

Rein Échos[®]

n°6

AVRIL-OCTOBRE 2009

LA REVUE SEMESTRIELLE GRATUITE DE LA LIGUE REIN ET SANTÉ

DOSSIER



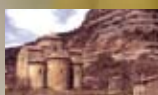
RECHERCHE MÉDICALE

P. 4 À 37



FIN DE VIE

//// *Fin de vie et euthanasie*
par **Dr. Jospeh Pollini** page 46



INITIATIVES

//// *Voyages à vélo en Catalogne* page 54

VOYAGE À GAGNER



VOYAGES

//// *Participez au quizz Gérard Pons* page 53

Le laboratoire **AMGEN** soutient

les associations de patients

les réseaux de soins

les sociétés savantes

et la recherche

en néphrologie

IST 09 0060 - 02/09



au service des patients insuffisants rénaux chroniques

AMGEN

La recherche en sciences de la vie et de la santé nous concerne tous, patients, enseignants-chercheurs et praticiens cliniciens. Tout commence par un désir de connaissance et d'amélioration de la qualité des soins.

L'esprit recherche,

La recherche médicale s'appuie sur une activité de soins de qualité, activité clinique où la curiosité vis-à-vis du phénomène inattendu est à l'origine de questions auxquelles le chercheur pourra apporter une réponse. Le chercheur peut confier au thérapeute une molécule potentiellement active. Ces allers retours entre le patient et le laboratoire sont appelés « recherche translationnelle ». L'esprit recherche est aussi à la source de la qualité des soins ; c'est la curiosité vis-à-vis des travaux publiés qui permet de faire évoluer en permanence la pratique. Les étudiants en médecine doivent, quelque soient leurs projets, se confronter à la démarche de recherche. Ils peuvent le faire par un stage en laboratoire, par l'acquisition d'un master puis d'un doctorat d'université.

L'organisation et le financement de la recherche,

La recherche a besoin d'argent pour le financement des postes de chercheurs et l'achat et la maintenance des matériels. Le financeur de la

recherche institutionnelle est l'État à travers plusieurs organismes. L'Agence Nationale de la Recherche est une agence de financement de projets de recherche. Les deux principaux Établissements Publics à caractère Scientifique et Technologique en sciences de la vie et de la santé (INSERM, CNRS) contractent avec l'État sur des objectifs et des moyens ; ils ont des champs d'investigation communs. Une évolution pour les sciences du vivant et de la santé vers des structures de type grands instituts thématiques se met en place. Un institut des sciences de la vie et de la santé organisant et finançant la recherche médicale pourrait les regrouper. Les universités financent aussi la recherche, souvent à travers des équipes mixtes avec l'INSERM, le CNRS, l'INRA... La complexité du système a été majorée par des structures créées autour d'une maladie comme les cancérôles ou bien des Réseaux Thématiques (fondations de coopération scientifique) ou encore des pôles de compétitivité s'insérant dans le tissu économique. Le secteur privé présent dans ces structures peut intervenir par des cofinancements (réseaux thématiques, instituts Carnot), il intervient aussi en prenant dans ses laboratoires des doctorants (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche). S'ajoutent les financements issus de l'Europe à travers le Programme Cadre de Recherche et de Développement.



PATRICE DETEIX
DOYEN DE LA FACULTÉ DE
CLERMONT-FERRAND

L'autre forme de financement,

Le financement institutionnel ne doit pas occulter l'indispensable générosité publique. Des actions d'envergure ou plus modestes financent des matériels onéreux et des allocations de recherche indispensables aux jeunes chercheurs. Ces supports financiers sont chaque année attribués par les fondations, les sociétés savantes qui les reçoivent des associations bénévoles. La mission des associations de patients, véritables liens entre des patients souvent isolés et le monde de la recherche, va au-delà de la levée de fonds. Les associations apportent beaucoup en informant les patients sur les progrès de la recherche et en incitant ceux-ci à participer à la recherche clinique. Ces associations, qui ont toute leur place dans l'organisation du système de santé, renforcent la cohésion entre ceux qui souffrent et ceux qui tentent de soulager et guérir. \\\



Crédits photos

Fresenius Medica
care et Genzyme et
schémas ou illustra-
tions des auteurs.
Revue devant sa gra-
tuité : à nos auteurs,
distributeurs et spon-
sors suivants: Amgen,
Auro Paris, B. Braun
Avitum, Genzyme,
Fresenius Médical
Care, Gérard Pons
voyages.

05 DOSSIER

- 05 Introduction
- 06 Diminuer l'impact des maladies rénales chroniques
- 10 Le financement d'une Unité de recherche
- 11 L'urine, une source de biomarqueurs pour la clinique
- 14 Mécanismes de défense des reins contre les infections du tractus urinaire
- 16 État des lieux sur la maladie de Berger

- 18 La recherche translationnelle
- 22 Les gènes de la PKD
- 25 PKD, un exemple de recherche translationnelle
- 28 Une jour la greffe permettra peut-être la guérison du patient
- 31 Questions posées aux labos
- 34 **TABLE RONDE** : l'état de la recherche en néphrologie

40 FAV

- 40 Les abords vasculaires prothétiques

- 42 La FAV après transplantation rénale, la garder ou la fermer

46 FIN DE VIE

- 46 Fin de vie et euthanasie

50 TÉMOIGNAGES

- 50 De la dialyse à la greffe
- 51 Noël, l'importance de l'entourage

53 QUIZZ GÉRARD PONS

54 INITIATIVES

- 54 Voyage en Catalogne

54 OURS

SOMMAIRE



Nous avons BESOIN DE VOUS pour faire PROGRESSER LA RECHERCHE sur les MALADIES DU REIN

J'étais donateur de la Fondation pour la Recherche Médicale avant d'en être le Parrain. En effet, l'action de la Fondation m'a toujours paru vitale, car non seulement elle permet à la recherche française d'être dynamique et innovante, mais surtout elle est un moteur essentiel du progrès médical, pour toutes les maladies.

Pour La Fondation, toutes les souffrances doivent être prises en compte, toutes les découvertes sont précieuses, qu'elles concernent une personne ou mille personnes, qu'elles sauvent une vie ou mille vies.

Dans le domaine des maladies du rein, la Fondation pour la Recherche Médicale, a depuis 3 ans, permis à 52 projets de recherche de se développer, ce qui représente une aide globale de 2,8 millions d'euros. Cette somme est sans nul doute importante mais elle reste insuffisante au regard des besoins des personnes touchées par les maladies du rein. Pour faire progresser les recherches et pour qu'elles aboutissent au plus vite, nous avons besoin de vous tous.



LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

Fondée en 1947 par des médecins et chercheurs de grand renom, dont le professeur Jean Bernard, la Fondation pour la Recherche Médicale a pour objectif de faire progresser la recherche dans tous les secteurs de la médecine. Son action repose sur la générosité de ses donateurs. Grâce à elle, la Fondation soutient chaque année les travaux de 700 équipes de recherche. Au cœur de sa mission, son Conseil scientifique composé de 32 chercheurs, qui étudie les projets lui sont soumis par les chercheurs et les retient en fonction d'un seul critère : leur excellence scientifique et leur capacité à apporter des progrès médicaux majeurs. La Fondation pour la Recherche Médicale est reconnue d'utilité publique. Pour en savoir plus : www.frm.org

UN EXEMPLE DE PROJET FINANCÉ PAR LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

La polykystose rénale est une maladie héréditaire fréquente (1 personne sur 1000). Elle est caractérisée par la présence de nombreux kystes dans la partie périphérique des reins, compromettant à plus ou moins long terme leur fonctionnement. De plus, le tableau clinique s'accompagne fréquemment d'une hypertension artérielle et d'anévrismes intracrâniens. Ce sont des anomalies sur deux gènes qui provoquent la maladie. Si l'implication de ces gènes dans le transport du calcium a été mise en évidence au sein des cellules rénales, leur rôle dans les troubles cardio-vasculaires demeure inconnu. Les recherches menées dans le laboratoire d'Eric Honoré visent à étudier l'implication dans les anévrismes intracrâniens de l'un de ces deux gènes, qui est muté dans 85% des cas de polykystose rénale. Le chercheur a établi un modèle où l'inactivation du gène est induite à l'âge adulte et uniquement dans les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins. La mise en évidence des perturbations fonctionnelles qui conduisent à la formation d'anévrismes dans la polykystose rénale est en cours d'analyse grâce à ce modèle.

La Fondation a attribué une aide de 50 000 euros aux travaux d'Eric Honoré (Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - Université de Nice Sophia Antipolis).

BULLETIN DE SOUTIEN À RETOURNER AUJOURD'HUI À LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE (PRES 1091)

Oui je veux faire progresser au plus vite la recherche médicale sur les maladies du rein, je vous fais parvenir un don de :

☐ 12€ ☐ 20€ ☐ 30€ ☐ 60€ ☐ 90€ ☐ 120€ ☐ Don libre _____ €

Je joins ce don par chèque bancaire à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale

Déduction fiscale : 66% de votre don est déductible de vos impôts, à concurrence de 20% de votre revenu imposable. Ainsi pour un don de 50 €, votre dépense n'est en réalité que de 17€. La Fondation s'engage à vous adresser un reçu fiscal.



Fondation pour la Recherche Médicale - Fondation reconnue d'utilité publique
54, rue de Varenne - 75335 Paris Cedex 07

La Fondation soutient tous les domaines de la recherche et son seul critère de sélection est l'excellence scientifique des projets qui lui sont soumis par les chercheurs.

>> INTRODUCTION DOSSIER

La recherche fondamentale ET LA NÉPHROLOGIE

LA RECHERCHE EST LA CONDITION INDISPENSABLE À LA PROGRESSION DES CONNAISSANCES, DANS TOUS LES DOMAINES, Y COMPRIS LA NÉPHROLOGIE. AU COURS DES SIÈCLES, ET GRÂCE À DES ESPRITS CURIEUX ET IMAGINATIFS, LE MYSTÈRE DU VIVANT A ÉTÉ EXPLORÉ. LES PROGRÈS ONT ÉTÉ CONSIDÉRABLES AU COURS DES 150 DERNIÈRES ANNÉES, ET CONNAISSANT AUJOURD'HUI UNE PROGRESSION EXPONENTIELLE. LE CHAMP EST INFINI, ET ENCORE DE NOMBREUSES QUESTIONS PERSISTENT.

La recherche fondamentale se situe en amont du sujet sain et du malade. La complexité du vivant étant infinie, le recours à des modèles, plus simples d'utilisation et de compréhension, est indispensable. Comprendre pourquoi et comment une cellule, unité de base du vivant, grossit, se multiplie (en se divisant !), se différencie et se déplace est un vaste champ d'interrogation et d'exploration.

C'est l'étape indispensable pour la compréhension de la vie normale et des maladies. Les méthodes d'étude deviennent de plus en plus sophistiquées mais la démarche reste la même : observer, décrire, faire des hypothèses sur les mécanismes, mettre en place des protocoles expérimentaux permettant de tester ces hypothèses, analyser les résultats, et les interpréter de façon objective et pertinente. A nouveau, ces résultats permettent d'émettre de nouvelles hypothèses, qui doivent être testées à leur tour, et ainsi de suite, dans une longue chaîne de progression des connaissances.

Les techniques d'étude se développent et deviennent plus performantes, qu'il s'agisse de la biochimie, de la biologie moléculaire, de la biologie cellulaire, et de la bio-informatique pour l'analyse des gènes et des protéines à large échelle. Les cultures

de cellules, pour les expériences *in vitro*, et les modèles animaux expérimentaux, pour les expériences *in vivo* sont très complémentaires dans cette démarche fondamentale, pré requis indispensables à l'investigation chez l'homme. Les techniques de modification d'un ou plusieurs gènes ou de l'expression de ces gènes dans les cellules en culture ou chez les animaux (le plus souvent les souris) permettent de déterminer très précisément la fonction de tel ou tel gène *in vitro* ou *in vivo*. Ils permettent aussi de tester des nouvelles pistes thérapeutiques et de nouvelles molécules qui pourraient devenir des médicaments.

Une des fonctions essentielles du rein est de réguler l'équilibre du « milieu intérieur », concept développé par Claude Bernard. Le rein adapte l'excrétion dans l'urine de l'eau, des ions et des déchets azotés en fonction des apports quotidiens et du métabolisme global. De fait, le rein doit filtrer plusieurs fois par jour (près de 100 fois) tout le volume sanguin, pour concentrer les déchets comme l'urée, mais doit réabsorber près de 99% de l'eau et du sel filtrés, faute de quoi nous serions très vite déshydratés. Cette réabsorption importante et sélective se fait grâce à des molécules spécialisées, canaux ou transporteurs, que l'on retrouve chez



ERIC RONDEAU

Chef du service des Urgences Néphrologiques et Transplantation rénale à l'hôpital Tenon; membre de l'unité mixte de recherche U702 INSERM-Université Paris VI et secrétaire général de la Fondation du Rein.

les autres mammifères mais aussi chez les poissons ou les crustacés. La physiologie comparée peut être riche d'enseignement en néphrologie.

Les grands domaines explorés en néphrologie concernent les maladies génétiques (un gène anormal change le fonctionnement des cellules dans le rein comme par exemple au cours de la polykystose rénale), et les maladies acquises (infection, tumeur, inflammation, toxicité, ischémie-reperfusion, etc...). Il apparaît de plus en plus, que même pour les maladies génétiques, les agressions et l'environnement jouent un rôle sur l'expression et la progression de la maladie. Et réciproquement, la réponse à l'agression est largement conditionnée par notre capital génétique. Le décryptage de ces interactions n'en est qu'à ses débuts.

La recherche permet donc de mieux comprendre le fonctionnement normal du rein et les maladies rénales. Elle est indispensable à l'amélioration des soins. C'est un travail lent, rigoureux mais fécond qui doit être fortement soutenu pour le plus grand bénéfice des malades rénaux. \\\

DIMINUER L'IMPACT des maladies rénales chroniques

ON COMPTE PRÈS DE TROIS MILLIONS D'INSUFFISANTS RÉNAUX. SI CEUX-CI DONNAIENT CHACUN UN EURO POUR LA RECHERCHE MÉDICALE RÉNALE... VOIRE, SI LES 50 000 PATIENTS CONCERNÉS PAR UNE IRCT, DONNAIENT CHACUN 10 EUROS PAR AN, CERTAINEMENT QUE LA RECHERCHE PROGRESSERAIT PLUS VITE ET QUE L'ON RALENTIRAIT LA PROGRESSION DE NOS MALADIES..

État des lieux de la recherche dans la presse

Selon un rapport réalisé par des chercheurs internationaux, Les Échos 14.11.2008.

"L'organisation de la recherche en sciences du vivant et en santé devrait être réformée en France de façon « radicale » et « audacieuse » pour « éliminer la bureaucratie » et « libérer la créativité des chercheurs ». Une réorganisation onéreuse du système semble donc envisagée.

Il est dit aussi :

- la recherche et l'enseignement supérieur constituent la première priorité budgétaire du gouvernement ;
- et concernant les chercheurs que : le gouvernement entend ne pas renouveler un départ à la retraite sur six en 2009. Des unités de recherche ont en effet été fermées en 2008.

Les mots employés dans la presse nous impressionnent : *précarité, régression scientifique, sauvons la recherche (ou l'université), contraintes budgétaires*, etc. fleurissent ça et là actuellement. Bien que l'on parle également de « **l'excellence française** » de l'ensemble des programmes de recherche biomédicale. Mais l'on cite aussi « **le malaise des jeunes chercheurs** » dans le système actuel.

Nous avons souhaité comprendre pourquoi on dit tout cela et valider pour vous et sur place ce qu'est le

quotidien de jeunes chercheurs, eux qui représentent à nos yeux, une forte valeur ajoutée pour notre pays et notre avenir, face à la concurrence internationale. Dans un secteur semble-t-il toujours porteur ; notamment si la France veut rester à son niveau en matière de politique de santé (et face aux besoins et aux coûts nationaux engendrés à cet effet).

Voyons la problématique induite !

« La pharmacie est un marché qui a représenté 600 milliards de dollars en 2005, qui a quasiment triplé en quinze ans, la moitié du marché mondial se situe en Amérique de Nord. L'Europe représente 30 % du marché, le Japon 11 % et le reste de la planète 11 % ».

Il est dit encore :

« La France est le premier producteur européen avec un chiffre d'affaires de 33 milliards d'euros ».

Puis : *« En matière d'exportation la France est nettement excédentaire, réalisant un taux de couverture de 160 % ».*

Organisation de la recherche

Voyons maintenant concrètement le secteur le plus en amont, soit la recherche fondamentale, dans sa partie biologie. Cela juste pour se faire une petite idée. Il a fallu en effet bon nombre d'années pour comprendre nos maladies et produire ensuite une centaine de médicaments très actifs.

Alors, quel est le parcours nécessaire pour former un jeune chercheur ?

Laureline Berthelot microscope utilisé pour les microinjections d'ADN afin de créer des souris transgéniques.



en principe après le bac 5 ans d'études à l'université (niveau master); puis 3-4 ans pour préparer sa thèse sous l'égide d'un directeur de thèse (qui propose un sujet de recherche). Au bout, on peut escompter un diplôme de doctorat.

A l'aboutissement de ses études le doctorant, ou chercheur junior, est qualifié de - POSTDOC -. Si le métier est passionnant le parcours est long car le Postdoc restera quelques années en CDD avec comme aboutissement un concours très sélectif de chercheur dans la fonction publique. Certains choisiront de devenir maître de conférence dans les universités où ils consacreront 50% de leur temps à l'enseignement et seulement 50% à la recherche. Souvent nos jeunes Postdocs, attirés vers une carrière plus valorisante, partent aux Etats-Unis. D'autres iront vers les laboratoires privés ou des start-up spécialisées dans les biotechnologies. Ils seront alors en concurrence avec des ingénieurs (sortis d'écoles bac+5).

Néanmoins et dans le cas que nous étudions, un laboratoire type de recherche fondamental, se compose aujourd'hui, généralement :

- de stagiaires (étudiants en thèse ou master) ;
- de non statutaire (postdoc) ;
- de chercheurs embauchés par l'état (les encadrants) ;
- enfin d'aides techniques indispensables : ingénieurs et techniciens.

La finalité en recherche fondamentale est de comprendre la maladie impliquée et donc ses mécanismes, enfin de rechercher in fine la molécule capable de traiter le problème.

Malgré l'augmentation des dépistages des maladies rénales, nous ne pourrions pas diminuer la fréquence des maladies sans la recherche. Cependant, cela prend du temps, beaucoup de temps, d'autant qu'il faudra confirmer et reconfirmer les découvertes parfois réalisées par le fruit du hasard et valider celles-ci par des essais sur l'animal. Tests indispensables avant d'en arriver à l'homme.

QUESTIONS POSÉES À

PHILIPPE EVEN EN 2001, DOYEN DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES PROFESSEUR ÉMÉRITÉ À L'UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES, PRÉSIDENT DE L'INSTITUT NECKER. COMMENT VOYEZ-VOUS L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE MÉDICALE ?

Il faut distinguer plusieurs types de recherche. J'aime en représenter le centre par une série de cercles concentriques, comme une cocarde. Dans ce centre le noyau dur des trois recherches clés, toutes trois très interdépendantes, mais dont les objectifs, les hommes et les motivations ne sont pas les mêmes.

D'abord, la recherche biologique, fondamentale, qui est la source de tout. Elle s'intéresse à tous les processus vitaux depuis les prions jusqu'à l'homme en passant par les invertébrés ou même les plantes. Il faudrait lui donner un sens plus restrictif que l'actuel 'sciences de la vie' et dire par exemple, 'sciences de la vie normale'. Elle s'intéresse à la biologie du développement, à la différenciation cellulaire, à la reproduction, c'est l'affaire du CNRS, des biologistes voire de quelques médecins devenus biologistes. Sa motivation est le progrès des connaissances. Les chercheurs y sont fréquemment animés par un ego et un narcissisme extrêmes, avec une volonté de renverser les dogmes existants, d'introduire de nouveaux paradigmes. Quoique souvent insupportables et invivables, ces gens sont pourtant dotés d'une extraordinaire énergie vitale.

Ensuite, je place la recherche biomédicale proprement dite. Celle qui est principalement présente à l'INSERM et sur les campus hospitaliers. Elle s'intéresse aux maladies, aux pathologies ce qui implique des choix de thématiques et de matériel expérimental, i.e. de maladies. Elle est menée par des biologistes, mais surtout par des médecins, en tout cas elle se développe essentiellement sous influence médicale, ce qui provoque parfois à l'INSERM des oppositions entre les uns et les autres. On connaît ceux qui sont représentatifs de cette recherche biomédicale, Arnold Munnich, Alain Fischer, Christian Bréchet,... des gens dont la motivation première n'est ni l'ego, ni le narcissisme, mais le souci d'améliorer le sort des malades. Ces médecins réussissent ce challenge d'être à la fois de très bons cliniciens et de très bons chercheurs. Leurs vies sont stressantes, mais ce stress est aussi pour eux une motivation... Après, on trouve une recherche médicale qui n'est pas menée sur des maladies, mais sur des malades, i.e. par des médecins dans les services hospitaliers. Son objectif principal est d'évaluer les nouvelles procédures thérapeutiques ou diagnostiques. C'est un travail intellectuellement moins raffiné, mais qui repose sur une méthodologie aussi stricte, scientifiquement parlant, et qui requiert une grande rigueur tant elle pose de contraintes en termes d'évaluations. Il s'agit d'une recherche un peu ingrate, mais tout aussi nécessaire que les précédentes puisqu'elle va confirmer l'utilité ou non des découvertes faites en amont. C'est le type de la recherche d'aval faite par des médecins hospitaliers, souvent universitaires.

Les jeunes chercheurs sont amenés à faire des manipulations sur des animaux vivants avec des règles éthiques fortes, concernant l'hébergement des animaux et le traitement de la douleur. Il ne s'agit jamais de faire des manipulations sur l'animal pour rien. Le but est de comprendre ce qui se passe dans la maladie, ce qui la déclenche ou participe au processus pathologique.

Dès l'obtention de résultats, les chercheurs les publient dans les revues scientifiques afin de faire valider ce travail. Il restera à déposer un brevet, Celui-ci servira à créer une start-up pour aboutir au produit ou servira à une entreprise établie qui utilisera cette découverte. Pour le moment, pas assez de nouveaux médicaments sont développés, d'autant qu'il s'agit pour nous

“ LA FINALITÉ
en recherche
fondamentale est
de COMPRENDRE
LA MALADIE
impliquée et donc
ses mécanismes,
enfin de rechercher
in fine LA
MOLECULE
CAPABLE DE
TRAITER
LE PROBLÈME.”

insuffisant rénaux d'une atteinte souvent « rare » où qui ne concerne qu'un faible nombre de patients. Les laboratoires privés sont peu intéressés par cette faible rentabilité. Heureusement pour nous 10 % des docteurs en sciences restent dans la recherche publique attachés aux découvertes fondamentales. Ils réclament des équipements et des postes statutaires, sans pour autant exiger une forte révision de leurs salaires ; alors qu'ils débutent à 30 ans avec environ 1 800 Euros/mois. C'est insuffisant ! Comparativement, un postdoc européen est à 2 500 euros et un statutaire à 3 500 euros.

Ils'agit donc bien de mesurer les enjeux d'une part, pour la nation et pour nous malades concernés ; et d'autre part les conséquences du découragement des jeunes chercheurs.

En recherche fondamentale, la moyenne d'âge est assez jeune et les laboratoires « ne manquent pas de sang neuf » (sic) et donc d'idées nouvelles, avec ces jeunes chercheuses et chercheurs très motivés (plus de femmes que d'hommes en général). Ils réclament à juste titre, des salaires plus élevés, et prioritairement la création des postes manquants. Enfin de passer moins de temps à la recherche de financement sans lequel le labo ne peut avancer.

Les chercheurs passent trop de temps en formalités (bureaucratiques) administratives. Le chercheur veut avant tout « chercher », mais pas seulement les fonds pour exercer pleinement son métier. Le risque est une démotivation pour ces postes, une revalorisation serait nécessaire et non pas sous forme de primes.

Alors y-a-t-il un malaise de la recherche ? Disons... par moment on sent un peu de « ras le bol », de découragement devant les difficultés à surmonter. Nous dirions une sorte d'insécurité et d'incertitude sur l'avenir, dans une compétition très forte. Ne faudrait-il pas mieux payer ces masses pensantes, aptes à déclencher des découvertes majeures en médecine ? Cela nous

conduira-t-il à trouver de moins en moins d'étudiants en faculté des sciences ? Nous ne l'espérons pas, la pénurie dans le monde médicale devient sensible, alors que la recherche, à crédits moindres, ne se débrouille pas si mal que cela, dans la solidarité, le respect et la considération internationale.

Comment se déroule leur travail au quotidien : entretien avec un postdoc

Nous avons rencontré une jeune chercheuse dans un laboratoire INSERM de la capitale : l'unité INSERM U699 dont la thématique de recherche est l'inflammation et les néphropathies. Elle se nomme : Lau-

“ La recherche biomédicale est **EXTRÊMEMENT COÛTEUSE**, qu'il s'agisse du matériel quotidien nécessaire aux expériences ou qu'il s'agisse de la **TECHNOLOGIE DE POINTE** nécessitant des appareils hautement spécialisés. (...) 50 % du financement des laboratoires de recherche publique provient du ministère de la Recherche, le reste vient de l'Europe, des fondations privées, des associations de malades, de vous...”

reline Berthelot, elle est Postdoc, jeune femme très impliquée dans son travail, adaptée aux difficultés du monde moderne. Après une thèse sur la sclérose en plaque, elle officie maintenant au côté de Renato Monteiro sur la maladie de Berger (voir l'article sur ce sujet page 16).

Son lundi matin se passe en réunion avec les chercheurs du labo et les médecins et permet d'échanger et d'avoir les avis à la fois scientifiques et cliniques, en confrontant les résultats obtenus. Ensuite, son travail de recherche pendant la semaine est découpé en plusieurs expériences. C'est à la fois un travail de biochimie (sur les protéines), un travail *in vitro* (sur les cellules) et *in vivo* (sur les souris), mais également de recherches sur le Net afin de savoir où en sont les autres chercheurs dans le monde (via Pubmed à IgA nephropathy). Validant ainsi les découvertes des autres chercheurs et les confrontant.

