirs que l'on peut avoir pour demain.

Chercher les gènes a été évidemment la première démarche : il fallait quelque part, dans les trois milliards de bases de l'ADN chercher les gènes responsables de maladie et pour ça il y a deux grandes stratégies :

- Une stratégie qu'on appelle une **stratégie de liaison** : il a été important que de très bons cliniciens posent les bons diagnostics dans les familles pour savoir qui était malade, qui n'était pas malade. Avec ces études de liaison, on a pu localiser, chercher les gènes de maladie. Donc ça a été une étape importante.

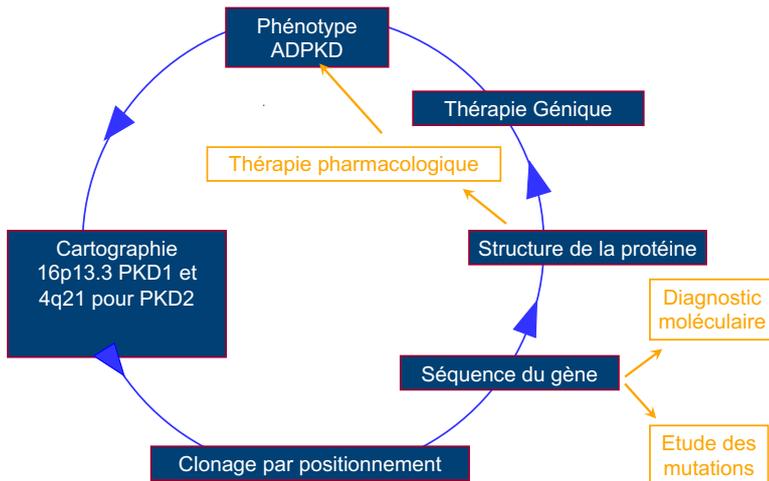


- Puis il y a eu une autre approche, encore très utilisée aujourd'hui, qu'on appelle dans notre jargon GWAS (**Genome Wide Association Studies**) qui sont des études d'associations pour localiser les gènes responsables en comparant des cohortes de malades et des cohortes de non malades.

Des approches extrêmement importantes que les biologistes et les généticiens ont mis en place pour identifier les gènes responsables de maladies et pour pouvoir repérer dans ces cohortes de patients les séquences d'ADN qui pouvaient porter un gène responsable ou un gène modificateur.

Le gène responsable de la polykystose, le gène majeur a été localisé dans les années 85 (papier célèbre de « Nature »).

Pour la première fois, grâce à des marqueurs de génétique, on a pu montrer que le gène était **localisé sur le chromosome 16** et à l'époque, on ne disposait pas bien sûr de tous les outils que l'on a à notre disposition aujourd'hui pour aller le chercher. Vous allez voir qu'il a fallu dix ans pour l'identifier.



La stratégie en génétique est toujours un peu la même : on part des familles, on part du diagnostic, on part du phénotype et puis on s'approche, on localise, on fait une cartographie. Pour la polykystose, on a vu très rapidement qu'il y avait deux gènes et deux localisations génétiques qui étaient responsables. Puis on se rapproche du gène, on le clone par positionnement : ça nous donne la séquence, la nature, la structure de la protéine. Ceci nous permet de poser un diagnostic et d'envisager des stratégies thérapeutiques : soit des stratégies pharmacologiques, soit des stratégies de thérapie génique ou encore des stratégies utilisant de la thérapie cellulaire. C'est notre feuille de route et c'est ce qui a été fait dans de nombreuses maladies génétiques.

Très rapidement **dans ces années 90-95, on s'est aperçu qu'on était face à une maladie qui se présentait de la même façon mais dans laquelle 2 gènes pouvaient être impliqués, deux gènes responsables qu'on a appelés PKD1 (le gène majeur) et PKD2.** On a longtemps discuté l'existence d'un troisième gène. Aujourd'hui, ce sont plutôt des gènes qui représentent de toutes petites entités mais qui sont importantes et en particulier le dernier identifié le DNJB1 qui a été identifié par Emilie CORNEC récemment à la Mayo Clinique. Vous voyez que les travaux sont encore importants et il reste probablement encore des choses à découvrir dans ce génome et dans ces formes qui pour l'instant ne le sont pas, pour lesquels on n'a pas de gènes identifiés.

Comme je vous le disais tout à l'heure, il a fallu dix ans pour identifier la séquence de ces gènes responsables de la PKD, pour avoir l'information que l'on a aujourd'hui c'est-à-dire que 75% des patients portent une mutation dans le gène PKD1, et à peu près 18 % portent une

mutation PKD2. Il reste dans les grandes cohortes que l'on suit, environ 8% de patients pour lesquels on n'a pas d'identification. Il reste aussi, dans le génome, dans les régions à distance du gène, probablement des anomalies moléculaires qui ne sont pas encore identifiées. Ça a permis sur le plan moléculaire, d'analyser ces gènes. Le gène PKD1 est probablement celui qui nous a donné le plus de fil à retordre depuis des années : il y a des gènes homologues, et il est situé dans une région compliquée du génome riche en GC, bref, il nous a donné du fil à retordre mais on a réussi finalement

à le maîtriser à peu près correctement. Tout ceci simplement pour résumer les travaux qui ont été faits pour analyser les pédigrés.

Aujourd'hui on va plus loin : on extrait l'ADN, on le séquence, on analyse tout le gène et on peut classer les patients suivant le type de gène, PKD1, PKD2, voire possiblement un autre gène, la localisation de la mutation, le type de mutation. Le type de mutation signifie que les anomalies que l'on va trouver au niveau d'un gène peuvent être très différentes : il peut y avoir simplement le changement d'un acide aminé, il peut y avoir des mutations qui vont arrêter la traduction du gène, il peut y avoir des pertes de matériel aussi. Il y a donc des mutations extrêmement différentes et vous allez voir qu'il est important de les identifier. Les anomalies que l'on trouve dans PKD1 et PKD2 sont très différentes : on va trouver beaucoup de mutation comportant un changement d'acide aminé dans PKD1, très peu dans PKD2 où ce seront surtout des mutations perte de fonction qui seront présentes.

On a donc aujourd'hui une photographie extrêmement précise des anomalies moléculaires ce qui a permis des allers-retours avec la clinique : **on a pu confirmer qu'il était très différent d'avoir une mutation de PKD1 ou de PKD2.** Dans la polykystose, on a un **marqueur extrêmement précis, l'entrée dans l'insuffisance rénale terminale,** qui nous donne, sur le plan clinique, un âge que l'on peut très bien poser. Vous voyez qu'il y a **une différence très importante de 20 ans entre PKD1 et PKD2** et une petite différence entre les hommes et les femmes. On a aussi pu montrer que **selon que la mutation était tronquante ou non, il y avait une différence aussi d'une douzaine d'années.** Le type de mutation intervient donc et c'est un message important.

Avec Yannick LE MEUR et Emilie CORNEC, on a complété ces connaissances en faisant en sorte que cet **outil génétique** puisse être **amélioré par un score (PROPKD) qui combine à la fois les données génétiques et les données cliniques.**

On pourra ainsi classer les malades en prenant à la fois des données cliniques d'HTA, d'atteinte rénale et ainsi de classer les patients **suivant le risque qu'ils ont d'évoluer vers l'IRT (faible, intermédiaire, élevé).** Ce classement permettra dans le futur de pouvoir inclure dans des essais thérapeutiques des patients à risque homogène. **Sur le plan moléculaire,** je vous présente un travail qui a été fait avec Laurence HEIDET, sur une **grande cohorte française sur les formes extrêmement précoces, dépistées *in utero*.**

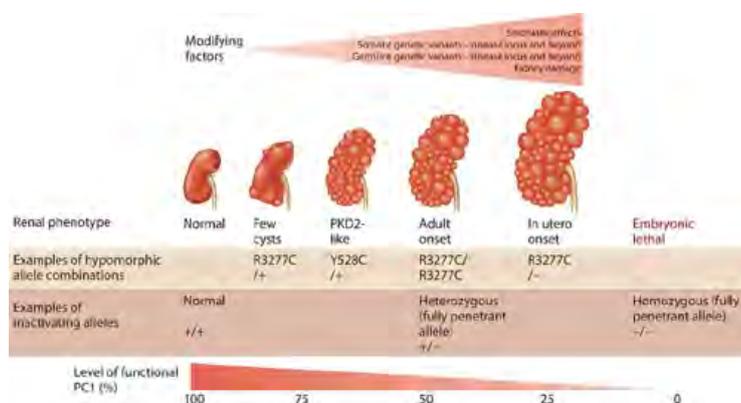
Ce travail montre qu'au-delà de la mutation présente, il y a une autre mutation, appelée hypomorphe, héritée de l'autre parent qui vient rendre compte dans 30% des cas de la sévérité de l'atteinte rénale. On a donc creusé les anomalies moléculaires qui caractérisent la polykystose.

Ce modèle nous a permis de comprendre qu'on était probablement sur une hypothèse d'un double évènement, ce que l'on appelle le « two hits », **une mutation présente de manière constitutionnelle chez tous les patients qui sont porteurs de l'anomalie puis un évènement secondaire qui survient au cours de la vie et qui conduit à une perte de fonction en touchant le gène PKD1 ou PKD2. La polykystose autosomique dominante est donc due à un mécanisme cellulaire récessif** parce qu'au niveau cellulaire, il y a une double mutation et c'est de mieux en mieux compris aujourd'hui.

On sait que finalement la maladie apparaît lorsqu'il y a une perte de fonction de PKD1 ou de PKD2.

La représentation ci-contre est classique : **ce gène donne naissance à des protéines (polycystine 1 et polycystine 2)** et on voit que les deux gènes qui sont situés à distance, travaillent étroitement en liaison au niveau des protéines. Ces protéines sont des protéines du cil qui vont donner des récepteurs en particulier au niveau de cette queue qui va permettre de mesurer l'intensité du flux urinaire et qui va permettre de donner un signal à la cellule que l'on va voir tout à l'heure.

• ADPKD : Une solution qui ne s'adapte pas à tous



Dosage-dependent disease mechanism in polycystic kidney disease 1 (PKD1)

Vous voyez finalement, la génétique n'a pas aidé les cliniciens à faire le diagnostic, ils n'avaient pas besoin de nous pour faire le diagnostic ; par contre pour comprendre la maladie, pour identifier les protéines responsables, pour comprendre toute la pathologie cellulaire qui est entraînée quand il y a un dysfonctionnement, les travaux de la génétique ont été extrêmement importants.

On connaît bien ces polycystines maintenant : ce sont **des protéines transmembranaires. La polycystine 2 appartient à la famille des canaux calciques : son dysfonctionnement entraîne une diminution du calcium intra-cellulaire** ce qui va entraîner des dysfonctionnements extrêmement importants dans toute une chaîne de composés qui ont des fonctions cellulaires importantes.

Aujourd'hui, on a aussi des connaissances des distances inter atomiques de cette protéine qui permettent d'envisager des stratégies de correction. Ces polycystines ne sont pas isolées : au contraire, les signaux qu'elles portent vont interagir avec de nombreuses protéines qui vont aussi, pour certaines,

être impliquées dans des formes de polykystose et dans des formes de polykystoses hépatiques en particulier.

Ce couple polycystine 1, polycystine 2 va être sensible à la pression urinaire dans le tubule et va transformer un signal mécanique en un signal biochimique qui va modifier la concentration du calcium intra cellulaire. Là, on tient quelque part, l'explication physiopathologique de la maladie. Le changement de concentration de calcium va modifier l'expression génique, va modifier la différenciation cellulaire, va interagir sur le cycle cellulaire et la mort cellulaire.

Dans la polykystose, cet épithélium polarisé, bien différencié avec peu de division cellulaire et d'apoptose devient un épithélium kystique fait de cellules partiellement différenciées, dépolarisées avec une fréquence élevée de division et d'apoptose.

Cette perte de fonction entraînant une diminution de calcium va jouer aussi sur l'AMP cyclique, médiateur important de la cellule. Aujourd'hui, toutes les stratégies qui vont viser à corriger cela, vont essayer de restaurer le niveau de calcium intracellulaire pour pouvoir freiner cette progression polykystique :

Il y a différents composés aujourd'hui à l'essai : on a la chance d'avoir des modèles animaux de la polykystose ce qui permet de tester ces molécules avant de passer chez l'homme.

Voici un schéma « difficile » mais qui a pour but de vous montrer la complexité de la démarche : le complexe polycystine 1, polycystine 2 va par l'intermédiaire du calcium, par l'intermédiaire de l'AMP cyclique qui est représenté ici par tout ce qui est grisé en bleu, être responsable du dysfonctionnement qui est présent dans cette cellule kystique. Les cibles pharmacologiques vont viser à différents endroits à corriger cette dérégulation. Intervention dans le cycle cellulaire :

je ne vais pas entrer dans un haut niveau de complexité mais ces polycystines sont impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et donc, on va aussi essayer de maîtriser cela : jouer sur l'AMPc (ce sont vraiment les deux cibles : le calcium et l'AMP cyclique, second messager extrêmement important).

Cette augmentation de l'AMP cyclique en fait un facteur stimulant la croissance des kystes et la progression de la maladie. C'est donc une cible importante aujourd'hui.

- Il y a des **composés qui vont réduire cette AMP cyclique** et inhiber la croissance des kystes. Ceci est essentiellement testé sur des modèles animaux aujourd'hui.
- **Des hormones comme la somatostatine**, hormone peptidique, vont diminuer la progression d'AMP cyclique et sont ainsi bien sûr de bons candidats pour agir sur cette cible.
- Les **thérapies qui vont interférer avec le système rénine-angiotensine** : dans cette maladie complexe le système rénine/angiotensine est libéré par les cellules kystiques via l'AMPc, l'angiotensine 2 augmente la sécrétion d'AMPc ; ces thérapies permettent de contrôler l'HTA générée.
- **Les inhibiteurs de la tyrosine kinase**, composés importants, sont également testés aujourd'hui : ils sont nombreux, donnent des résultats significatifs et font l'objet d'essais de phase 2 chez l'homme.

Une autre approche thérapeutique qui peut être intéressante et je pense que Corinne Antignac va en parler : c'est **la thérapie cellulaire**. Les cellules mésenchymateuses sont des cellules souches adultes qui sont le plus souvent isolées de la moëlle osseuse. La transplantation de ces cellules est une approche récente pour les maladies rénales chroniques. Sur des modèles animaux il y a des résultats qui ont montré une certaine efficacité.

Ce sont donc **des options de thérapie importantes pour le futur.**

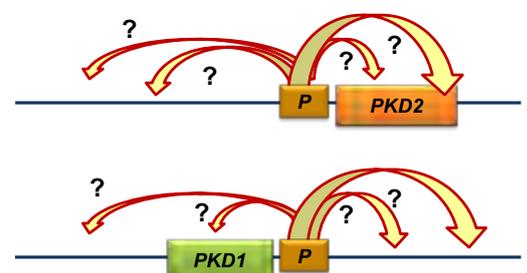
Pour vous donner un aperçu, sans rentrer dans le détail, voici **les composés** qui sont aujourd'hui à l'essai et **qui ont pour objectif de traiter la régulation du calcium**

➤ **Contexte de l'étude :**

- Régulation des gènes *PKD1* et *PKD2* mal connue
- Cas cliniques atypiques :
 - Génotype non établi
 - Phénotype extrême

Existe-t-il une co-régulation des gènes *PKD1* et *PKD2* ?

Existe-t-il une régulation à distance des gènes *PKD1* et *PKD2* ?



- Des produits pharmacologiques qui vont inhiber les MAP kinases sont beaucoup utilisés chez l'animal actuellement,
- Des produits qui vont cibler l'hormone de croissance,
- Des produits qui vont agir sur les effets anti-inflammatoires,
- Des produits comme le Tolvaptan (déjà utilisé), inhibiteurs de la vasopressine

Dans les approches que l'on fait actuellement en laboratoire, on s'est dit qu'il fallait comprendre la régulation à distance de ces gènes PKD1 et PKD2 parce-ce que si on arrive à comprendre bien cette régulation à distance, on pourrait modifier les signaux calcium, les signaux AMPc qui passent dans la cellule. Donc on étudie actuellement tout ce qui est à distance de ces gènes avec des techniques un peu compliquées.

On a identifié les régions qui ont un rôle dans la régulation de ces gènes qui vont être capables d'être stimulées. Aujourd'hui on est encore au niveau des tests cellulaires mais c'est une approche pour réguler au mieux ces complexes polycystine 1/ polycystine 2 qui ont une telle importance dans la régulation cellulaire.

En conclusion :

- Les études sur les cellules kystiques et sur les modèles animaux soulignent le rôle majeur du calcium et de l'AMPc dans la physio pathogénie de la maladie,
- Les mutations de PKD1 et 2 sont responsables d'une diminution du calcium intracellulaire entraînant une augmentation de l'AMPc. Cette augmentation affecte les canaux chlorures et induit la sécrétion de fluide dans les kystes.

Les cibles thérapeutiques sont aujourd'hui focalisées sur cette approche.

On a fait beaucoup de progrès en 30 ans sur le plan de la connaissance et c'est toujours la frustration qui existe entre l'enthousiasme du chercheur et les familles qui souhaiteraient qu'on aille plus vite, qu'on ait des traitements qui permettent de gagner des dizaines d'années avant l'évolution vers l'IRT. Cependant, je crois qu'on a vécu ces dernières années une période très stimulante sur le plan de la recherche et sur le plan des applications qui vont arriver maintenant. ■

Dépt. de Néphrologie

Pr Yann Le Meur

Equipe de recherche clinique :

Stéphanie Bouvier

Christelle Rataczack

Christelle Guillerm

Dépt. de la Génétique Moléculaire

Pr Claude Férec

Dr M.P. Audrézet

De E. Cornec-Le Gall

Remerciements à l'équipe & tous les investigateurs de l'étude Genkyst et les néphrologues qui ont contribué à l'étude





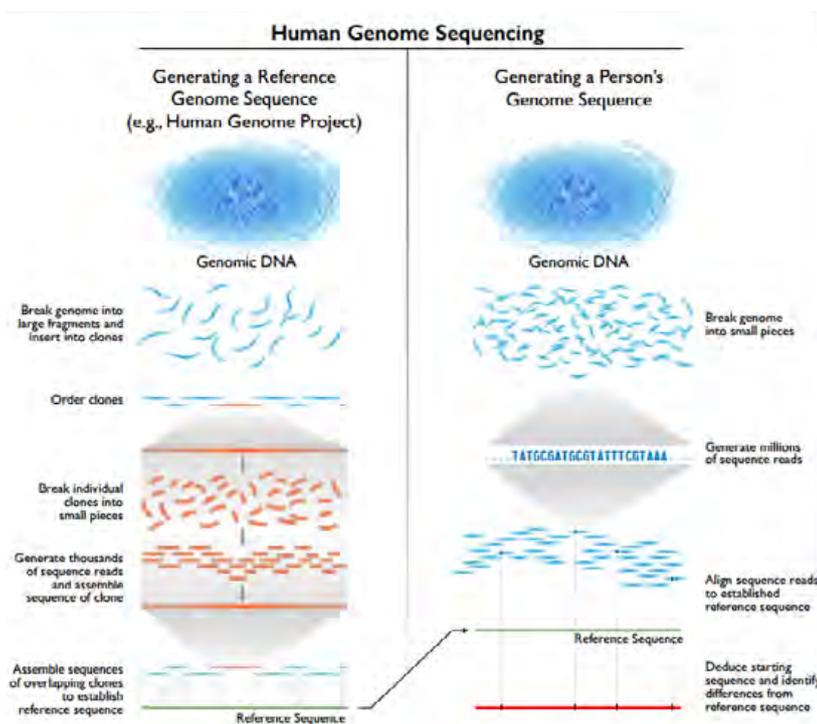
Pr Michel VIDAUD

→ PLAN FRANCE GÉNOMIQUE 2025 et Plateformes de séquençage à très haut débit (SeqIOA et AURAGEN)

Pr MICHEL VIDAUD - SERVICE DE GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRES, HÔPITAL COCHIN, AP-HP
INSTITUT COCHIN - INSERM U1016 - UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Bonjour,

Le principe fondateur de tout ce que je vais vous dire, est le séquençage du génome humain arrivé dans sa première version en 2001, sa deuxième version en 2004, ça a duré environ 13 ans et ça a été compliqué.



Quand j'ai commencé, je séquenciais péniblement un millier de paires de base et aujourd'hui, je séquence des milliards et des milliards de nucléotides, ce qui conduit à déplacer le problème vers le big data et vers l'interprétation de ces données.

Je rappellerai que grâce à tous ces progrès, on a pu mieux cerner ce qu'était un génome, on va faire les malins en séquençant tout le génome, mais il faut rappeler qu'on ne sait toujours interpréter que les gènes codant les protéines qui ne représentent à peu près que 19 901 (sur 58 000) dans la dernière version. Rappelons-nous pour le futur qu'il y a plus de gènes qui produisent des ARN et qui s'arrêtent là, que de gènes qui produisent des protéines mais la compréhension des variations de séquences dans ces ARN non codant est très complexe ; il y a également des pseudo-gènes qui peuvent être très compliqués à interpréter.

Depuis qu'on a séquencé le premier génome, séquencer de nouveaux génomes aujourd'hui est extrêmement simple puisqu'on a la copie d'origine. Il suffit de séquencer des petits morceaux d'ADN et les réappairier au génome d'origine pour les animaux.

C'est ce qui explique que pour le premier génome, on a mis 13 ans et que ça a coûté 2,7 milliards de dollars et qu'aujourd'hui, en 2018, ça va prendre quelques jours. Il y a même un Guinness des records qui est actuellement en cours pour savoir quel est celui qui va être capable de séquencer le plus rapidement le génome et l'interpréter. On en est à moins de 24 heures et ça peut descendre sur des tarifs de quelques milliers d'euros.

Ce changement de paradigme amène bien évidemment à un changement de prise en charge des patients.

Je vais juste vous rappeler une donnée importante, c'est la variabilité de ce génome qui est considérable puisque maintenant on est capable de faire des médianes de variation. Un papier est paru sur la variation du génome, on a étudié différentes ethnies et quand on compare un européen avec un autre européen, ils ont 3,5 millions de différences nucléotidiques, ils ont plus de 500 000 insertions-délétions de quelques nucléotides et ils ont plus d'un millier de délétions plus ou moins grandes dépassant les 50 nucléotides.

Ces variations de séquences, elles vont siéger dans nos fameux exons, parties qui vont persister dans l'ARN messager mature destiné à être traduit en protéine.

Puisqu'il y en a 20 000, chaque fois qu'on séquencera tous les exomes d'un patient et qu'on le comparera au génome de référence, il y aura 20 000 différences et ces différences peuvent siéger dans les introns et dans toutes les séquences de régulation.

NOVASEQ 6000 Illumina



Donc les méthodes qu'on va utiliser pour faire ces grands projets génome sont de deux natures :

- Soit je séquence les 220 000 exons du génome, à peu près 50 millions de paires de base et je m'expose à avoir 20 000 variations de séquences
- Soit je séquence tout le génome et je vais donc séquencer ces fameux 3 milliards et je vais être exposé à 3, 4, 5 millions de différences qu'il va falloir ensuite interpréter.

Si vous souhaitez en savoir un peu plus, il y a un très bon papier, sorti il y a 15 jours dans le New England Journal of Medicine, qui fait un peu le point sur toutes ces approches de séquençage et qui conduit à se poser la question de la médecine génomique en France, fort de l'expérience internationale à l'époque où le plan avait été imaginé. Il y avait 14 initiatives nationales et la fameuse initiative de Génome England qui était certainement l'initiative européenne la plus avancée.

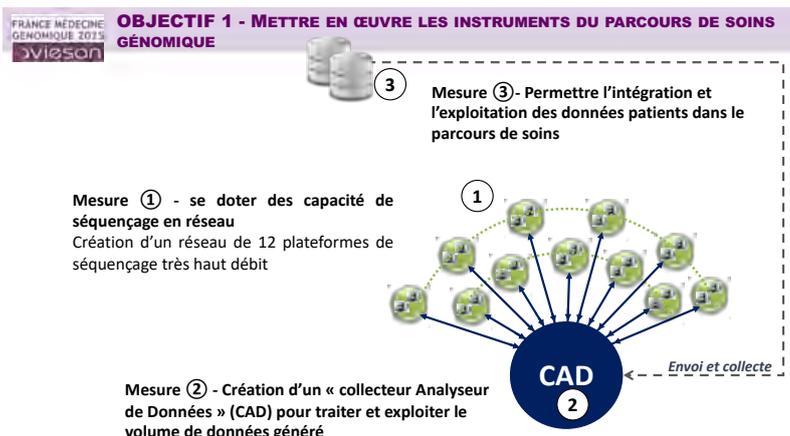
C'est Manuel Vals qui avait posé la question au Directeur Général de l'INSERM par l'intermédiaire de Marisol Touraine avec Thierry Mandon : « **En France, quelle organisation mettre en place pour introduire la médecine génomique dans le parcours de soin ?** ».

La caractéristique de ces 4 personnes étant qu'elles ne sont plus en position. Donc, lettre au premier ministre, du premier ministre à Yves Lévy qui réunit des experts qui ambitionnent un plan. Le plan est d'intégrer le séquençage dans un parcours de soin génomique et développer une

filrière nationale de la médecine génomique si possible industrielle, faire l'Airbus européen des génomiques. Ce plan existe, il est piloté par Franck LETHIMONNIER (Directeur ITMO Technologies pour la santé) puisque c'est AVIESAN qui pilote ce plan. Comme tout plan, il est assez complexe : 3 objectifs et 14 mesures ; il faut reconnaître que ces mesures ont été bien pensées parce qu'on y retrouve la façon de décliner le plan.

• 1^{er} objectif : Mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomiques.

- 1.1 C'est se doter de plateformes qui vont séquencer. L'objectif à terme, qui sera maintenu je l'espère par nos collègues des régions, est de créer 12 plateformes de séquençage à très haut débit.
- 1.2 Ensuite permettre l'intégration de ce parcours génomique dans le parcours de soin, et on verra que c'est probablement la mesure la plus pertinente puisqu'elle va obliger à faire des réunions de concertation pluridisciplinaires de médecins pour l'amont et l'aval.
- 1.3 Créer un objet pour l'instant mal identifié mais qui va probablement exister, un collecteur analyseur de données (CAD) qui serait capable de récupérer l'intégralité des données génomiques avec l'intégralité des données cliniques et qui serait amené ensuite à être étudié avec des mathématiciens, des statisticiens, des bio-informaticiens ad hoc, ... pour en tirer toute la substance intellectuelle.



- 2^{ème} objectif : Assurer la mise en œuvre opérationnelle et la montée en puissance. C'est le fameux CAD, je n'insisterai pas sur ce point.
- 3^{ème} objectif : Mettre en œuvre les outils de suivi et de pilotage. Une filière industrielle pourrait éventuellement se greffer là-dessus parce qu'il faut un peu d'argent.

LES 30 ANS

On va maintenant descendre au plus proche de ce projet. Il y a des mots clés, ce sont « les verrous » et les verrous, il faut les faire sauter. Il y a la pince monseigneur et la clé et on ne sait pas trop avec quel système on va faire sauter ces verrous.

Le plan avait initié 4 projets pilotes. Le problème est qu'ils n'ont toujours pas commencé. Ils devaient lever les verrous avant de permettre de mettre en place les projets de plateformes de soins. On espère qu'ils vont commencer au premier trimestre 2019.

- **un projet pilote maladies rares autour de la déficience intellectuelle (projet DEFIDIAG)** qui va séquencer le génome complet.
- **un projet pilote cancers qui va s'occuper du sarcome des tissus mous et du cancer colorectal (MULTIPLI)** et qui utilisera du séquençage exonique et du séquençage de type RNA Seq.
- un projet en cours de discussion et de constitution qui est **un projet pour les maladies communes**. Il a été sélectionné le **diabète atypique** (projet **GLUCOGEN**)
- **un projet en population générale** (projet **POPGEN**) et qui a commencé par les bretons.

Donc tout le séquençage sera fait au Centre National de Recherche en Génomique Humaine CNRGH Evry par Jean François DELEUZE. On peut avoir un peu de sens par exemple sur la déficience intellectuelle où on s'aperçoit que très souvent ces déficiences sont liées à des mutations De Novo, donc le papa et la maman n'ont rien, l'enfant est atteint ; s'il est atteint c'est qu'il a une mutation qui n'existe ni chez son père, ni chez sa mère. Il faut la trouver et on sait que par différentes méthodes, on est capable de trouver 10% des cas et si on va au bout du génome, on est capable d'identifier 60% des causes de ces déficiences intellectuelles ce qui justifie que ce soit le premier projet pilote maladies rares.

Le deuxième axe a été de constituer un appel d'offre pour des plateformes de séquençage à très haut débit auquel il fallait répondre pour le 9 mars 2017.

10 régions y ont répondu, 2 ont été sélectionnées : SeqOIA, imaginé par Martin Hirsch lui-même **et AURAGEN** qui est la plateforme de la région Auvergne Rhône Alpes.

Cette plateforme AURAGEN est dirigée par Damien SANLAVILLE et Jean-Yves BLAY. C'est un groupement de coopération sanitaire complexe dans sa mise en œuvre puisqu'il rassemble l'intégralité de l'assistance publique hôpitaux de Paris, Gustave Roussy, l'institut

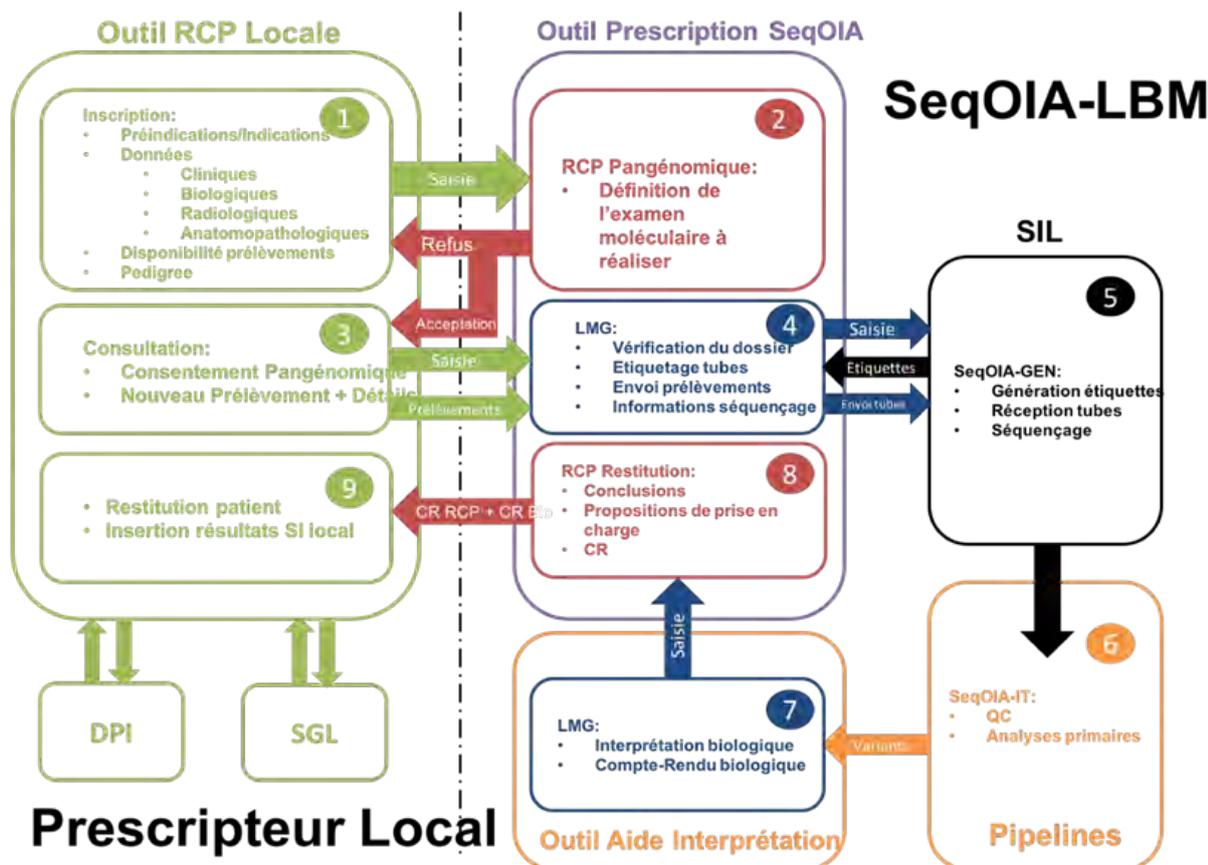


Curie et la fondation Imagine. On est donc en train de construire un LBM constitué de RCP d'amont et de RCP d'aval (Réunions de Concertation Pluridisciplinaires) au cours desquelles vont être instruits les dossiers destinés à aller sur ces plateformes de séquençage. Il y en a dans les domaines des maladies rares, de l'oncogénétique, des tumeurs solides, de l'onco-hématologie et de l'oncopédiatrie et il y aura des RCP d'aval de restitution au cours desquelles seront discutés les résultats obtenus. En Ile de France, le séquençage à très haut débit, qui n'a pas de très grande importance, a été délégué à un industriel INTEGRAGEN. La partie bio-informatique qui est absolument essentielle est prise en charge par le campus PICPUS mis en place par l'AP-HP. Les laboratoires d'amont et d'aval ont été identifiés avec des biologistes sélectionnés.

On va rappeler les capacités de séquençage de ces plateformes : la 1^{ère} année, il va être possible de séquencer 3000 équivalents génomes, donc de prendre en charge 3000 dossiers de maladies rares et 3000 dossiers de cancers. Au fur et à mesure du temps, la capacité de séquençage va augmenter avec de nouveaux équipements de type NOVASEP pour arriver à séquencer 20 000 équivalents génomes par an.

Je ne commente pas ce diagramme mais je vous laisse le regarder.