Elle travaille sur des modèles de souris de maladie de Berger et vérifie ensuite les résultats sur des biopsies humaines de reins et des prélèvements sanguins des malades suivis dans le service de néphrologie de l'hôpital Bichat. La maladie de Berger est caractérisée par des dépôts d'anticorps (de type IgA) dans les reins. Ces IgA présentent également une anomalie chez les patients souffrant de cette maladie : il y a un manque de sucre sur ces protéines. Pourquoi ces anticorps se déposent-ils ici ? Est-ce le manque de sucre qui est responsable ? Pour comprendre les mécanismes de la pathologie, Laureline B. utilisent des souris humanisées qui expriment des IgA humaines et leur récepteur humain. Les IgA des souris étant différentes des IgA humaines (les sucres diffèrent). Ce modèle de souris pourra également permettre de tester des traitements. Laureline B. travaille plus particulièrement à moduler le récepteur aux IgA et ou pour détruire les dépôts d'IgA. La cause de la maladie de Berger n'est toujours pas identifiée. La maladie touche plus d'hommes que de femmes et semble débuter généralement vers 25 ans. La susceptibilité génétique n'est pas prouvée dans la

maladie de Berger. Quelles sont les causes d'anomalies au niveau du système immunitaire ? Est-ce un manque de stimulation immunitaire ou le contraire ? Quel est le rôle exact des infections ? Les questions sont posées, les résultats attendus, mais on progresse chaque jour un peu.

Alors combien d'expériences seront encore nécessaires... ? Nul ne le sait. Laureline B prépare ses protéines et lorsqu'elle doit maintenir des cultures de cellules son travail est sans horaire fixe. Elle bénéficie d'une certaine autonomie et progresse un peu chaque jour dans ses longues découvertes. La susceptibilité génétique n'est pas prouvée dans la maladie de Berger. On traite la maladie, mais pour la guérir faudrait-il encore comprendre son processus, pour espérer en faire bénéficier les générations futures.

Beaucoup d'abnégation dans ce travail méticuleux. Puis ensuite il lui faudra publier ses propres résultats dans des journaux scientifiques comme : Kidney (journal spécialisé dans le rein), Sciences ou Nature (journaux généralistes de grande renommée internationale). Lorsque les résultats de ce travail paraîtront dans une revue scientifique ce sera une validation de ses pairs et de la communauté scientifique internationale. Viendront alors les essais cliniques (phase I, II et III) dans les hôpitaux pour prouver que ce qui a marché sur l'animal est valable pour l'homme. On en arrivera alors peut être au produit. Entre temps elle aura évolué dans un univers où règne la compétition nationale et internationale, où l'on est sans cesse évalué et examiné à l'appui de découvertes et de résultats.

Laureline B. devrait sereinement envisager d'être titularisée et pouvoir continuer ainsi son travail financièrement désintéressé, et si important pour nous.

En effet, l'avenir d'un certain nombre d'entre nous dépend de son travail et de celui concerté de son équipe et enfin du travail du laboratoire tout entier que conduit Renato Monteiro*. Lui même en recherche récurrente de financement pour

Emilie Tissandie préparant des tampons en vue de purifications.



persévérer et continuer dans de nouvelles voies.

La recherche biomédicale est extrêmement coûteuse, qu'il s'agisse du matériel quotidien nécessaire aux expériences ou qu'il s'agisse de la technologie de pointe nécessitant des appareils hautement spécialisés. Mais le financement pour continuer sera-t-il suffisant ? Environ 50 % du financement des laboratoires de recherche publique provient du ministère de la Recherche, le reste vient de l'Europe, des fondations privées, des associations de malades, de vous... oui de vous. Certaines associations de malades promeuvent avec efficacité la recherche dans les directions qui les intéressent. Elles possèdent des

conseils scientifiques d'attributions des financements aux laboratoires de recherche et assurent ainsi une évaluation des projets et une garantie de leur bonne utilisation.

Évitons à nos chercheurs de passer leur temps en recherche de financement contribuons avec nos modestes moyens à encourager ceux qui exercent leurs talents pour soigner nos pathologies rénales. La maladie de Berger se caractérise par une résurgence dans certains cas après transplantation et parmi les glomérulonéphrites touche un pourcentage important de patients en IRCT. C'est une maladie où les patients restent encore peu organisés pour inciter et développer la recherche. Les chercheurs semblent plus mobilisés que les patients eux-mêmes. Réveillons-nous ! Il y a peu de chercheurs sur le sujet, encourageons-les, aidons-les aussi. \\\

• Après la phase de recherche proprement dite durant laquelle une molécule est identifiée pour un besoin, on passe à une phase de tests « pré-cliniques », où la molécule est évaluée, sélectionnée et testée sur des animaux avant de passer à la phase d'essais sur l'homme. (Cf infographies sur le cycle du médicament en six panneaux). <http://www.leem-media.com/leem/Communiques/Discours-argumentaires/Le-medicament-dans-la-societe-Semaine-du-medicament-Associations-de-patients/L-experimentation-animale-est-elle-necessaire-pour-la-mise-au-point-de-nouveaux-medicaments>.

1. Sources (« Mondialisation : les atouts de la France » la documentation française. Paris 2007 ISBN : 978-2-11-006 857-6)

* L'Inserm est divisé en unité (Monsieur Renato Monteiro est directeur de l'unité U699)

Enseignement et recherche : <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/organisme/index.htm#epst>

TENTONS DE COMPRENDRE MAINTENANT UNE DES CLÉS DE LA RECHERCHE : L'ATTRIBUTION DES FONDS.

Notre contact pour rédiger cet article : Alain Vandewalle Fonction : Directeur de Recherche. Laboratoire : Inserm U773 Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon, Paris. Intitulé de son équipe : « Interactions épithélium tubulaire rénal - bactéries et toxines uropathogènes ». Un article sur les travaux de ce laboratoire se trouve dans les pages suivantes.

LE FINANCEMENT d'une Unité de recherche

Un laboratoire de recherche de l'Inserm, intitulé Unité INSERM, est rattaché à une université, et peut avoir un partenariat avec un autre organisme de recherche (CNRS, INRA,...). Une Unité INSERM se trouve généralement localisée dans un Centre Hospitalier Universitaire. L'unité dirigée par un chercheur Directeur d'unité est généralement composée de plusieurs équipes, chacune regroupant des chercheurs statutaires de l'INSERM ou du CNRS).

L'Unité de Recherche, pour accomplir les programmes de recherche engagés par les équipes qui la composent, bénéficie de plusieurs sources de financement. La première est une dotation définie par les organismes de recherche officiels (Inserm, CNRS ou INRA) suivant la labellisation de l'unité de recherche, dont les montants dépendent de la taille de l'Unité, des thématiques et du nombre de chercheurs statutaires. Cette dotation, variable selon les Unités, représente environ 20 à 70% de son budget de fonctionnement. Il existe aussi des subventions de période limitée pour de jeunes chercheurs (par exemple les Contrats Avenir de l'INSERM). Ces dotations sont complétées par des financements externes faisant l'objet d'appel d'offre provenant soit des Agences Nationales (Agence Nationale pour la Recherche (ANR), Agence de la Biomédecine; GIS maladies rares) ou de fondations comme la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), soit par des Associations (ARC, Ligue contre le Cancer, Vaincre la Mucoviscidose,...). Depuis quelques années, une part importante de ces financements provient de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), qui propose chaque année des programmes thématiques (immunologie, environne-

ment, physiopathologie,...) couvrant certains domaines de la biologie et de la médecine jugés prioritaires, ou des programmes non thématiques (programmes blancs). Ces financements, dont les montants peuvent atteindre plusieurs centaines de milliers d'euros (généralement répartis sur plusieurs équipes travaillant en collaboration sur un même projet) sont généralement accordés pour une durée de 2 à 3 ans.

Comme exemple concret: l'équipe du Dr. Vandewalle a bénéficié d'un Contrat ANR en 2008 d'un montant de 200 000 euros pour 2 ans concernant les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire contrôlés par des récepteurs spécifiques chez les patients transplantés rénaux. Le but de ce projet étant de mieux comprendre les mécanismes pouvant rendre compte de la susceptibilité particulière des patients transplantés rénaux aux infections urinaires. Ce projet associe quatre équipes (Une équipe INSERM, 2 équipes de médecins-chercheurs transplantateurs, de bactériologistes, et une équipe d'immunologistes). La subvention ANR est répartie entre les équipes. Les projets ayant fait l'objet de subvention sont soumis à des rapports intermédiaires et de fin de contrat. La justification des projets est concrétisée par des articles scientifiques publiés dans des revues internationales, et/ou par des prises de brevets.

L'activité des chercheurs statutaires est régulièrement évaluée tous les deux ans par les organismes dont ils dépendent et tous les quatre ans pour l'ensemble de l'unité (évaluation quadriennale). Ces évaluations conditionnent aussi le renouvellement quadriennal des unités et des équipes (une unité pouvant être renouvelée et une équipe au sein de

cette unité ne pas l'être). Ces évaluations tiennent compte d'un certain nombre de paramètres comprenant la qualité des publications, la reconnaissance Nationale et Internationale des équipes, les prises de brevets, les activités de transfert, etc.

Les financements de la recherche peuvent être partagés entre plusieurs organismes, dépendant de l'affectation des personnels. Une partie des financements de la recherche porte sur l'installation de plate-formes et la mise en place de matériel lourd, la gestion des animaleries respectant de bonnes conditions pour les animaux de laboratoire.

La finalité de l'activité des chercheurs est de déclencher des découvertes majeures en médecine. Cette année, le Professeur Luc Montagnier et le Docteur Françoise Barré-Sinoussi ont reçu le prestigieux prix Nobel pour la découverte du virus du SIDA. Une partie importante de l'activité de chercheur repose aussi sur des améliorations techniques, des avancées pouvant paraître a priori minimes, sans retentissement sur le grand public, mais qui dans l'ensemble contribuent aussi à l'amélioration et à la progression de l'ensemble des connaissances dans les différents domaines des sciences du vivant comme la physiologie, la biologie, l'immunologie, ou les neurosciences. ///

* En rappel, notre enquête newsletter Rein infos numéro 6 paru fin 2008, « La recherche médicale et ses composantes », réalisée avec l'aide de Christian Boitard (Directeur de l'Inserm "Circulation, métabolisme, nutrition" depuis le 21 avril 2008), Doctorat en Médecine PU-PH il exerce à l'Hôtel Dieu en diabétologie.

L'URINE

UNE SOURCE DE BIOMARQUEURS POUR LA CLINIQUE

L'URINE CACHE DES BIOMARQUEURS POTENTIELS URINAIRES TRÈS PROMETTEURS DANS LE PRONOSTIC D'AUTRES PATHOLOGIES RÉNALES ET, PLUS RÉCEMENT, POUR DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES. LE NOMBRE D'ÉTUDES DÉCRIVANT LA DÉCOUVERTE DE BIOMARQUEURS URINAIRES EN PATHOLOGIE RÉNALE NE CESSE D'AUGMENTER.

JOOST SCHANSTRA (biochimiste, à droite) et **JEAN-LOUP BASCANDS** (biologiste, à gauche) sont chercheurs à l'Inserm U858 de Toulouse. **STÉPHANE DECRAMER** (au centre) est pédiatre néphrologue à l'Hôpital des Enfants de Toulouse. Ensemble ils cherchent des outils pour la détection précoce et des nouveaux moyens thérapeutiques des pathologies rénales.

Les progrès actuels en spectrométrie de masse permettent désormais d'analyser en quelques heures le contenu protéique (protéome), de petites quantités de liquides biologiques. Ceci a initié un nombre important de travaux visant l'identification des biomarqueurs dans les liquides biologiques chez l'homme. Les objectifs de ces recherches sont doubles ; l'identification de biomarqueurs pour une utilisation en clinique mais également à travers l'étude de ces biomarqueurs une meilleure compréhension de la physiopathologie d'une maladie. Cet article s'intéresse à l'identification

des biomarqueurs utilisables en clinique. Le sang, en contact avec l'ensemble des tissus et facile d'accès a été le premier liquide biologique dans lequel la présence de biomarqueurs associés à différentes pathologies a été recherchée. Deux problèmes majeurs sont apparus, i) l'instabilité du protéome sanguin après le recueil, augmentant de manière significative la variabilité des échantillons et ii) la présence de protéines majoritaires (immunoglobulines, albumine,...) représentant 99% des protéines sanguines, masquant les biomarqueurs associés aux pathologies. Simultanément à la perte d'intérêt pour le protéome san-



guin, l'urine est apparue comme une source fiable de biomarqueurs des pathologies rénales mais aussi pour les pathologies d'autres organes. Le protéome urinaire, essentiellement composé de petits fragments de protéines, s'est avéré être extrêmement stable en aval du recueil urinaire. En l'absence d'infection bactérienne, les échantillons peuvent être gardés 3 h à température ambiante et 24 h à 4°C sans modification importante du protéome. Ceci est probablement dû au passage des urines par la vessie où l'activité protéasique est optimale, ce qui « standardise » l'état de dégradation des urines. L'autre avantage de l'urine est une réduction des protéines majoritaires sanguines par la filtration glomérulaire, facilitant la mise en évidence de biomarqueurs faiblement exprimés.

La relative facilité d'étude du protéome urinaire ne doit pas faire oublier que ce type d'analyse nécessite un investissement important en i) matériel (spectromètre de masse), ii) infrastructure pour le recueil et le stockage des échantillons, iii) des compétences en spectrométrie de masse, statistique et clinique. Toutefois au préalable à toute étude, il est nécessaire de se poser plusieurs questions sur l'utilité d'une telle analyse en vue de l'identification de biomarqueurs utilisables en clinique.

1) Que va apporter l'analyse du protéome urinaire pour répondre à la question clinique ? De manière générale, il est utile de commencer avec une question clinique simple où une réponse binaire peut suffire, et avec un « end-point » facile à vérifier. Par exemple : est-ce qu'une analyse du protéome urinaire peut prédire le rejet d'une greffe rénale ?

2) Est-ce que le nombre de patients disponibles est assez important pour permettre à la fois une étude de découverte de biomarqueurs et une validation indépendante ? Ainsi, est-ce que l'incidence de la pathologie permet de faire une étude « locale » ou est-ce qu'il faut dès le départ partir sur une étude multicentrique. La dernière nécessitant une infrastructure beaucoup plus lourde.

3) Est-ce que l'outil de l'analyse du protéome est adapté à la question ? Est-ce que la sensibilité et la précision de masse du spectromètre sont assez élevées ? Est-ce que la préparation des échantillons est assez reproductible ? Comment est envisagée, après la validation des biomarqueurs, une application en routine en clinique ?

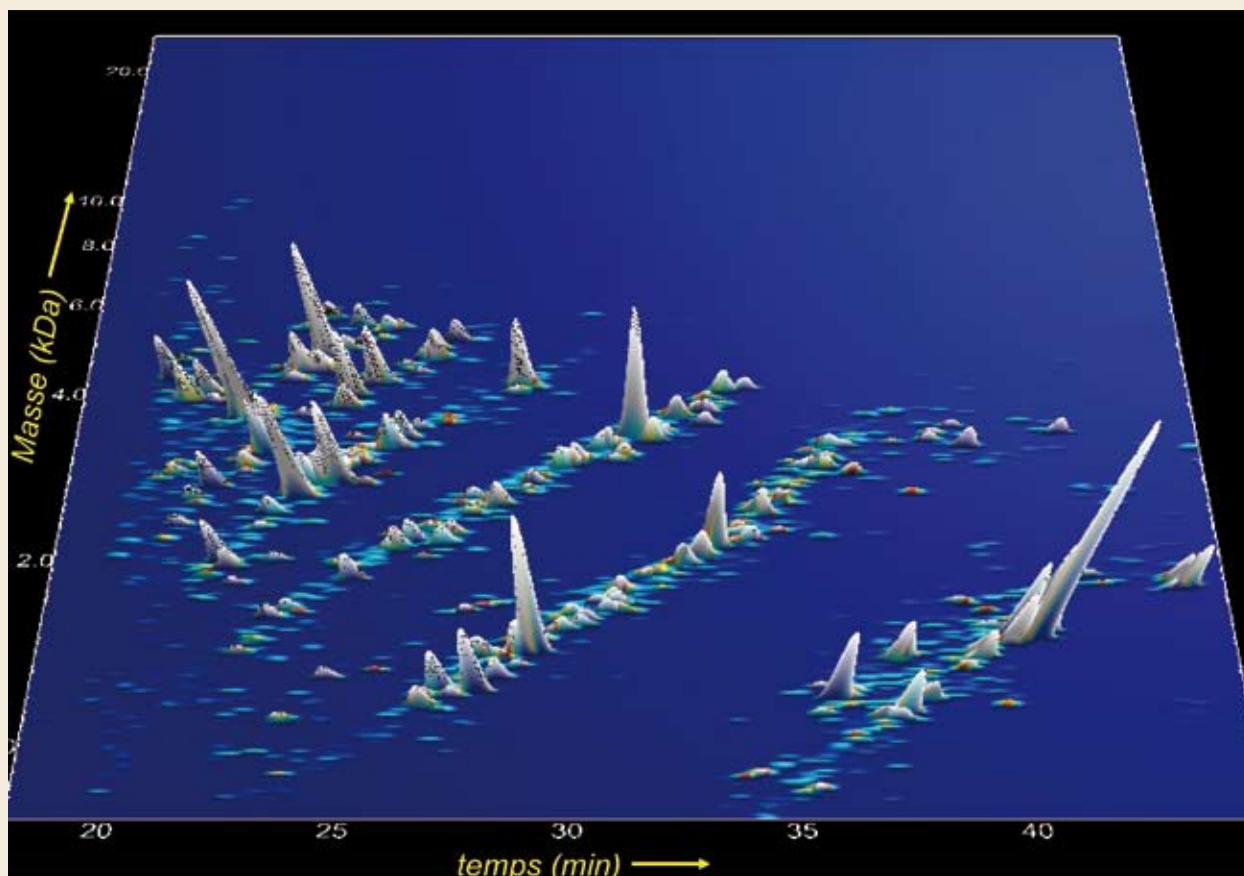
Le nombre d'études décrivant la découverte de biomarqueurs urinaires en pathologie rénale ne cesse d'augmenter. Cependant, la majorité d'entre elles décrivent seulement la phase de découverte incluant ainsi peu de patients. On ne trouve pratiquement jamais la validation des biomarqueurs dans une cohorte prospective. Nous pensons que, pour un transfert rapide en clinique, ceci n'est pas la démarche optimale à suivre. Dans le paragraphe qui suit, à titre d'exemple, nous allons

“ Le nombre d'études décrivant la découverte de BIOMARQUEURS URINAIRES en pathologie rénale ne cesse d'augmenter. Cependant, la majorité d'entre elles décrivent seulement la phase de découverte incluant ainsi peu de patients. On ne trouve pratiquement jamais la VALIDATION DES BIOMARQUEURS dans une cohorte prospective. ”

brèvement exposer notre démarche dans la recherche et la découverte de biomarqueurs dans le syndrome de la jonction urétérale (sJPU) grâce à l'analyse du protéome urinaire.

Environ 0,5% des nouveau-nés présentent une néphropathie obstructive malformative dépistée *in utero* par échographie. L'étiologie la plus fréquente est le sJPU. Ceci représente environ 120 cas par an à l'hôpital des enfants de Toulouse. Cette population est suffisante pour mener une étude incluant à la fois des patients pour la sélection, et des patients pour la validation prospective des biomarqueurs. Malgré une détection précoce, souvent au cours de la grossesse, les cliniciens ne savent pas détecter et différencier les sJPU intermédiaires qui vont présenter un risque immédiat et donc nécessiter une intervention chirurgicale, de ceux qui peuvent s'améliorer spontanément. Ceci soulève plusieurs problèmes : i) la décision opératoire peut être prise alors qu'une altération fonctionnelle rénale est déjà apparue, ii) la répétition d'exams lourds et agressifs pour de jeunes enfants afin de déterminer la nécessité d'une pyéloplastie, et iii) des difficultés à mesurer l'impact à long terme de ces uropathies obstructives sur la fonction rénale.

L'identification de nouveaux marqueurs fiables permettant de préciser le degré d'obstruction et/ou une atteinte rénale infra clinique apparaissait donc comme indispensable. Dans un premier temps, nous avons décidé d'analyser le protéome urinaire de ces nouveaux nés porteur d'un sJPU afin d'identifier des biomarqueurs, non invasifs, susceptibles d'aider à poser l'indication d'une pyéloplastie. Ainsi nous avons une question clinique et un « endpoint » simple : pyéloplastie ou pas. Après avoir comparé plusieurs approches pour l'analyse du protéome urinaire du nouveau-né, nous avons sélectionné la technique d'électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse (EC-MS) pour l'identification de biomarqueurs urinaires du sJPU. L'électrophorèse capillaire est



L'électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse permet de mettre en évidence entre 1500-2000 peptides urinaires par individu. Chaque peptide (pics) est identifié par une masse précise (échelle de gauche) et un temps de migration sur le capillaire (échelle du bas). La hauteur des pics représente l'abondance de chaque peptide dans un échantillon.

l'outil de choix pour la séparation à haute résolution des peptides et des petites protéines, présents dans les urines. Après séparation dans l'électrophorèse capillaire les peptides sont injectés dans un spectromètre de masse qui analyse leur quantité relative. On obtient des profils peptidiques urinaires (voir figure) ou chaque peptide est identifié par un couple de coordonnées unique : son temps de migration sur le capillaire et sa masse précise. Cette approche permet d'analyser, à partir de 0.75 ml d'urine, l'expression de 1500-2000 polypeptides urinaires par échantillon. La phase pré-analytique et analytique prennent environ 24h/échantillon.

Nous avons inclus environ 103 nouveau-nés dans cette étude. Pour la phase de découverte des biomarqueurs d'obstruction nous avons utilisé 3 groupes d'individus d'environ 20 individus/groupe : un groupe de nouveau nés sains, un groupe porteur d'un sJPU associé à la résolution spontanée de l'obstruction et un groupe porteur d'un sJPU sévère nécessitant une pyéloplastie rapidement après la naissance. Ceci a permis d'identifier 53 biomarqueurs

peptidiques. L'étape suivante a consisté à valider en aveugle ces biomarqueurs sur une cohorte de nouveaux patients. Ainsi, à partir de 36 patients ayant un sJPU intermédiaire (le groupe de patients qui posent problème aux cliniciens) nous avons prédit, à un mois de vie, que 11 patients allaient évoluer vers la résolution spontanée et 25 patients vers la pyéloplastie. La comparaison de cette prédiction à l'évolution clinique à 15 mois de vie montre que nous avons une prédiction correcte pour 35 patients.

L'étude de profils peptidiques spécifiques du protéome urinaire de nouveau-nés porteurs d'un sJPU semble être un outil prédictif fiable de l'évolution clinique de ces enfants. Nous avons démarré en 2008 une étude prospective à plus grande échelle pour confirmer nos résultats. Il s'agit d'un PHRC national multicentrique incluant 11 CHU français et un total de 358 patients du groupe sJPU intermédiaire. Pour ces 358 patients, en utilisant un échantillon urinaire obtenu dans le premier mois de vie, une prédiction par EC-MS en se basant sur les 53 biomarqueurs identifiés dans

la première étude sera faite. Puis, après 2 ans de suivi, cette prédiction sera comparée à l'évolution clinique. Cette validation sur un nombre très important de patients obtenus dans plusieurs CHU français doit permettre de faire la validation finale de ces biomarqueurs et ainsi permettre de proposer cette approche en routine au niveau clinique.

Cet exemple montre que l'urine cache des biomarqueurs potentiels pouvant aider au pronostic des formes intermédiaires du sJPU. En suivant les mêmes recommandations, d'autres laboratoires ont montré l'existence de profil de biomarqueurs urinaires très prometteurs dans le pronostic d'autres pathologies rénales et, plus récemment, pour des maladies cardiovasculaires. \\\

Mécanismes de défense des reins CONTRE LES INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE

DES ÉTUDES SONT MAINTENANT EN COURS AFIN DE MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES DE RÉPONSE INFLAMMATOIRE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX SOUMIS À UNE IMMUNOSUPPRESSION PROLONGÉE QUI RESTE INDISPENSABLE POUR UNE LUTTE EFFICACE CONTRE LES REJETS DES GREFFONS RÉNAUX, ET DE PROPOSER DES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR UNE MEILLEURE PRÉVENTION DES INFECTIONS URINAIRES ET DES PYÉLONÉPHRITES CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX.

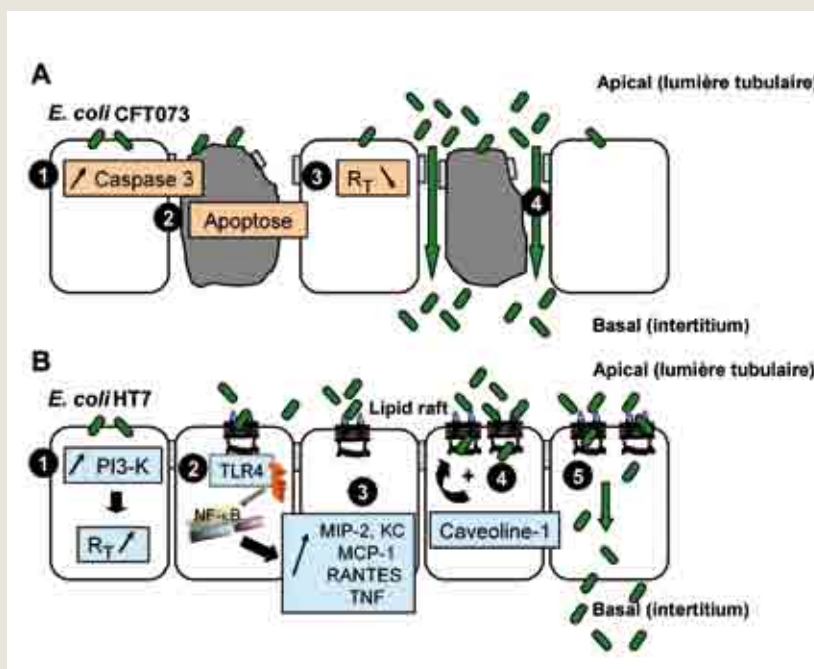


ALAIN VANDEWALLE

Directeur de Recherche à l'INSERM
Docteur en Médecine, ancien
Interne des Hôpitaux de Paris
Docteur es Sciences, Paris
Responsable de l'équipe de
recherche «Épithélium de
transport et Inflammation» au
sein de de l'unité INSERM U773
(CRB3, Faculté de Médecine Xavier
Bichat, Paris)
Coordonnateur d'un programme
INTERFACE INSERM-AP-HP et d'un
Contrat ANR portant sur les mé-
canismes de réponse inflammatoire
des cellules rénales au cours
des infections urinaires et les
pyélonéphrites chez les patients
transplantés rénaux (partenariat
avec le service de transplantation
rénale de l'Hôpital Tenon dirigé par
le Professeur Eric Rondeau).

Les infections du tractus urinaire (ITU) et les pyélonéphrites aiguës (PNA), principalement dues aux *Escherichia coli* uropathogènes (UPEC), sont parmi les infections bactériennes les plus fréquentes. Si dans la grande majorité des cas une antibiothérapie adaptée a raison de ces infections, celles-ci peuvent récidiver, être responsables

de néphropathies interstitielles, ou être à l'origine de septicémie parfois mortelle. Les ITU et les PNA sont aussi la première cause de complication infectieuse chez les patients transplantés rénaux, pouvant être un facteur de risque pour la fonction des greffons. Les UPECs colonisant la vessie peuvent remonter le long de l'uretère (qui relie le rein à la vessie) pour coloniser les reins. L'identification d'une nouvelle famille de récepteurs de l'immunité, les récepteurs Toll-like ou TLR (Toll pour « super » en Allemand) abondamment exprimés dans les cellules leucocytaires et capables de reconnaître des signatures moléculaires d'agents bactériens ou viraux, de



protozoaires et de champignons, a permis de mieux comprendre le rôle des cellules du système immunitaire dans la pathogénie des pathologies inflammatoires tissulaires, notamment le rôle des différentes sous-populations lymphocytaires, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans l'initiation des réponses inflammatoires et leurs interactions avec les cellules muco-sales. Des études récentes, notamment par l'équipe du Dr. A. Vandewalle (INSERM U773, Faculté Bichat, Paris) ont aussi démontré que certains des récepteurs TLR sont exprimés dans les cellules épithéliales, y compris les cellules du tubule rénal où s'élabore l'urine primitive, et que celles-ci, outre leur rôle de barrière protectrice, jouent un rôle régulateur de la réponse immunitaire dans le développement des affections inflammatoires. En utilisant un modèle d'infection urinaire rétrograde chez la souris, l'équipe du Dr. A. Vandewalle a montré que des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes colonisent les reins et se fixent électivement à un type particulier de cellules, les cellules intercalaires (dites cellules sombres car riches en mitochondries) du tubule collecteur rénal, le premier segment à être en contact avec les bactéries lors de leur ascension rétrograde (La figure illustre ces résultats). Cette équipe a aussi montré que l'adhésion de souches d'UPECs aux cellules tubulaires rénales induit une activation des voies de signalisation cellulaire dépendant du récepteur TLR4, le récepteur qui reconnaît l'endotoxine (ou lipopolysaccharide) des *E. coli*, et que ce récepteur joue un rôle clé dans le passage des bactéries au travers de l'épithélium tubulaire rénal. L'équipe du Dr. A. Vandewalle a aussi récemment mis en évidence un mécanisme d'inhibition par l'hormone antidiurétique de la réponse inflammatoire déclenchée par l'endotoxine bactérienne dans les cellules du tubule collecteur rénal. La mise en évidence de nouveaux mécanismes impliqués dans la régulation des défenses immunitaires rénales pourrait avoir des implications en thérapeutique. Le fait que l'hormone antidiurétique exerce une action inhibitrice sur les mécanis-

mes de défense immunitaire intrarénale renforce l'idée simple que l'hydratation, ou une hyperhydratation contrôlée, des patients atteints de pyélonéphrites graves (après avoir éliminé un obstacle urétéral) a un effet bénéfique sur la clairance bactérienne rénale. Des études sont maintenant en cours afin 1- de mieux comprendre les mécanismes de réponse inflammatoire chez les patients transplantés rénaux soumis à une immunosuppression prolongée qui reste indispensable pour une lutte efficace contre les rejets des greffons rénaux, et 2- de proposer des solutions thérapeutiques pour une meilleure prévention des infections urinaires et des pyélonéphrites chez les patients transplantés rénaux. ///

Références

Chassin C, Goujon JM, Darche S, du Merle L, Bens M, Cluzeaud F, Werts C, Ogier-

Denis E, Le Bouguénec C, Buzoni-Gatel D, Vandewalle A. *Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated Escherichia coli by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways*. J Immunol 177: 4773-4784, 2006

Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. *Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function*. Am. J. Transplant. 7:899-907, 2007

Chassin C, Hornef MW, Bens M, Lotz M, Goujon JM, Vimont S, Arlet G, Hertig A, Rondeau E, Vandewalle A. *Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin*. J Exp Med 204: 2837-2852, 2007

Chassin C, Vimont S, Cluzeaud F, Bens M, Goujon JM, Fernandez B, Hertig A, Rondeau E, Arlet G, Hornef MW, Vandewalle A. *TLR4 Facilitates Translocation of Bacteria across Renal Collecting Duct Cells*. J Am Soc Nephrol 19: 2364-2374, 2008



ÉTAT DES LIEUX SUR LA MALADIE DE BERGER PROGRÈS RÉCENTS ISSUS DE LA RECHERCHE



RENATO MONTEIRO

est néphrologue brésilien d'origine, accueilli en France par les professeurs Jean Hamburger et Jean Berger à Necker en 1982. Depuis j'ai suivi une formation scientifique en Immunologie (thèse de Science en 1993) et un stage post-doctoral aux États-Unis dans le laboratoire du professeur Max Cooper. Je travaille sur la maladie de Berger depuis 26 ans et dirige à l'heure actuelle une unité de recherche de l'INSERM dédiée à cette maladie.

La maladie de Berger, ou néphropathie à immunoglobulines A, est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives. Elle représente, selon l'origine géographique et ethnique des populations, 10 à 40 % de ces glomérulonéphrites et atteint l'homme plus souvent que la femme et essentiellement l'enfant et l'adulte jeune.

La maladie de Berger est définie, aujourd'hui encore, par les critères immunohistologiques décrits en 1968 par les professeurs Jean Berger et Nicole Hinglais. Elle est caractérisée par des dépôts d'IgA dans l'unité de filtration du rein (glomérule) et par une prolifération des cellules du glomérule (cellules mésangiales). Ces lésions peuvent évoluer finalement vers une sclérose glomérulaire irréversible aboutissant à une perte de la fonction de filtration.

Elle est souvent diagnostiquée suite à l'association asymptomatique d'une hématurie (sang dans les urines) microscopique et d'une protéinurie (protéines dans les urines), ou à des épisodes récidivants d'hématurie macroscopique. Ces hématuries macroscopiques apparaissent souvent 24 à 48 heures après un épisode infectieux des voies aériennes supérieures ou, plus rarement, au cours d'un effort

LA FRÉQUENCE ET LA GRAVITÉ POTENTIELLE DE LA MALADIE DE BERGER, AINSI QUE L'ABSENCE DE TRAITEMENT CURATIF EXPLIQUENT LA MULTITUDE DE TRAVAUX EFFECTUÉS POUR TENTER DE COMPRENDRE SES MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES.

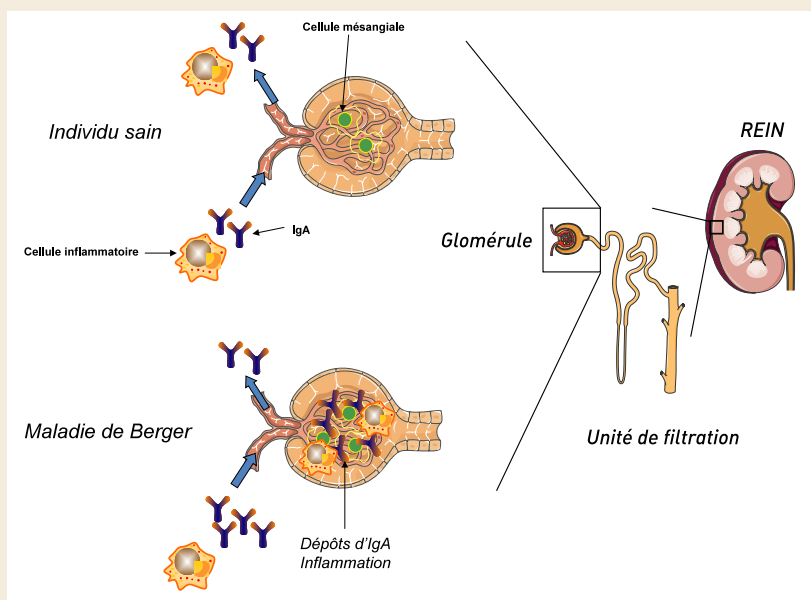
physique important. Des formes familiales ont aussi été décrites mais les gènes responsables restent inconnus. Initialement considérée comme bénigne, la maladie de Berger est actuellement reconnue comme une cause importante d'insuffisance rénale. En effet, 30 à 40 % des patients présentent une insuffisance rénale terminale après 20 ans d'évolution et 10 % des transplantations rénales en France concernent des patients atteints de maladie de Berger.

Les mécanismes responsables de la maladie de Berger commencent à être connus. Leur compréhension, essentielle pour mettre au point des stratégies thérapeutiques innovantes et performantes, a connu des progrès récents. Nos recherches se sont orientées essentiellement vers l'étude des IgA et des différents récepteurs aux IgA.

Anomalie des IgA

L'existence d'un facteur sérique à l'origine de la maladie est étayée par de nombreuses observations cliniques. Après transplantation rénale chez un patient atteint de maladie de Berger, les dépôts mésangiaux d'IgA se reconstituent au niveau du rein greffé dans environ un tiers des cas. Inversement, les dépôts d'IgA d'un rein atteint de maladie de Berger disparaissent lorsqu'il est greffé à un individu souffrant d'une autre affection rénale.

L'hypothèse du rôle pathogénique des IgA anormales présentes dans la circulation résulte de l'analyse des dépôts glomérulaires et des sérums des patients ainsi que des modèles expérimentaux. Nous avons été les premiers à montrer avec Jean Berger que, chez les patients, il existe des complexes moléculaire d'IgA de structure anormale. D'autres auteurs et nous mêmes

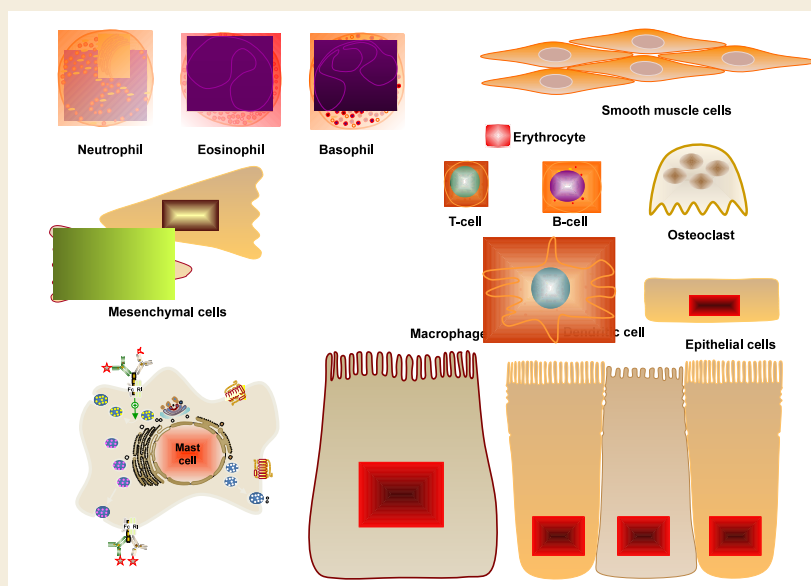


ont montré que le défaut concernait en fait les sucres liés à ces IgA. Quelles sont les conséquences biologiques de l'anomalie des sucres liés aux IgA ? Nos études ont démontré que ces IgA anormales forment des complexes moléculaires absents lorsque les IgA sont normales. Nous avons montré que ces complexes jouaient un rôle pathogène à l'aide de modèles expérimentaux chez la souris.

Anomalies des récepteurs aux IgA

Le dépôt d'IgA dans le rein des patients présuppose l'existence de structure reconnaissant ces IgA appelées récepteurs. Nous avons identifié deux récepteurs pour les IgA : un récepteur présent dans les cellules sanguines appelé CD89 et un récepteur présent sur les cellules glomérulaires mésangiales appelé CD71.

Chez les patients, l'expression membranaire du CD89 à la surface des monocytes sanguins est diminuée. De plus, il existe une corrélation inverse entre les taux d'IgA sériques et le niveau d'expression du récepteur. Cette observation et les données de nos études sur les souris conduisent à proposer le mécanisme suivant : la fixation des IgA anormales sur le CD89 entraîne une libération de la partie extracellulaire du récepteur. La partie extra-cellulaire du CD89 ainsi libérée resterait associée aux IgA anormales pour former des complexes moléculaires IgA anormale-CD89 soluble. Cette hypothèse est confortée par diverses observations chez la souris et chez les patients. Ainsi, par exemple, des complexes CD89-IgA ont été isolés à partir des sérums des patients mais pas à partir du sérum des sujets sains. L'interaction anormalement forte des IgA anormales et du CD89 serait ainsi la cause de la libération du CD89 soluble chez les patients. Une boucle d'auto-aggravation se mettrait alors en place : diminution du nombre de molécules de CD89 de la surface des cellules, diminution de l'élimination des IgA anormales par le CD89 (ce qui est une des fonctions du CD89), augmentation des taux sériques des IgA anormales et de leur interaction avec le CD89, qui diminuerait en retour l'expression du CD89 à la surface des cellules. Les complexes CD89-IgA anormales se déposeraient dans les glomérules par liaison à des récepteurs de surface



des cellules mésangiales ayant une affinité pour ces molécules, le CD71. Le mécanisme moléculaire précis de la libération du CD89 soluble (rôle d'une protéase membranaire ?) est encore inconnu.

Récemment, nous avons identifié un autre récepteur pour les IgA exprimé par les cellules glomérulaires : le CD71. Nos études anatomo-pathologiques sur biopsies rénales des patients (réalisées après diagnostic) révèlent une expression augmentée du CD71 dans le glomérule (mésangium) des patients alors qu'il est quasiment indétectable par les mêmes techniques dans des glomérules non atteints de patients ayant une autre maladie rénale. Le CD71 semble donc responsable des dépôts électifs d'IgA dans le rein. L'association de la surexpression du CD71 et des anomalies structurales des IgA serait indispensable au développement d'une maladie de Berger.

Alors que les mécanismes responsables des dépôts d'IgA dans le mésangium apparaissent spécifiques des néphropathies à IgA, les événements qui conduisent à la progression de la maladie semblent non spécifiques et communs à toutes les maladies glomérulaires chroniques. La liaison des IgA au CD71 des cellules mésangiales induit in vitro, chez la souris comme chez l'homme, une prolifération de ces cellules qui sécrètent alors des facteurs pro-inflammatoires (comme par exemple les cytokines et les chémokines). Ces facteurs, par une activité endocrine ou autocrine, pourraient être responsables de l'infiltration du glomérule par

les cellules sanguines et des lésions inflammatoires. La nature des facteurs responsables de la grande variabilité clinique et histopathologique de la maladie de Berger avec une évolution vers la sclérose glomérulaire et l'insuffisance rénale terminale pour certains patients et la guérison pour d'autres, demeure encore mystérieuse.

Conclusions

La fréquence et la gravité potentielle de la maladie de Berger, ainsi que l'absence de traitement curatif expliquent la multitude de travaux effectués pour tenter de comprendre ses mécanismes pathogéniques. Des données récentes se dégagent l'hypothèse suivante : une altération de la glycosylation des IgA conduit à une affinité accrue de ces dernières pour leur récepteur sur les cellules sanguines (CD89). Ceci aurait deux conséquences : une diminution de l'élimination des IgA anormales et la formation de complexes circulants IgA anormale-CD89 soluble, qui se déposeraient dans le rein en se fixant sur le deuxième récepteur, le CD71. Une réaction inflammatoire chronique se développerait alors localement. Tant les IgA que leurs récepteurs seraient donc les facteurs initiateurs de la maladie. Une molécule inhibant l'interaction IgA anormales avec ces récepteurs pourrait représenter une arme thérapeutique efficace pour empêcher la formation de dépôts mésangiaux d'IgA1 et donc le développement de la maladie. Cette stratégie est actuellement suivie par notre Unité de recherche (U699 de l'INSERM) à la Faculté de Médecine Bichat. \\\

INTRODUCTION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



ERIC THERVET
MD, PhD Service de
Néphrologie
Service de Transplantation
Rénale Hôpital Necker.
INSERM UMR S775
Centre Universitaire
des Saints-Pères.

Introduction

La Médecine Translationnelle prend une place croissante dans les thématiques médicales en ce plaçant au carrefour de la pratique médicale, des laboratoires de recherche médicale et de la meilleure prise en compte épidémiologique et humaine des pathologies. Elle tire son origine dans le concept de médecine fondée sur la preuve ou Evidence-Based Medicine qui a été au centre de l'évolution médicale de ces dernières années. En effet, les pratiques doivent être prouvées, analysées, évaluées pour finalement être mises en forme dans des recommandations qui sont un état de la science à un instant donné. En plus des connaissances scientifiques fondamentales, La Médecine Translationnelle intègre des données provenant de sciences sociales et politiques. Le but est de permettre une optimisation de la prise en charge des patients collectivement (pour une pathologie) et individuellement (pour un patient donné).

Cette démarche nécessite une meilleure connaissance des mécanismes, la découverte de biomarqueurs et une meilleure utilisation des outils et des traitements disponibles. La Médecine Translationnelle

NOUS AVONS VOULU DANS CETTE COURTE INTRODUCTION POSER LES BASES DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE. LA NÉPHROLOGIE REPRÉSENTE UN BON EXEMPLE DE LA MÉDECINE TRANSLATIONNELLE CAR DEPUIS TOUJOURS, LE MOUVEMENT A ÉTÉ CONSTANT ENTRE LE LABORATOIRE ET LA CLINIQUE. ELLE A ÉTÉ EN EFFET PIONNIÈRE DANS DES DOMAINES COMME L'ANATOMOPATHOLOGIE OU L'IMMUNOLOGIE POUR NE CITER QUE DEUX EXEMPLES

est aussi une approche innovante de la mise au point de nouveaux médicaments et des traitements.

Il existe déjà de nombreux exemples dans le domaine de la néphrologie de translation de la découverte et des travaux fondamentaux vers la pratique clinique. Cela peut être, par l'exemple, l'identification des enzymes du système rénine angiotensine pour permettre de conceptualiser des traitements inhibant les mécanismes choisis. Par le mouvement inverse, l'observation clinique permet de proposer des pistes de recherche pour les biologistes. Ceci est très bien illustré par exemple par la transmission d'échantillon humain (un ganglion dans le cas du SIDA) à des équipes de recherche et leur permettre ainsi d'isoler l'agent pathogène.

Principe et théorie de la recherche translationnelle

La recherche Translationnelle est le « processus qui conduit des résultats de la médecine fondée sur la preuve à des solutions viables à long terme pour résoudre des questions de santé publique ». Pour remplir les promesses de la recherche Translationnelle il faut le développement d'équipes de tailles importantes de scientifiques et de médecins qui relient les découvertes scientifiques fondamentales avec la dimension clinique de la recherche.

On peut alors traduire les résultats préliminaires en des essais cliniques pour modifier la pratique médicale.

Le grand principe de cette approche est d'être un mouvement permanent entre la « paillasse » du laboratoire de recherche et la clinique, c'est-à-dire le lit du malade. C'est le fameux « Bench to Bedside » des auteurs anglo-saxons où les cliniciens tirent profit des avancées de la science. Dans un mouvement symétrique, des médecins cliniciens « au lit du malade » font des observations qu'ils vont soumettre aux chercheurs pour poser les questions adéquates. La place du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) est alors primordiale puisque par essence ils accueillent en leur sein des Praticiens-Enseignants-Chercheurs dont la vocation est de porter de cette double (triple ?) casquette de la Médecine Translationnelle.

Le principe de la médecine Translationnelle repose sur trois grandes phases.

La Recherche Translationnelle de Phase 1 développe les traitements potentiels dans des laboratoires de recherche fondamentale, et teste l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un produit dans des études cliniques randomisées. Ce concept a été développé à partir de la recherche en pharmaco-

logie et regroupe les différentes phases de développement d'un médicament, jusqu'à et y compris les études de phase III.

Pour mémoire, Les études de phase 0 sont celles qui sont pratiquées à vue toxicologique chez des animaux, voire à présent dans des lignées cellulaires *ex vivo*.

Les études de phase I correspondent à la première évaluation du médicament chez l'homme. Ce sont les premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en général chez des « volontaires sains ». Pendant cette phase s'effectuent l'évaluation préliminaire de la sécurité d'emploi et le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique de la molécule étudiée. Elle se déroule à petite échelle, avec quelques dizaines de personnes pendant une courte période de temps (quelques semaines).

Les études de phase II correspondent aux essais thérapeutiques pilotes qui doivent mettre en évidence une certaine efficacité du produit testé, et de commencer à en évaluer la tolérance. Cette étape permet également de déterminer la dose optimale, c'est-à-dire la dose permettant d'obtenir à priori la meilleure balance efficacité/tolérance. Les résultats de cette phase détermineront les conditions de réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients. Elle regroupe quelques centaines de personnes incluses avec une durée de traitement de quelques semaines.

Les études de phase III permettent quant à elles l'enregistrement d'un médicament et donc son autorisation à la mise sur le marché. Les objectifs de cette phase sont de déterminer précisément le profil d'efficacité et de tolérance de la molécule, et de déterminer son intérêt par rapport au traitement de référence (bras contrôle) même aussi ses effets indésirables. Les modalités de cette phase sont importantes : une évaluation à moyen ou long terme (1 ou 2 ans), plusieurs centaines ou quelques milliers de personnes, avec un bras contrôle. La méthodologie des essais de phase III est donc beaucoup plus contraignante : études randomisés, et dans toute la mesure du possible en double aveugle. Toutes ces étapes forment la base même de la pratique fondée sur la preuve et interviennent donc dans



« La recherche TRANSLATIONNELLE est le « processus qui conduit des résultats de la médecine fondée sur la PREUVE À DES SOLUTIONS viables à long terme pour résoudre des questions de santé publique ». Pour remplir ses PROMESSES, il faut le développement d'équipes de tailles importantes de scientifiques et de médecins qui relient les DÉCOUVERTES SCIENTIFIQUES fondamentales avec la DIMENSION CLINIQUE de la recherche. »

les recommandations cliniques. Cette base est à présent incorporée à la Médecine Translationnelle.

Pour la majorité des médecins, la Phase 1 de la Recherche Translationnelle est celle qui résume le plus souvent l'approche « Bench to Bedside ». De nombreuses compagnies pharmaceutiques construisent d'ailleurs des groupes de médecine Translationnelle pour faciliter les interactions entre la recherche fondamentale et le médecin pour conduire les études cliniques.

La recherche Translationnelle de phase 2 examine comment les découvertes trouvent leur place en clinique. Le but est de décrire la façon dont les traitements dont l'efficacité est démontrée, fonctionnent lorsqu'ils sont utilisés en pratique clinique courante. Elle est donc beaucoup plus tournée vers le patient dans des situations réelles. En effet, les études de phase 1 à 3 du développement d'un médicament sont le plus souvent réalisées dans des populations choisies de patients. Ici, d'autres facteurs démographiques sont pris en compte qui peuvent modifier des décisions cliniques et les réponses au traitement. C'est la place que peuvent tenir certaines études pharmacologiques de phase IV. Les études de Phase IV sont des essais réalisés après l'enregistrement d'un nouveau médicament. Ils servent à mieux évaluer la pharmacovigilance (tolérance sur un grand nombre de personnes) et améliorer la stratégie d'utilisation du médicament dans certaines populations. Certaines de ces études peuvent même amener à des

modifications d'autorisation de mise sur le marché. La recherche Translationnelle de phase 2 permet ainsi d'obtenir des recommandations portant sur les besoins, l'acceptabilité, et les relations économiques dans situations épidémiologiques et d'environnements humains et politiques précis pour optimiser la prise en charge individuelle et l'utilisation des ressources. La place de bases de données de qualité et les compétences épidémiologiques sont ici au premier plan. Les études d'économie de la santé ajoute l'évaluation des coûts et des économies réalisées.

La recherche Translationnelle de phase 3 doit permettre de montrer que les résultats obtenus lors des phases précédentes peuvent se traduire en des solutions viables et utiles dans le long terme. Elles aident les gouvernements à proposer des politiques de santé fondées sur la preuve. Cette étape est encore balbutiante puisqu'elle doit évaluer les interactions complexes entre l'environnement multiforme et des mesures politiques modifiant structurellement la prise en charge de la santé publique (épidémiologie, stratégies de prévention, etc.). Ces résultats sont obtenus par des audits (évaluations) internes et externes. Ces évaluations sont nécessaires pour démontrer par exemple que la mise en place des changements dans un environnement réduit la nécessité de financement pour maintenir la qualité de l'intervention choisie.

Quand, comment et avec qui faire de la recherche translationnelle

Cette nouvelle approche de Médecine Translationnelle fait intervenir des acteurs non classiques du monde médical, comme les acteurs institutionnels de la recherche (INSERM ...), des partenaires de l'industrie pharmaceutique, des chercheurs dans des domaines à distance de la médecine directe et enfin des associations de patients pour mieux définir les besoins et les attentes d'une population spécifique. Le maître mot est que le patient est devenu le centre du processus de recherche.

Les instituts de recherche ont comme place principale dans cette approche d'accroître la connaissance des mécanismes responsables de mala-

dies grâce aux observations cliniques et l'analyse de données biologiques. Cette approche permet une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques. Elle peut aider à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle met aussi au point de nouveaux outils comme des modèles animaux et/ou *in silico* plus proches de la pathologie. Ces modèles vont permettre de mieux tester les hypothèses proposées. Cette approche nécessite une collaboration étroite avec les centres cliniques. L'INSERM, par exemple, a établi de nombreux partenariats avec des équipes cliniques. Une nombre croissant de médecins cliniciens sont directement affiliés à une Unité de recherche. De plus, le système de recherche clinique a été renforcé par des incitations comme le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), les STIC, et les CRIC. Tous ces programmes ont pour but principal d'aider à la recherche par le financement et la structuration du dispositif. D'autres structures

ont été mises en place comme les centres d'investigation clinique (CIC), dédiés à la recherche clinique, ou les Unités de Recherche Clinique (URC). Il existe également la volonté de permettre la constitution de réseaux de recherche et la mise en place de nouvelles infrastructures (collections de ressources biologiques, cohortes, registres, bases de données). Un autre apport institutionnel récent est celui des Réseaux Thématiques de Recherche Avancés (RTRA) et des Réseaux Thématiques Recherche en Soins (RTRS). Les Réseaux Thématiques de Recherche Avancés ont pour objet de conduire un projet d'excellence scientifique dans un ou plusieurs domaines de recherche. Ce projet est mené en commun par plusieurs établissements, ou organismes de recherche, ou d'enseignement supérieur et de recherche, publics ou privés, français ou européens. D'autres partenaires, en particulier des entreprises, des collectivités territoriales et des associations, peuvent être associés au réseau.