C'est tout le diagramme qu'on va être amené à mettre en place pour faire que la prescription ait du sens et on va insister lourdement pour dire que s'il n'y a pas une prescription de qualité SeqOIA avec des données cliniques structurées, nous ne pourrons pas analyser le génome dans le cadre des maladies rares. Ceci impose d'avoir le développement d'un outil de prescription qui va être intégré à notre système informatique : on va utiliser un outil qui est déjà en place à l'institut Curie, qui sera rebaptisé TheSeqOIA. J'en profite pour dire qu'en France, on a la chance d'avoir Laurent Ménard qui a la particularité d'être PUPH en néphrologie (professeurs des universités-praticiens hospitaliers), de bien aimer l'informatique et d'avoir passé 2 ans à Cornell pour comprendre ce qu'est la génomique. Il a mis au point une maquette pour la prescription génétique des examens dans le contexte de la filière ORKID et ce concept peut parfaitement être décliné à l'ensemble des



filères. Le problème est de rester à l'état de maquette, il faudrait maintenant l'amener à l'état opérationnel et c'est la petite guéguerre habituelle franco-française que l'on connaît très bien. C'est une filière qui le propose mais pourquoi les 22 autres prendraient ce système puisqu'elles-mêmes pourraient faire la même chose. Deuxième sujet, pas de chance, on a eu PNMR3 qui est sorti entre temps, qui est un autre plan, et qui a convenu effectivement qu'il faut s'occuper des RCP : on dit c'est le PNMR3 qui va s'en occuper mais comme c'est le PNMR3, on ne peut pas prendre une filière. On ne peut donc que faire du soutien au développement de cette maquette qui n'a aucune erreur, qui est parfaitement adaptée à l'ensemble des filières maladies rares et si on n'a pas cet outil, je pense qu'on ne va pas pouvoir interpréter beaucoup de génomes.

Florent SOUBRIER, consultant, a rejoint notre équipe et va avoir comme rôle dans le contexte de SeqOIA de travailler à la constitution de ces fameux RCP pangénomiques qui sont absolument indispensables et qui sont un outil du parcours de soin extrêmement nouveau et plus important que le séquençage lui-même. Séquencer tout le génome ouvre des perspectives éthiques réglementaires et sociétales. Il fallait qu'un groupe de travail s'en occupe et avec les associations de patients, il y a eu la création de consentements

spécifiques aux analyses en génomique et des consentements qui seront accompagnés de notices d'information puisque « malheureusement », nous séquençons tout le génome et en séquençant tout le génome, on s'expose à identifier les anomalies génétiques en lien avec la maladie mais on s'expose également à identifier des variations génétiques qui ne sont pas en lien direct avec la maladie que nous appellerons globalement « données incidentes » ; il a fallu beaucoup militer pour que l'agence de la biomédecine, que vous connaissez au niveau du rein, constitue un groupe de travail qui fasse des recommandations de bonnes pratiques pour ces notions de découvertes incidentes (qu'est-ce qu'on en fait, comment on les manipule, comment on les utilise, comment on les rend) sachant qu'actuellement pour le soin, nous ne sommes pas favorables à la production de données secondaires qui sont des données qui sont activement recherchées de façon systématique, ce que font les programmes américains de génétique de regarder les anomalies génétiques dans 59 gènes de façon systématique. On va plutôt s'orienter vers une analyse de données incidentes.

Une deuxième notion a été de dire que les deux plateformes étaient présentes, les régions ne sont pas très contentes parce qu'elles n'ont pas été

LES 30 ANS

sélectionnées et donc, on nous demande d'avoir une vocation nationale. Donc je préfère cette carte ici par anamorphose qui permet de comprendre ce qu'est l'Île de France que la carte classique que vous pouvez trouver où l'Île-de-France est réduite à une portion territoriale extrêmement limitée. Du coup, la petite ligne noire, c'est la nouvelle ligne de démarcation entre SeqOIA et AURaGen, donc nous avons toute la Bretagne, les Pays de Loire, la Normandie et les Hauts de France, et AURaGen aura à traiter les demandes des patients venant des autres régions, de l'Outre-mer et de la Corse.

Il faudra donc également mettre en place un dispositif, axe 6 du plan qui est absolument essentiel, et il faudrait que votre Association ait un lobbying fort en la matière, puisqu'on a considéré que le plan ne pouvait pas commencer en disant, enfin les plateformes, en sélectionnant elles-mêmes les indications sur lesquelles elles seraient amenées à travailler par un système de lobbying classique que l'on connaît bien en France.

Donc, les préindications vont être définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) et on est content de savoir depuis peu qu'il y a un groupe de travail en cours de constitution : ça fait 2 ans quand même que le plan tourne et la HAS vient de se réveiller. Il va être piloté par Cédric CARBONNEIL : il y aura un « délivrable » comme on dit dans le plan qui indique que le 19 décembre 2018, dernier jour de l'année presque, on aura des préindications sur lesquelles fonctionneront les deux plateformes. Il est absolument essentiel

que ces indications aient du sens et je ne vais pas me permettre de faire ce que va faire la HAS, c'est-à-dire des indicateurs qui permettront de choisir, mais il est essentiel de prioriser.

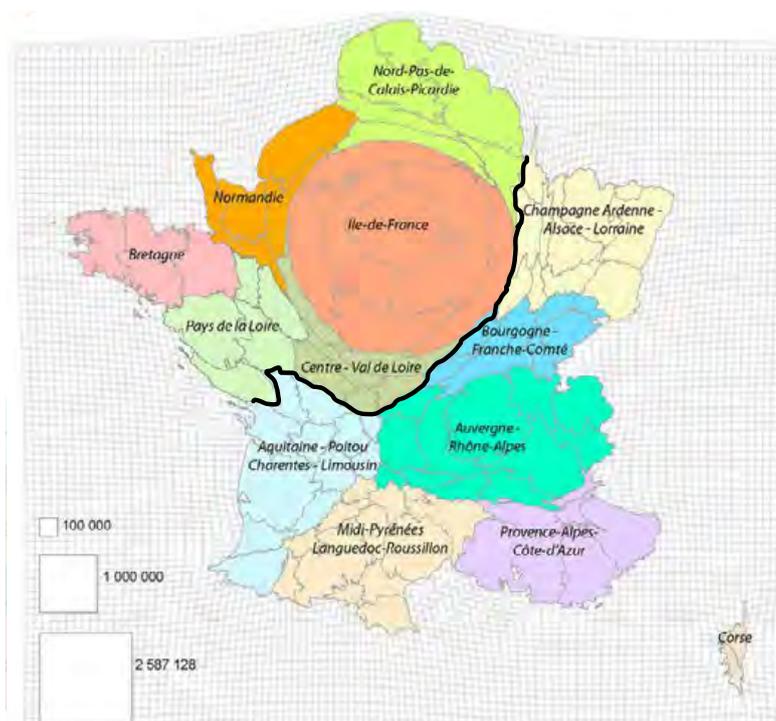
On les engage à regarder ce qu'ont fait nos collègues anglais puisque vous avez par ce lien internet (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>) la connaissance qu'ont nos collègues anglais sur les indications qu'eux se reconnaissent sur le plan du wool génome, sur le plan du wool exome ou sur le plan des panels de gènes. Dernière notion, et ce sera ma conclusion, c'est le papier qui vient de sortir la semaine dernière dans le New England : on commence à pouvoir dire que ce n'est pas parce qu'on va séquencer un génome que le problème d'errance du diagnostic des maladies rares sera réglé. Voici le résultat de ce projet américain, qui a l'objectif de séquencer le génome de patients sans diagnostic :

- Sur 1519 patients qui sont référés et avec une annotation clinique extrêmement performante avec des codages PO et tout ce qu'il faut, il n'y en a que 601 qui sont acceptés pour l'évaluation. Parmi ces 601, il n'y en a que 382 pour lesquels on va faire finalement l'analyse, et parmi les 382 pour lesquels on fait l'analyse, on ne trouve la cause diagnostic sur le plan génétique que dans 132 cas, c'est-à-dire dans 1/3 des cas.

Donc, il faut qu'on s'attende dans cette première phase de mise en place complet du génome à accumuler beaucoup de données de séquençage mais que la causalité clinique du diagnostic de ces anomalies attende un petit peu ce qui justifie la mise en place d'un dernier outil du plan qu'on appelle le CAD (Collecteur Analyseur de Données).

Il est très probable que ce sont d'autres moyens très complexes d'analyse bio-informatique de ces données, en comparant plusieurs cas, en comparant avec des populations normales, en utilisant de nouveaux algorithmes, qui nous permettront peut-être d'augmenter ce chiffre mais donc le séquençage complet dans le domaine de l'errance diagnostic sur des cas indexés c'est-à-dire des situations isolées ne permet aujourd'hui que d'identifier environ que 1/3 des cas dans des indications qui étaient correctes.

Je vous remercie de votre attention. ■





Pr Corinne ANTIGNAC

→ INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE : créer un rein *ex vivo*

PR CORINNE ANTIGNAC, LABORATOIRE DES MALADIES RÉNALES HÉRÉDITAIRES - INSTITUT IMAGINE (INSERM U1163) - UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES - HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS

Je suis très émue de revenir pour cet anniversaire des 30 ans de l'AIRG. Je suis aussi un peu anxieuse car Georges DESCHENES m'a demandé de plancher sur ce sujet, pour lequel au début je me suis dit « il se fiche de moi », je ne vais pas pouvoir parler de ça.

Ingénierie génétique : créer un rein *ex vivo*

Corinne Antignac
 Laboratoire des Maladies Rénales Héritaires
 Institut Imagine (Inserm U1163)
 Université Paris Descartes
 Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

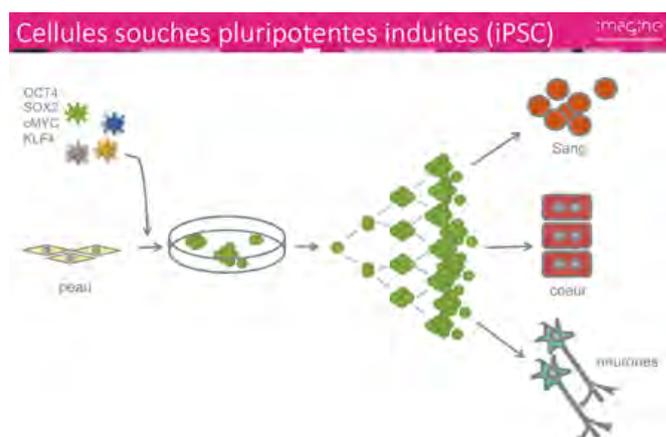
Journée Annuelle de l'AIRG
 Paris, Samedi 20 Octobre 2018

La question soulevée ici est comment peut-on faire un rein ? En effet, comme nous le savons, nous manquons cruellement de rein pour la transplantation, donc pourquoi ne pas essayer de trouver avec les nouvelles technologies, la possibilité de créer un rein *ex vivo*.

De prime abord cela paraît vraiment difficile. Le rein est une structure extrêmement compliquée, constituée d'au moins un million de néphrons de chaque côté. Chaque néphron est composé d'un « glomérule », de « tubes » qui filtrent, de « tubes » qui réabsorbent ce qui a été filtré en excès, ainsi que d'un « tube collecteur » qui collecte toute l'urine. Comment pourrait-on faire un rein *ex vivo*, en dehors du corps ? Est-ce vraiment de la science-fiction ? On a envie de dire oui. Ce n'est sûrement pas pour tout de suite. Tout ce que je vais vous raconter ne sera pas réalisé d'ici juste quelques années. Mais quand on sait qu'il faut en moyenne attendre 5 ans pour un rein, on peut espérer que d'ici 10 ans, tout ce que je vous raconte aujourd'hui, sera peut-être vrai.

Tout d'abord, il existe un consortium aux Etats-Unis le « ReBuilding a Kidney », reconstruire un rein en français, fondé et subventionné par le NIH (National

Institutes of Health), ce qui prouve bien que ce n'est pas si farfelu. On peut espérer pouvoir faire un rein *ex vivo* et il y a eu des développements. Mais comme toujours on ne peut pas imaginer quelque chose d'*ex nihilo*.



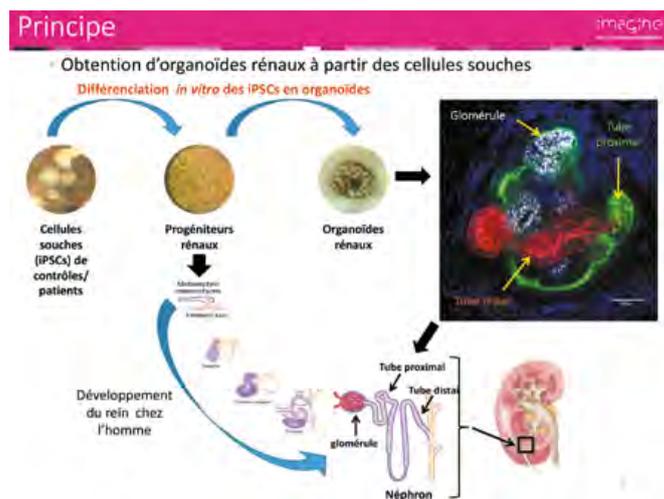
Il y a eu des avancées thérapeutiques extraordinaires qui sont d'une part le développement des cellules souches pluripotentes induites, je vous expliquerai ce que c'est. Ces cellules souches s'appellent « Induced Pluripotent Stem Cells » en anglais, appelés dans notre jargon des IPS. A celles-ci s'ajoutent les techniques d'impression biologique 3D. Je suppose que vous savez tous ce qu'est l'impression en 3 dimensions. On fait, grâce à l'impression 3D des petits immeubles, ou des choses comme cela. On peut aussi prendre soit des cellules, soit des composés de la matrice extracellulaire, des polymères, de l'acide hyaluronique, du collagène, etc... et l'imprimer en 3 dimensions, ce que l'on appelle l'impression biologique 3D. La combinaison de ces deux approches fait que peut-être un jour on arrivera vraiment, malgré la complexité du rein, malgré les 26 types cellulaires, à faire quelque chose.

Alors que sont les cellules souches pluripotentes induites ? Nous ne parlerons pas des cellules souches mésenchymateuses, mais seulement des IPS. Cette découverte était tellement importante que Shinya YAMANAKA a eu le prix Nobel en 2012 pour celle-ci. Le fait est que l'on peut partir de n'importe quelle cellule, en particulier des cellules de la peau, des cellules du sang, voir même maintenant de cellules des urines et la reprogrammer en lui ajoutant de façon transitoire 4 facteurs (découverts par l'équipe de Shinya YAMANAKA), qui permettent de reprogrammer les cellules et de les faire devenir pluripotentes.

Pluripotente signifie qu'elles peuvent se renouveler à l'infini, et si on leur donne des nutriments particuliers, si on leur représente à nouveau le code de différenciation des cellules, elles peuvent se différencier en cellules du sang, du cœur, des neurones et aussi du rein. L'intérêt de ces cellules souches est d'être une source illimitée de cellules pour la médecine régénérative et ce sont des cellules potentiellement autologues. Cela signifie que l'on peut prendre vos cellules, les retransformer en cellules IPS et après en autre cellule quelle qu'elle soit. On pourra les réinjecter, il n'y aura aucune réaction immunitaire puisque ce sont vos cellules, éventuellement modifiées ou pas, mais sans réaction immunitaire. Cela permet la régénération et permet aussi, ce qui nous intéresse nous tout particulièrement dans le laboratoire, de modéliser *in vitro* le développement rénal et le développement normal, et les maladies génétiques.

Pourquoi et comment utiliser ces cellules IPS dans la recherche sur la maladie rénale héréditaire ? Depuis 2015 sont apparus dans la littérature scientifique différents groupes qui ont réussi à partir de ces cellules souches, à développer ce que l'on appelle des organoïdes rénaux. La définition d'un organoïde rénal : c'est une structure en 3 dimensions qui est formée des types cellulaires d'un organe et qui est obtenue à partir des cellules souches qui sont capables dans des milieux particuliers de s'auto-organiser et de développer progressivement, en mimant les étapes du développement, le développement de l'organe. Et ainsi il est maintenant possible d'obtenir des organoïdes rénaux qui peuvent servir d'abord déjà tout bêtement à cribler des molécules, qui pourraient être des molécules thérapeutiques, voir à reconstruire un rein.

Nous souhaitons les utiliser dans le laboratoire pour prouver le rôle de la mutation dans le développement d'une maladie, d'une pathologie rénale et pour mieux



comprendre la pathologie. Comment fait-on ? Le principe n'est pas si simple et coûte relativement cher... néanmoins on part des cellules souches d'une personne, on les différencie d'abord en ce que l'on appelle des pro-géniteurs, c'est-à-dire des cellules souches rénales. Cela signifie que ce sont encore des cellules qui peuvent se multiplier mais qui sont déjà orientées vers la formation du rein. Comme toujours il faut utiliser des produits. Ce sont les personnes qui connaissaient bien le développement rénal qui ont trouvé et qui ont permis de dire quel type de facteur de croissance rajouter car c'est celui-ci qui est utilisé au début du développement. A partir de la formation des progéniteurs rénaux, en utilisant tous les différents facteurs qui sont connus pour différencier le rein, les cellules s'auto-organisent toutes seules : il y a formation d'organoïdes rénaux où vous voyez que l'on arrive à obtenir une structure qui contient le glomérule, le tube proximal et enfin le tube distal. C'est ce que vous pouvez voir sur l'image qui a été prise par Giulia MENARA dans le laboratoire où a été développé le système à partir de ce qui avait été publié dans la littérature. Cependant il reste un problème, alors qu'il y a bien des glomérules et des tubes, il n'y a pas de vaisseaux sanguins. Pour le moment c'est le gros problème : pour que le rein filtre il faut qu'il y ait des vaisseaux sanguins. Tout le monde s'attèle à trouver quelque chose. Le groupe de Mélissa LITTLE, australienne, est l'un des 3 groupes qui développent cette technologie. Elle a essayé de mettre les organoïdes dans un œuf fécondé mais même si cela permet de vasculariser le rein, ça n'est pas très efficace. Ce qui semble le plus efficace c'est de glisser les organoïdes sous la capsule du rein, voir même sous la peau, ce qui a été réalisé chez la souris.