De leurs côtés, les Centres et Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins regroupent des activités et des moyens dans le but de conduire un ou plusieurs projets d'excellence scientifique dans le domaine de la recherche biomédicale. Un ou plusieurs groupements de coopération sanitaires, un ou plusieurs centres hospitaliers et universitaires peuvent, en commun avec un ou plusieurs établissements de recherche ou d'enseignement supérieur et de recherche, publics ou privés, français ou européens, décider de regrouper leurs activités et leurs moyens dans le but de conduire ensemble un ou plusieurs projets d'excellence scientifique dans le domaine de la recherche biomédicale. D'autres partenaires, en particulier des entreprises, des collectivités territoriales et des associations, peuvent y être associés.

Dans le cadre plus général de la Recherche Translationnelle, d'autres partenaires, moins classiques » ont été également identifiés. Il peut s'agir de collaborations avec des chercheurs extérieurs à première vue à la recherche biomédicale. Dans ce cadre, un point doit être mis sur le développement des biostatistiques. En effet, les outils modernes de la génétique et de

“ Cette NOUVELLE APPROCHE de Médecine Translationnelle fait intervenir des acteurs non classiques du monde médical pour mieux DÉFINIR LES BESOINS ET LES ATTENTES d'une population spécifique. Le maître mot est que le patient est devenu le CENTRE DU PROCESSUS de recherche. ”



tous les sciences « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique ou métabolomique...) ont permis d'obtenir des résultats très intéressants portant sur les interactions de milliers de modification transcriptionnelle, traductionnelle et post-traductionnelle et des situations cliniques souvent complexes. On comprend toute l'importance de statistiques adéquates pour valider les découvertes.

Un autre partenaire majeur de la recherche Translationnelle est l'industrie pharmaceutique. Les partenariats et collaborations avec de grands groupes internationaux sont de plus en plus fréquents et nécessaires pour mettre en commun des savoir-faire différents et permettre des réponses adaptées à des pathologies. Dans ce cadre également, des appels d'offre pour des maladies rares nécessitant des médicaments « orphelins » trouvent toute leur place puisque, sans stimulation de la recherche par les institutions, un certain nombre de pistes correspondant à un nombre de patients jugé insuffisant par la grande industrie aurait pu être abandonné.

Un médicament est désigné comme orphelin s'il répond à des critères précis énoncés dans un règlement européen. Il peut être destiné au diagnostic, à la prévention ou le traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe. De fait, en raison du faible nombre de personnes malades concernées, il ne peut générer, par sa commercialisation, de retour sur investissement suffisant pour le laboratoire qui le met au point, en l'absence de mesures d'incitation.

Enfin, il faut qu'il n'existe aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisé en Europe pour la maladie considérée ou que le nouveau médicament offre un bénéfice notable par rapport aux possibilités existantes. Il existe au niveau français une mission ministérielle des médicaments orphelins, créée en 1995 par Madame Simone Veil. Cette mission a pour objectif de contribuer à promouvoir une politique européenne et d'accompagner ce projet par des actions nationales pour les médicaments orphelins et les maladies rares. Elle s'appuie sur un groupe de pilotage regroupant les représentants du ministère de la Santé, de l'industrie, des finances et de la recherche, l'INSERM, l'AFSSAPS, auxquels sont associés des représentants des patients, de l'industrie pharmaceutique et des professionnels de santé. On le voit, il s'agit tout à fait d'une mission translationnelle ! Cette mission a permis de promouvoir une banque de données « Orphanet » en 1996, une plateforme maladies rares et de soutenir des projets de recherche sur les maladies rares dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC, appels d'offres lancés par le ministère de la Santé pour lequel la thématique « maladies rares » a été retenue comme prioritaire). Enfin, il a été passé des accords spécifiques avec l'industrie dans un volet « médicaments orphelins » avec une exonération des taxes et contributions pour les promoteurs de ces molécules. Une initiative a permis aussi l'adoption d'un règlement européen sur les médicaments orphelins. Plus de 150 médicaments ont été désignés comme

correspondant à cette catégorie.

Le partenariat translationnel avec l'industrie pharmaceutique ne se résume pas à cela et plusieurs accords nationaux ont été passés pour développer cette approche en particulier pour développer une approche médicale personnalisée et l'apport de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies graves et de développer des biomarqueurs qui pourraient faciliter la mise au point de nouveaux traitements. Les modèles les plus souvent développés reposent sur le principe des "Centres d'Excellence" avec une proximité des emplois scientifiques et des cliniciens basés dans ces centres.

Conclusion

Nous avons voulu dans cette courte introduction poser les bases de la Recherche Translationnelle. La néphrologie représente un bon exemple de la médecine Translationnelle car depuis toujours, le mouvement a été constant entre le laboratoire et la clinique. Elle a été en effet pionnière dans des domaines comme l'anatomopathologie ou l'immunologie pour ne citer que deux exemples. La polykystose rénale nous a semblé aussi un bon exemple de l'intégration et de la translation entre des données épidémiologiques, génétiques, de physiologie cellulaire et de développement de médicaments répondant aux mécanismes identifiés. Dans une approche plus théorique, il convient de repenser les structures de recherche et d'interface à la lumière du concept de médecine translationnelle. Il faudrait pour cela supprimer les cloisons entre médecins des C.H.U. et les chercheurs de sciences fondamentales. De nombreux cliniciens se destinant à une carrière universitaire sont déjà une partie prenante dans des unités de recherche. Dans un mouvement symétrique, il est possible d'imaginer la création de postes nouveaux, destinés aux scientifiques, en situation post-doctorale. Ces postes translationnels pourraient permettre à ces chercheurs de passer quelques heures par semaine au sein d'un service clinique pour mieux appréhender les problématiques rencontrées par les médecins cliniciens et rapporter ainsi les réflexions et les questions pertinentes au laboratoire. \\\

Les gènes de la POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE



STÉPHANE BURTEY

est médecin dans le service de néphrologie et transplantation rénale dirigé par le Pr Berland où il s'occupe des soins intensifs néphrologiques. Il est responsable du groupe polykystose rénale autosomique au sein de l'EA 4263 thérapie des maladies génétiques, dirigée par le Pr M. Fontes. Son activité de recherche est centrée sur la mise au point de nouvelles stratégies de diagnostic moléculaire de la polykystose rénale autosomique dominante et par la compréhension du rôle du centrosome dans l'initiation des kystes rénaux.

LA GÉNÉTIQUE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE N'A PAS FINI DE NOUS ÉTONNER ET DE NOUS APPORTER DES INFORMATIONS POUR MIEUX COMPRENDRE ET PRENDRE EN CHARGE LES PATIENTS PORTEURS DE CETTE MALADIE FRÉQUENTE.

Historique

La polykystose rénale a été identifiée en temps qu'entité clinique en 1888 par Lejars dans sa thèse de médecine. Cet auteur français a introduit le terme de rein polykystique, il avait dès cette époque caractérisé l'aspect du rein polykystique, gros et déformé par des kystes multiples. C'est 11 ans plus tard, en 1899, qu'un auteur allemand (Steiner) va identifier son caractère héréditaire. Il faudra attendre plus d'une centaine d'années avant d'identifier les gènes responsables de cette affection.

Aspect clinique

La polykystose rénale autosomique dominante est une maladie systémique. Les kystes peuvent se développer dans le rein, mais aussi le foie, le pancréas et les méninges. Les manifestations rénales sont secondaires au développement des kystes dans le parenchyme rénal. Ils vont le désorganiser puis le détruire progressivement conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale. L'âge médian de mise en dialyse dépend du siège de la mutation dans le gène PKD1 (âge médian de 54 ans) ou dans le gène PKD2 (âge moyen de 74 ans). En dehors de la vitesse d'apparition des kystes, il n'y a pas de différence d'expression phénotypique entre les formes liées à une mutation dans PKD1 ou PKD2.

La polykystose rénale autosomique dominante peut être associée à des anomalies cardiovasculaires (ano-

malies de la valve mitrale et anévrismes des artères cérébrales) du tube digestif (diverticulose colique) et du poumon (bronchiectasies)

Une des caractéristiques de la PKD est sa variabilité d'expression clinique d'une famille à l'autre et à l'intérieur d'une même famille. La découverte des gènes impliqués a permis de mieux comprendre les variations dans la sévérité de la maladie rénale.

Pour plus d'info sur la PKD: <http://kystes.blog.lemonde.fr/>

Les gènes de la polykystose rénale autosomique dominante

L'étude de la polykystose rénale autosomique dominante a permis l'identification d'une nouvelle famille de gènes codant pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore complètement élucidées. Le tableau 1 présente les différents membres de la famille des polycystines avec leur différentes caractéristiques génomiques. Cette famille de gènes est conservée dans l'évolution. Les protéines sont toutes membranaires et ont des structures proches de PKD1 ou PKD2. Les membres de la famille de la polycystine 2 sont des canaux cationiques et les membres de la famille polycystine 1 ont tous un domaine PLAT et 11 domaines transmembranaires. Ces gènes ne sont pas tous associés à des pathologies. Nous présenterons en détail les gènes PKD1 et PKD2.

La polykystose rénale autosomique dominante (PKD) est la plus fréquente des maladies génétiques rénales, elle est responsable de 8% des cas d'insuffisance rénale chronique en France. Elle touche une personne sur 1000. Son mode de transmission est autosomique dominant, un patient atteint à une chance sur deux de transmettre le gène muté à sa descendance. Deux gènes sont mutés dans cette affection, PKD1 ou PKD2. Il est possible qu'un troisième gène soit impliqué. L'identification des gènes responsables de la polykystose rénale autosomique dominante a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette affection et de proposer un diagnostic moléculaire.

TABLEAU 1: LES POLYCYSTINES

	Localisation	Taille	exons	mRNA	Protéine	OMIM
PKD1	16p13.3	52 Kb	46	14136 pb	4302 AA	601313
PKD1L1	7p12.3	183 Kb	58	8618 pb	2849 AA	
PKD1L2	16q23.2	115 Kb	43	7377 pb	2459 AA	607894
PKD1L3	16q22.2	70 Kb	30	5196 pb	1732 AA	607895
PKDREJ	22q13	7,6 Kb	1	7660 pb	2253 AA	604670
PKD2	4q21-23	70 Kb	15	5073 pb	968 AA	173910
PKD2L1	10q24-25	42 Kb	16	3060 pb	805 AA	604532
PKD2L2	5q31	53 Kb	14	2205 pb	624 AA	604669

PKD1

PKD1 est situé sur le bras court du chromosome 16 (Figure 1). Il est proche de TSC2, un des gènes responsables de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les extrémités des deux gènes sont séparées par une soixantaine de paires de base. Ils sont queue à queue. Il y a conservation de la synténie (ordre des gènes) chez l'homme, la souris, le chien et le fugu. Le locus PKD1 a été localisé en 1990. Le clonage du gène a été compliqué par la structure complexe du bras court du chromosome 16. Il a été rendu possible grâce à la découverte d'une famille portant une translocation « cassant » le gène PKD1 en 1994 et complété en 1995 par trois groupes utilisant des stratégies différentes.

PKD1 est un gène de 52 Kb. Il compte 46 exons. Son ARNm a une taille d'environ 14 Kb, le cadre de lecture

ouvert est de 12906 pb. La protéine, la polycystine-1 compte 4302 aminoacides. Cette protéine est une protéine membranaire avec de nombreux domaines fonctionnels. Elle joue un rôle dans la fonction du cil primaire, dans le contrôle de la prolifération cellulaire et dans celui de la polarité planaire et baso-apicale.

Sa structure génomique a des caractéristiques remarquables.

PKD1 contient des extensions de polypyrimidines (R-Y) l'une dans l'intron 22 et l'autre dans l'intron 21. Ces extensions de polypyrimidines sont responsables de l'apparition de mutations. Il a été montré pour certaines délétions de PKD1 le rôle de ces structures génomiques.

En 16p13.1, la présence d'homologues partiels de PKD1 a rendu l'identification de PKD1 difficile. Ils reprennent la séquence génomique de PKD1 de l'exon 1 à 33.

il existe six homologues de PKD1 appelé PKD1P1 (PKD1P1), PKD1P2 (PKD1P2), PKD1P3 (PKD1P3), PKD1P4 (PKD1P4), PKD1P5 (PKD1P5) et PKD1P6 (PKD1P6).

L'homologie nucléotidique avec PKD1 est supérieur à 95%. Ces 6 homologues sont transcrits. Il semble qu'ils ne soient pas traduits en des protéines. Il s'agit de pseudogènes. Leur présence reste une obstacle pour l'identification des mutations dans la région dupliquée de PKD1. La région dupliquée porte plus de 70% de l'information génétique de PKD1. Les fonctions de ces homologues de PKD1 sont inconnues. Les homologues partiels de PKD1 n'existent pas dans le génome murin ni dans le génome canin. Le séquençage du chromosome 16 a confirmé l'organisation particulière du bras court du 16 et la présence de nombreux pseudogènes.

PKD1 a été identifié chez de nombreux animaux de C. Elegans à l'homme en passant par le chat et la souris. La structure de PKD1 est conservée chez ces animaux. Il n'a pas été identifié d'homologue chez la drosophile, ni chez la levure. PKD1 a une expression ubiquitaire. Il est transcrit dans de nombreux tissus qui ne sont pas pathologiques chez les polykystiques. Il existe une régulation développementale de son expression. L'expression dans le rein est maximum pendant la vie foetale et diminue à l'âge adulte.



PKD2

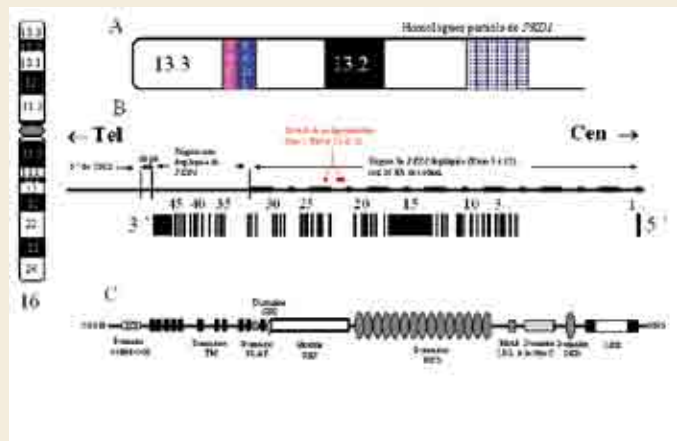
Il a été découvert trois ans après sa localisation sur le bras long du chromosome 4 (4q21-23). Il a été cloné peu après PKD1. L'identification de PKD2 a été beaucoup plus facile que celle de PKD1.

C'est un gène de 68 Kb. Il compte 15 exons. Le transcrit a une taille de 5,4 Kb. Il est traduit en une protéine (Polycystine-2) de 968 acides aminés qui est un canal de la famille TRP (canal cationique à spécificité calcique). La structure génomique de PKD2 est contrairement à celle de PKD1 sans particularité. PKD2 présente un long 3'UTR de plus de 2000 pb avec certaines régions conservées dans l'évolution. Son expression est ubiquitaire. Elle est plus importante dans le rein, l'ovaire, le testicule et l'intestin. PC-2 est localisée comme PC-1 dans le cil primaire et joue un rôle important dans le contrôle du niveau de calcium intracellulaire. Les orthologues de PKD2 ont été identifiés chez tous les animaux de la drosophile à l'homme. Il y a une conservation importante de la structure de PKD2 dans l'évolution.

Identification des mutations dans PKD1 et PKD2

L'identification des mutations du gène PKD1 est difficile en raison de sa structure génomique particulière (taille, homologues partiels). Il n'y a pas de mutations publiques. Chaque famille ou presque a sa mutation. La mise au point de techniques de screening efficace de la région 5' permet de proposer un diagnostic moléculaire de routine (Athéna). L'interprétation des mutations observées est un point critique. Les mutations responsables de l'apparition d'un codon stop prématuré sont faciles à analyser. Par contre l'analyse des mutations faux sens est compliquée. PKD1 est un gène avec de nombreux Single Nucléotide Polymorphisms en son sein, parfois limité à une famille. Ces polymorphismes sont parfois codants. L'analyse des faux sens doit être prudente du fait de l'absence de tests fonctionnels. S'il n'a pas été identifié de mutations par séquençage, il faut rechercher des mutations d'épissage, la meilleure stratégie est la réalisation de RT-PCR à la recherche de la présence d'épissages anormaux, la dernière étape

Figure 1: PKD1 et la polycystine-1: A) le bras court du chromosome 16, B) Organisation exons-introns de PKD1 C) les différents domaines de la polycystine 1.



est la recherche de délétions par southern-blot ou par Luminex.

Les mutations dans PKD2 sont beaucoup plus faciles à identifier et à interpréter, la majorité des mutations sont responsables de l'apparition d'un codon stop prématuré tronquant la protéine. La stratégie la plus rationnelle pour identifier une mutation responsable d'une PKD est de débiter par l'analyse du gène PKD2 puis celle de PKD1.

Actuellement il est possible d'identifier 85 à 90% des mutations responsables de la polykystose rénale autosomique dominante.

La variabilité interfamiliale est liée en partie au siège de la mutation dans PKD1 ou PKD2. Le siège de la mutation dans PKD1 a aussi un impact sur la date de survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Un modèle pour comprendre la variabilité d'expression phénotypique

L'apparition du kyste rénal à partir d'un néphron n'est pas un phénomène obligatoire chez les patients porteurs d'une polykystose rénale autosomique dominante. Seulement 2 à 3% des néphrons donneront naissance à des kystes. L'apparition des kystes est un phénomène stochastique.

Comment une cellule tubulaire rénale se transforme en cellule kystique ?

La mutation dans une seule copie du gène PKD1 ou PKD2 ne suffit pas. La théorie proposée et confirmée expérimentalement est celle du modèle en deux coups. La polykystose rénale autosomique dominante est une pathologie récessive à l'échelon moléculaire. Pour que la cellule se trans-

forme il faut que le deuxième allèle de PKD1 ou de PKD2 soit muté. La cellule pour donner naissance à un kyste doit posséder une mutation germinale (transmission héréditaire) et une mutation somatique (acquise durant la vie). Récemment, il a été montré qu'il existe un autre type de deuxième coup. La diminution d'expression de PKD2 secondaire à la présence d'une cytokine inflammatoire, le TNF alpha. Elle accélère l'apparition des kystes rénaux. Pour que la cellule kystique exprime pleinement son potentiel de formation d'un kyste, il faut qu'elle prolifère. Il faut un troisième coup (l'accélérateur). La perte ou la diminution de l'expression des polycystines serait l'équivalent de la perte du frein dans une voiture. Si vous n'avez pas de frein à l'arrêt, ce n'est pas très grave, par contre quand vous accélérez (le signal prolifératif), il faut pour s'arrêter des freins, les polycystines. Les polycystines sont importantes pour que les cellules tubulaires rénales proliférant (après une agression) forment un tubule et non un kyste.

Conclusion

L'identification des gènes de la polykystose rénale autosomique dominante a permis de découvrir une nouvelle famille de protéines importantes dans la physiologie des cellules épithéliales. Il est possible de proposer un diagnostic moléculaire de certitude avant l'apparition des kystes. Le siège de la mutation dans PKD1 ou PKD2 a un impact sur la survie rénale. Enfin la découverte de ces gènes permet de proposer un modèle d'initiation de la formation des kystes éclairant la variabilité d'expression de la maladie. \\\

POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

un exemple de recherche translationnelle

CHACQUE REIN CONTIENT ENVIRON 1 MILLION DE NÉPHRONS. LES NÉPHRONS SONT DES « UNITÉS FONCTIONNELLES » QUI ASSURENT LA FILTRATION DU SANG ET LA FORMATION DE L'URINE. LE SANG EST FILTRÉ À TRAVERS LE GLOMÉRULE ; LE LIQUIDE FILTRÉ PASSE ENSUITE AU SEIN DES TUBULES, OÙ SA COMPOSITION EST MODIFIÉE PROGRESSIVEMENT, POUR ABOUTIR À LA FORMATION DE L'URINE. L'URINE ÉLIMINE UNE QUANTITÉ APPROPRIÉE D'EAU, DE MINÉRAUX ET DE DÉCHETS.



DR DOMINIQUE JOLY

Maître de Conférence des Universités
(Université Paris V), Praticien
Hospitalier (Hôpital Necker, Paris)

Dans la polykystose rénale autosomique dominante, 1 à 10% des néphrons verront leurs tubules développer un ou plusieurs kystes. Ces kystes se développent aux dépens de la paroi tubulaire, qui n'est plus rectiligne. Au-delà d'une certaine taille, un kyste peut perdre sa connexion avec le tubule qui lui a donné naissance. La formation et la croissance des kystes se fait très lentement au cours de la vie. Les kystes sont responsables de l'augmentation du volume des reins au cours de la vie et sont responsables de multiples complications, dominées par la survenue d'une insuffisance rénale progressive.

Cette insuffisance rénale progressive ne sera peut être plus une fatalité dans les années à venir. Les recherches expérimentales conduites sur des cellules puis sur des animaux ont permis d'entrevoir certains mécanismes de formation des kystes et d'imaginer différents traitements. Ces traitements font aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques chez l'homme, dont les résultats sont attendus avec impatience, en

espérant qu'ils seront positifs. Mais d'ores et déjà, cette trajectoire « cellule, animaux, hommes » fait de la PKRAD un des meilleurs exemples de recherche translationnelle.

1. Les théories sur la formation des kystes

Les cellules qui tapissent les kystes sont particulières, car elles sont porteuses de mutations de leur code génétique : mutation du gène PKD1, ou mutation du gène PKD2. Ces mutations génétiques sont transmissibles à la descendance, elles expliquent le caractère familial de cette affection.

Une structure particulière, le cil primaire

Les gènes PKD1 et PKD2 permettent à la cellule de fabriquer deux protéines, la polycystine 1 et la polycystine 2 respectivement. Les polycystines 1 et 2 sont normalement localisées de façon préférentielle à un endroit très particulier des cellules tubulaires : le cil primaire. Le cil primaire est d'une sorte d'excroissance de la membrane de la cellule, qui ressemble à un poil, et qui se trouve au contact de l'urine. Chaque cellule possède un cil

primaire. Les polycystines 1 et 2 sont présentes à la surface de cette structure. Quel est leur rôle à ce niveau ? Plusieurs études expérimentales suggèrent que leur fonction serait de transformer un signal « mécanique » (le mouvement de l'urine qui s'écoule le long du tubule) en un signal « biochimique » (un afflux de calcium) qui sera transmis vers le noyau de la cellule.

Une première hypothèse : un stop signal défectueux

La première hypothèse avancée pour expliquer la formation des kystes était appelée théorie du « stop-signal » :

- en situation normale, l'urine s'écoule, le cil primaire transmet via les polycystines, un courant calcique au noyau de la cellule ; la cellule, « rassurée » par ce signal calcique, reste calme ou « quiescente ».
- en cas de polykystose rénale dominante, les polycystines « mutées » (soit absentes, soit malformées) ne jouent plus leur rôle : le noyau de la cellule tubulaire privé du signal calcique normal, réagit et la cellule se transforme : moins bien différenciée, elle perd sa plasticité et tend à

se multiplier davantage et à former des kystes.

Une hypothèse plus récente : une polarité planaire désorganisée

Plus récemment, l'hypothèse de la « polarité planaire » a été avancée :

- durant le développement du rein normal, l'orientation du cil primaire, qui est recourbé dans le sens de l'écoulement de l'urine, pourrait indiquer aux cellules l'axe unique selon lequel elles doivent se diviser: le long de l'axe du tubule rénal, ce qui lui permet de s'allonger harmonieusement.

- en cas de polykystose, un défaut d'inclinaison du cil primaire (du fait de mutation des polycystines), pourrait « tromper » les cellules et leur ordonner de se diviser selon des axes multiples et différents, aboutissant à la formation du kyste.

2. Le développement des nouveaux traitements de la polykystose

Une cible de traitement directe : la « thérapie ciliaire » ?

Les deux théories exposées ci-dessus mettent en avant le rôle du cil primaire. Il est tentant de penser que dans un avenir plus ou moins lointain, la thérapie génique permettra de rétablir à la surface des cils

primaires une « activité polycystine » suffisante. Cette piste de recherche, simple et « directe » est pour l'instant très futuriste si bien que la majorité des équipes de recherche ont privilégié la recherche de cibles « indirectes ».

Les cibles de traitement « indirectes »

On sait par exemple que, du fait du dysfonctionnement des polycystines,

“ Du fait du dysfonctionnement des polycystines, les CELLULES TUBULAIRES ont tendance à se diviser et se multiplier : elles « PROLIFÈRENT » largement plus que les cellules tubulaires normales. ”

les cellules tubulaires ont tendance à se diviser et se multiplier : elles « prolifèrent » largement plus que les cellules tubulaires normales. Cette prolifération fait appel à une machinerie complexe à l'intérieur de la cellule, qui est une cascade d'interactions entre protéines, que l'on appelle « voie de signalisation ». Plusieurs équipes de recherche ont montré que certaines voies de signalisation étaient très fortement exprimées au sein des cellules formant la paroi des kystes.

Chez l'animal

Il a ensuite été montré chez des animaux (rats, souris) souffrant de polykystose rénale que les traitements qui bloquaient ces voies de signalisation permettaient de limiter la prolifération des cellules et d'empêcher la formation des kystes.

Chez l'homme

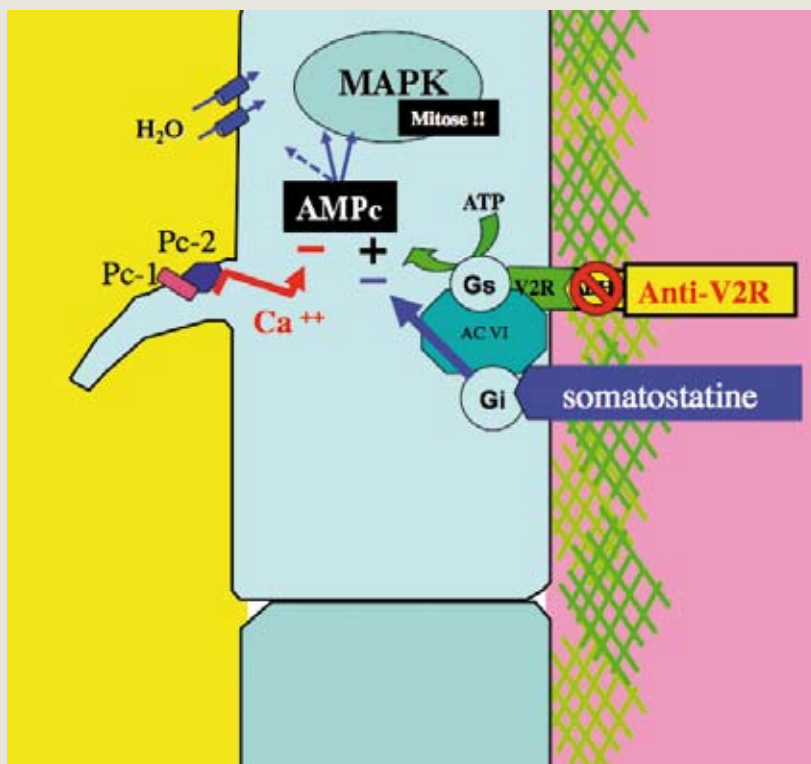
Ces résultats très encourageants ont permis il y a peu de temps de débiter des essais chez l'homme.

Après les expérimentations de phase I et de phase II, des essais de phase III sont actuellement en cours. La phase III du développement d'un nouveau médicament a pour but de démontrer qu'il est plus efficace qu'un placebo (produit qui ressemble au médicament mais n'en a pas les effets biologiques). La comparaison se fait en « double aveugle » : ni le patient ni le médecin ne savent si le médicament ou le placebo est utilisé (cela est déterminé par un tirage au sort anonymisé et informatisé au début de l'étude).

Que compare-t-on ? Dans la polykystose, on mesure principalement l'évolution du volume rénal et l'évolution de la fonction rénale tout au long de l'essai thérapeutique. Les essais seront à terme déclarés positifs si les médicaments réduisent ou bloquent la croissance des kystes (et donc du volume rénal) et stabilisent la fonction rénale. Nous allons détailler à présent deux exemples concrets.

Les inhibiteurs de mTOR1

mTOR est une protéine intracellulaire, d'importance majeure : lorsqu'elle est activée, elle favorise la croissance des cellules et leur division. L'activité de mTOR est nor-



malement finement contrôlée par l'organisme.

Lorsque les polycystines (et/ou l'activité du cil primaire) fonctionnent normalement, les cellules des tubes rénaux n'ont pas d'activité mTOR décelable.

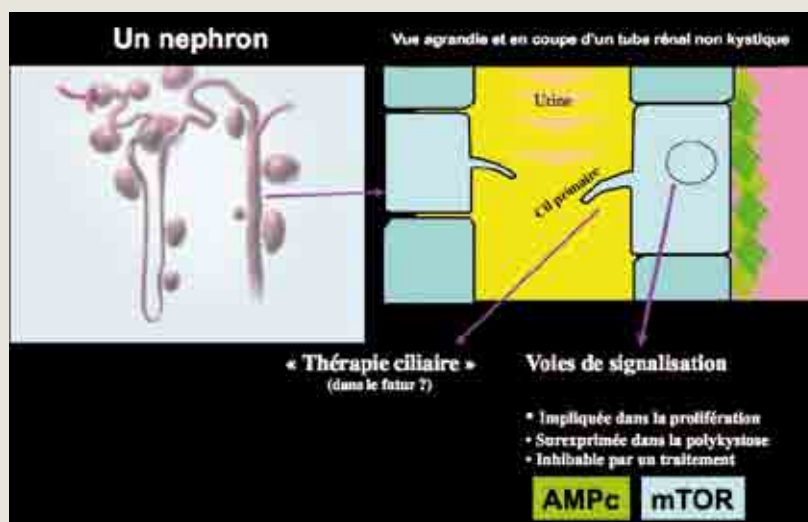
Dans la polykystose rénale, au contraire, mTOR est fortement exprimée par les mêmes cellules. Cette constatation a donné l'idée de tester les inhibiteurs de mTOR, tels que l'everolimus et le sirolimus. Chez l'animal atteint de polykystose, les inhibiteurs de mTOR sont capables de freiner la croissance des kystes et d'empêcher la survenue d'une insuffisance rénale. Chez l'homme, plusieurs essais de phase III sont en cours : everolimus versus placebo ou sirolimus versus placebo.

Les inhibiteurs de l'AMP cyclique

Plusieurs équipes ont remarqué qu'au cours de la polykystose, les cellules tubulaires rénales accumulent une quantité excessive d'une protéine intracellulaire bien connue : l'« AMP cyclique ». Peut-on, en réduisant la concentration cellulaire d'AMPc, traiter la polykystose ?

Pour diminuer dans la polykystose le contenu en AMP cyclique au sein des cellules tubulaires rénales, on peut agir en stimulant par des hormones les surfaces des cellules, avec deux options différentes : (i) soit en stimulant les récepteurs à la somatostatine, (ii) soit en bloquant les récepteurs V2 à la vasopressine. Dans un cas comme dans l'autre, l'information transmise par l'action sur le récepteur est une diminution de la quantité d'AMP cyclique à l'intérieur de la cellule.

Des analogues de la somatostatine et des antagonistes de la vasopressine ont été utilisés avec succès dans les modèles expérimentaux de polykystose rénale. Précisons que les récepteurs V2 à la vasopressine ne sont exprimés que par les cellules rénales (le produit qui les bloque, le tolvaptan, ne devrait donc être efficace que sur les kystes rénaux), tandis que le récepteur à la somatostatine est exprimé par les cellules rénales, mais aussi par les cellules du foie (leur stimulation par ocréotide ou lanréotide pourrait être efficace aussi bien pour les kystes rénaux que pour les kystes hépatiques, fréquents



dans la PKRAD). Plusieurs essais de phase III sont actuellement en cours dans la polykystose rénale humaine avec des anti-V2 récepteurs (tolvaptan versus placebo), ou des analogues de la somatostatine (ocréotide ou lanréotide versus placebo).

3. Perspectives

Les essais cliniques humains actuellement en cours dans la PKRAD sont porteurs d'espoirs. L'existence et l'état d'avancement de ces essais thérapeutiques sont indiqués sur le web (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADPKD>). Comme il est de règle, un nombre prédéfini et limité de patients et de centres participe aux essais cliniques.

Que faire si les premiers résultats (attendus à partir de 2010 pour certains d'entre eux), sont positifs ? La tentation sera grande de proposer un traitement aux patients ayant une atteinte rénale débutante, mais les indications précises (« Qui traiter, et quand débiter le traitement ? ») devront être affinées par de nouvelles études cliniques.

Malgré ces espoirs, les équipes de recherche fondamentale, centrées sur les mécanismes cellulaires et les modèles animaux de PKRAD, n'ont pas relâché leurs efforts. Ceci permettra de développer, d'ici quelques années, d'autres médicaments utilisables dans la PKRAD : la recherche translationnelle se poursuit ! \\\

« ASSOCIATION IEC-ARA2 »

L'étude ONTARGET récemment publiée dans le NEJM montre que l'association IEC+ARA2 n'est pas bénéfique pour les patients sur un critère mixte (événements cardiovasculaires, mortalité) ; une analyse séparée des résultats rénaux fait ressortir que l'association est associée à un risque plus élevé de « mise en dialyse ».

En regardant de plus près :

- la différence tient en fait à un plus grand nombre d'insuffisances rénales aiguës dans le groupe IEC+ARA2 : bien que l'incidence soit faible, ceci indique une TOXICITÉ plus grande de l'association (habituellement à l'occasion d'une).

- Il n'y a pas de différence concernant l'incidence de la dialyse chronique : seulement 0,4% des patients au terme de l'étude, sans excès dans le groupe IEC + ARA2. Les patients inclus dans l'étude ONTARGET étaient par définition des patients à haut risque cardiaque et vasculaire, mais ils avaient, dans leur immense majorité, une fonction rénale normale et une protéinurie nulle ou minime, suggérant un risque rénal très faible. ONTARGET ne peut donc rien démontrer en terme de NEPHROPROTECTION. Les néphrologues ne voient d'ailleurs pas ces patients et n'ont aucune raison a priori de leur prescrire une association IEC+ARA2.

En pratique, cette étude souligne le danger du double blocage dans une population à très faible risque rénal*, mais ne donne aucune indication valable quant aux patients ayant une maladie rénale progressive, avec insuffisance rénale et protéinurie importante. Pour de tels patients, des études spécifiques sont nécessaires.

* une analogie : si on avait testé aspirine + plavix versus aspirine chez des jeunes de 30-40 ans sans cardiopathie, qu'aurait-on vu ? Un nombre d'infarctus équivalent (très faible), mais plus de mortalité dans le groupe aspirine + plavix par... hémorragie digestive ! À méditer...

UN JOUR LA GREFFE PERMETTRA (PEUT-ÊTRE) LA GUERISON DU PATIENT...



LE PR PHILIPPE LANG

est chef de service de néphrologie-transplantation, et INSERM U955, à l'hôpital Henri Mondor de Creteil

AU TOTAL LES RECHERCHES ACTUELLES ONT POUR BUT DE DIMINUER LA PÉNURIE DE REINS EN EXPLOITANT DES SOURCES NOUVELLES DE DONNEURS ET EN AMÉLIORANT LES RÉSULTATS. CECI PASSE PAR LE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS NON NÉPHROTOXIQUES. LA CARACTÉRISATION DE MARQUEURS BIOLOGIQUES LAISSE ESPÉRER DANS UN FUTUR PROCHE UNE IMMUNOSUPPRESSION À LA CARTE.

On entend souvent dire que les problèmes liés à la transplantation rénale sont liés au succès de la technique générant une demande allant croissant. En fait, il ne s'agit que d'un succès relatif, la greffe rénale apportant une qualité et une espérance de vie supérieures à la dialyse. Mais il ne faut pas perdre de vue qu'actuellement l'une des principales causes de mise en dialyse est l'échec d'une greffe antérieure. Environ 50% des patients retournent en dialyse 15 ans après une greffe de rein de cadavre. L'amélioration des résultats est donc un impératif pour le patient greffé mais aussi pour le patient en attente de greffe (diminution des candidats à la greffe), sans oublier l'économie de santé apportée par la greffe par rapport à la dialyse. A ces obstacles d'origine médicale, se surajoute une modification de l'épidémiologie des donneurs de plus en plus vieux avec évidemment une qualité souvent moindre des organes greffés nécessitant une remise en question de nos pratiques de la greffe. Quelques chiffres pour situer l'épidémiologie des greffes rénales. En 2007, 3510 patients ont été inscrits sur la liste d'attente se surajoutant aux 6491 déjà inscrits, alors que seuls 2911 greffes ont été réalisées. Améliorer la qualité des greffes est donc indispensable pour faciliter l'accès à la greffe même si des nouvelles

sources de donneurs sont actuellement développées.

Le donneur vivant est largement utilisé dans un certain nombre de pays, mais en France moins de 10% des greffes sont faites à partir du donneur vivant. Des obstacles fondamentaux de nature éthique existent en France, mais des problèmes apparemment beaucoup plus triviaux mais bien réels d'ordre logistique ou organisationnels freinent son développement. Les progrès dans ce domaine nécessitent une meilleure prise en compte par nos autorités de tutelle de la lourdeur de cette organisation.

Le donneur âgé voire très âgé est prélevé, et dans ce cas est attribué à un receveur âgé respectant une certaine logique éthique et physiologique. Habituellement la greffe rénale consiste à ne mettre qu'un rein en place, mais dans ces cas il arrive que les 2 reins du même donneur soient attribués à 1 seul receveur. Cette démarche constitue un progrès indéniable en tout cas pour nous avoir appris que les reins d'un donneur très âgé pouvaient être prélevés et modifier la qualité de vie d'un certain nombre de patients âgés dialysés.

La mort encéphalique où le cerveau est détruit avant le cœur ne représente qu'une faible proportion des décès et la mort après arrêt cardiaque suivie de la destruction du cerveau est

beaucoup plus fréquente, constituant une source potentielle importante de donneurs, à tel point par exemple qu'à Madrid plus de 50% des greffons rénaux proviennent de tels donneurs. Là encore il existe de nombreuses difficultés logistiques, le rein risquant de souffrir après l'arrêt cardiaque. Des modalités réglementaires très strictes ont été définies et le programme déjà initié devrait se développer en France. Les résultats observés à l'étranger et les résultats préliminaires français sont très encourageants, même si on sait que des dialyses transitoires en post-transplantation sont la règle. De façon spectaculaire, des greffes de donneurs vivants ABO incompatibles ont été réalisées à l'étranger dans des pays aussi divers que les USA, la Suède ou le Japon sur un nombre tout à fait conséquent de receveurs. Moyennant des adaptations stratégiques finalement parfois déjà utilisées en transplantation (quelques séances d'épuration du sang appelées plasmaphérèses), les résultats sont excellents. Cette stratégie devrait se développer en France dès cette année, permettant dans certains cas l'accès à des greffons de donneurs vivants jugés autrefois impossibles à prélever vu l'incompatibilité des groupes sanguins. A noter cependant que tous les receveurs ABO incompatibles avec leur donneur ne peuvent bénéficier de cette technique de greffe.

Il existe des situations où pour des raisons immunologiques liées à des anticorps, un donneur ne peut pas donner à un receveur de son entourage, mais pourrait donner à un receveur d'une famille différente. Pourquoi le ferait-il ? Parce que cette situation existe dans de nombreuses familles d'où l'idée de faire quand c'est possible un don de rein croisé, chaque famille étant finalement bénéficiaire. Cette stratégie qui là encore nécessite une réglementation et une logistique strictes est développée à l'étranger et notamment en Europe et devrait aussi se développer en France dans les prochaines années.

Qu'en est-il de la xénogreffe (greffe à partir d'animaux) qui a suscité beaucoup d'espoir et dont on parle moins actuellement. Un certain nombre de données sont acquises : le porc sera l'animal donneur, mais un certain nombre de gènes de cet animal devront être modifiés. La bonne nouvelle est qu'on sait modifier les gènes. Reste à définir précisément les gènes que l'on veut modifier. L'homme possède des anticorps naturels contre des structures antigéniques porcines entraînant des rejets très précoces irréversibles. En utilisant des animaux dont les reins ont été modifiés et n'expriment plus cette structure, ce rejet très violent n'existe plus. Mais il existe toute une série d'inadéquations biologiques entre le porc et l'homme compliquant la survie des organes de porc. Il s'agit notamment de molécules activant la coagulation et la thrombose, certaines d'entre elles ont déjà été modifiées avec succès mais le passage à la clinique nécessite encore des modifications de gènes. Actuellement, bien que spectaculaire par rapport à ce qui était observé il y a quelques années, la survie d'un rein de porc chez le primate non humain ne dépasse pas 90 jours. A noter que le transfert de rétrovirus porcin dans le patrimoine génétique n'a jamais été observé dans les différentes utilisations de matériel porcin chez l'homme laissant espérer que le risque infectieux ne sera pas un obstacle.

Beaucoup plus utopiste est la médecine régénérative en transplantation rénale. Cependant des tentatives d'organogénèse rénale ont été initiées à partir de précurseurs de cellules rénales humaines prélevées entre 3 et 8 semaines de grossesse et greffés à



des souris immunodéficientes aboutissant à un mini organe fonctionnel produisant de l'urine.

Des progrès sont indispensables dans la conservation des organes à double titre. Les organes prélevés ne sont plus toujours optimaux et il est indispensable de limiter au maximum les lésions liées à la conservation et à la reperfusion de l'organe, ces lésions par ailleurs facilitant le rejet de la greffe. Des expériences très encourageantes ont été rapportées avec des machines à perfusion où le rein au lieu d'être simplement conservé dans le froid est perfusé par une solution protectrice irriguant le rein. Ces machines sont indispensables pour conserver les reins prélevés après arrêt cardiaque, mais leur utilisation devrait s'étendre à la majorité des reins jugés non optimaux. La recherche dans ce domaine consiste à déterminer les meilleures conditions de conservation et à adjoindre à la solution différentes molécules rendant moins sensibles les cellules rénales à la mort cellulaire. Notons que l'érythropoïétine à très forte dose pourrait être néphroprotectrice.

Avant d'aborder les progrès et la recherche en post-transplantation, il faut mentionner les efforts qui sont faits pour essayer de faciliter l'accès à la greffe de patients ayant de nombreux anticorps anti HLA leur rendant très difficile la possibilité de trouver un donneur.

Différentes techniques existent telles que les plasmaphérèses, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes et d'anticorps dirigés contre les précurseurs des lymphocytes B produisant les anticorps anti HLA. Les résultats sont encore loin d'être pleinement satisfaisants, mais de nouvelles molécules conceptuellement très intéressantes existent, et sont déjà ou seront utilisées dans un avenir très proche.

Les crises de rejet aigu avec franche augmentation de la créatinine sanguine et médiées par les lymphocytes T sont devenues peu fréquentes, environ 10% des greffes, et ceci malgré des doses faibles voire nulles de corticoïdes. Ainsi les résultats de la greffe à 1 an sont bons puisque plus de 90%

des greffons sont fonctionnels. Mais attention, car ceci ne veut pas dire que les greffons marchent bien et la fréquence du retour en dialyse après 5 ou 10 ans ne s'est pratiquement pas améliorée depuis plus de 10 ans. La perte progressive de la fonction du greffon est liée à de nombreux facteurs d'ordre immunologique et non immunologique. Il est possible que les traitements actuels abâtardissent les crises de rejet, et des biopsies faites à titre systématique montrent parfois des cellules infiltrant le greffon, bref un aspect infra-clinique de rejet. L'attitude à adopter devant ces images à savoir traitement ou non reste discutable et la recherche se focalise sur la mise en évidence de marqueurs intra rénaux essayant de préciser le caractère pathogène de ces infiltrats. Il n'est pas exclu que ces marqueurs soient présents dans le sang ou les urines ce qui éviterait de faire des biopsies aux patients.

Le rôle des lymphocytes B sécrétant des anticorps apparaissant après la greffe a longtemps été négligé, peut-être parce que le rejet cellulaire médié par les lymphocytes T était floride et que nous ne possédions pas de marqueurs de rejet induits par les anticorps. Actuellement nous savons identifier le rejet médié par ces anticorps (présence au sein du greffon de produits de dégradation du complément sérique : C4d) mais malheureusement nos possibilités thérapeutiques ne sont pas optimales (plasmaphérèse, immunoglobulines polyvalentes, certains anticorps tels le rituximab) ; beaucoup d'espoirs reposent sur l'utilisation de nouvelles molécules en voie de développement capables de détruire ces cellules formant des anticorps.

L'altération de la fonction rénale peut paradoxalement être liée aux immunosuppresseurs : Ciclosporine ou Tacrolimus qui sont toxiques pour le rein d'où l'ambition d'essayer de s'en passer. Une nouvelle molécule suscite de grandes espérances, le Belatacept qui permettrait des résultats identiques à ceux de la Ciclosporine ou du Tacrolimus sans toxicité rénale. Le produit qui s'injecte par voie intra veineuse tous les 15 ou 30 jours devrait être commercialisé en 2010 ou 2011.

Quelque soit la cause de l'altération de la fonction rénale, elle se caractérise par une fibrose du rein. Un traitement serait d'autant plus efficace qu'on interviendrait précocement avant même l'image histologique de la fibrose. Récemment, il a été mis en évidence chez un certain nombre de greffés que des cellules du rein étaient capables de se transformer en cellules produisant de la fibrose, mais surtout on a caractérisé des marqueurs précoces permettant d'espérer des interventions thérapeutiques efficaces. La nature des molécules à l'essai dépasse le champ de la greffe rénale, mais des adaptations thérapeutiques sont d'ores et déjà du domaine du possible.

Les immunosuppresseurs classiques ont tous pour effet potentiel indésirable une augmentation de l'incidence des infections et des cancers. Cependant une classe de molécules déjà commercialisées (Sirolimus ou Everolimus) ont possiblement des effets anti-carcinologiques tout à fait intéressants. Idéalement, ces molécules ne doivent pas être associées au Tacrolimus ou à la Ciclosporine expliquant leur utilisation encore relativement restreinte.

Malgré tout, la plupart des transplantés ont le même schéma d'immunosuppression alors que vraisemblablement certains patients nécessitent de fortes doses d'immunosuppresseurs et d'autres de faibles doses. Une immunosuppression à la carte serait hautement souhaitable. Plusieurs équipes dans le monde en utilisant des techniques sophistiquées de biologie essayent de caractériser les patients qui pourraient bénéficier d'un allègement considérable du traitement, diminuant d'autant le risque infectieux ou carcinologique.

Mais l'idéal serait évidemment de pouvoir se passer de ces traitements le plus rapidement possible chez tous les patients. Ceci est à l'origine des différents essais de tolérance, dont le but est d'abolir spécifiquement les défenses contre le greffon sans altérer la capacité de réagir face à une infection ou à un cancer. Il existe 2 grandes voies de recherche qui pourraient être associées. La première consiste à multiplier des lymphocytes dits régulateurs existant chez tous les individus

mais en quantité peu importante, et surtout de faire une expansion spécifique c'est-à-dire générer *in vitro* ou *in vivo* des lymphocytes ne contrôlant que les cellules agressives vis-à-vis du greffon, laissant intacte la réactivité contre les autres antigènes d'où une diminution considérable du risque d'infections et de tumeurs. Des résultats prometteurs sont observés chez l'animal. Chez l'homme, il faut encore déterminer les meilleures conditions de production et il est à craindre qu'un certain nombre de cellules soient résistantes à cet effet régulateur.

La deuxième voie consiste à essayer de reprogrammer le système immunitaire de telle sorte que les antigènes du greffon ne soient plus considérés comme étranger et donc ne soient plus rejetés. De nombreux travaux ont été réalisés chez l'animal en utilisant un protocole associant greffe de moelle osseuse et greffe d'organe sous couverture transitoire d'un traitement immunosuppresseur. De façon spectaculaire 4 des 5 patients greffés dans ces conditions aux USA ont un rein fonctionnel plus de 2 ans après arrêt de tout traitement. Il faut reconnaître que la stratégie et le traitement immunosuppresseur indispensable les premiers mois de la greffe sont relativement lourds. Néanmoins c'est le premier essai réussi chez l'homme d'induction volontaire de tolérance à une greffe de rein.

Au total les recherches actuelles ont pour but de diminuer la pénurie de reins en exploitant des sources nouvelles de donneurs et en améliorant les résultats. Ceci passe par le développement de médicaments non néphrotoxiques agissant non seulement sur les lymphocytes T mais aussi sur les cellules B produisant des anticorps. Au sein du champ de plus en plus vaste des médicaments, la caractérisation de marqueurs biologiques laisse espérer dans un futur proche une immunosuppression à la carte, peut être même transitoire. Enfin, reposant sur des concepts déjà anciens, de nouvelles technologies voient le jour rendant réaliste le concept de tolérance chez l'homme, dont seule la réussite à grande échelle permettra de dire que la greffe a permis la guérison du patient. \\\

QUESTIONS POSÉES AUX LABOS

NOUS AVONS
INTERROGÉ DEUX
LABORATOIRES, NOUS
N'AVONS OBTENU L'IN-
TERVIEW QUE
D'UN SEUL.



GENZYME

Mr Yann Mazabraud
Directeur de la Division
Néphrologie &
Cardiovasculaire

INTERVIEW

Philippe Even dans une interview en 2001, déclarait : En France, on peut dire que l'État a tué l'industrie pharmaceutique. A partir de 1945, il a voulu contrôler les dépenses de santé en bloquant le prix des médicaments, depuis lors, ceux-ci sont payés à l'industrie une fois et demie moins qu'en Allemagne ou qu'en Angleterre. L'industrie s'est adaptée à cette situation. En estimant trop élevé le coût de développement de nouveaux médicaments elle a fait l'impasse sur le long terme. Moyennant quoi l'État a perdu sur tous les tableaux puisque non content de torpiller une industrie, dans le même temps les Français sont devenus les premiers consommateurs mondiaux de médicaments (troisième marché mondial). Le fond du problème est que depuis un demi-siècle l'État n'a jamais pris en compte le fait que la santé est une priorité pour les Français et que celle-ci a un prix qu'il ne faut pas chercher à raboter au risque de réaliser de fausses économies. D'ailleurs, avec 8,5% du PIB, il n'y a qu'en Angleterre où les dépenses de santé soient inférieures au taux français. Dans tous les pays développés ces dépenses oscillent entre 10 et 11% du PIB. En France, les dépenses de santé représentent 800 milliards par an, mais on oublie que notre système fait vivre 2 millions de personnes et qu'il suscite des recettes liées à la production de biens et de services. Le vrai déficit, c'est ce qu'on doit importer, c'est-à-dire tous les équipements et tous les médicaments qu'on ne produit pas en France, ce qui représente un trou de 100 milliards par an seulement. Et, si nous en sommes là, c'est parce qu'on a tué l'industrie pharmaceutique, comme celle de l'imagerie médicale et autres équipements. Où en est-on aujourd'hui ?

1) Un laboratoire est souvent à antennes multiples dans le monde ; où se trouve la cellule recherche, près des meilleurs chercheurs potentiels, ou de préférence près du siège de votre société ? Qu'est-ce qui détermine vos implantations ?

Genzyme a effectivement privilégié une implantation qui lui permet d'être au plus près de la recherche académique. Notre siège mondial est situé à Cambridge (dans le Massachusetts près de Boston), entre le campus d'Harvard et celui du MIT (Massachusetts Institute of Technology), deux universités parmi les plus prestigieuses au monde. Genzyme s'y est installé en 1981 et n'a cessé depuis de favoriser les ponts entre recherche publique et privée.

Nous ne limitons pas nos investissements aux programmes internes de recherche. Nous avons une forte

culture de partenariat et favorisons les rapprochements avec les équipes de recherche, quelle que soit leur implantation géographique dans le monde.

En France par exemple, nous avons initié une collaboration dans le domaine de l'ophtalmologie avec Fovea Pharmaceuticals, autour du développement de thérapies géniques dans les maladies de la rétine. Nous sommes impliqués en thérapie cellulaire avec Myosix dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et des dystrophies musculaires. Et nous apportons également notre soutien à TcLand Expression, entreprise nantaise qui développe des tests et des biomarqueurs en transplantation.