Je vais vous parler un peu de ce que l'on fait dans le laboratoire. Notre objectif est de prouver que des mutations sont responsables d'une maladie rénale, comme les syndromes néphrotiques cortico-résistant, la cystinose, les néphronophtises, le syndrome de Galloway-Mowat (c'est une atteinte rénale et neurologique, une maladie extrêmement rare).

On prépare des IPS, des cellules souches pluri-potentes induites, puis on utilise une technique dont vous avez peut-être entendu parler, qui est très à la mode, qui s'appelle la technique CRISPR/Cas9, qui permet de couper l'ADN à un endroit très précis et de la réparer de façon très fidèle ou d'introduire si l'on veut une autre mutation.

On peut donc utiliser à la fois les cellules IPS du patient, corrigées ou non, et regarder, étudier les organoïdes sur le plan phénotypique, c'est-à-dire regarder au microscope, microscope optique, microscope électronique.

On peut réaliser un certain nombre de manipulation dessus, voir les différences entre les cellules souches normales et les cellules souches pathologiques, les cellules souches du patient que l'on a éventuellement corrigées et ainsi voir si c'est bien cette mutation qui est responsable de la pathologie ou pas.

Puis il est possible de faire des choses encore plus sophistiquées qui s'appellent la caractérisation moléculaire. Il s'agit de prendre les organoïdes, d'étudier l'ARN, soit global, soit au niveau de chaque type cellulaire. En étudiant cellule par cellule l'ARN qui est dans chacune de ces cellules, on peut ainsi les réunir dans différents groupes.

Et ainsi on espère pouvoir obtenir un groupe cellulaire un petit peu différent. Par exemple si vous prenez les podocytes, il y en a très peu au sein des organoïdes,

on pourrait observer une différence dans certains types de syndromes néphrotiques cortico-résistants. L'autre axe sur lequel on travaille également est le syndrome de Galloway-Mowat qui associe un syndrome néphrotique et une atteinte neurologique à type de microcéphalie.

Dans ce cas on peut à la fois différencier les fameuses cellules IPS en organoïde rénale mais également aussi en organoïde cérébral. L'idée est d'essayer de comprendre pourquoi des enfants développent une maladie rénale et une maladie cérébrale et pas autre chose alors que les gènes qui sont mutés, sont exprimés dans toutes les cellules. On cherche à voir ce qui peut y avoir de commun entre le cerveau et le rein sur le plan des voies de signalisation des voies physiologiques. Nous cherchons à voir s'il y a des éléments très communs entre les neurones et tout particulièrement les fameux podocytes qui sont dans le glomérule qui nous intéresse.

Revenons à l'idée de créer un rein. Quelles sont les différentes possibilités. Que peut-on faire aujourd'hui ? Bien sûr tout cela n'est que recherche et nous sommes très loin de l'application à l'homme. Je vais développer ici quatre éléments :

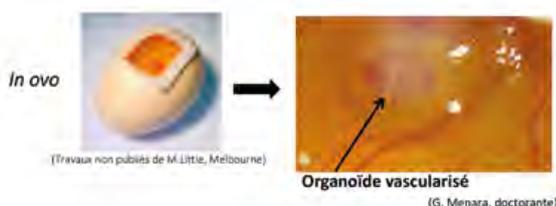
- 1 • Insérer les organoïdes dans un rein déjà existant
- 2 • Construire des segments de néphron
- 3 • Utiliser comme matrice des reins décellularisés
- 4 • Créer des reins humains dans des animaux, le x a perdu de sa taille

Le premier point tout d'abord, insérer les organoïdes sous la capsule du rein, c'est-à-dire essayer de le vasculariser. En effet si des organoïdes sont insérés sous la capsule du rein (groupe de Mélissa LITTLE) ceux-ci peuvent être vascularisés.

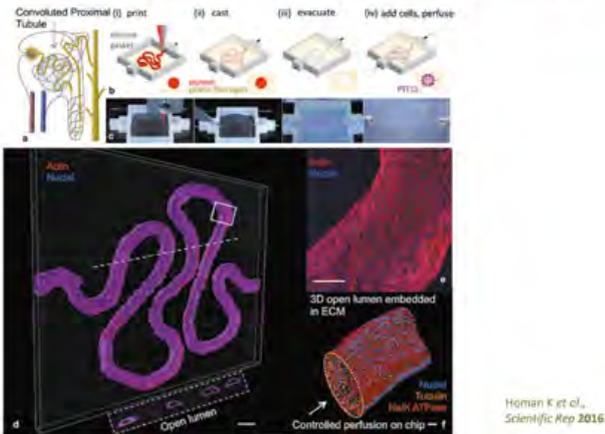
A partir des vaisseaux de la souris il a été observé des vaisseaux qui ont envahi à la fois le glomérule et les tubes. Si on part des cellules du patient il faut corriger la mutation par le système CRISPR/Cas9, ce qui est possible malgré de très importantes difficultés, pour ensuite réinsérer ces organoïdes dans le rein afin d'avoir une filtration potentielle.

Le problème actuellement est la jonction avec le système excréteur de façon à pouvoir avoir des urines qui vont arriver dans l'uretère et dans la vessie. Il existe encore des problèmes mais c'est une des approches possibles.

Vascularisation des organoïdes

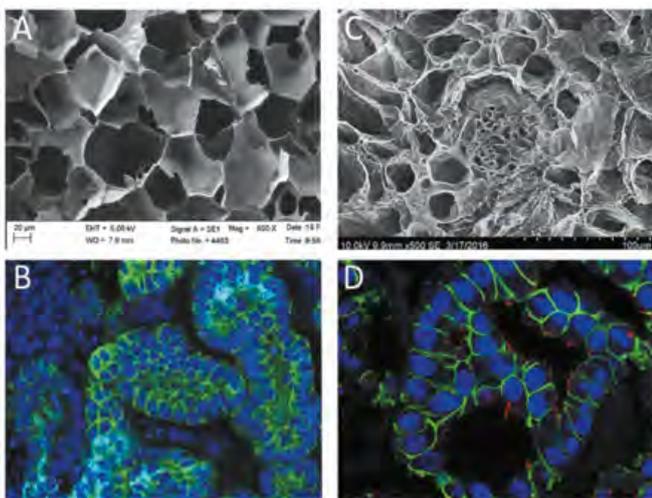


Bioprinting sur puce de tube proximal renal



Le deuxième point, la 3D. C'est de la construction : beaucoup de groupes en ce moment essaient de construire en impression 3D pour permettre de faire des tubes rénaux. L'idée est de fabriquer en 3D la partie du tube proximal, le tube qui est juste après le glomérule. Ils ont créé une impression 3D pour en faire une première petite case, pour ensuite mettre au fond de la case de la gélatine ou du fibrinogène, c'est-à-dire de la matrice extracellulaire, et ensuite imprimer de l'encre éphémère, solide à température ambiante mais qui va se liquéfier au froid. Ils ont ainsi construit un tube qui est plein bien sûr. Ensuite ils ont remis par-dessus une couche de matrice extracellulaire qui va se solidifier autour de cette encre éphémère. Après cela ils refroidissent, pulsent du liquide qui va chasser cette fameuse encre éphémère pour ensuite introduire des cellules IPS, qui se sont différenciées en tube, à l'intérieur. Ainsi peut-on imprimer des tubes et des vaisseaux.

Création d'un organe par bio-impression 3D

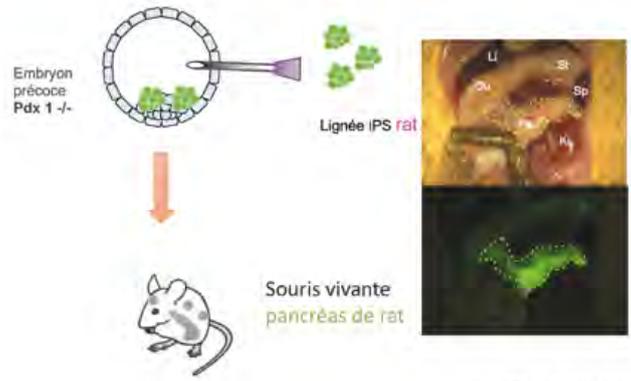


Matrice (6% soie) en ME
Cellules tubulaires 14j après ensemencement avec des cellules souches

Rein décellularisé
Cellules tubulaires 7j après ensemencement avec des cellules tubulaires

La 3^{ème} idée est de dire : pourrait-on utiliser des reins existants ? Enlever toutes les cellules autour et ne garder que la matrice, que le squelette du rein ? Utiliser ainsi des reins décellularisés et ensemencés ensuite par des cellules rénales IPS dont la mutation est corrigée par la technique du CRIPR/Cas9. Au final l'idée serait même d'utiliser la technique 3D pour pouvoir imprimer la matrice extracellulaire et non pas avoir à décellulariser des reins existants qui ne sont pas toujours faciles à trouver. Sur cette diapo, c'est un rein décellularisé. Il suffit de prendre un rein et d'utiliser des détergents qui doucement vont pouvoir dissoudre les cellules tout en gardant la matrice extracellulaire, et sur lequel après réensemencement par des cellules tubulaires, on obtient l'aspect d'une cellule tubulaire dans cette matrice. Il s'agit donc bien d'une impression 3D avec une matrice qui contient 6% de soi. En microscopie électronique, cette fois-ci les cellules ont été ensemencées avec des cellules souches et vous voyez que l'on obtient également des tubes, une structure « vivante » à l'intérieur de cette matrice. Des gens disent d'accord mais tout cela est très difficile à réaliser, il faut des programmes très compliqués, etc...

Pancréas de rat produit par une souris



J'en arrive donc au 4^{ème} point : le mieux serait de créer des reins humains dans des animaux. Là aussi ce sont des essais avec l'objectif à terme de créer, par exemple, un rein humain dans un porc ce qui permettrait d'avoir, à partir des cellules du patient lui-même, un rein complètement autologue. Comment ? Là aussi cela paraît très farfelu. Eh bien, tout est parti du fait que l'on peut créer des chimères, c'est connu depuis longtemps. Si vous prenez par exemple, ici une souris qui n'a pas de pancréas parce qu'il lui manque ce gène PDX1 : elle meurt à la naissance parce qu'elle n'a pas de pancréas, donc pas de formation d'insuline.

Maintenant si vous prenez l'embryon précoce de cette souris et que vous lui injectez des cellules IPS de rat, que va-t-il se passer ? Voyez la cellule IPS colorée ici en vert par la « green fluorescent protein », une protéine verte fluorescente, toutes ces cellules expriment cette protéine et donc peuvent être vues facilement.

Cette souris vivante va avoir un pancréas de rat puisque c'est à partir des cellules de rat. En même temps un groupe japonais a refait la même chose sur des porcs. Là c'est un porc sans pancréas, dans lequel ils ont mis l'embryon des cellules de pancréas de porc. On pourrait imaginer que cela fonctionne aussi bien avec des cellules humaines. Mais le problème est toujours la vascularisation.

Dans ce dernier cas la vascularisation vient du porc, comme tout à l'heure la vascularisation du pancréas venait de la souris.

Ce qui est intéressant c'est d'imaginer que ces cellules vertes pourraient aller partout or elles ne vont coloniser que là où il manque les cellules souches pour développer le pancréas. Est-ce aussi possible pour le rein ?

Pour le moment on en est encore très loin. Cependant un groupe a montré que si on prend des souris qui n'ont pas de rein parce qu'il leur manque le gène Sall1, si vous prenez ces embryons précoces de souris et que vous leur injectez des cellules IPS de souris qui ont le gène Sall1 et qui en plus ont la green fluorescent protein, vous voyez que sur les souris qui n'ont pas le gène Sall1, on ne voit rien et à côté les souris qui ont reçu les cellules souches développent un système rénal tout à fait normal.

C'est tout ce que je voulais vous raconter aujourd'hui. J'espère que j'ai pu vous montrer qu'il y avait des avancées formidables dans le domaine de la génération de tissus à partir des cellules souches et qu'il y a une application possible des nanotechnologies et de l'impression 3D au domaine biologique.

Egalement qu'il est possible d'utiliser les cellules souches pour caractériser la mutation, le rôle dans le développement de la maladie génétique, pour la découverte de médicaments et à plus long terme pour recréer un rein ou des portions de celui-ci. Je voudrais juste remercier le petit groupe dans le laboratoire qui s'est mis à travailler sur les organoïdes rénaux en particulier Géraldine MOLLET, Giulia MENARA, Bruno ESTEBE et Marie MICKAEL et souhaiter longue vie à l'AIRG.

Je vous remercie. ■

Remerciements

Travail dans le labo sur les organoïdes rénaux

Géraldine Mollet

Giulia Menara

Bruno Estebe

Marie Mickael

Aide à la réalisation des diapos

Géraldine Mollet

Iain Drummond

John De Vos

25

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Inserm
La science pour la santé
From science to health

**UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES**





Pr Didier Lacombe

→ LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE et éthique

SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CHU DE BORDEAUX, LABORATOIRE « MALADIES RARES : GÉNÉTIQUE ET MÉTABOLISME », INSERM U1211, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX, CENTRE DE RÉFÉRENCE ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS SOOR, 33076 BORDEAUX - PR DIDIER LACOMBE

La génétique médicale se distingue des autres spécialités médicales par sa dimension familiale. La génétique soulève de nombreuses interrogations dans le domaine de l'éthique concernant les applications potentielles en médecine clinique, en raison notamment de l'évolution technologique de la génétique humaine dans le domaine médical et de la recherche génétique sur la cartographie du génome humain. La génétique humaine touche à la filiation et questionne le fondement de notre société et la potentielle normalisation de l'être humain. La prescription de tests génétiques est un outil pour les médecins dont l'utilisation doit être mesurée et réfléchiée en fonction des questions posées et des résultats attendus. La réflexion française dans le cadre des lois de bioéthique a permis d'encadrer un certain nombre de pratiques afin de répondre à certaines questions en génétique humaine.

1. LES TESTS GÉNÉTIQUES

Le recueil d'un consentement éclairé signé est obligatoire pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. Les praticiens réalisant les examens des caractéristiques génétiques d'une personne sont agréés par l'Agence de Biomédecine. Il convient de préconiser une information préalable, appropriée, donnée dans le cadre d'un conseil génétique, une réflexion sur l'utilité clinique des tests génétiques et un suivi médical individualisé systématique des personnes testées. Les développements technologiques récents, comme les analyses pan-génomiques (puces à ADN), les prédispositions génétiques dans les maladies communes multifactorielles ou le séquençage de l'ADN à haut débit (NGS), posent des questions supplémentaires. Il convient d'informer les patients de la possibilité de découvertes fortuites lors de l'information concernant ces tests génétiques. La question se pose d'autant plus avec les possibilités du séquençage haut débit de nouvelle génération (NGS) qui permet, en plus des approches

de panels de plusieurs centaines de gènes dans certaines maladies, permet un séquençage de l'ensemble des gènes codants (exome) dans un cadre diagnostique, ce qui permet potentiellement de révéler des mutations prédisposantes à des maladies.

Des tests génétiques sont proposés moyennant finances sur Internet par des firmes commerciales situées hors de France. Ces autotests génétiques posent de nombreux problèmes en l'absence d'encadrement médical (indication, utilité clinique, interprétation et rendu des résultats, prise en charge médicale), éthique et juridique (identité, consentement, mineur, risque d'utilisation à des fins discriminatoires), et technique (risque d'erreur du prélèvement, fiabilité du résultat et contrôle qualité). Ces tests en dehors d'une démarche de santé sont motivés par des pratiques commerciales et ne respectent pas les règles cliniques, déontologiques et éthiques qui doivent encadrer l'utilisation des tests génétiques.

L'information de la parentèle sur les maladies génétiques à visée de dépistage familial peut avoir des conséquences importantes pour les personnes concernées en termes de diagnostic, de prévention, de prise en charge et de conseil génétique. Les dispositions légales prévoient, pour l'information de la parentèle d'un patient atteint d'une maladie génétique grave, que le médecin doit informer le patient « des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci ».

Le médecin prescripteur informe la personne qu'en cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention y compris de conseil génétique ou de soins, elle est tenue d'en informer les membres de sa famille



potentiellement concernés dont elle possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées. En cas d'identification de cette anomalie génétique chez la personne, le médecin communique le résultat de l'examen à la personne et la liste des membres de la famille potentiellement concernés par l'anomalie génétique identifiée. Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille ou qu'elle souhaite être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut demander au médecin de procéder à la transmission de cette information.