2) Comment procédez-vous pour déterminer vos axes de recherches ? Chaque laboratoire est-il spécialisé dans un domaine ? La concurrence est-

elle rude et vos recherches très confidentielles ?

Notre laboratoire a choisi dès sa création de s'impliquer dans la recherche sur des maladies graves pour lesquelles aucun traitement n'existait, notamment les maladies génétiques rares comme la maladie de Fabry. Nous mobilisons donc nos efforts de recherche pour découvrir et développer des thérapies innovantes, afin d'améliorer significativement la vie des patients atteints de maladies graves en attente de solutions thérapeutiques.

Nous menons ainsi des programmes de recherche et de développement dans plusieurs domaines thérapeutiques :

- les maladies génétiques rares
- la maladie rénale chronique
- les maladies cardiovasculaires
- les cancers
- les maladies inflammatoires
- les maladies immunitaires

Il faut savoir que Genzyme a été l'un des premiers laboratoires à s'impliquer dans le domaine des maladies rares et des pathologies aux besoins médicaux non satisfaits.

En ce qui concerne la concurrence, elle n'est pas rude, mais très stimulante. Le nombre de laboratoires qui s'intéressent à ces populations de patients est malheureusement encore trop faible.

Pour ce qui est de la confidentialité, les résultats de nos activités de recherche, quand ils sont prometteurs d'avancées scientifiques et thé-

rapeutiques, sont rendus publics sous forme de publications écrites ou de communications orales dans le cadre de congrès médicaux et scientifiques.

3) Quelle équipe est nécessaire pour trouver une nouvelle molécule ? Quelles en sont les différentes étapes jusque la mise sur le marché (AMM) ?

La découverte et le développement d'une nouvelle molécule nécessite une très bonne connaissance des dernières données scientifiques et médicales et une grande expertise technologique.

C'est par ailleurs le résultat d'un long processus. Avant sa mise sur le marché, un médicament passe obligatoirement par plusieurs étapes et il faut compter près d'une quinzaine d'années entre la découverte d'une molécule et sa mise sur le marché.

Les expérimentations précliniques constituent les premières étapes du développement d'un nouveau médicament. Elles sont d'abord réalisées *in vitro* (en dehors de l'organisme) en laboratoire, puis sur différents modèles animaux. Une fois ces étapes validées, les essais chez l'homme peuvent être réalisés. Trois phases d'essais cliniques (phase I, II et III) doivent au minimum être effectuées pour démontrer que la molécule est efficace et sûre. Une fois toutes ces étapes franchies, le laboratoire dépose un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès des autorités d'enregistrement.

Nous avons mis en place un large réseau de plates-formes technologiques qui sont utilisées pour la découverte de nouveaux médicaments. De plus, nous avons en interne une équipe très expérimentée dédiée à la mise en place d'essais cliniques de grande taille.

4) Concrètement et de manière pragmatique pour nos lecteurs qui imaginent des laborantins et leurs éprouvettes fumantes, comment cela se passe dans un laboratoire de recherche Genzyme la recherche à propos des maladies rénales ?

Comme toute recherche médicale, la recherche sur les maladies rénales se déroule selon les étapes décrites précédemment.

En laboratoire, les chercheurs sélectionnent des molécules qui ont une activité thérapeutique intéressante en fonction de la pathologie que l'on cherche à traiter. Ils réalisent un grand nombre de tests, sur des systèmes moléculaires ou cellulaires, puis chez l'animal avant d'effectuer des études chez l'homme.



5) *Dans ce cadre est-il difficile pour vous de faire un choix ? Sur quels critères cela se fait (maladies très développées, maladies auto immunes ou rares) ? Y a-t-il un seuil (nombre de patients potentiels concernés) ou toute tentative de recherche est vouée économiquement à l'échec.*

Genzyme a fait le choix de s'intéresser aux maladies graves et aux besoins médicaux peu ou non couverts.

Cet engagement détermine les domaines dans lesquels nous nous impliquons pour trouver de nouveaux traitements, ce n'est pas le nombre de patients qui définit cela.

6) *Quel est le pourcentage d'échec et de réussite ? En fait combien coûte en moyenne une nouvelle molécule ? Quel est le taux de prise de risque dans votre domaine.*

Le taux de prise de risque est très élevé. On considère que pour obtenir un nouveau médicament, 10 000 molécules sont testées en amont. C'est-à-dire qu'il faut initier des dizaines, voire des centaines d'essais avant de pouvoir aboutir à un médicament disponible pour le patient.

Le pourcentage d'échec est important. C'est la raison pour laquelle la recherche nécessite des investissements très importants.

Le coût de développement dépend du type de molécule et de la technologie utilisée. Par exemple, les coûts de développement de certaines protéines recombinantes peuvent atteindre jusqu'à 600 millions de dollars.

7) *Face aux molécules concurrentes et aux génériques, cela peut-il ralentir votre activité recherche ?*

Non au contraire.

Plusieurs millions de patients atteints de pathologies graves demeurent encore en attente de traitement. Nous poursuivons donc nos efforts de recherche afin de découvrir et développer de nouvelles thérapies.

Nous sommes d'ailleurs actuellement impliqués dans de nombreux

essais cliniques dans le monde afin de tester de nouveaux traitements pour des patients en attente de solutions thérapeutiques.

C'est une fierté que d'autres laboratoires s'intéressent aux pathologies graves dont nous avons été les premiers à nous occuper.

8) *Est-ce que les chercheurs des CHU et ceux des laboratoires privés sont en concurrence ou travaillent de concert ? Quelle est l'autorité de tutelle à qui chacun rend des comptes ?*

Nous travaillons effectivement en forte proximité avec les chercheurs des laboratoires publics.

Les expérimentations PRÉCLINIQUES constituent les premières étapes du DÉVELOPPEMENT d'un nouveau médicament. (...) Trois phases d'essais CLINIQUES doivent au minimum être effectuées POUR PROUVER que la molécule est EFFICACE ET SÛRE. Une fois toutes ces étapes franchies, la société dépose un dossier de DEMANDE D'AUTORISATION de mise sur le marché auprès des autorités d'enregistrement (AMM).

Nous avons une forte culture de partenariat. Depuis sa création, notre société a mis en place de nombreuses collaborations avec des équipes de recherche publique ou avec d'autres sociétés de biotechnologies.

C'est notamment notre proximité avec les acteurs hospitaliers qui nous permet de créer un lien étroit avec les différentes équipes de recherche française.

Par ailleurs, nous avons en France une équipe qui se charge spécifiquement d'identifier et d'analyser de nouvelles opportunités de partenariat.

9) *Quels sont les enjeux et les aides à la recherche en France, pays où la santé est privilégiée ? Doit-on craindre la délocalisation complète de la recherche française ?*

La recherche en France est mondialement reconnue pour son très bon niveau scientifique.

Plusieurs types d'aides existent et des structures spécifiques telles que l'Agence Nationale de la Recherche ont été mises en place afin de soutenir et financer la recherche.

La recherche, comme nous l'avons vu plus tôt coûte très cher et toujours plus de fonds sont nécessaires afin de garantir une recherche de haut niveau.

Nous soutenons la recherche en France, par le biais de nos partenariats avec des équipes de recherche publiques, et également par des bourses de recherche que nous mettons en place avec plusieurs sociétés savantes (en Néphrologie, en Médecine interne, en Neurologie, etc.).

10) *10) A votre avis fort des réussites du passé, comment voyez-vous l'avenir ?*

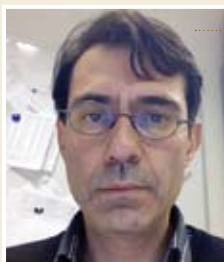
Tout d'abord, une proximité renforcée avec les acteurs de soins au bénéfice de la prise en charge des patients.

Puis un partenariat accru avec les équipes de recherche académique. Et enfin la mise à disposition de nouveaux traitements issus de nos programmes de recherche. \\\

TABLE RONDE

..... AVEC LA PARTICIPATION DE **PASCAL HOUILLIER,**
JEAN-PAUL SOULILLOU ET DU PR MAURICE LAVILLE

L'ÉTAT DE LA RECHERCHE EN NÉPHROLOGIE



PASCAL HOUILLIER MD, PHD

Département de Physiologie
Hôpital Européen Georges Pompidou
Université Paris-Descartes
INSERM UMR872, CNRS ERL 7226

Cordeliers Research Center et Société
de Néphrologie- Scientific committee
(President since 2007)

JEAN-PAUL SOULILLOU, MD NANTES

Director of the Institute of
Transplantation (ITERT) of Nantes
University Hospital since 1991
Professor of Immunology (since
1980) at Nantes University
Director of RTRS « CENTAURE»
(Scientific Foundation) (since
October 2007)
Director of research labs from
« Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale »
(INSERM)

- Unit U643 (around 110 people)
from 01/2004 to 12/2007
- Unit 437 from 01/1995 to
12/2003
- Unit 211 from 01/1986 to
12/1994



PR MAURICE LAVILLE

est néphrologue à l'hôpital Edouard Herriot,
professeur de Thérapeutique à l'Université Claude
Bernard (Lyon). Chef de service de Néphrologie,
puis responsable du pôle de Médecine de
l'hôpital, il est président du réseau TIRCEL depuis
sa création en 2001, et président de l'Association
de dialyse AURAL. Le réseau TIRCEL a pour objec-
tif de prévenir l'insuffisance rénale chronique
et ses complications par une prise en charge
précoce et une coordination des soins entre
professionnels de santé. Les recherches du Pr.
Laville portent sur la prévention de la progression
de l'insuffisance rénale, notamment par le traite-
ment de l'hypertension artérielle, et la prévention
de l'ischémie rénale, dans le cadre de l'INSERM
ERI 22, Université Claude Bernard.



I : L'ÉCONOMIE ACTUELLE DE LA RECHERCHE, POUR VOUS, QUELS SONT LES BESOINS ET LES MANQUES ?

Pascal Houillier

a. Augmenter l'attractivité des professions de la recherche biomédicale pour les jeunes (scientifiques et médecins)

b. Favoriser (encore plus qu'actuellement) la formation de consortiums, composés d'équipes partageant, pendant une période suffisamment longue, un sujet d'intérêt commun. Les équipes peuvent être d'horizon divers (public ou privé) et, le plus souvent, de différentes nationalités. L'intérêt de tels consortiums est de pouvoir explorer, avec des expertises multiples qu'une équipe seule ne réunit pratiquement jamais, les diverses facettes d'un sujet avec une répartition du travail annoncée à l'avance. Un autre intérêt est de favoriser la mobilité des chercheurs, en particulier des plus jeunes, au sein du consortium. Bien entendu, le financement de ces consortiums, après évaluation, doit être au niveau des ambitions

c. Sur les sites de recherche, où cohabitent habituellement plusieurs, voire de nombreuses équipes, favoriser les regroupements thématiques et l'implantation des équipements mi-lourds et lourds, partagés, qui sont nécessaires au déroulement des programmes de recherche

d. Rapprocher les centres de recherche des hôpitaux

e. Favoriser le système du « guichet unique » : (Université, Hôpital, INSERM, CNRS, parfois INRA, CEA : ça fait beaucoup de tutelles pour les équipes de recherche)

Maurice Laville

Il est nécessaire de faciliter les séjours de recherche dans les laboratoires français ou à l'étranger des jeunes médecins et chercheurs, dont les travaux dépendent très largement des allocations accordées par les sociétés scientifiques et les fondations d'encouragement à la recherche. Ces jeunes chercheurs se trouvent ainsi

souvent dans des conditions inconfortables lorsqu'ils doivent séjourner à l'étranger avec leur famille pour 1 ou 2 ans, voire plus. En outre, les faibles disponibilités de postes dans les Universités et les organismes de recherche sont, à leur retour, autant d'obstacles à la poursuite de leurs travaux en France. D'autre part, la valorisation de la recherche reste une tâche ardue, et beaucoup de sociétés start-up ont des difficultés à se développer voire à exister.

Jean-Paul Soulillou

Le terme « économie » peut être compris de deux façons : organisation et financement. Je répondrai surtout ici du point de vue de l'organisation. Le besoin le plus important dans l'organisation de la recherche médicale est, à mon sens, l'intégration réelle de la recherche clinique et expérimentale

sur la maladie dans des structures rapprochées et placées sous une même responsabilité quant à la stratégie globale de la recherche. Au système de collaboration entre équipes médicales et de recherche médicale dans un laboratoire, il faudrait substituer des groupes de médecins et de chercheurs qui réfléchissent ensemble aux objectifs et qui utilisent tous les moyens possibles pour arriver à leurs fins.

Ce type d'organisation est souvent confondu avec des regroupements permettant la « masse critique » et la mise en place de plates-formes techniques importantes dans notre pays (IFR etc.). La structure la plus adaptée passe par des entités sensiblement différentes. Il est aussi essentiel de faire revenir les médecins dans les laboratoires de recherche et de leur donner la place qui leur revient. Il faut donc revaloriser les carrières de recherche de façon générale et les rendre plus attractives pour les médecins avec vraisemblablement des statuts particuliers. ///



III : QUELLE EST L'AVANCÉE EN RECHERCHE MÉDICALE LA PLUS MARQUANTE DEPUIS 10 ANS ET À VOTRE AVIS QUELLES SONT LES AVANCÉES MAJEURES ESCOMPTÉES OU ATTENDUES DANS LES 5 À 10 ANS QUI VIENNENT ?

Pascal Houillier

La première partie de la question est difficile. On peut considérer que chaque lauréat du prix Nobel de médecine, et parfois de chimie, a été à l'origine d'une avancée majeure.

La seconde partie de la question n'est pas plus facile. Je crois néanmoins que nous allons apprendre beaucoup de l'analyse (ou phénotypage) approfondie des modèles animaux (y compris transgéniques). Un phénotypage bien fait apprend beaucoup de choses, y compris en terme de variabilité du phénotype et des mécanismes de compensation. Cela étant, il prend du temps et nécessite que des chercheurs en nombre suffisant soient réellement formés pour le réaliser. Enfin le phénotypage animal ne prend tout son sens que quand il est comparé au phénotypage des maladies humaines, encore plus difficile et plus consommateur de temps.

Maurice Laville

Dans le domaine de la néphrologie, et au delà, la compréhension des protéines fonctionnelles des cils épithéliaux et de leurs anomalies dans les maladies kystiques du rein. Avec en perspective à moyen terme, le traitement de la polykystose rénale.

Jean-Paul Soulillou

Il y a pour cela un comité, le comité NOBEL, qui répond tous les ans à ce genre de question assez vaste !

La 2ème partie de la question concernant les avancées majeures escomptées ou attendues dans les 5 à 10 ans, relève d'un exercice qui peut être facilement pris en défaut, les grandes avancées provenant rarement des domaines où elles sont attendues, comme l'épistémologie de la science nous l'a appris.

Cependant, il ne faut pas être devin pour prédire que vont s'affirmer les progrès permis par les techniques qui globalisent les altérations biologiques liées aux maladies (DNA chips, protéomique, SNIP, définition des réseaux moléculaires interactifs). De ces travaux découlera une pertinence bien plus grande dans l'application des traitements, l'évaluation des risques lointains dans les maladies ou les traitements comme les greffes. Les biomarqueurs - dont on parle depuis longtemps - vont devenir une réalité quotidienne même si leur validation à grande échelle restera complexe. Bien entendu, beaucoup de travaux démontreront l'importance de la génétique dans les maladies. Bien entendu aussi, on verra enfin progresser,

d'ici une dizaine d'années, des techniques compliquées comme celles de la thérapie cellulaire ou la thérapie génique. A ce sujet, l'utilisation des cellules ou des organes animaux peut faire de grands progrès et plusieurs essais de phase I et II de xénotransplantation de tissus - comme les îlots pancréatiques porcins - vont « dédramatiser » cette technique, ouvrant peut-être alors la porte aux greffes d'organes et, à terme, à une nouvelle révolution médicale. \\\



III : PENSEZ-VOUS QUE LES RECHERCHES AVANCENT SUFFISAMMENT SUR LES MALADIES RARES ET ORPHELINES, QUELS SONT LES ESPOIRS ?

Pascal Houillier

Les maladies orphelines (ou certaines d'entre elles) ont été l'objet de beaucoup d'efforts, récemment. Cela étant, je pense que les associations de patients ont un rôle fondamental à jouer en étant les promoteurs de la recherche. Il peut exister un triangle vertueux entre les associations de patients (pour la promotion), les sociétés savantes (pour l'évaluation)

et les équipes de recherche (pour la réalisation des programmes), qu'il faut savoir encourager

Maurice Laville

Les recherches avancent mais permettent aussi de révéler une complexité qui, notamment dans le domaine des maladies rénales génétiques, rend probablement plus lointaines que ce que l'on imaginait les

retombées thérapeutiques de ces travaux.

Jean-Paul Soulillou

On peut constater qu'il y a eu un gros effort sur les maladies orphelines qui ne le sont plus trop par conséquent. Les retombées de la génétique et les techniques de la thérapie génique ou de la biothérapie en général vont se développer. Comme pour les remarques faites sur les biomarqueurs et la « médecine individualisée », on peut prévoir une plus grande prise en compte de la diversité des pathologies dans la prochaine décennie. \\\

IV

COMMENT VOYEZ-VOUS LA PLACE DES PARTENAIRES INDUSTRIELS, DES FONDATIONS ET ASSOCIATIONS DANS LA RECHERCHE (FONDAMENTALE ET/OU CLINIQUE) ? FAUDRA-T-IL DES START-UP (PUBLIC – PRIVÉ) POUR DYNAMISER LE SECTEUR ?

Pascal Houillier

Les relations avec les partenaires industriels ont été « dédiabolisées » au cours des dernières années, à juste titre. Des partenariats, éventuellement dans le cadre de consortiums évoqués précédemment voire de laboratoire mixtes, peuvent être mutuellement profitables mais ce genre d'expérience reste limité en France

Maurice Laville

Tous les acteurs ont un rôle à jouer pour promouvoir la recherche en néphrologie. Ces recherches sont en effet très diversifiées, et portent aussi bien sur la génétique des maladies rénales, que sur les technologies médicales de suppléance rénale, la prévention des rejets de greffe, sans oublier la protection de la fonction rénale dans les néphropathies chroniques et après transplantation. Il est important que tous ces acteurs conjuguent leurs

efforts en aidant chacun les travaux qui se répondent le mieux aux finalités de leurs organismes respectifs.

Jean-Paul Souillou

La perception des relations « public-privé » s'est modifiée depuis 10 ans. Il faut encore accentuer les relations entre recherche publique et recherche privée, par l'émergence de start-up de laboratoires académiques et des collaborations. Les retombées pour les malades et pour notre pays seraient très grandes. Il faut que soit acceptée l'idée qu'un travail fondamental prometteur ne peut pas aboutir si, par exemple, les vecteurs moléculaires ne peuvent pas être préparés en grande quantité et avec la qualité adéquate pour permettre des essais chez l'homme.

Les laboratoires mixtes « public/privé », expérience limitée à l'INSERM ou au CNRS, pourraient bénéficier d'une incitation plus grande. \\\

V

QUEL VA ÊTRE L'IMPACT OU L'INFLUENCE DES NOUVELLES POLITIQUES DE SANTÉ SUR LA RECHERCHE, NOTAMMENT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

Maurice Laville

En France nous bénéficions de dispositions très favorables comme le remboursement intégral aux établissements de soins des médicaments et des dispositifs médicaux coûteux qui autrement grèveraient lourdement le budget des services. C'est notamment le cas de l'EPO, et de beaucoup d'autres médicaments. Il n'y a ainsi aucune restriction à l'accès à ces traitements, mais il faut souhaiter que ce dispositif soit maintenu dans un cadre favorisant le suivi et l'évaluation des nouveaux traitements.

Jean-Paul Souillou

Il semble que la recherche sur les nouveaux médicaments ne passe pas forcément par les grandes entreprises. On assiste en effet actuellement à une répartition des tâches avec de grandes entreprises qui absorbent des start-up détentrices d'idées et de nouvelles molécules plutôt que de générer elles-mêmes de l'innovation. Ce processus est d'ailleurs bien connu de tous les chercheurs qui, comme moi, ont travaillé sur les anticorps monoclonaux dont la grande majorité est sortie de petits laboratoires ou entreprises avant d'être diffusés. On sait aujourd'hui l'importance de ce type de traitement. Raison de plus pour bien réaliser l'importance et la force innovante du « couple laboratoire académique et start-up » dans la chaîne de l'innovation. \\\

VI

SI VOUS EN AVIEZ LA POSSIBILITÉ QUELLES SERAIENT LES TROIS MESURES QUE VOUS PRENDRIEZ POUR AMÉLIORER LES CHOSES ?

Pascal Houillier

- Je ferais en sorte que l'université prenne réellement sa place dans les hôpitaux universitaires et qu'elle devienne la tutelle unique d'un certain nombre de services, identifiés pour la qualité de leur recherche. Elle devrait alors favoriser l'interaction de ces services avec ses laboratoires du domaine, en créant des ensembles de recherche biomédicale thématiques.

- J'augmenterais l'attractivité des métiers de la recherche biomédicale à la fois vis à vis des scientifiques et des médecins

- Je développerais les incitations à la création de consortiums internationaux, associant équipes cliniques et laboratoires de recherche (et si nécessaire, partenaires industriels), sur programmes identifiés

Maurice Laville

- Permettre à chaque médecin en for-

mation qui le souhaite de faire pendant son internat une année recherche, dans un service ou dans un laboratoire, et d'acquiescer durant cette période un master de recherche ;

- Simplifier les procédures administratives de financement de la recherche, en termes de cohérence des appels d'offres et des dossiers de projets, et de gestion des budgets.

- Promouvoir la transversalité et l'interdisciplinarité dans les recherches fondamentales et cliniques.

Jean-Paul Souillou

1. Je proposerais une réforme approfondie du CHU dont l'organisation ne devrait plus être uniquement en pôle mais où les points d'excellence devraient être regroupés en instituts, globalisant sous le même leadership de recherche médicale, des services de pointe et des laboratoires de recherche dans la thématique concernée.

2. J'augmenterais considérablement les expériences de laboratoires mixtes « privé/public ».

3. J'inciterais fortement la recherche chez l'homme, réservant le modèle animal à une recherche plus fondamentale qu'appliquée. \\\

SOUTENEZ LA **Fondation du Rein**



Mieux nous connaître

- Consulter le site internet de la Fondation du Rein www.fondation-du-rein.org
- Contacter le Dr Brigitte Lantz, Communication de la Fondation du Rein.
06 07 88 12 05 - brigitte.lantz@orange.fr



Adresser vos dons

Les dons font l'objet d'une déduction fiscale.

Par chèque libellé à l'ordre de IECD/Fonds du Rein

Institut Européen de Coopération et de Développement

33, rue de Dantzig - 75015 PARIS

Par virement : BNP-Paribas Code banque : 30004

Code guichet : 00274 N° de compte : 00010788068 Clé RIB : 58



La Journée Mondiale du Rein focalise chaque année en mars l'attention du public et des médias sur les maladies rénales et les besoins de la recherche médicale. L'association Ligue Rein & Santé s'associe à l'évident besoin de développer la recherche en néphrologie, et en cela a souhaité mettre en avant l'action menée à cet effet par la Fondation de la Recherche Médicale dans ce domaine.

Notre association veut s'engager dans de justes causes, afin de résoudre de façon pragmatique des besoins concrets et de terrain, par l'intermédiaire de vos dons. Pour gérer ces dons nous avons fait appel à la Fondation du Rein, via son président M. Raymond Ardaillou, parce que les frais de fonctionnement de La Fondation du Rein, son quasi nul. Les statuts de notre association ne permettant pas de gérer vos dons, nous avons fait appel à la Fondation du Rein et à son Président qui ont accepté d'assurer cette gestion. Avec l'aide des sociétés savantes concernées, notre association contrôlera l'affectation et le bon usage de vos dons. Notre première action sera d'aider un chirurgien hospitalier à acquérir rapidement le matériel de microchirurgie qui lui permettra de créer les fistules artérioveineuses chez les enfants avant un traitement par hémodialyse. Nous vous remercions par avance de votre confiance et de votre générosité.



Ligue Rein & Santé

Michel Raoult, président de la LRS

VIVRE L'INSUFFISANCE RÉNALE DÈS L'ENFANCE PEUT NE PAS ÊTRE UN HANDICAP POUR TOUTE LA VIE SI L'ON S'EN DONNE LES MOYENS.

illustration s'inspirant d'une photo de....

NOUS VOULONS CONTRIBUER À L'AVENIR DES ENFANTS DIALYSÉS
PAR UNE ACTION CONCRÈTE ET VOLONTAIRE.
VOTRE GESTE PEUT LE PERMETTRE. **NOUS COMPTONS SUR VOUS !**
LA LIGUE REIN ET SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE.

Bonjour,
J'ai lu le numéro 4 de votre revue portant sur la
néphro-pédiatrie et les enfants dialysés. Je viens
d'être greffée et je souhaiterais vous faire un don utile
pour améliorer pour ses enfants ce qui pourra l'être.
Ci-joint un chèque de 55 euros.
Madame L....

VOUS AUSSI, VOUS VOULEZ AGIR, ALORS DÉCOUPEZ CE BON

Pour améliorer les conditions d'hospitalisation des enfants
dialysés et greffés récents

Je donne : 10 € 20 € 50 € plus

Vos chèques seront établis à l'ordre de "IECD-Fonds du Rein"
et envoyés au 33 rue de Dantzig 75015 Paris.
Tel: 01 45 33 40 50 (M^{me} de Ganay).

Je souhaite un reçu fiscal (à partir de 50 euros) :

Nom et prénom

Adresse

Code postal et ville

Vous voulez en savoir plus sur l'affectation de votre don :
Tél : 06.87.93.21.54 ou rein.echos@orange.fr

NOTRE RÉPONSE

Madame,
Nous sommes très sensible à votre geste encourageant. Notre association reconnue d'intérêt général, pour respecter ses statuts, ne peut accepter des dons. Néanmoins fort de ce chèque nous avons décidé de constituer un fond destiné aux enfants dialysés et avons confié le meilleur usage de ce fond à la Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP). Bien sûr nous nous engageons à vous faire connaître régulièrement la destination de ce fond et les résultats tangibles obtenus.

Votre don, comme d'autres éventuels dons qui pourraient nous être adressés, seront à envoyer directement à la Fondation du Rein, pour le « fond enfants dialysés ». La Fondation gèrera cet argent en relation avec la SNP. Ces dons seront directement impactés pour améliorer les conditions d'hospitalisation des enfants dialysés et greffés récents. Nous ferons en sorte que ce qui pourra s'améliorer pour eux puisse s'avérer utile à tous les dialysés et transplantés. Nous ne nous engagerons que sur des projets concrets à réalisation rapide.

Avec nos remerciements pour votre geste solidaire, attribué pour une cause juste et partagée. Nous vous prions de croire à nos plus sincères remerciements.

Le président de La Ligue Rein & Santé

POURQUOI Y A-T-IL BEAUCOUP PLUS D'ABORDS VASCULAIRES PROTHÉTIQUES AUX ÉTATS-UNIS QU'EN FRANCE ?



DR TURMEL-RODRIGUES

est un radiologue vasculaire spécialisé dans les problèmes de l'abord vasculaire du dialysé qui travaille à Tours et à Neuilly-sur-Seine. Il est l'auteur de plusieurs publications internationales et est membre fondateur du cours annuel francophone sur les abords vasculaires qui aura lieu cette année à Ajaccio du 18 au 20 juin.

La fistule artério-veineuse au poignet décrite en 1966 par Brescia et Cimino a permis d'envisager la prise en charge durable des patients nécessitant une épuration extra-rénale à une époque où les seules solutions connues étaient le shunt de Scribner (dispositif en plastique posé au poignet) de durée de vie limitée ou la transplantation rénale alors encore balbutiante.

Alors que l'accès à l'hémodialyse était initialement réservé aux patients les plus jeunes dont les vaisseaux étaient de fait relativement peu altérés, l'essor économique et l'accroissement des budgets de Sécurité Sociale dans les pays riches (Europe de l'ouest, Amérique du Nord, Australie, Japon) ont permis d'ouvrir un nombre croissant de centres et de reculer progressivement l'âge de la prise en charge en dialyse pour arriver par exemple aujourd'hui en France à ne plus considérer l'âge avancé comme une contre-indication en soi.

L'augmentation de l'âge et des comorbidités des malades arrivant en dialyse est allée de pair avec la dégradation de leur réseau veineux et artériel. De plus en plus souvent les veines aux avant-bras et aux coudes étaient dévastées par prises de sang et perfusions, le

réseau artériel compromis par l'artérite diabétique, un long passé d'hypertension artérielle, de tabagisme, ou tout simplement par l'âge. Les chirurgiens européens ou asiatiques ont continué à jouer la carte du réseau veineux natif en développant les techniques de micro-chirurgie permettant de faire des anastomoses au poignet sur des vaisseaux relativement petits ou en développant la technique de superficialisation de la veine basilique au bras. Aux USA en revanche, poussés par les avancées apparentes de la technologie, les chirurgiens ont opté dès le début des années 1980 vers la mise en place de tuyaux artificiels destinés à remplacer les veines du patient jugées trop hasardeuses dans leur développement et leur accessibilité à la ponction. Les arguments avancés en faveur de ces prothèses en PTFE (polytétrafluoroéthylène, type « Goretex ») étaient initialement assez séduisants :

1/ il y avait peu d'échecs techniques chirurgicaux à type de thrombose précoce (contrairement aux fistules de l'avant-bras où certains chirurgiens sans doute pas trop adroits ont rapporté jusqu'à 50% de thromboses précoces).

2/ ce goretex était utilisable en dialyse dès la 3^{ème} semaine suivant son implantation (alors qu'il faut attendre en règle 6 semaines pour une fistule radiale, 3 mois pour une fistule basilique superficialisée). Cet argument

avait un énorme poids dans les années 1980, à une époque où on maîtrisait très mal les cathéters centraux.

3/ Ce tuyau en plastique d'un diamètre constant de 6 mm était très facile à piquer, surtout par des gens sans expérience, ce qui était et est malheureusement toujours un argument aujourd'hui aux USA puisque les fistules dans un certain nombre de centres de dialyse sont piquées par du personnel non infirmier formé à la va-vite.

4/ Les complications à type de sténose et de thrombose étaient relativement faciles à traiter par les techniques chirurgicales classiques.

Pour les chirurgiens américains, mais cela est aussi vrai dans la majorité des pays, il y avait et il y a toujours de surcroît une incitation financière: la mise en place d'un goretex oblige à faire 2 anastomoses (entre l'artère donneuse et le tuyau d'une part, entre le tuyau et la veine de drainage d'autre part). Il y avait également l'idée déjà bien ancrée que tout ce qui est cher est forcément mieux... La puissance financière des laboratoires américains vendant ces prothèses est rapidement devenue telle qu'ils ont pu lancer des campagnes de promotion, pour ne pas dire de désinformation, qui ont pendant un certain temps fait croire au monde entier que c'était la technique de l'avenir.

C'est ainsi que la grande majorité des patients américains se sont retrouvés avec des goretex, y compris les malades dont le réseau veineux était préservé.

Le coût élevé de ces prothèses a cependant protégé les pays à moindre budget de santé de cette mode désastreuse puisque les chirurgiens locaux n'avaient tout simplement pas les moyens de les faire acheter par leurs organismes de tutelle. Les inconvénients majeurs de ces prothèses, à savoir une grande propension à la thrombose et à l'infection, n'ont toutefois pas tardé à être mis en avant par des équipes médico-chirurgicales indépendantes. C'est ainsi qu'il a été démontré que, si le résultat obtenu à court terme avec les goretex semblait plus favorable, le résultat à long terme des fistules natives, c'est-à-dire les fistules utilisant les veines propres du malade, était infiniment meilleur. Il a été de plus établi qu'on pouvait envisager de mettre un goretex après échec des fistules natives sur le même bras alors qu'à l'inverse il était le plus souvent impossible de créer une fistule native après l'échec d'un goretex qui a presque toujours entraîné des sténoses sur le réseau veineux d'aval.

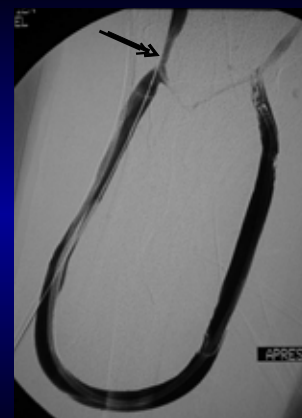
Il aura fallu attendre 1997 pour qu'une fondation scientifique américaine (National Kidney Foundation) se saisisse du problème et s'élève contre cette prévalence anormale des montages prothétiques aux USA qui relevait plus du marketing que de la médecine. Beaucoup d'équipes américaines ont depuis fait marche arrière mais le lobby de la prothèse est toujours actif. Des études récentes insistent à nouveau sur la rapidité d'utilisation des goretex 3 semaines après leur implantation et brandissent l'épouvantail des complications des cathéters centraux mis en place chez les patients dont la dialyse a débuté dans un contexte d'urgence non programmée. Même en France en 2009 on voit encore des goretex mis en place chez des malades dont le bilan veineux montre de superbes veines aux coudes et aux bras. Si le chirurgien peut dans ce cas être taxé au mieux d'incompétence, au pire de prévarication, il est difficile d'innocenter complètement le néphrologue qui tolère de tels comportements...

A l'époque de la microchirurgie, de l'écho-doppler et de la radiologie interventionnelle, un taux élevé (supérieur à 20%) de montages prothétiques (ou pire, de cathéters centraux) dans un centre de dialyse traduit un réel problème de mauvaise prise en charge

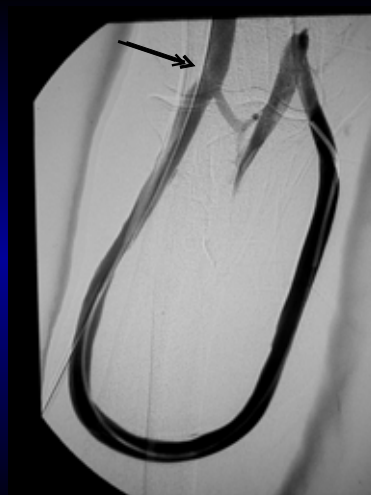


Goretex en boucle à l'avant-bras avec des caillots

Après retrait des caillots par aspiration, un rétrécissement ou « sténose » est mis(e) en évidence au niveau de la jonction entre le goretex et la veine du patient au coude



Voici le résultat après dilatation de la sténose. Malheureusement, la sténose a récidivé et le montage s'est à nouveau réocclus 3 mois plus tard



de l'abord vasculaire alors qu'on doit pouvoir tendre vers un taux inférieur à 5% lorsqu'une véritable approche multidisciplinaire est instituée. En conclusion, si les goretex permettent de dialyser les patients dont le capital veineux est vraiment désastreux, ils ont hélas aussi beaucoup

contribué à détruire nombre de veines qui auraient pu être utilisées à bien meilleur escient. De telles erreurs stratégiques sont rares lorsqu'un vrai dialogue s'instaure entre tous les acteurs de l'abord vasculaire : néphrologues, imageurs, chirurgiens, infirmières... et les patients !

LA FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE LA GARDER OU LA FERMER ?



FRANK LE ROY

est Néphrologue, Praticien Hospitalier dans le service de Néphrologie du CHU de Rouen depuis 1996. Responsable de l'unité de dialyse, il est membre de la Société Française des Abords Vasculaires (SFAV).

La création d'un abord vasculaire pour la dialyse est un challenge pour l'équipe radio-médo-chirurgicale. Une exploration préopératoire des vaisseaux par des radiologues avertis, une création précoce par des chirurgiens maîtrisant la microchirurgie, une évaluation par des néphrologues sensibilisés avant l'utilisation de la FAV en dialyse sont des pré-requis indispensables permettant d'avoir un abord vasculaire de qualité.

Cependant, une FAV entraîne des modifications structurelles et fonctionnelles cardiaques, notamment un remodelage du ventricule gauche, potentiellement délétères à long terme. Sa création s'accompagne rapidement d'une augmentation du débit cardiaque, du diamètre du ventricule gauche et d'une diminution des résistances vasculaires périphériques (1). A long terme, une dysfonction diastolique, une hypertension artérielle pulmonaire et des insuffisances cardiaques à débit élevé ont été décrites (2,3,4).

L'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquente chez les insuffisants rénaux

chroniques. L'hypertension artérielle, l'anémie, la surcharge hydrosodée, participent grandement à son apparition. L'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur prédictif de mortalité qu'il convient de prévenir en contrôlant les chiffres de pression artérielle, en corrigeant l'anémie et en luttant contre la surcharge hydrosodée.

La transplantation rénale réduit le volume ventriculaire gauche, et corrige parallèlement l'anémie et la surcharge hydrosodée. Néanmoins la masse ventriculaire gauche reste élevée chez un grand nombre de patients transplantés rénaux ayant une FAV fonctionnelle (5). La réduction de la masse ventriculaire gauche est associée à une réduction du risque de mortalité chez les patients hypertendus. Cette constatation ne peut actuellement être extrapolée aux patients transplantés rénaux dont la FAV aurait été fermée, aucune étude à large échelle n'ayant été réalisée.

Rationnel pour maintenir une FAV fonctionnelle après transplantation rénale.

La surveillance biologique du patient transplanté rénal nécessite de nombreux prélèvements sanguins, notamment dans les 3 premiers mois après l'acte opératoire. La préservation du capital veineux doit rester une préoccupation permanente pour le néphrologue et l'équipe infirmière. Tout patient transplanté rénal reste un insuffisant

rénal, pouvant retourner en dialyse à court, moyen ou long terme.

Ainsi la FAV doit être utilisée sans réserve pour la réalisation des prélèvements sanguins après greffe.

La constatation navrante de voir nos patients ponctionnés sur le bras controlatéral à la FAV dans les laboratoires de ville, voire dans les secteurs de consultation des meilleurs services de néphrologie, est trop souvent faite. La destruction du capital veineux par des ponctions itératives durant des années de greffe, rendra impossible la création d'une fistule sur veine native. Force est de constater que le retour en dialyse des transplantés rénaux se fait souvent sur cathéter veineux central ou pontages prothétiques.

Dans un certain nombre de cas, la fonction du greffon rénal après transplantation n'est pas optimale. Des complications vasculaires ou urologiques postopératoires, des épisodes de rejet, une récurrence précoce de la néphropathie initiale sur le greffon peuvent faire craindre un retour en dialyse précipité. La ligature de la FAV dans de telles situations imposerait la création d'un nouvel abord. Ainsi le maintien d'une FAV fonctionnelle est le garant d'un retour en dialyse dans les meilleures conditions.

Rationnel pour la ligature de la FAV après transplantation rénale

La prise en charge globale des facteurs

de risques cardiovasculaires chez le patient transplanté rénal est déterminante pour prolonger à la fois la survie du greffon et du patient. De nombreuses études ont montré une diminution précoce du volume et de la masse ventriculaires gauches après ligature de la FAV [6]. Une réduction de la masse ventriculaire gauche de 6 à 9% est observée 1 mois après la ligature de la FAV, atteignant 11% à 16% à 5 mois. Tous les patients n'ont cependant pas répondu à la ligature de façon identique. Cependant la fermeture de la FAV corrige seulement l'hypertrophie excentrique du ventricule gauche, laissant persister des anomalies du remodelage concentriques.

Le patient candidat à la fermeture de la FAV devrait avoir un risque minimal de dysfonction du greffon et devrait pouvoir bénéficier à long terme des bénéfices secondaires à la fermeture de l'abord. **Ainsi la fermeture de la FAV doit être réservée aux patients ayant une bonne fonction du greffon rénal, sans protéinurie significative, ni hypertension artérielle, ni épisodes sévères ou récurrents de rejet, ni signes de récurrence de la néphropathie initiale sur le greffon.** Le délai raisonnable pour réaliser la fermeture est de 2 ans.

Une étude rapporte la ligature de la FAV chez 41 patients transplantés rénaux après un délai moyen de 2 ans. Quarante six mois après la fermeture, seulement 3 patients retournaient en dialyse. Tous ont pu bénéficier de la création d'un nouvel abord vasculaire [7].

La ligature de la FAV doit être réalisée par un chirurgien spécialisé dans la prise en charge des abords vasculaires. La ligature de la FAV au ras de l'anastomose, la résection de la paroi artérielle, l'ablation du segment veineux post anastomotique, le respect de la première collatérale permettant de continuer à perfuser la veine permettront dans la plupart des cas de recréer plus tard une nouvelle FAV en confectionnant une nouvelle anastomose un peu plus en amont.

Conclusion

La fermeture de la fistule réduit le volume et la masse ventriculaires gauches chez les patients transplantés rénaux. Il n'est pas certain que cette fermeture soit associée à une réduction de la morbidité et mortalité

cardiaque. Ainsi il ne peut être recommandé une fermeture systématique de la FAV chez des patients asymptomatiques. Par contre une fistule à haut débit, une dilatation ventriculaire gauche, un état cardio-vasculaire précaire, un abord devenant inesthétique ou douloureux, chez des patients greffés à faible risque de perte du greffon à court et moyen terme, plaident en faveur de la ligature de l'abord. \\\

Références

1. Ori et coll. Haemodialysis arteriovenous access- a prospective haemodynamic evaluation. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 (suppl 1) :94-97
2. Iwashima et coll. Effect of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. Am J Kidney Dis 2002 ;

5 :974-982

3. Yigla et coll. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. Chest 2003;123:1577-1582

4. Basile et coll. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:288-293

5. Frank et coll. Determinants of left ventricular structure after kidney transplantation. Transplant Proc 2000 ; 32 : 2801-2806

6. Van Duijnhoven et coll. Effects of closure of arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 368-372

7. Unger et coll. Arteriovenous fistula after renal transplantation : utility, futility or threat ? Nephrol Dial Transplant 2006;21:254-257

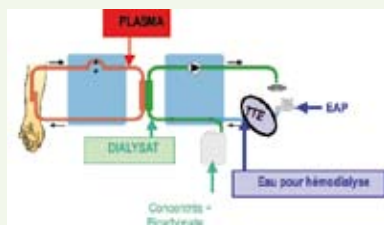


**DANY DELARBRE**

Pharmacien au sein du Groupe B. Braun Avitum France, en charge de "l'Aqua vigilance" et du suivi de la Qualité de l'eau. Diplômée d'un Master spécialisé "Eau/Santé/Environnement".

**Qu'est-ce que l'eau pour hémodialyse ?**

L'eau pour hémodialyse est le constituant majeur du dialysat produit par le générateur de dialyse à partir du bain de dialyse (également appelé acide ou concentré) et de bicarbonate. Le dialysat est mis au contact du plasma au travers de la membrane du dialyseur (également appelé rein artificiel). Cette circulation permet l'épuration du sang en déchets tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique, etc.



Au cours d'une année de dialyse, le sang du patient dialysé est en contact avec environ 30 000 l d'eau pour hémodialyse. Ce contact entre le sang et le dialysat nécessite une qualité irréprochable. La qualité physico-chimique et bactériologique est définie par une monographie de la Pharmacopée Européenne, recueil des exigences relatives aux médicaments. L'eau pour hémodialyse est donc sous le contrôle du pharmacien.

En raison de l'impossibilité matérielle et technique d'obtenir en temps réel les résultats quant à la qualité microbiologique et physico-chimique de l'eau produite, une extrême

vigilance est menée au sein de l'unité de dialyse pour sa production. Elle concerne de nombreux acteurs : le pharmacien, le technicien mais aussi le médecin néphrologue.

Comment est produite l'eau pour hémodialyse ?

L'eau pour hémodialyse est obtenue à partir de l'eau du réseau public. Une installation de traitement située au sein de l'unité de dialyse dans un local spécifique, en permet la production.

**Quels sont les principaux composants du traitement d'eau :**

L'installation consiste en une succession de filtres et d'éléments permettant la rétention des éléments pouvant altérer la qualité de l'eau donc la qualité de la dialyse.

- **Les filtres ou colonne à charbon :** Ils permettent la neutralisation du chlore mais aussi de certaines molécules telles que les pesticides.

- **Les filtres :** Ils sont plusieurs sur l'installation. De porosité dégressive, ils permettent la rétention des particules présentes dans l'eau du réseau public.

- **Les adoucisseurs :** Ces éléments permettent de neutraliser la dureté de l'eau, donc de l'adoucir.

- **L'osmoseur :** Il présente des membranes de porosité très petite. L'eau y arrive sous pression. Elle est ainsi épurée de l'ensemble des molécules et minéraux retrouvés dans l'eau. L'eau arrive aux générateurs en salle de dialyse grâce à une boucle de distribution. Cette configuration

permet une circulation en continue de l'eau dans le réseau et évite la stagnation qui favorise les dépôts et donc la contamination de l'eau.

Quel est le quotidien d'une installation de traitement d'eau au sein d'une unité de dialyse ?

L'installation est entretenue par le technicien de l'unité de dialyse. Celui-ci intervient pour effectuer les maintenances courantes telles que le changement des filtres. Des désinfections périodiques sont effectuées afin d'éviter la contamination du réseau donc de l'eau produite. L'état de l'installation est contrôlable grâce à des dispositifs de mesure tels que des manomètres qui permettent de mesurer la pression ou des débitmètres, qui permettent de mesurer des débits. Ces paramètres sont relevés périodiquement par le technicien ou l'infirmière. Dans la majorité des unités de dialyse, lorsqu'un dysfonctionnement survient, une alarme permet de la détecter en salle de dialyse. Cela permet de l'identifier rapidement et à l'équipe d'intervenir.

Comment s'assure-t-on de la qualité de l'eau produite ?

Chaque jour, des contrôles sont effectués par le technicien ou l'infirmière. Ces contrôles consistent à s'assurer de l'absence de chlore, mais aussi à mesurer la dureté de l'eau qui doit être minimale.

Des prélèvements périodiques sont effectués. Ils sont envoyés à un laboratoire qui les teste sur les plans physico-chimiques et bactériologiques.

Comment obtenir des informations sur la production d'eau pour hémodialyse dans votre unité de dialyse ?

L'ensemble du personnel est sensibilisé à la qualité de l'eau. Techniciens et pharmaciens peuvent vous expliquer l'installation dans votre unité de dialyse et répondre à vos questions relatives à la qualité de l'eau.



Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel

- *14 structures de dialyse* dans Paris et sa région
- *Un centre de formation des patients* à l'autodialyse et à la dialyse à domicile
- *Dialyse à domicile* (hémodialyse et dialyse péritonéale)
- Un *service d'hospitalisation* en médecine et soins de suite
- Un *centre de formation des professionnels* à la dialyse

NOUVEAU SITE INTERNET : AVRIL 2009

CONTACT

ESTELLA TEIXEIRA

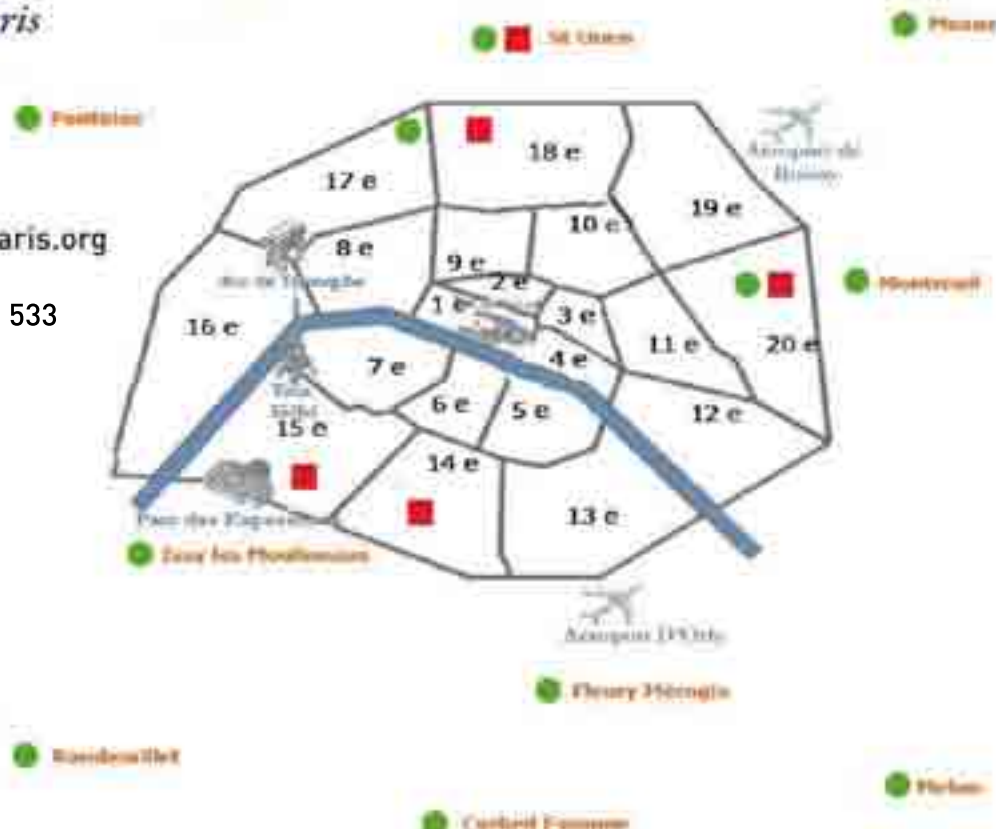
01 53 62 66 15

ESTELLA TENERA - AURAPARIS DRG

Votre dialyse lors d'un séjour temporaire dans Paris et sa région.

CONTACT

- e-mail : unite.saisonniere@auraparis.org
- Numéro vert gratuit : Josiane RIGAL : 0 800 103 533
- Fax : 0 800 503 905





FIN DE VIE ET EUTHANASIE

TÉMOIGNAGE PERSONNEL



DR JOSEPH POLLINI

Président du CA de "l'Association Pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale" (ATIR), à Avignon, depuis sa création en 1978. Association chargée en 1985 de la "Dialyse hors centre" et liée par une convention avec le service et avec l'ensemble du CHA. Ancien membre, élu, du CA de la "Société de Néphrologie", et représentant les PH des Hôpitaux Généraux, non universitaires. Membre de la Commission Éthique de la Société de Néphrologie. Ancien membre du Comité d'éthique du CHA.

I. Comment et quand ce désir impérieux de mourir, ce refus de prolonger sa vie, s'exprime-t-il ?

La « fin de vie », en dehors des cas où elle apparaît de façon imprévisible ou accidentelle, peut être liée à l'évolution d'une maladie grave devenue incurable ou correspondre, plus naturellement, au dernier stade d'une vie bien remplie mais qui devient chaque jour plus éprouvante en raison du grand âge et des nombreux handicaps qui lui sont souvent associés. Il n'est pas rare cependant que le patient, ne tolérant plus la perte progressive de son autonomie physique et/ou mentale, considère qu'il est devenu une charge trop lourde pour les siens, comme pour la société. C'est dans de telles circonstances qu'il lui arrive d'exprimer clairement son désir de mourir. Il peut le faire soit en demandant que l'on arrête toutes les actions à visée curative et qu'on le « laisse mourir », soit en réclamant un geste létal, sans plus tarder, à la date et au

CE QUI SUIT EST MA PERCEPTION DU VÉCU DE CES SITUATIONS, À PARTIR DE MON EXPÉRIENCE DE MÉDECIN, AU SEIN DU CENTRE HOSPITALIER D'AVIGNON EN PARTICULIER. IL M'A PARU UTILE DE FAIRE PART À VOS LECTEURS DE CE TÉMOIGNAGE, QUI DANS SA FORME COMME DANS SON CONTENU, CORRESPOND AUX RÉFLEXIONS PARTAGÉES AU MOIS DE JUIN 2008 AVEC L'ENSEMBLE DU PERSONNEL DE CET ÉTABLISSEMENT, SUITE À LA MÉDIATISATION DU CAS DRAMATIQUE DE CHANTAL SÉBIRE.

lieu qu'il a choisis. C'est cette dernière requête, dite d'euthanasie, au sens étymologique de « bonne mort » ou de « belle mort », qui est toujours l'objet de discussions animées. Les questions soulevées par de tels sujets soulèvent autant de problèmes éthiques que philosophiques et sont aussi, inévitablement, influencées par les croyances religieuses que chacun peut avoir, ou ne pas avoir !