Ce dernier porte à la connaissance des membres de la famille potentiellement concernés, et dont les coordonnées lui ont été préalablement transmises par la personne, l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner, sans dévoiler le nom de la personne

ayant fait l'objet de l'examen ni l'anomalie génétique ni les risques qui lui sont associés. L'anonymat de la personne est ainsi préservé. Par cette lettre en recommandé, le médecin invite l'apparenté à consulter dans un service de génétique afin qu'il puisse bénéficier d'un conseil génétique adapté et que puisse être envisagées chez lui, si nécessaire, des mesures de prévention et/ou de soins.

L'apparenté reste libre de donner suite ou non à ce courrier. En cas de refus de la personne d'informer ses apparentés potentiellement concernés, directement ou indirectement via la procédure citée ci-dessus, le médecin le mentionne dans le dossier médical et l'informe des conséquences de ce refus. Le médecin l'informe qu'à défaut de procéder à cette information sa responsabilité civile pourrait être engagée dans les conditions du droit commun.

2. LE DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE

Dans les familles, où une maladie génétique a été caractérisée et la mutation génétique identifiée, le test génétique peut permettre de connaître le statut d'un individu vis-à-vis de la maladie non encore déclarée. Cette approche prédictive chez la personne majeure pose des problèmes médicaux et éthiques, accentués par la notion clé de bénéfique et par la possibilité d'absence de bénéfique médical.

En effet, on peut distinguer deux situations selon qu'il s'agisse d'affections pouvant bénéficier d'une prise en charge préventive et/ou curative (syndromes prédisposant aux cancers), ou, non (maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington).

En France, cette activité est régie par le décret 2000-570 du 23 juin 2000, qui fixe les conditions de prescription des examens des caractéristiques génétiques d'une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, avec déclaration d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et d'un protocole de prise en charge au Ministère de la Santé. Les avantages sont la levée de l'incertitude, la diminution de l'angoisse, le choix de l'orientation professionnelle et la possibilité de prévention ou de traitement curatif dans certaines situations.

La réalisation d'un test génétique implique des prérequis dont les conditions ne sont pas réunies chez un enfant mineur (information du sujet, libre choix, consentement). Il convient d'interdire chez l'enfant la pratique des tests génétiques pour les maladies génétiques graves à révélation tardive (maladies neurodégénératives, prédispositions héréditaires au cancer), la recherche de sujet porteur de caractère récessif et les tests génétiques de prédisposition pour les maladies multifactorielles. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

3. LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. L'interruption de grossesse est

2003 : Séquence complète du génome humain.

3 milliards de paires de bases

20 000 gènes

Plus de 8 000 gènes de maladies identifiés pour plus de 3 000 maladies

Grande variabilité (polymorphisme) : microsatellites, SNPs, CNVs, ...

2% du génome est codant

gènes de prédisposition maladies communes, pharmacogénétique, épigénétique, ...

Source diapositive : Pr Benoît ARVEILER

envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le conseil génétique à visée de diagnostic prénatal reste une démarche individuelle du couple, confronté à la douloureuse décision d'une possible interruption médicale de grossesse.

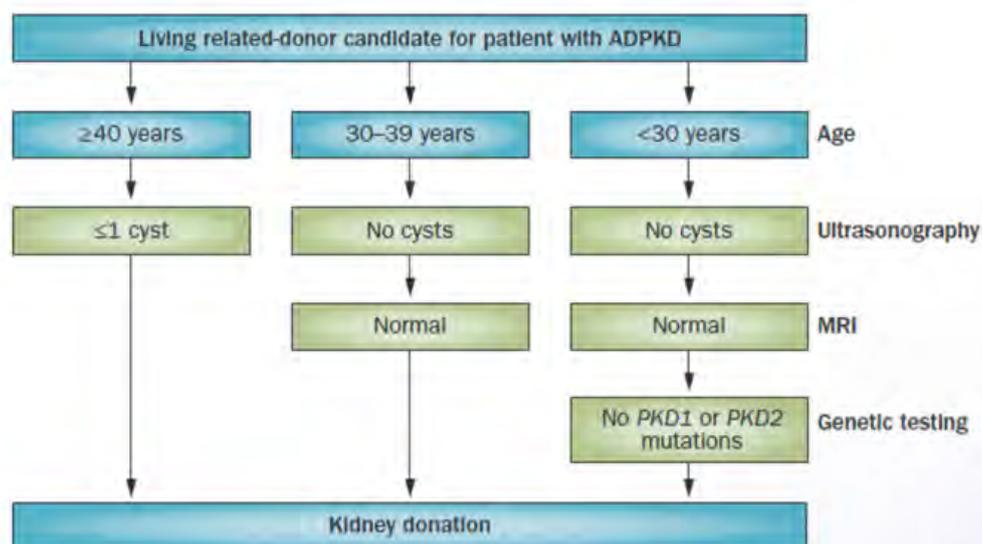
L'objectif du diagnostic préimplantatoire (DPI) est de faire le diagnostic d'une maladie génétique sur une à deux cellules *in vitro*, afin de ne transférer dans l'utérus maternel que les embryons reconnus indemnes. Le DPI utilise les techniques d'assistance médicale à la procréation en associant une analyse génétique.

Cette approche évite une éventuelle interruption de grossesse, mais associe les aléas de la fécondation *in vitro*. C'est la raison pour laquelle en France, les indications sont réservées en priorité aux couples ayant des antécédents de multiples interruptions médicales de grossesse et sans enfant sain, ou encore si le couple doit avoir recours à la fécondation *in vitro*.

4. LA MODIFICATION DU GÉNOME HUMAIN

Après l'approche par thérapie génique s'est développée une technique d'édition du génome (« genome editing ») qui permet de modifier l'ADN de façon facile et précise. Cette technique issue des travaux d'une chercheuse française, CRISPR-Cas9, révolutionne l'approche génétique. Une thérapie somatique de précision pour traiter le cancer est envisageable et souhaitable.

Criteria for kidney donation by family members of patients with ADPKD



► Kanaan, Nature Reviews Nephrology 2014, 10: 455–465

Par contre, la thérapie génique germinale qui vise à modifier le génome humain dans la période embryonnaire, afin de modifier l'espèce humaine, est interdite en France.

L'apparition de cette nouvelle technologie repose la question, et des pays comme la Chine ou le Royaume-Uni ont autorisé des recherches sur le sujet. Des scientifiques ont proposé la correction de mutations délétères du génome humain dans les maladies génétiques, l'introduction de variants protecteurs (« prévention »), ou encore et plus discutable, l'introduction de variants favorables (« amélioration »). La pente est glissante de la prévention à l'amélioration et une vigilance éthique est de mise. ■

Conclusion

L'évolution de la génétique médicale pose de nombreuses interrogations dans le domaine de l'éthique. Les potentialités diagnostiques et thérapeutiques générées par le développement de ce que l'on a appelé « le génie génétique » dans les années 1980 sont certainement majeures, et méritent un encadrement législatif couplé à une réflexion éthique.

→ TÉMOIGNAGES l'histoire d'une greffe

DE CATHERINE ET DOMINIQUE



Bonjour à toutes et à tous,

Nous sommes ici, mon mari Dominique et moi-même pour témoigner de l'histoire de notre greffe.

Pendant tout le parcours de cette greffe je n'ai pas ressenti le besoin de me tourner vers les associations, vers internet, j'avais entièrement confiance dans l'équipe médicale qui me suivait et je n'ai jamais éprouvé l'envie d'aller chercher ailleurs des avis. Mon mari, ma famille et mes amis étaient très présents et j'avais... sans me poser trop de questions. Par contre après cette merveilleuse aventure j'ai ressenti le besoin de témoigner de notre histoire. Je me suis alors engagée dans l'ARG-France et me voici ici ! En 2011, j'avais atteint le stade d'insuffisance rénale terminale suite à une polykystose rénale.

Lorsque le diagnostic envisagé de la greffe préemptive tombe, je ne sais plus où j'en suis et tout va très vite. Dominique instantanément me propose un de ses reins. Connaissant depuis longtemps ma maladie et son issue certaine, jamais je n'aurai imaginé que mon mari puisse me donner un rein. Je ne le pensais pas car je n'imaginai pas les progrès faits en immunologie et les nouvelles possibilités qui en découlaient et rendaient

possible une telle greffe, par, entre autre les échanges plasmatiques qui m'ont rendus compatible. C'est le point de vue scientifique mais ce don génère une grande charge émotionnelle. Cette proposition spontanée de m'offrir un de ses reins, magnifique et généreux geste prouve des liens qui nous unissent me rempli à la fois de bonheur, d'émotion et de doutes. Assumer ce choix avec les éventuelles conséquences est parfois difficile, un rein d'appel ? D'où vient-il ? Comment vivait le donneur ? Beaucoup de questions qui resteront sans réponse, celui de Dominique je le connais depuis 37 ans, il est de qualité, chaque échographie révèle un « beau greffon » et je suis fière de répondre que c'est normal, c'est celui de mon mari ! Je voudrais dire ici que la suite de l'intervention de la transplantation n'est pas un long fleuve tranquille, l'adaptation aux traitements, les petits accidents de parcours, le suivi très régulier du début puis petit à petit la vie reprend sa normalité comme avant et même mieux ! J'ai eu la chance de ne pas connaître de rupture dans ma vie familiale, professionnelle et sociale puisque je ne suis pas passée par le stade dialyse mais j'ai vu ma mère atteinte elle aussi d'une PKD, dialysée et j'ai pu mesurer les contraintes que cela impose. Nous allons bien tous les deux, avons le bonheur de mener une vie normale, et

parfois je crois que c'est un rêve mais les médicaments me rappellent que j'ai été greffée et tous les jours je me dis quelle chance j'ai eue d'avoir ce don de mon mari et celle que nous avons de vivre pleinement nos vies. Il y a 2 ans, me sentant au mieux de ma forme j'ai évoqué l'éventualité de repartir en mission humanitaire à Madagascar avec mon mari, chirurgien-dentiste, le feu vert m'a alors été donné.

A mon retour j'annonce au néphrologue que tout s'est bien passé, il me répond : « La greffe c'est fait pour ça, il ne faut pas vous priver » ■

Catherine

A mon tour, bonjour à tous,

Vous aurez tous compris que c'était moi le donneur ! Je vais commencer mon intervention presque par une conclusion : la greffe de rein à partir d'un donneur vivant, c'est actuellement le meilleur traitement de l'insuffisance rénale suite à une PKD, et vous avez derrière ce pupitre deux bénéficiaires. Plutôt que raconter à nouveau notre histoire, je vais vous proposer quelques éléments de notre vécu, du regard de ce que nous avons retenu, depuis 2011 c'est-à-dire depuis 7 ans.

D'abord et bien que tout se soit bien passé, pendant et depuis, il faut surtout ne pas banaliser notre histoire. Elle est, non pas exceptionnelle, mais exemplaire à mes yeux dans son déroulement.

Ce que j'ai retenu dans le parcours du donneur :

- La procédure et le protocole avant greffe sont bien maîtrisés et ça pendant 8 mois.
- Le cadre coordinateur a un rôle très important, interlocuteur unique, guichet unique pourrais-je dire, pour les rdv, les papiers, la sécu.
- Obtenir des rdv aux jours et à des heures propices.
- Les dossiers ne sont pas perdus dans ce parcours hospitalier.
- Même quand tout est positif on demande quand même à chaque étape de la procédure, si on continue ou non, en fait stop ou encore.
- De toute façon il m'a été dit dès le début que l'on prélevait que sur des patients en bonne santé, ce qui rassure.
- Je me souviendrai longtemps de la première consultation, une prise de sang, 17 tubes à essais quand même !
- L'attente des résultats de compatibilité, les fameux HLA, fut un peu éprouvante. Cette greffe entre conjoints pourrait-elle se faire ?

- Un autre examen qui dure 6 heures, le DFG le débit de filtration glomérulaire, boire ¼ litre d'eau et mesure de l'urine tous les ¼ d'heure.
- On parle souvent de parcours de combattants, ou de promenade de santé. Non ce n'est pas ce que j'ai vécu. J'ai toujours été bien reçu dans les services sauf 1 fois (et si vous divorciez !).
- La visite chez le psychologue, pour savoir si on est prêts à cette intervention dans nos têtes.
- Inquiétude pour nos 3 enfants (entre 25 et 30 ans à l'époque) qui ont leurs 2 parents, situation peu banale, le même jour au même endroit sur la table d'opération. La psychologue a proposé de les recevoir et les a reçus.
- Passage obligé au Comité d'éthique, très intéressant, espèce de grand jury qui doit vérifier si on ne subit pas des pressions familiales, morales ou financières. On n'imagine pas les contraintes possibles sous-jacentes.
- Enfin moment solennel, en fin de parcours, la signature de donation d'un greffon au Tribunal de Grande Instance, avec le Président, ce qui ne lui était jamais arrivé ! Document important pour le chirurgien qui m'avait prévenu : « Si je n'ai pas ce papier je ne vous touche pas ». Le fameux « *Primum non nocere* ».
- Un peu négatif le retour à la maison, 6 jours pour moi et 10 jours pour Catherine. Heureusement, toujours nos 3 enfants, se sont relayés à notre domicile pour nous éviter de mourir de faim.
- Depuis, pour moi un seul rdv par an, avec recherche de mon taux de créatinine, presque le même pour nous 2 : 94 pour moi et 102 pour Catherine. Je ne prends aucun médicament, et au 5^{ème} anniversaire il y a encore eu une exploration du DFG. Tout va bien, ma fonction rénale n'est pas réduite.

Vous aurez compris que notre intervention de ce jour a pour objet de promouvoir le don du vivant, au sein des familles, des conjoints et depuis peu au sein d'amis. Lors de nos rencontres, familiales ou amicales, j'ai coutume de dire que tous ces malades dialysés ne sont pas tous des orphelins.

Un jour dans ce parcours, j'ai rencontré un médecin qui m'a dit « *Vous devez fêter votre anniversaire de mariage tous les ans. Vous verrez, vous ferez la même chose avec votre anniversaire de greffe* ». Il avait raison.

En effet, depuis 2012, chaque 10 avril, Catherine m'invite au restaurant. ■

Dominique



→ NOTRE NOUVEAU SITE : www.airg-belgique.org

Ça y est ! Comme promis, notre tout nouveau site internet est en ligne. Il va vous aider en vous informant à propos des maladies génétiques et des reins, des traitements (la dialyse, la greffe...), certains sujets tels que le sport, le tabac, la grossesse, les régimes... ainsi que de nombreuses maladies par ordre alphabétique. Vous comprendrez que l'AIRG-Belgique vous aide ainsi que votre famille en étant à votre écoute, en vous soutenant. Notre conseil scientifique vous tient également au courant des avancées en terme médical et pharmaceutique et vous en fait part. Le site vous aide aussi à mieux connaître notre équipe via une présentation personnelle de chacun. Notre site est bilingue avec un nouveau lay-out et de nouvelles illustrations. Il vous aidera plus facilement à faire un don et à devenir adhérent. Il vous plaira, sans aucun doute. Nous sommes fiers de vous le proposer dès maintenant.



Échange sur Gitelman

Le 9 mars dernier, Etienne Cosyns, membre du CA de l'AIRG Belgique a organisé une journée d'échanges sur le Syndrome de Gitelman en collaboration avec l'AIRG France. Cette journée s'est déroulée à l'hôpital Georges Pompidou à Paris, la ville lumière ayant une position centrale pour le groupe de patients francophone que nous voulions toucher c'est-à-dire les patients belges, français et suisses.

Du côté scientifique, certains des plus grands experts mondiaux du Syndrome de Gitelman étaient présent :

- **Le Pr Devuyt**, néphrologue à UCL Bruxelles et l'UZH Zurich
- **Le Dr Blanchart**, néphrologue à l'hôpital Georges Pompidou à Paris
- **Le Dr Rosa Vargas**, généticienne à l'hôpital Georges Pompidou à Paris
- **Le Dr Nathalie Godefroid**, néphro-pédiatre UCL Bruxelles
- **Le Pr Ea**, Rhumatologue spécialisé dans la chondrocalcinose à l'hôpital Lariboisière à Paris

Il y avait aussi environ 80 patients et leur proches venus de toute la France, de Belgique et de Suisse. Une cinquantaine de patients des mêmes pays mais aussi d'Allemagne, d'Espagne et d'Angleterre nous a aussi suivi sur le live Facebook que nous avons organisé.

Cette journée avait pour but de casser les carcans habituels des conférences médicales.

En effet après une présentation succincte de la maladie pour les patients nouvellement diagnostiqués et d'autres à propos des nouveautés sur cette maladie, la majorité de la journée était faite d'échanges Médecins – Malades mais aussi Malades-Malades sur les thématiques :

- Les symptômes ressentis, la fatigue
- Les douleurs
- Les vertiges
- Les astuces diététiques
- L'acceptation de cette maladie « invisible » par les autres
- Vivre avec une personne ayant un Gitelman
- Sport – activité physique importante (loisir ou professionnel)
- Assurabilité et crédit bancaire – Remboursements des médicaments – dossier médical standard

Il existe aussi un excellent Groupe Facebook sur le Syndrome de Gitelman : <https://www.facebook.com/groups/LeGroupeGitelman/>, groupe qui comprend la majorité des patients présents et qui s'est très largement étoffé depuis cette conférence. ■

MERCI DE NOTER NOTRE 13^{ÈME} JOURNÉE ANNUELLE LE 17 NOVEMBRE 2019



→ JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-España

SAMEDI 30 NOVEMBRE 2019

Cette année 2019 AIRG-Espagne a renouvelé le conseil d'administration. Carmen Caballero, présidente du conseil pendant 12 ans, a été remplacée, mais elle continue à en faire partie intégrante en tant que membre.



Marta Roger
Présidente



Naval Espasa
Trésorier



Marta Esparch
Secrétaire



Dans nos journées annuelles, nous essayons d'analyser les avancées médicales réalisées dans les différentes maladies et leur diagnostic, par ailleurs nous avons renouvelé les postes de président et secrétaire actuellement occupés par Marta Roger (airg@airg-e.org) en tant que présidente et Marta Esparch (secretaria@airg-e.org) en tant que secrétaire.

La position de Naval Espasa (info@airg-e.org) est pourtant maintenue en tant que trésorier.

Afin de nous rapprocher de nos associés et d'aider à améliorer la vie des personnes atteintes de Maladies Rénales Génétiques, nous avons développé notre présence sur les réseaux sociaux, développé et modernisé notre site Web : <http://www.airg-e.org> et nous avons lancé une Newsletter d'information pour tenir les membres régulièrement informés des activités de l'association et des actualités relatives à ces maladies toujours considérées comme «rares».

Grâce aux nouveaux traitements et la collaboration de tous : patients, familles, amis et professionnels, nous espérons aider à rendre ces maladies « moins rares ».

AIRG
España

Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas

SÁBADO
30
NOVIEMBRE | 15ª JORNADA ANUAL
DE LA AIRG-España

09:15 h - 16:45 h

Auditorio NOVARTIS

Gran Vía Corts Catalanes, 764, BARCELONA

Jornada gratuita para pacientes, familiares y amigos



La Journée Annuelle, que nous célébrerons cette année le 30 novembre, sera à nouveau une réunion et une occasion d'échanges d'informations et de contacts personnels avec les participants et les conférenciers. ■



Stéphanie Sénéchal

→ AIRG SUISSE 2019 Pleins feux pour les 15 ans de l'AIRG Suisse

En 2014, l'AIRG Suisse fêtait ses 10 ans d'existence. A cette occasion, de nombreux membres, familles de membres, personnels de santé étaient venus célébrer l'évènement à l'hôtel de Montreux.

Cette année nous allons la consacrer à nos 15 ans et marquer ce nouveau cap franchi en organisant une journée de présentations, de réflexions, de discussions et d'échanges autour du thème qui nous unit : les maladies rénales génétiques.

Voici un avant-goût des différentes interventions, dont le programme détaillé sera diffusé courant septembre notre site internet et sur les différents réseaux sociaux :

- *Bottani* - La Génétique
- *P. Cochat* - La transplantation d'un donneur vivant
- *D. et B. Chappuis* - Témoignage
- *P-Y. Martin* - Les maladies kystiques autre que la PKD
- *R. Wütrich* - Avancement de la recherche autour de la PKD
- *Table ronde* : Et au sein du CHUV, qu'en est-il ?
- *Session de Questions/réponses*



De gauche à droite :

Hassib Chehade, Jean-Pierre Guignard, Alex Meier, Angèle Deillon, Elles Essade, Stéphanie Sénéchal, Alain Essade



En attendant ce bel évènement, l'AIRG ne perd pas de vue ses objectifs de :

- Continuer à renforcer la présence de l'association dans d'autres cantons que celui de Vaud (Genève, Fribourg, Neuchâtel, etc.)
- Poursuivre le développement de l'association dans la partie germanophone de la Suisse et participer au symposium de Bern lors de la journée mondiale du rein
- Faire perdurer notre présence au sein du congrès de la Société Suisse de Néphrologie pour être tenu informé des avancées scientifiques
- Organiser des sessions de projections débats autour du thème de la dialyse avec Benjamin Sylvestre et Fabrice Huré.

A l'accoutumée, notre assemblée générale s'est déroulée le 04 mai dernier dans le petit village de Vaux sur Morges. La parole avait été donnée à la Société Suisse des Patients Insuffisants Rénaux (SSPIR), présentée par Andréa Schäfer, qui a fait profiter l'assemblée d'une présentation de l'historique de cette association fondée en 1975 dans le but de faciliter le quotidien et préserver la qualité de vie des personnes souffrant d'insuffisance rénale. Elle a aussi énuméré de quelle manière l'association vient en soutien concrètement de ses membres et de toutes personnes concernées par l'insuffisance rénale.

« Et n'oubliez pas :
Ce n'est que quand les
patients se mobilisent que
les choses bougent ! »

Alfred Wiebauer

Puis Mme Bell a raconté son vécu en tant que maman d'un jeune garçon, aujourd'hui âgé de 9 ans, atteint de cystinose. Elle a illustré les particularités du quotidien familial et les angoisses que cette maladie peut réveiller chez les parents, ainsi que le traitement quotidien, lourd, qu'implique une telle pathologie. Elle a souligné également l'importance du lien tissé au fil des années avec le Dr Chehade, néphrologue référent de son fils.

Au terme de ce témoignage émouvant, l'ensemble des participants de même que les conférencières ont profité du traditionnel buffet campagnard alimentés d'échanges conviviaux, qui marque toujours la fin de cette journée annuelle.

Bloquez votre 26 octobre, nous vous attendons au CHUV à Lausanne à l'auditoire Tissot, pour une journée exceptionnelle. ■





Pr Jean-Pierre Guignard

→ JOURNÉE MONDIALE du rein

. BERNE - SUISSE - LE 14 MARS 2019

C'est à nouveau à Berne, dans le salon Trianon de l'Hôtel Schweizerhof, que les Professeurs Uyen Huynh-Do, présidente de la Société Suisse de Néphrologie, et Bruno Vogt, chef du Département de Néphrologie à l'Inselspital de Berne, ont accueilli un large public composé de patients rénaux, de dialysés, de transplantés, de personnels soignants et de médecins, en provenance de différentes régions de la Suisse. Les deux organisateurs ont souhaité la bienvenue aux participants en leur rappelant que la journée mondiale du rein est une journée exceptionnelle, tous les patients atteints d'une maladie rénale, ainsi que leurs proches, se retrouvant avec le personnel médical spécialisé pour faire le point sur les progrès réalisés au cours de l'année passée.

50^E ANNIVERSAIRE DE LA SOCIÉTÉ SUISSE DE NÉPHROLOGIE :

Cette quatrième Journée du rein à Berne fut l'occasion de rappeler que la Société Suisse de Néphrologie (SSN) a fêté en décembre 2019 à Interlaken son 50^e anniversaire. Parmi ses fondateurs figurent des pionniers tels que le clinicien François Reubi, son premier président qui publia en 1972 un ouvrage remarquable intitulé « Néphrologie clinique » ; par le pathologue H.U. Zollinger, auteur avec M.J. Mihatsch du fameux « Renal Pathology in Biopsy » ; par le pédiatre Emile Gautier qui le premier, avec la pathologue C. Gasser, décrit le syndrome urémique hémolytique ; par le pharmacologue Georges Peters et les néphrologues B. Truninger, G. Ziehl et P. Weidmann. A l'occasion de ce 50^e anniversaire, la SSN a conféré à l'honorariat trois de ses membres : Bernard Rossier pour sa caractérisation du facteur de transport tubulaire de sodium E-NaC ; Heini Mürer pour sa description du transporteur tubulaire des phosphates ; Jean-Pierre Guignard pour ses travaux pionniers en néphrologie du développement.

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS :

Mme Andrea Schäfer, présidente de l'Association des patients rénaux suisses, et Mme Stéphanie Sénéchal, présidente de l'AIRG-Suisse, ont décrit les activités et les projets de leurs deux associations.

4 PRÉSENTATIONS MÉDICALES ONT ENSUITE FAIT LE POINT SUR DES SUJETS D'ACTUALITÉ :

Le Pr Daniel Fuster a présenté les statistiques les plus récentes du registre bernois de la maladie polykystique autosomale dominante.

Cette maladie affecte 1 personne sur 100 en Suisse. La mesure du volume des reins par IRM est le meilleur moyen d'estimer le pronostic de cette néphropathie. Une étude bernoise sur les effets du Tolvaptan est en cours. Le Dr Sonja Beckmann a développé l'idée d'instituer un conseil des patients qui serait impliqué dans le déroulement des projets de recherche et dans leur analyse.

Le Dr Jean-Marc Nuoffer a fait le point sur les maladies rares. Même si elles sont considérées comme rares (< 1 personne / 1 million) ces maladies concernent 6-8 000 personnes en Suisse. Elles ont une connotation génétique dans 80% des cas. Les 2/3 ont un début à l'âge pédiatrique. Une thérapie efficace n'est disponible que dans le 5 % des cas.

Le Dr Franz Immer a présenté la situation actuelle de la Fondation Swisstransplant qui existe depuis 2007. Elle s'est occupée de 96 donneurs en 2012, et de 158 en 2018. Le nombre de patients sur la liste d'attente est toujours considérable : 1518 pour le rein, 407 pour le foie, 148 pour le cœur. Des stratégies sont mises en œuvre pour augmenter le nombre des donneurs.

HYPERTENSION : CAUSE ET CONSÉQUENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Le Pr Michel Burnier s'est, depuis plus de 30 ans, consacré à la recherche sur l'hypertension artérielle, sur sa pathogenèse et sur son traitement. Sa conférence sur les rapports existants entre l'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'hypertension artérielle (HTA) était donc particulièrement attendue. Incidence de l'HTA: Une hypertension artérielle est définie par une pression supérieure à 140/90 mm Hg. Dans le monde, le nombre d'adultes avec une



pression artérielle élevée est passé de 594 millions en 1975 à plus d'1 milliard en 2015. Une étude suisse récente dans une population de 1500 sujets randomisés de plus de 15 ans a révélé une prévalence de l'HTA de 25.9 %. L'HTA est plus fréquente chez les hommes (32.8 %) que chez les femmes (19.4 %). Cette fréquence augmente avec l'âge, atteignant une valeur de 70 % à l'âge de 70 ans.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC) :

On classe l'IRC en 5 degrés de sévérité, selon que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 90 ml/min par 1,73 m² (degré 1) ou inférieur à 15 (degré 5). Dans l'espèce humaine, la fonction rénale baisse avec l'âge, le débit de filtration glomérulaire diminuant de 1 ml/min par année, la valeur de départ étant de 100-120 ml/min par 1,73 m² à l'âge de 20 ans. Différents facteurs peuvent accélérer la chute de la fonction rénale, en particulier l'HTA et la prise exagérée de sel. Ces deux derniers facteurs sont d'ailleurs liés : la prise exagérée de sel fait monter la pression artérielle qui à son tour fera baisser la fonction rénale. Une HTA se retrouve chez 70-80 % des dialysés. L'HTA est très souvent associée au diabète sucré, de Type I ou de Type 2. Le diabète sucré, comme l'HTA, représente donc un facteur de risque d'IRC. A Lausanne, 45 % des dialysés le sont pour néphropathie diabétique. L'HTA représente pour le rein un risque de morbidité considérable. Une diminution de la tension artérielle protège la fonction rénale. Elle diminue aussi l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux et les risques de complications coronariennes. Des changements trop brusques de la tension artérielle, vers le haut ou vers le bas, font aussi courir des risques de morbidité. La prudence est donc recommandée lors de traitement hypotenseur trop efficace.

SIGNES ÉVOQUANT UN RISQUE D'ÉVOLUTION VERS L'IRC :

La souffrance du rein se manifeste par une micro-albuminurie puis par une protéinurie dépassant les normes. Il existe une relation entre le degré de protéinurie et le risque de morbidité rénale et/ou

de mortalité de toutes origines. La recherche d'une protéinurie doit être effectuée chez tout patient hypertendu ou à risque de développer une IRC. Toute valeur de protéinurie au-dessus de la norme doit conduire à la recherche d'une pathologie, et à un traitement hypotenseur si la TA est élevée.

DES MALADIES SILENCIEUSES :

L'HTA et les maladies rénales sont souvent silencieuses. Elles sont souvent découvertes tardivement. Il faut donc détecter l'HTA et l'IRC à un stade précoce, de façon à pouvoir en ralentir le cours. Les agents hypotenseurs à disposition actuellement sont efficaces, et leurs effets secondaires relativement faibles. Leur utilisation rationnelle permet souvent de ralentir très efficacement le cours de l'IRC, de prévenir la morbidité cardiovasculaire et de faire diminuer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux.

FIN DE SÉANCE :

Les différentes présentations ont été l'objet de discussions passionnantes qui se sont prolongées au cours de l'élégant apéritif final. Le prochain rendez-vous est fixé à la prochaine Journée mondiale du rein en mars 2020. ■

Pr Jean-Pierre Guignard
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
1011 Lausanne, Suisse





→ AIRG-MAROC : CINQUIÈME RÉUNION chez le Collège des Néphrologues du Nord

LE 29 NOVEMBRE 2019

Comme de tradition chez le Collège des Néphrologues du Nord, cinquième réunion dans une ambiance de convivialité et de partage... Réunion très réussie à tous les niveaux.

Grand merci à tous les participants ; néphrologues, hématologues, médecin de transfusion, médecins dialyseurs.

Grand merci au Pr Harif (directeur du CHU de TANGER) de nous avoir honoré par sa modération.

Grand merci au Pr Errayhani et Dr Hajjout pour leur implication, explications et partage d'informations. Grand merci au laboratoire AMGEN pour son soutien et son aimable accueil.

SOUS L'EGIDE DE LA SOCIÉTÉ MAROCAINE DE NEPHROLOGIE

Collège des Néphrologues Du Nord
Région Tanger-Tétouan- Al Hoceima

Vous invite à sa Cinquième Réunion Scientifique

Les risques de la multi transfusion

Gestion de l'Anémie au cours MRC: du stade 3 à 5D
Nouvelles Recommandations

Animé par
Dr. BENAJIBA Mohamed
Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine

Animé par
Pr. ARRAYHANI Mohamed
Chef de service de Néphrologie CHU Agadir

Le VENDREDI 29 NOVEMBRE 2019 à 19h 30
HOTEL HILTON CITY CENTER TANGER
Avec le soutien de des laboratoires AMGEN

Toute notre pensée au Dr Benajiba qui, pour des problèmes de santé, n'a pas pu venir. Nous lui souhaitons rapide rétablissement. ■





Pr Pierre Cochat

→ PR PIERRE COCHAT, nouveau président du Conseil Scientifique de l'AIRG-France

Et dire que, lorsque j'étais étudiant en médecine, je détestais la néphrologie : trop abstraite, trop compliquée, trop « paraclinique » et trop de classifications à retenir... Me voilà maintenant promu Président du Conseil Scientifique de l'AIRG-France !!! Je vous dois quelques explications...

Et puis après avoir passé le concours de l'Internat, je suis parti faire mon service national (et oui, cela existait encore en 1979) dans le Sahara algérien, sans aucun examen biologique ou d'imagerie, passant d'une épidémie de choléra à une endémie de tuberculose, d'une piqûre de scorpion à un certificat de virginité, d'une méningite purulente à une rupture d'anévrisme, etc. C'est pourtant là que j'ai décidé de faire de la pédiatrie.

De retour à Lyon, j'ai eu la chance de rencontrer très tôt François Larbre, qui m'a proposé d'être assistant-chef de clinique dans son service. Il dirigeait un prestigieux service de pédiatrie et, à titre personnel, aimait surtout la néphrologie et la rhumatologie pédiatriques. Aimant les défis, et malgré mon aversion pour la néphrologie, je lui ai proposé d'aller faire de la néphrologie pour la suite de mon internat que j'ai finalement partagé entre néphrologie et pédiatrie.

J'ai ensuite rencontré Jules Traeger, un des pionniers de la néphrologie française et internationale, et il m'a fait aimer la néphrologie, à tel point que je ne voulais plus retourner en pédiatrie. Mais j'y suis retourné avec bonheur car j'ai donné priorité à l'extraordinaire relation que l'on établit avec les enfants et leurs parents, qui a nourri toute ma carrière par la suite. Et c'est aussi à ce moment que j'ai rencontré Michel Boyer à l'hôpital Necker-Enfants Malades, et il m'a définitivement ancré dans mon souhait de développer à Lyon la néphrologie pédiatrique, notamment avec l'introduction de l'hémodialyse et de la greffe.

C'est à cette même période (hiver 1984) que Jean-Pierre Grünfeld m'a associé à la naissance de l'AIRG-France, dans une petite salle de réunion dont je me souviens très bien...

De retour à Lyon, première dialyse en octobre 1986, première transplantation en avril 1987, très soutenu par mes collègues et amis néphrologues et pédiatres. Mais je cumulais à cette époque néphrologie et réanimation, deux spécialités souvent proches mais pas simples à mener de front, surtout seul...

J'ai eu heureusement la chance de bénéficier de l'aide et la complicité de Monique Vial, cadre-infirmière puéricultrice, sans qui rien n'aurait été possible ! L'équipe a pu ensuite s'étoffer, pouvant accueillir internes et étudiants, et compte actuellement un professeur des universités (Justine Bacchetta), cinq praticiens hospitaliers (Odile Basmaison, Aurélia Bertholet-Thomas, Audrey Laurent, Bruno Ranchin, Anne-Laure Sellier-Leclerc) et deux assistants.

Du fait de la spécificité du service, nous accueillons régulièrement de nombreux médecins étrangers.

Tout ceci a permis de réaliser près de 500 transplantations rénales et hépatorénales, chez des enfants allant de 6 mois à 18 ans, de développer toutes les techniques d'hémodialyse et de dialyse péritonéale, mais aussi de plasmaphérèse et d'immunoabsorption. Ce développement a été facilité par une institution aidante et de nombreuses collaborations efficaces : néphrologie adulte, urologie pédiatrique, chirurgie de la transplantation, imagerie, anatomopathologie, biochimie spécialisée, biologie moléculaire, exploration fonctionnelle rénale, réanimation pédiatrique, pédopsychiatrie, service sociaux, diététiques, autres surspécialités pédiatriques, etc.

Du fait de cet environnement et de notre expertise, nous avons eu le plaisir d'être identifiés comme centre de référence Maladies Rénales Rares dès

décembre 2004 (Néphrogones, « gones » signifiant « enfants » dans le patois lyonnais), puis intégrés à la filière ORKiD et au réseau européen ERKNet.

Depuis sa création l'AIRG-France a toujours été un partenaire incontournable et indissociable de notre activité et de nos projets : réunions régionales, aides variées, facilitation de l'information, partenariat dans la recherche, organisation de la journée mondiale du rein, réseau entre les patients, etc.

J'ai donc été très honoré que la présidence du conseil scientifique m'ait été proposée et je ferai de mon mieux pour remplir cette mission, en lien avec ses membres et le bureau de l'association.

Il ne me sera pas simple de succéder à Dominique Chauveau et Georges Deschênes. Dans mon esprit, ce comité doit n'impliquer que des personnes actives dans le soin et/ou la recherche, doit couvrir les différents aspects de la néphrologie, et doit être représentative de la répartition territoriale.

« Le monde progresse grâce aux choses impossibles qui ont été réalisées. »

André Maurois

La mission dudit comité est de juger les prix proposés par l'association et de construire le programme des journées annuelles, mais il doit aussi exercer une certaine forme de veille vis-à-vis des nouveautés diagnostiques ou thérapeutiques concernant les maladies rénales génétiques et il doit pouvoir répondre collectivement à des questionnements individuels susceptibles de concerner d'autres personnes.

Tant de développements ont vu le jour depuis la naissance de l'AIRG :

- L'hémodialyse on-line est devenue monnaie courante
- L'immunosuppression est devenue une médecine individualisée
- Les kystes de la polykystose peuvent réduire leur progression
- La maladie de Fabry s'oriente vers les molécules chaperones
- L'ARN interférent remplace la greffe de foie dans l'oxalose
- Les molécules antifibrosantes approchent

Et ce n'est pas fini ! Ce ne sera jamais fini, dans l'intérêt de tous ! ■

INITIATIVES

→ JOURNÉE MONDIALE DU REIN présence de l'AIRG-France

EN 2019

JOURNÉE DE DÉPISTAGE DES MALADIES
RENALES - 13 MARS 2019
CENTRE HOSPITALIER DE RAMBOUILLET
9H00 À 16H30

Nous étions deux associations présentes, je représentais l'AIRG-France et Jean-Claude POURCHASSE pour France rein.

Comme chaque année l'accueil fût chaleureux de la part du Docteur Yasmina YAHIAOUI, chef du service de Néphrologie-Dialyse qui a été présente toute la journée ainsi que des quatre paramédicaux.

Participation importante tout au long de la journée. À 12h il y avait 52 patients de dépistés et en fin de journée 102 patients. Beaucoup de glycémie élevées et d'hypertension artérielles ont été relevées.

Vers 15h nous avons eu la visite de La Directrice du Centre Hospitalier, Mme CALMON, Mr ROBERT, Maire de Rambouillet, Mme POULAIN, Adjointe, déléguée aux affaires sociales et de Mme GIRARD, chargée de communication à l'hôpital. La presse locale était également présente. La documentation restante et les livrets ont été laissés pour le service de néphrologie. ■

Catherine JAGU



Tours



Rennes



Poitiers



Rambouillet



Bordeaux

INITIATIVES

JOURNÉE DE DÉPISTAGE DES MALADIES
RENALES - 14 MARS 2019
AIRBP, CENTRE D'HÉMODIALYSE
28630 MORANCEZ - 8H00 À 20H00



Nous étions deux associations présentes, trois personnes de France REIN, dont Madame BARATON, responsable France Rein pour la région Centre, et moi-même représentant l'AIRG-France.

Nous avons été particulièrement bien accueillis par le Directeur du centre, le Docteur CALMON, les docteurs CHAIGNE et GODARD, tous 3 néphrologues qui ont assuré les consultations post-dépistage toute la journée. Le personnel paramédical au nombre de quatre nous a également bien entouré. Les patients avaient un dépistage classique mais en plus une prise de sang. Les résultats seront adressés au patient et à son médecin traitant courant avril.

Un flux continu de patients s'est étalé sur la journée, à 12h nous avons vu 31 patients et à 20h, 100 patients. Belle réussite pour ce premier dépistage réalisé dans ce centre. Une initiative très encourageante pour toute cette équipe motivée qui s'est beaucoup investie.

Les patients étaient tous très contents, beaucoup ont été très intéressés par l'AIRG-France et les documents remis.

Les livrets sur les maladies rénales ont été laissés au centre pour sa bibliothèque. ■

Catherine JAGU

42



Chartres



Les bénévoles de l'AIRG-France

Lors de la journée de dépistage au CHU de Bichat-Claude-Bernard /Paris 18, organisée à l'occasion de la Journée du rein 2019, plus de 230 personnes se sont portées volontaires pour suivre le parcours classique du dépistage des maladies du rein : prise de tension artérielle, contrôle d'urine, puis questionnaire et entretien auprès d'un médecin. Certains repartaient le sourire aux lèvres, d'autres iront prendre un rendez-vous auprès de leur médecin traitant.

Le Pr. François Vrtovsnik, chef du service de néphrologie, a su encore cette année mobiliser tout son personnel, des associations de patients (France Rein, Rénif et l'AIRG-France) ainsi que d'autres associations œuvrant pour le bien-être des patients comme un atelier sur l'équilibre alimentaire, une association sportive (Championnet Sport 17), et le Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI) de Bichat.

La réussite de cette journée tient à l'organisation en place, au professionnalisme et à l'enthousiasme de toute l'équipe médicale, et aux nombreux panneaux sur les maladies rénales chroniques, la recherche et les MRG, les urines, la tension artérielle, l'éducation thérapeutique, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, la transplantation rénale. Ces panneaux explicatifs sont réalisés conjointement avec l'Hôpitaux Universitaires Paris-Nord Val de Seine, l'Inserm, l'Université Paris-Descartes, Aura et Fire. Cette année, toute l'équipe du

service de néphrologie avait également participé à la création d'un nouveau panneau sur le thème « Comment et pourquoi prendre soin de mes reins ».

Comme les années précédentes, l'AIRG-France a été présente à l'hôpital Huriez du CHU de Lille. Christophe Boutillon et Karl Steineker ont tenu un stand au carrefour central du service Néphrologie, à côté de l'accueil.

Évidemment, même un jour de consultation comme ce jeudi, le nombre de patients avec une maladie génétique n'est jamais élevé, mais nous avons profité de l'occasion pour renouer les contacts avec le personnel du service, les nouvelles têtes (internes, infirmières), l'assistante sociale, et même l'aumônier catholique. ■



Stand au CHU de Lille

INITIATIVES



→ INITIATIVES AU PROFIT de l'AIRG-France

COURSE SOLIDAIRE DES DEUX ÉTANGS : REMISE DE 2 CHÈQUES À L'AIRG-FRANCE

Le vendredi 21 juin, l'association « les 1000 pattes de Plerguer » a organisé une soirée de remerciements pour les 128 bénévoles qui se sont mobilisés le 14 avril dernier pour la deuxième édition de la Course Solidaire des Deux Étangs.

Le Député d'Ille-et-Vilaine, Gilles Lurton était présent :

« Une soirée forte en émotion au cours de laquelle un chèque de plus de 9000€ ! a été remis à Nicolas Mullier, représentant de l'AIRG-France. »



L'AIRG-France a pour mission de récolter des fonds afin de soutenir la recherche sur les maladies rénales génétiques (MRG) et en particulier sur le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHUa), une maladie dont sont atteints deux enfants de la commune.

« J'ai participé à la marche du 14 avril et j'ai été très heureux de pouvoir être présent vendredi soir pour cette soirée. Merci aux 1000 pattes pour leur générosité. »

L'AIRG-France a également reçu un chèque de 250€ du Club i-Land de Plerguer.

Bravo les 1000 Pattes de Plerguer et le Club i-Land et vive la solidarité et l'amitié.

L'AIRG-France remercie tous les bénévoles, sponsors, amis, qui ont participé à cette belle journée mais aussi M. le Député Gilles LURTON et Mme Agnès TOUTANT, Conseillère Départementale, présents lors de la course mais également lors de la remise du chèque.

Remerciements particuliers aux familles Gaslain et Beaudoin pour leur formidable accueil.

LE 30 MAI 2019 S'EST DÉROULÉE LA 49^{ÈME} FOIRE AUX PUCES À CRÈVECOEUR-LE-GRAND

A nouveau cette année, la famille BUSSY a fait profiter l'AIRG-France de la 49^{ème} foire aux puces de Crèvecœur-le-Grand en offrant un espace de brocante aux passants.

Ils nous ont fait parvenir ce petit mot :

« Bonjour Messieurs, cette année encore nous avons connu un vrai succès pour la brocante. Cela a été beaucoup de préparatifs, mais le temps est resté clément ! Aussi c'est avec plaisir que l'on vous reverse une somme de 780 euros au profit de l'AIRG-France. Avec toute notre amitié. La Famille BUSSY »

L'AIRG-France ne manquera pas de vous prévenir du prochain rendez-vous de Crèvecœur-le-Grand en 2020, soyez nombreux à les rejoindre et ainsi à renforcer le soutien à la Recherche Médicale pour les Maladies rénales Génétiques. **Un grand merci à la famille Bussy pour son implication !**

ON S'ACTIVE POUR LA RECHERCHE À LBSI !



Les élèves de La Bruyère Sainte-Isabelle

C'est dans un collège privé parisien du 14^{ème} arr., que les élèves de la 3^{ème} de La Bruyère Sainte-Isabelle, ont organisé des ventes de crêpes afin de soutenir la recherche médicale contre les maladies rénales génétiques. Ce collège est très engagé au niveau humanitaire. Il est sous la tutelle des Sœurs Trinitaires de Valence, qui s'engagent notamment pour fonder des établissements scolaires dans le monde. Au cours des récréations, élèves, professeurs et encadrants venaient acheter leurs crêpes, préparées et vendues par la 3^{ème}. Les ventes ont permis d'aider les élèves en difficulté afin de partir en voyage scolaire et de soutenir l'AIRG-France dans son combat quotidien à hauteur de 206,70€. Un immense merci à eux ! ■

Raphaël Vignaud

→ MOBILISATION POUR SAUVER le système de santé français

PÉTITION EN LIGNE LANCÉE PAR MARIE DESPLECHIN SUR CHANGE.ORG

Monsieur le Président, Le Grand débat que vous avez organisé a réclamé « plus de service public ». Il a mis au premier rang la Santé et l'Hôpital public.

Pourtant la situation sur le terrain est devenue réellement intenable : les difficultés d'accès aux soins s'accroissent, la qualité et la sécurité des soins se dégradent et nous observons l'épuisement et l'inquiétude des personnels hospitaliers. Ces difficultés, les usagers de l'hôpital public les constatent tous les jours et en parlent dans les courriers qu'ils adressent aux directions hospitalières. Des drames se produisent, touchant toutes les catégories professionnelles de l'hôpital mais également les patients. Ces pertes de chance liées au manque de moyens sont inacceptables. On ne peut plus, vous ne pouvez plus attendre de nouveaux drames pour mettre en œuvre un plan d'urgence pour sauver l'hôpital public.

Nous, usagers de la santé et citoyens, soutenons la demande des personnels hospitaliers d'un financement supplémentaire, nécessaire pour :

- **assurer l'ouverture de lits** afin que les malades puissent être hospitalisés quand c'est nécessaire et qu'ils ne passent plus des heures voire des jours à attendre couchés sur des brancards ;
- **embaucher le personnel nécessaire** dans tous les services pour assurer l'accueil, la sécurité, la qualité et la continuité des soins ;
- **revaloriser les salaires des personnels hospitaliers** sachant que nous sommes en 26ème position sur 29 pays de l'OCDE pour le salaire des infirmières.

L'hôpital public a besoin de réformes mais aussi et surtout de moyens pour assurer ses missions dans des conditions acceptables pour les patients et pour les soignants. Croyez, Monsieur le Président de la République, à notre meilleure considération. ■

Pour voir la liste complète des signataires, rendez-vous sur le site de l'AIRG-France !



→ OLIVIER KOURILSKY un médecin pas comme les autres

. TOUS DROITS RÉSERVÉS

Olivier Kourilsky (alias « Docteur K ») est médecin néphrologue, professeur honoraire au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris; il a créé et dirigé un service de néphrologie dans un grand hôpital d'Ile de France pendant une trentaine d'années.

Il a commencé à écrire des romans policiers il y a une quinzaine d'années et a publié neuf ouvrages depuis 2005, dont trois ont été primés, et un livre de souvenirs sur la médecine.

Ses romans se déroulent le plus souvent dans le milieu médical hospitalier à des périodes diverses, allant des années 60 à l'époque contemporaine, et mettent en scène des personnages récurrents. Au fil des ouvrages, on suit la carrière du docteur Banari, du commissaire Maupas, du commandant Chaudron, une jeune chef de groupe à la Crim'.

Le Docteur K est sociétaire de la Société des Gens de Lettres, membre de la Société des Auteurs de Normandie et membre de l'association 813. Il échange volontiers avec ses lecteurs sur ses pages facebook (Olivier Kourilsky et Docteur K) et sur son blog: www.olivierkourilsky.fr



BIBLIOGRAPHIE :

- *Meurtre à la morgue* - (Glyphe, 2005 ; nouvelle édition 2015)
- *Meurtre avec prémédication* - (Glyphe, 2007)
- *Meurtre pour de bonnes raisons* - (Glyphe, 2009, prix Littré 2010, nouvelle édition 2016)
- *Homicide par précaution* - (Glyphe, 2010)
- *Dernier homicide connu* - (Glyphe, 2012)
- *Homicide post mortem* - (Glyphe, 2013)
- *Le septième péché* - (Glyphe, 2014, prix du polar, Aumale, 2014)
- *L'étrange Halloween de monsieur Léo* (Glyphe, 2016)
- *Marche ou greffe !* - (Glyphe, 2018, prix de la ville de Moret-sur-Loing décerné par le Rotary Club International)
- *La médecine sans compter* - (Glyphe, 2019)





Nathalie Rheims

→ NATHALIE RHEIMS

Les Reins et les Coeurs

ÉDITIONS LÉO SCHEER

Dans ce récit, fait de tensions et d'émotions extrêmes, Nathalie Rheims nous mène, pas à pas, dans la descente aux enfers où l'a entraîné une maladie génétique.

Pour écrire ce texte, Nathalie Rheims n'a pas été guidée par son imagination. Confrontée à une réalité implacable, l'auteure nous raconte une année de lutte contre un mal singulier, qui a frappé, de génération en génération, les femmes de sa famille : une maladie génétique qui détruit les reins, et dont l'issue, après des années de dialyse, a, pour toutes celles qui l'ont précédée, été fatale.

Arrivée aux limites de ce que le corps et la conscience sont capables d'endurer, elle doit faire un choix, auquel elle n'aurait jamais cru devoir faire face, un choix sublimé par le don, mais rongé par le sentiment de culpabilité.

Sans se départir de sa poésie, Nathalie Rheims utilise, ici, une langue directe, précise, qui donne au lecteur l'impression de traverser avec elle cette épreuve, jour après jour, quand une solution, d'abord inenvisageable, lui donne espoir de reprendre le cours de sa vie.

EXTRAIT :

« Ma position résignée au pied de cette guillotine me semble soudain complètement folle. Comment ai-je pu ?

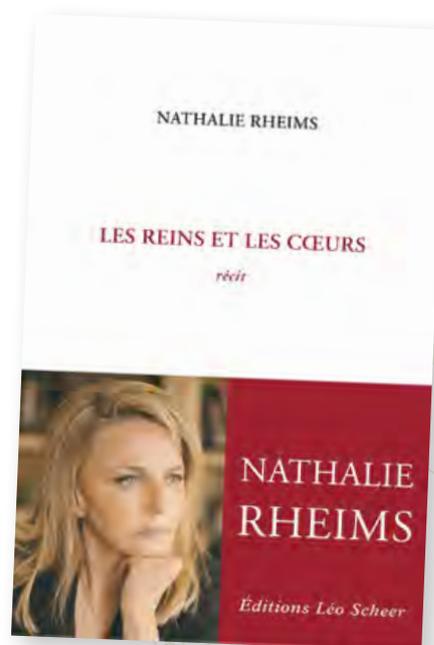
À quoi bon souffrir avant l'heure, me disais-je, il sera bien temps d'y penser le jour où j'aurai, sous les yeux, la preuve que j'ai eu tort de tout ignorer, de chercher à devenir étrangère à mon propre sang.

J'avais fini par imaginer que les reins, parce qu'ils fonctionnent sans qu'on puisse rien en savoir, sont le véritable siège de l'inconscient. J'avais opté pour les maintenir dans cette sphère de mon ignorance.

Inutile de fouiller dans ces zones d'ombre, je savais très précisément où cela me conduirait. Qui étais-je pour me croire l'égale de celui qui, seul, peut sonder les reins et les coeurs ? »

Dans la veine de la trilogie *Laissez les cendres s'envoler*, *Place Colette* et *Ma vie sans moi*, Nathalie Rheims se livre sans concession, et oppose à la fiction la force implacable du vécu.

Les Reins et les Coeurs est son vingtième livre.



→ LE CHERCHEUR D'AILLEURS Bienfaiteur de rêves

DE FLORENCE SIGNORET - POÈME DU RECUEIL « PEAU D'ÂME », ADAPTÉ POUR LA REVUE NÉPHROGÈNE
TOUS DROITS RÉSERVÉS



*Il a cherché sa vie dans une usine à rêves,
Où de grands magiciens habitaient dans la soute
D'un quotidien fermé dans un jardin sans sève,
Où se cachait, non loin, le charme d'autres routes.*

*Il a rangé sa clé dans un tiroir sans fond,
Qu'il avait refermé avec celle des songes.
Il a ouvert sa porte, a dormi sous les ponts
Du fleuve Liberté, sans y jeter l'éponge.*

*Il fit un peu de feu pour réchauffer la nuit,
Froide et délaissée par des étoiles distantes.
Acrobate, il dansa sur des gouttes de pluie,
Et noya, en tombant, des bouts d'histoire errante.*

*Ceux-ci en racontent les misères d'un riche
Fantôme de l'ombre que la vie traversait.
Aucun Dieu ne savait son destin pâle en friche,
Et les Hommes niaient son exil aux aguets.*

*Il n'avait de recours, au coucher du soleil,
Qu'aux bougies languissantes, aux feuilles et plumes,
Déposées dans des boîtes amassées la veille,
Sur l'armoire poussiéreuse aux lueurs posthumes.*

*Et puis, commença une chasse aux heures brèves,
À tout ce qui faussait son destin d'homme libre.
Grâce aux mots, il apprit à empoigner le Rêve,
Au-dessus de la vie, par la Rime qui vibre.*

*C'est là qu'il était heureux, quand il écrivait.
Ce soir de Noël, où la neige s'invitait,
Il était lutin, chanteur, lapin, ou sorcier.
Il était Libre d'être tout ce qu'il voulait !*

**À VOUS TOUS, BONNE ANNÉE, LUTINS DE L'ESPOIR,
POÈTES ET MAGICIENS...**

M^{me} Delage

→ ENTRETIEN AVEC Mme Christiane Delage Association Demain



Chère Madame,
Comment vous remercier de votre fidèle soutien à notre Association nous permettant de pouvoir participer au financement de recherches sur les maladies rénales génétiques entreprises par des laboratoires de recherche français ?

Nous souhaitons vous poser quelques questions pour que nos adhérent(e)s vous connaissent mieux !

- **Quand est née l'Association DEMAIN que vous présidez ?**

L'association a été créée le 17 février 1986 et j'en suis la Présidente depuis sa création.

- **Quelle est l'origine de vos ressources ?**

Chaque personne souscrivant une assurance via une Association cotise à cette Association. En ce qui concerne DEMAIN nos assureurs sont GAN ASSURANCES (santé) et GROUPAMA GAN VIE (prévoyance et retraite). Nos ressources sont exclusivement constituées des cotisations de nos adhérent(e)s

- **Quel est l'objectif de votre Association ?**

Souscrire en participant à leur élaboration, des contrats d'assurance, puis, dans un second temps, suggérer, si nécessaire, des améliorations en faveur des adhérent(e)s, en fonction de leurs demandes et des évolutions réglementaires.

Mais surtout je pourrai répondre par un simple mot « AIDER ». Concrètement, nous avons créé en 2011 un fonds associatif permettant d'aider en cas de « coup dur » nos adhérent(e)s. Cette année, nous avons répondu favorablement à 40 dossiers qui nous ont été soumis. Il peut s'agir d'un fauteuil pour handicapé, de l'aménagement de l'habitation ou d'un véhicule, de frais thérapeutiques lourds, de financement d'appareillage ou d'accessoire (handicap, dentaire, auditif), des frais de scolarité d'un enfant hospitalisé. Les cas sont très divers et sont examinés avec beaucoup d'attention par notre Conseil d'administration ou en cas d'urgence par notre Bureau.

« AIDER » également à travers un mécénat des associations comme la vôtre leur permettant ainsi de faire progresser la recherche sur des pathologies rares, si rares qu'elles ne bénéficient pas de la même médiatisation, ou du même intérêt des laboratoires pharmaceutiques que d'autres pathologies.

- **Quels sont les domaines dans lesquels vous exercez votre mécénat ?**

Depuis ces dernières années essentiellement la Santé – la Prévoyance – et la Dépendance

- **Avez-vous des projets dont vous souhaiteriez nous parler ?**

Oui... courant janvier verra le jour, le premier numéro de notre magazine qui sera publié deux fois par an (janvier et septembre). Ce magazine aura pour objectif d'informer « simplement » nos adhérent(e)s sur leurs droits, sur certaines notions de santé quelquefois publiées dans des termes trop « techniques », sur la « télé consultation », sur les « pièges » à éviter lors de l'achat de prothèses auditives, de lunettes etc... en un mot un magazine pratique, touchant au quotidien de nos adhérent(e)s. Ce projet me tient beaucoup à cœur.

Merci d'avoir accepté de répondre à ces questions. Comme vous le savez, les fonds que vous nous attribuez sont toujours utilisés avec beaucoup de rigueur et de réflexion.

Merci encore de tout cœur pour tous nos adhérent(e)s qui vivent au quotidien des situations souvent difficiles et douloureuses en espérant que « demain » soit meilleur... ■



Bernadette Baudin

→ COURRIER DES LECTEURS À Château-Thierry, la greffe de rein c'est l'espoir

Greffée trois fois d'un rein, Bernadette Baudin milite pour le don d'organes, dont c'est la journée ce samedi. Rencontre avec une grande blessée de la vie qui garde espoir.

Amputée de sa jambe droite, amputée au pied gauche, sortant de trois semaines de coma (à l'hôpital Necker à Paris), greffée trois fois d'un rein, dont deux fois avec des conséquences très malheureuses, Bernadette Baudin n'en garde pas moins l'espoir et le sens des valeurs. C'est pour cela qu'elle s'exprime en ce samedi 22 juin, journée du don d'organes. Au rez-de-chaussée de sa petite maison, située entre Vaucrises et avenue de Soissons, cette ancienne vendeuse de la maison de la presse de la rue Carnot (son dernier travail), se familiarise avec son fauteuil roulant, son lit médicalisé et la table qui sert à prendre les repas que lui prépare son mari.

« Il faut penser à tous ces gens qui attendent d'être greffés, à ces enfants privés de sports, de loisirs, de voyages »

Âgée de 80 ans depuis le 4 mai, mère de trois enfants (mais sa fille est décédée), Bernadette Baudin est bien connue à Château-Thierry, où elle a mené notamment ces dernières années un combat régulier pour installer un centre d'autodialyse à Brasles. Ce dernier a depuis rejoint le centre hospitalier. « *J'ai été dialysée 17 ans* », souligne-t-elle, « *à Brasles et à Soissons.* » Elle reconnaît : « *Ces épreuves me renforcent dans mon combat.* ». Cette militante de la greffe de rein est par exemple toujours déléguée pour la Picardie de l'AIRG (association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques). « *Depuis 1988, je me bats pour ces maladies génétiques et héréditaires* », insiste-t-elle. En France, le don d'organes doit être rendu possible par la détention d'une carte de donneur, « *mais il faut aussi en parler à sa famille* », précise cette responsable associative, qui vit avec le rein d'un homme de 70 ans. Elle explicite : « *Chaque personne devrait agir dans ce sens-là. Il faut penser à tous ces gens qui attendent d'être greffés, à ces enfants privés de sports, de loisirs, de voyages.*

J'ai rencontré un jeune homme qui vient d'être greffé, il est si heureux de vivre, il refait du sport, il va voyager. C'est formidable de le voir avec tant d'enthousiasme. Il fallait le voir, l'entendre parler de ce rein greffé, il disait joignant le geste à la parole : il est là ! Il en parlait presque avec amour, comme si c'était un ami, un sauveur. » ■

ORDRE NATIONAL DU MÉRITE

Mais si cette vie peut apparaître comme un chemin de croix entre différents hôpitaux, Bernadette Baudin délivre également des messages d'espoir, avec son lot d'aventures humaines. La plus belle est sans doute cette relation forte avec Mihai, un jeune Roumain qui habitait dans la ville martyre de Timisoara. Par le biais de l'association de jumelage Château-Thierry/Cisnadié, elle entre alors en relation avec lui. De nombreuses années après la relation perdue. « Il travaille à l'Organisation mondiale de la santé, à Genève, il habite à la frontière française et il téléphone toutes les semaines... ». Sur le plan institutionnel, l'ancien député et ministre Renaud Dutreil lui a permis de recevoir l'Ordre national du mérite pour son abnégation dans cette cause. « Le document était signé du président de la République de l'époque, Jacques Chirac... », poursuit-elle avec un brin de fierté... Enfin, Bernadette Baudin a aussi écrit au pape François. Et elle a reçu une réponse de l'un des secrétaires du Vatican. Cette lettre figure en bonne place dans les dossiers de cette femme qui lit beaucoup. À défaut d'écrire, car ses mains et doigts malades ne lui permettent plus.

Plus d'infos au 03 23 83 46 20

SOURCE : L'UNION, MICHEL MAINNEVRET

→ AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

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

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

→ Pour, 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 Sarthou-Lawton (Présidente)** :
sandra.sarthou-lawton@airg-france.fr
06 11 91 14 96
- **Jean-Pierre Schiltz (Trésorier)** :
jean-pierre.schiltz@airg-france.fr
06 07 51 80 34
- **Michel Laurent (Secrétaire)** :
michel.laurent@airg-france.fr
06 50 73 58 37
- www.airg-france.fr

→ VOTRE AIDE est notre véritable soutien

COUPON RÉPONSE



M. Mme

Nom :

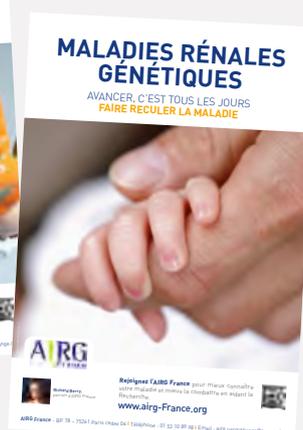
Prénom :

Adresse :

Téléphone :

Courriel :@.....

Souhaite devenir bénévole de l'AIRG-France



→ LES OBJECTIFS de l'association



- **INFORMER** sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients, grâce à : notre journée annuelle • la revue Néphrogène • l'info-lettre • les livrets sur les pathologies • les sites Internet : www.airg-france.fr - 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 10 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 200 000,00 € à la recherche sur les maladies rénales génétiques).

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

→ VOTRE AGENDA 2020

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

- **8 JANVIER 2020** PARIS
Dîner « Acteurs de la greffe rénale et dialyse »
Trans-Forme
- **5 AU 7 FÉVRIER 2019** PARIS
46^{èmes} Séminaires Universitaires
de Néphrologie
- **28 FÉVRIER 2020** LYON
Journée Internationale des maladies rares
- Hôpital HCL
- **29 FÉVRIER 2020**
Journée Internationale des maladies rares
- **12 MARS 2020**
Gala de la Fondation du Rein
- **13 MARS 2020**
Journée mondiale du Rein
- **21 MARS 2020**
Conseil d'Administration / Assemblée Générale
AIRG-France
- **26 AVRIL 2020**
Course Solidaire des deux Etangs
- **18 ET 19 MAI 2020** PARIS
Actualités Néphrologiques de Necker
- **21 MAI 2020** CRÈVECOEUR-LE-GRAND
Foire aux puces - Crèvecœur-Le-Grand
- **28 MAI 2020** PARIS
5^{ème} journée annuelle ORKID
- **3 AU 5 JUIN 2020** CAEN
42^{èmes} Sessions nationales de l' AFIDTN
- **24 SEPTEMBRE 2020**
Journée mondiale de sensibilisation
au SHUa
- **5 AU 9 OCTOBRE 2020** LIÈGE
5^{ème} Congrès de la SFNDT
- **10 OCTOBRE 2020**
Journée Annuelle AIRG-France

→ AIRG-FRANCE Organisation

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

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

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

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

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

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

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

→ CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU

Présidente : Sandra SARTHOU-LAWTON

Vice Présidente : Dominique ROUSIOT

Trésorier : Jean-Pierre SCHILTZ

Secrétaire : Michel LAURENT

→ ADMINISTRATEURS

Jeannine BESLER (*Rhône*)

Catherine CABANTOUS (*Landes*)

François COUPPEY (*Languedoc-Roussillon*)

Catherine JAGU (*Eure-et-Loir*)

Ingrid FEJAN (*Ile-de-France*)

Laetitia LEPOIX (*Ile-de-France*)

Hélène MONNIER (*Ile-de-France*)

Nicolas MULLIER (*Nord-Pas de Calais*)

Véronique NEVEU (*Ile-de-France*)

Nicole PATIN-RAYBAUD (*Midi Pyrénées*)

Roger PIERRÉ (*Ile-de-France*)

Valérie SLAMA (*Bouches du Rhône*)

Karl STEINECKER (*Nord-Pas de Calais*)

Nathalie TOURAINÉ (*Ile-de-France*)

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

→ CONSEIL SCIENTIFIQUE

Président : Pr Pierre COCHAT

Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon Bron

Président d'Honneur : Pr Jean-Pierre GRÜNFELD

Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

→ MEMBRES

• Pr Eric ALAMARTINE CHU Nord, Saint Etienne

• Pr Corinne ANTIGNAC Institut Imagine, Paris

• Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS Hôpital Femme

Mère-Enfant, Lyon Bron • Pr Christian COMBE CHU,

Bordeaux • Pr Thierry HANNEDOUCHE Hospices

Civils, Strasbourg • Dr Laurence HEIDET Hôpital

Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Dominique JOLY

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris • Pr Bertrand

KNEBELMANN Hôpital Necker-Enfants Malades,

Paris • Pr Yannick LE MEUR Hôpital La Cavale

blanche, Brest • Pr Christophe MARIAT Hôpital Nord,

Saint Etienne • Pr Patrick NIAUDET Hôpital Necker-

Enfants Malades, Paris • Pr Yves PIRSON Cliniques

St Luc, Bruxelles • Pr Emmanuelle PLAISIER Hôpital

Tenon, Paris • Pr Philippe RIEU CHU, Reims • Pr

Rémy SALOMON Hôpital Necker-Enfants Malades,

Paris • Pr Michel TSIMARATOS Hôpital de la Timone,

Marseille • Pr Philippe VANHILLE CHR Valenciennes

NEPHRO | WEB



→ VOUS POURREZ VISIONNER SUR YOUTUBE DES VIDÉOS RÉALISÉES PAR LA RÉDACTION DE NEPHROGÈNE ET NOUS SUIVRE SUR FACEBOOK.



La belle histoire des AIRG-Européennes et Maghrébines

- Écoutez l'intervention de Jacques Vignaud lors des 30 ans de l'AIRG-France, mise en image. Bénéficiez de plus d'informations sur la création d'un réseau d'associations-sœurs, unies par les mêmes valeurs et les mêmes objectifs.

54



Projet Sharon Ricardo sur le Syndrome d'Alport

- Projet de recherche : utilisation de cellules souches dans le Syndrome d'Alport (*Sharon Ricardo*), il fédère toutes les AIRG.



→ NEPHROGÈNE VOUS OFFRE UN NOUVEL OUTIL D'INFORMATION NEPHROWEB.

En un seul CLIC

- Vous proposera plusieurs infos qui n'ont pu paraître dans Néphrogène ou qu'il est intéressant de rappeler.

DANS CE NUMÉRO



La belle histoire des AIRG-Européennes :

Voici la nouvelle édition de l'intervention de Jacques Vignaud lors des 30 ans de l'AIRG-France.

<https://youtu.be/EKlbhWSDYQM>



Néphrogène :

Néphrogène, Paris. Bonjour ! Bienvenue sur la page Facebook de Néphrogène, le journal de l'AIRG-France !

Vous y trouverez des publications et des vidéos de la rédaction très prochainement.

<https://www.facebook.com/Néphrogène-103589337808417/>



Ces acteurs font de

l'association une force

essentielle, majeure, dans

la lutte contre les maladies

rénales génétiques !

Merci à eux.



Association loi de 1901. Reconnue d'utilité Publique

DIRECTION DE LA PUBLICATION

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

CRÉATION GRAPHIQUE :

José Da Cruz
lestudio.traffik@gmail.com

COMITÉ DE RÉDACTION

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

N°ISSN

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

www.airg-france.fr

Envoyez vos idées, articles,
témoignages à :

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