II. La demande d'euthanasie existe bien, nul ne peut le nier.

Mais en pratique, à l'hôpital en particulier, cette demande est plutôt exceptionnelle, par rapport aux divers souhaits exprimés par nos patients en « fin de vie ». Il convient cependant de prendre au sérieux le fait que certaines personnes, devant la crainte d'une fin de vie qu'elles jugent indigne, militent au sein de l'« Association pour le droit à mourir dans la dignité » (A.D.M.D.). Leur engagement à ce niveau s'exprime parfois très précocement, qu'elles soient malades ou encore en bonne santé. Les membres de cette association réclament avec force des aménagements à la loi en vigueur afin d'obtenir le droit à un « suicide médicalement assisté » c'est à dire, de fait, le droit pour tout citoyen à « bénéficier » d'un acte d'euthanasie. Une telle souffrance et un tel désarroi ne doivent laisser personne indifférent. Certaines situations sont particulièrement dramatiques et on peut comprendre, même si on ne par-

tage pas le point de vue de l'A.D.M.D., les raisons qui conduisent un certain nombre de citoyens à soutenir les demandes de cette association.

III. Ces situations où la « fin de vie » paraît inéluctable nous interpellent tous, toujours.

Cela est vrai quelles qu'en soient les circonstances, que la mort soit attendue ou souhaitée et que l'on soit en présence ou non d'une demande d'euthanasie. Chacun d'entre nous est alors conduit à se poser les mêmes questions, à s'interroger sur ce qui est bien et ce qui est mal, sur ce qui est permis et ce qui est interdit. Or au regard de la loi écrite il est parfois permis de faire ce que notre conscience réproouve comme il peut être interdit de faire ce que notre conscience nous dicte. C'est déjà là ce qu'il est convenu d'appeler un « questionnement éthique ». Ces questions concernent bien évidemment, de façon égale, chaque individu. Je crois aussi que toute réflexion sur la fin de vie et sur l'euthanasie, ne peut se limiter à ce que peuvent en dire les « politiques », fussent-ils démocratiquement élus, ni même les « spécialistes » et savants de tout ordre que sont les intellectuels, philosophes, éthiciens, théologiens, médecins ; même s'il reste vrai que leur contribution est fondamentale.

IV. Entre euthanasie et fin de vie, il existe de nombreux points communs mais aussi des différences évidentes au niveau du sens.

En effet, les problèmes posés par toute demande d'euthanasie active, comme ceux soulevés par toute décision ou demande d'arrêt de soins lourds, soulèvent des questions éthiques de même ordre. Toutefois, parler du vécu de la fin de vie et discuter de la place qu'il conviendrait de réserver aux diverses formes d'euthanasie proposées, ce n'est pas tout à fait la même chose. La fin de vie, ne l'oublions jamais, c'est encore la vie, et l'arrêt thérapeutique n'a jamais signifié l'arrêt de tous les soins ! Le vécu de ces situations ébranle la conscience de tous ceux qui y sont confrontés et peut être plus encore celle des différents acteurs du monde de la santé, quel que soit leur mode d'exercice. Quant au médecin, comment concevoir sans frémir que la société envisage de lui demander demain de devenir également, via un décret de loi, un technicien de « l'art » de donner la mort, ou un simple « prestataire de service » qui serait plus qualifié que d'autres pour répondre sur ce point à l'appel des malades ? Tels n'ont jamais été et, je l'espère ardemment, ne devraient jamais être son rôle et encore moins sa mission.

V. Plus concrètement : ce que ma propre expérience m'a permis de percevoir et de comprendre.

Personnellement je puis affirmer que jamais, ni pendant mes études médicales ni tout au long de ma vie professionnelle, une telle demande d'euthanasie active ne m'a été exprimée. Le Comité d'Éthique de notre établissement lui-même, auquel j'ai été associé, n'a encore jamais été interrogé sur une demande d'euthanasie. Il n'en est pas de même bien sûr pour les demandes d'arrêt thérapeutique ou d'interruption d'un traitement jugé déraisonnable et trop éprouvant, ou considéré parfois comme inutile. À ce niveau je dois dire que dans notre établissement, le personnel spécialisé dans le domaine des soins palliatifs, et en particulier son « équipe mobile », nous ont rendu de très grands services. Tous ont contribué à nous former, en nous transmettant leur expérience et leur savoir-faire, avec tact et intelligence. À Avignon nous avons également la possibilité de permettre à ces professionnels des soins palliatifs de poursuivre leur action au domicile des malades. Cela

se fait par le biais d'une collaboration étroite entre notre établissement et le cadre associatif du département (l'H.A.D.A.R. : Association pour l'Hospitalisation à Domicile d'Avignon et sa Région) ; cette association gérant l'hospitalisation à domicile en liaison étroite avec le médecin traitant. Je reste néanmoins convaincu que le travail en équipe, impliquant l'ensemble du personnel avec l'aide de cadres de santé formés et motivés, l'intervention de psychologues et parfois de psychiatres sensibilisés et acceptant de s'associer à la prise en charge de ces situations, la participation d'autres intervenants disponibles tels que les « visiteurs de malades » ou si besoin les « ministres du culte », qu'il faut savoir parfois solliciter et proposer, sont indispensables et d'un grand secours. Le dialogue qui s'établit ainsi au sein du service de soins doit être aussi serein que possible et avoir toujours pour centre d'intérêt principal le malade ; sans pour autant oublier sa famille, ses proches et son médecin traitant habituel. Autrement dit, je crois encore que c'est en priorité au médecin qu'il revient d'organiser, dans un tel contexte, l'accompagnement du malade qu'il a pris en charge et ce jusqu'à la fin de sa vie. Lorsque cette fin de vie a lieu à domicile, c'est le médecin traitant (ou « de famille ») qui assume cette tâche, avec l'aide des moyens dont il dispose. Lorsque celle-ci se déroule à l'hôpital c'est à cet autre médecin traitant, qu'est devenu le médecin hospitalier, spécialiste ou non, qu'est dévolue la même mission. Comment ne pas souhaiter pour chacun une fin de vie entouré des siens et si possible à son domicile, dans la chaleur de son cocon familial ? Mourir à l'hôpital ne devrait en aucun cas devenir la règle et si demain d'autres médecins « référents en soins palliatifs » sont nommés, comme le propose le dernier rapport sur la loi Léonetti, souhaitons que cette mesure ne conduise pas à augmenter plus encore le nombre de décès à l'hôpital. Connaissant un certain nombre de ces médecins, je reste convaincu que c'est une tendance inverse qui devrait être observée.

VI. L'expérience que procure à l'hôpital, au médecin et à l'équipe de soins, le suivi des malades dits

« chroniques » est très précieuse ; en raison surtout de la qualité de la relation qui s'instaure.

C'est le cas, par exemple pour les néphrologues, amenés à suivre des malades « dialysés et/ou greffés » pendant plusieurs décennies parfois. Cela est vrai également dans d'autres disciplines et, au domicile du malade, avec le médecin de famille. Cette relation, parce qu'elle est basée sur la confiance, doit impérativement être préservée. Elle est pour chacun des acteurs, je puis vous l'assurer, source d'un enrichissement personnel. C'est en devenant si proches des malades que les « soignants » découvrent avec humilité et sans jamais prétendre savoir mieux faire ou mieux comprendre que d'autres, combien est grand le mystère de la vie et de son passage vers ce nouvel état, qu'est la mort. Cette relation, sincère, quasi intime et fraternelle, est bien comprise par le patient lui-même, je n'en ai jamais douté ; surtout lorsque son médecin et l'équipe le suivent depuis longtemps. Il sait d'ailleurs, de différentes manières et parfois de façon tacite, nous exprimer combien il l'apprécie. C'est par contre l'absence de ce type de relation, avec les « soignants » comme avec l'entourage, qui majore sa souffrance et son sentiment de solitude.

VII. L'accompagnement d'une personne en fin de vie, quel que soit son état, exige cependant une grande disponibilité de l'entourage familial et du personnel soignant ainsi qu'un certain nombre de qualités humaines.

Elle exige une grande capacité d'écoute et une aptitude certaine à parler des difficultés rencontrées au sein de l'équipe, comme avec le malade et sa famille. Parler de la fin de vie et de la mort, comme parler de ce que signifie l'amour humain, y compris avec le malade, devrait toujours être possible. Il doit exister un temps pour cela, temps que chaque médecin doit pouvoir trouver, malgré le poids et la multitude de ses autres obligations. C'est ce que je crois, même s'il est vrai que le manque de temps et parfois l'extrême isolement de certains praticiens hospitaliers et de certains médecins généralistes rendent cette tâche extrêmement difficile à accomplir. Mais nous avons

noté qu'il arrive, même lorsque ces conditions »idéales « semblent réunies, que le patient nous demande de « tout arrêter » et de laisser la maladie évoluer jusqu'à son terme. Cette demande doit toujours être prise en considération. Rien ne peut vraiment s'opposer à cette volonté du patient. Dans la plupart des cas une discussion a alors lieu à ce propos au sein de l'équipe et avec la famille, chacun ayant soin d'être à l'écoute de l'autre. Mais il n'est nul besoin pour cela de formaliser cet échange dans le cadre rigide d'un « conseil » ou d'un vote dit démocratique. Il est cependant important de permettre à tous ceux et celles qui sont impliqués dans les soins de s'exprimer et d'agir en acteur responsable, même si le rôle et la responsabilité du médecin paraissent primordiales. Si cette décision du patient est maintenue, elle doit être respectée. Une telle attitude n'est pas seulement légitime, elle constitue me semble-t-il un devoir dicté par la conscience. Le fait de « laisser mourir » dans de telles circonstances un patient qui, éclairé sur les conséquences de ce choix, exprime de façon tout à fait consciente son refus de la poursuite des soins, voire de leur mise en œuvre, n'a rien d'hypocrite. En aucun cas cette décision signifie que tous les soins vont être abandonnés. Il s'agit au contraire de les poursuivre en les adaptant, c'est à dire en renforçant si besoin les mesures dites d'accompagnement et, si c'est déjà le cas, les soins palliatifs. Tout doit être fait pour améliorer le confort du malade et atténuer, voire supprimer totalement sa souffrance. Cet objectif doit toujours pouvoir être atteint ; même si le traitement risque d'avoir pour conséquence d'abrégé la fin de vie ou l'agonie du malade. C'est ce que je crois, c'est ce que j'ai vécu et perçu, parfois de façon très vive et douloureuse et, je l'avoue, avec presque toujours la crainte d'être dans l'erreur ou de ne pas faire ce qu'il convenait de faire. Et à ce propos, il me paraît aussi utile de rappeler ici que le médecin doit également veiller, sans attendre que le malade ou la famille le lui demande, à ne pas entreprendre ni à poursuivre des explorations lourdes ou des thérapeutiques « agressives », dès lors que celles-ci ne lui paraissent plus raisonnables, par rapport au pronostic



à court terme et au stade évolutif de la maladie. Poursuivre un traitement ou en entreprendre un autre, tout en étant convaincu que le stade ultime de la maladie est atteint, me paraît être une faute surtout s'il s'agit d'une affection invalidante, douloureuse et mal acceptée par le patient et si le gain de vie ainsi « espéré » ne dépasse pas quelques semaines ! Quelques exceptions existeraient, au cas par cas, c'est possible, mais cela doit être très rare ! C'est bien dans ce contexte que l'on peut employer devant certains comportements les termes de « obstination déraisonnable », attitude dénoncée par le Code de Déontologie Médicale (ces termes ayant été préférés à ceux d' « acharnement thérapeutique » !).

VIII. Il est important de souligner combien la loi actuelle répond convenablement aux questions soulevées par l'accompagnement des malades en fin de vie, tout en refusant de légaliser l'euthanasie.

La demande d'euthanasie est formulée par des patients qui exigent que les médecins et la société les aident à accomplir sur eux-mêmes, quand et comme ils le souhaitent, un acte légal. Les malades en fin de vie ne réclament pas un tel acte, ils demandent surtout d'être mieux soulagés, de ne plus souffrir et, parfois, que plus rien ne soit fait qui pourrait retarder leur mort.. Ils ne demandent pas qu'on se sépare d'eux de façon brutale au moyen d'un acte légal, ils souhaitent simplement qu'on les laisse mourir en paix et si possible entourés par leurs

proches, d'une façon « naturelle ». La loi de Bio-Éthique permet, et recommande, d'assurer l'accompagnement de tous ces malades en fin de vie, si besoin avec l'aide d'un personnel spécialisé dans le domaine des soins palliatifs ; mais elle interdit toujours il est vrai tout acte direct d'euthanasie. Cette loi a été jugée par la très grande majorité des courants de pensée de notre pays et des citoyens, français comme étrangers, comme une bonne loi, aux recommandations claires et bien adaptées. Elle a été approuvée à l'unanimité par le Comité Consultatif National d'Éthique et par le Conseil National de l'Ordre des Médecins. Veillons à la respecter, surtout dans son esprit, et à mieux la faire connaître car elle est trop souvent encore ignorée. Je reste convaincu que tous les « soignants », comme tous ceux qui ne le sont pas directement, et qui au sein de l'hôpital comme au domicile des malades prennent en charge ces malades, continueront à témoigner avec le maximum d'humanité, de leur solidarité, et ce jusqu'à la fin de leur vie et qu'ainsi les demandes d'euthanasie deviendront de plus en plus rares. L'euthanasie reste malheureusement une demande persistante, qu'il convient toujours de prendre en considération mais je continue à penser qu'il est préférable de ne pas satisfaire par le biais d'une nouvelle loi, même si d'autres l'ont fait.. Il me semble qu'on ne surmontera pas cette difficulté, ni la détresse qu'elle exprime en la gommant par une nouvelle loi.

Avignon, le 28 décembre 2008



ECO CERTIFICATION DES PRODUITS DE DIALYSE PÉRITONÉALE DU LABORATOIRE FRESENIUS MEDICAL CARE

L'Eco Organisme nordique -SWAN-, vient d'Eco Certifier les produits de la gamme de Dialyse Péritonéale du laboratoire Fresenius Medical Care (FMC) et, lui attribue donc un Eco Label. L'acquisition de cet Eco Label pour ses produits de Dialyse Péritonéale est une véritable reconnaissance, visant à récompenser la philosophie et l'investissement de FMC en matière de questions environnementales.

Pionnier sur le sujet, Fresenius investit, il y a une quinzaine d'années, dans la recherche et le développement pour la mise au point d'un nouveau matériau plastique qui devrait remplacer le très contesté P.V.C., jusqu'alors utilisé par les fournisseurs de produits de Dialyse Péritonéale (poches de soluté, tubulures,...). Ce nouveau matériau se nomme le BIOFINE® et, est utilisé par Fresenius pour les produits de Dialyse péritonéale, à la place du P.V.C., depuis 1996.

En effet, le BIOFINE® présente différents avantages. Il permet d'épargner les patients et les soignants de contacts prolongés et répétés avec des substances toxiques relarguées classiquement par le P.V.C. (tels les phtalates) et qui s'accumulent alors dans l'organisme. Nous le savons aujourd'hui, les phtalates sont reconnus comme agents toxiques CMR (cancérigène, mutagène et agissant sur la reproduction) de type II par la législation européenne. Éviter leur contact devient donc prioritaire.

Au-delà du respect des patients et des soignants en termes de sécurité sanitaire, le BIOFINE® est un matériau facilement recyclable, ne libérant pas de toxines dans l'atmosphère (contrairement au P.V.C. qui dégage lors de sa combustion de l'acide chlorhydrique et des dioxines).

Le BIOFINE® respecte la nature et l'environnement.

« La philosophie de Fresenius a toujours été de privilégier la mise sur le marché de produits simples d'utilisation et sûrs. L'utilisation du BIOFINE® en Dialyse Péritonéale permet de garantir cette sécurité sanitaire, que ce soit pour les patients ou les soignants qui manipulent ces produits tous les jours, les exposant ainsi à une toxicité chronique. Fresenius est fier de la reconnaissance que vient de lui accorder l'organisme SWAN en lui décernant l'Eco Certification, c'est pourquoi, depuis Décembre 2008, l'emballage de nos produits porte cet Eco Label » explique le Dr R. TAAMMA, directeur médical de Fresenius Medical Care.

Qu'il s'agisse de DPCA ou de DPA Fresenius (Stay Safe et Sleep Safe), le BIOFINE® est le matériau utilisé, garantissant au patient les meilleurs standards de prise en charge en Dialyse Péritonéale.

PUBLI-REPORTAGE

A.N.I.L.A.D.

[ASSOCIATION NATIONALE DES INFIRMIERS LIBÉRAUX D'AUTODIALYSE]
BAZELS 47480 BAJAMONT

Les actes d'hémodialyse pratiqués par les infirmiers libéraux hors centre et de proximité, appelés unités d'autodialyse, ne sont pas inscrits dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels.

L'absence de cette inscription implique un vide juridique en termes de responsabilité ainsi qu'une perte de

revenu (9,81%) pour les infirmiers libéraux, alors que, par exemple, la dialyse péritonéale est totalement reconnue (cotation AMI 1).

Cette situation se déroule de plus dans un contexte où les volets insuffisance rénale des Schémas d'Organisation Sanitaire démontrent l'augmentation du nombre de patients dialysés et où

la dispense de ces actes par les infirmiers libéraux permet une réduction des coûts des actes d'hémodialyse (coût de la séance et frais de transports sanitaires).

C'est pourquoi, au regard des éléments mentionnés, nous demandons l'inscription de la séance d'hémodialyse en autodialyse à la Nomenclature Générale des Actes.



DE LA DIALYSE À LA GREFFE



JEAN-FRANÇOIS STEIN

Président de l' Association FIRST (famille des insuffisants rénaux du secteur de Thionville). Association créée en 2004 afin de venir en aide à tous les insuffisants rénaux de Thionville et sa région.

Dialysé pendant 5 années et greffé du rein depuis 5 mois (08 Juin 2008) à Strasbourg, je voudrais témoigner aujourd'hui du chemin parcouru depuis ma première dialyse à l'hôpital Bel Air, service hémodialyse de Thionville.

Je n' ai pas trop appréhendé la dialyse, peut-être du fait que ma maladie rénale était génétique et que j'ai vu mon père subir la dialyse également avant moi, et puis les conditions ont bien sûr évolué par rapport à l'ancienne génération, appareils plus performants, patchs anti-douleur pour le branchement etc.

J'ai quand même subi un petit choc quand il a fallu réaliser la fistule artério-veineuse afin d'être branché en dialyse et puis une infirmière m'a fait visiter la salle de dialyse où j'ai pu me rendre compte de la réalité, de communiquer avec les dialysés et pouvoir maîtriser favorablement ce passage à l' acte.

Et puis les séances se sont succédé pendant cinq années environ, quatre heures de séance à raison de trois jours par semaine, où j'ai vraiment accepté ma maladie et les séances se sont toujours bien déroulées mis à part quelques chutes de tension en fin de séance, et puis la bataille

avec le taux de phosphore qui n'a jamais vraiment voulu baisser, d'où un régime assez strict et l'impossibilité de boire à volonté afin de ne pas prendre trop de poids entre deux séances et les conséquences que cela peut occasionner ensuite...

Au cours de ces cinq années, j'ai subi une néphrectomie du rein droit, puis j'ai fait deux éventrations à la suite desquelles on m'a posé un filet abdominal pour éviter d'autres éventrations, autant d'interventions au bloc opératoire!... Et puis j'ai passé d'innombrables examens, dits examens pré-greffe afin de prévoir une future transplantation. Et puis il y a eu l'inscription sur la liste d'attente et à partir de ce jour 15 mois se sont écoulés et puis une nuit de Juin 2008 un coup de téléphone de l'hôpital de Strasbourg me demandant de me rendre chez eux afin d'y être greffé, tout en prenant le temps de m'organiser.

Au moment du coup de téléphone je croyais rêver et je ne savais plus si je devais avancer ou reculer, et en fait je suis resté sur place quelques minutes ne sachant plus quoi faire pendant que mon épouse préparait mes affaires en attendant, et puis après avoir repris mes esprits j'ai appelé le taxi qui m'emmenait en dialyse et nous sommes partis dans la demi-heure qui suivait sans trop avoir le temps de réfléchir.

Ensuite l'arrivée à l'hôpital civil en pleine nuit, les présentations, la dernière dialyse et puis le départ pour la greffe à la "Fondation" à quelques kilomètres de là en ambulance et puis la préparation et l'attente...

J'ai été greffé le dimanche soir vers 18 h 30 et je suis remonté le lundi vers 2 h 30 du matin aux soins intensifs, j'y suis resté plusieurs jours, puis changement de chambre encore quelques jours, suivi par l'équipe de chirurgiens. Ensuite retour à l'hôpital civil pour plusieurs jours encore afin d'y être suivi par l'équipe de néphrologues et ainsi les mises au point du traitement. En fait je suis entré le 08 Juin et je suis sorti le 30 Juin 2008 pour rentrer à la maison.

Depuis je suis allé deux fois par semaine dans le service néphrologie après greffe pour y subir des examens de sang, d'urine et divers autres examens de contrôle (IRM, scanner, échographie du greffon, radios etc.)

Maintenant j'y retourne une fois tous les 15 jours pour y subir toujours des prises de sang, analyses d'urine et dosage des médicaments et vérification de la créatinine, de l'urée etc. J'ai subi également une biopsie du greffon car le taux de créatinine augmentait et pour s'assurer qu'il n'y avait pas de phénomène de rejet. Les nouvelles ont été rassurantes et depuis j'ai subi l'ablation de la sonde double J environ quatre mois après la greffe, j'ai aussi changé de médicament anti-rejet. En fait ces examens sont faits pour bien régler le traitement qui est assez long à mettre bien en place, et puis ce sera une visite par mois, puis une tous les trois mois, une tous les six mois et une par an, chaque année.

Voilà mon parcours " technique", maintenant je me souviens qu'à mon réveil après la greffe, j'ai ressenti un

intense moment de bonheur et puis ensuite j'ai eu plusieurs petits soucis (oedèmes, infections urinaires répétées) ce qui a fait que je n'ai pas pu apprécier tout de suite ma nouvelle vie mais de temps en temps je versais une petite larme en pensant à mon "donneur" et à sa famille, j'ai alors évalué la grandeur de ce geste au fur et à mesure des heures qui s'écoulaient !

Maintenant, depuis quelques semaines je n'ai plus de soucis, je suis en bonne forme physique et voilà seulement que je me rends compte de la chance que j'ai pu avoir d'être greffé, car je revis normalement hormis que je mange sans sel et sans sucre mais à volonté, ainsi que la boisson ! J'ai eu cette envie de vous transmettre mon témoignage pour que les dialysés qui n'ont plus le moral

sachent qu'il faut toujours garder l'espoir, que ça n'arrive pas qu'aux autres et qu'un jour c'est votre tour et que la vie reprend de plus belle ! Merci aux donneurs et à leur famille, merci aux équipes de chirurgiens et merci aux équipes de néphrologues qui nous suivent et nous guettent comme le lait sur le feu !, merci à tout le personnel hospitalier et enfin Merci la VIE... 10/11/2008 ///

NOËL L'IMPORTANCE DE L'ENTOURAGE

NOËL !

Pour la première fois, je serai loin de mes êtres chers. Seule dans ma chambre d'hôpital, à peine sortie de mon nouveau séjour en réa, je pense avec tristesse et nostalgie à tous ces Noël en famille, à Nice quand mes filles étaient petites, puis plus tard, elles-mêmes mariées et mères de famille.

Je suis seule. J'ai forcé mon mari à me quitter afin d'aller rejoindre nos enfants pour les fêtes, lui qui m'accompagne depuis sept mois dans cette longue épreuve d'après-greffe foie-rein. Il a été présent aux courtes heures de visites en réa, puis aux tranches horaires plus généreuses de la convalescence en pavillon médical. Ma sœur aussi, toujours présente et efficace, prenait la relève quand il avait besoin de souffler un peu et se ressourcer à Nice. A tour de rôle mes filles passaient le week-end à mon chevet.

Je ne peux pas me plaindre d'être abandonnée, je suis bien entourée !

Malgré cela, l'hospitalisation me paraît très longue : six mois ! Que de combats à mener contre les complications et les infections.

Et me voici de nouveau en réa, épuisée, sans optimisme, évitant de manifester mon découragement devant quiconque.. Pourtant il y a de quoi : le dernier aléa m'a ôté toutes mes forces, on m'a retrouvée inanimée, comateuse dans mon lit.

L'oedème au poumon a mis sérieusement ma vie en danger et a épuisé mes dernières ressources ; je doute de pouvoir revenir un jour dans mon univers. Mon mari se bat pour me tirer un sourire.

Hier, avant son départ, je lui ai dit tristement :

« Je ne ferai pas d'arbre de Noël cette année, ce sera la première fois ». Il m'a serré la main en disant : « Je sors ».

Une heure plus tard il est reparu, tenant un arbre de Noël miniature : « Tiens, tu auras ton arbre pour Noël, il est en plastique, tu sais qu'on ne doit pas introduire des végétaux ». J'étais émue, reconnaissante de tant de délicatesse. Je lui ai dit avec un semblant de gaieté :

« Demain, tu prendras le train pour Nice. Vous vous réunirez chez Corinne. Vous penserez à moi et je serai parmi vous par la pensée ! ». Il est parti, à regret, les yeux rougis, je retenais mes larmes qui se sont déversées après.

Je suis seule, mais pas abandonnée, je le sais, mais que j'aimerais être parmi tous ceux que j'aime !...Je m'endors ...

« Bonjour madame Cs.. (Mireille) ! Bon Noël ! ». Je sursaute. Comme d'habitude, toujours charmante, (le personnel est épatant), l'infirmière vague aux soins tout en parlant chaleureusement de choses et d'autres.

« Bon Noël à vous aussi, mais vous êtes loin des vôtres aujourd'hui. Moi aussi je suis loin des miens.

- Allons, allons, courage ! vous allez mieux !

- Vous croyez ?

- Tenez, on va aller faire un petit tour jusqu'à notre arbre de Noël dans le couloir.

- Mais je ne tiens pas debout !

- Ne vous inquiétez pas, nous allons vous installer sur un fauteuil roulant ». Infirmière et aide-soignante me trans-

fèrent sur le fauteuil ; elles virevoltent autour de moi : l'une me peigne et me parfume, l'autre arrange ma chemise de nuit. Elles ont l'air satisfaites du résultat. On ouvre la porte, on pousse le fauteuil le long du couloir que je vois d'un morne regard. On tourne à droite...

L'ARBRE DE NOËL illuminé !!!

J'en ai plein les yeux, je retrouve mon émerveillement d'enfant...

Et là... Impression de rêver...

Ils sont tous là :mon mari, mes filles, mes gendres, mes petits-enfants.

Les yeux noyés de larmes je vois trouble... Ce n'est pas possible !

Mon mari s'approche : « Nous voulions te faire une surprise Le personnel a été complice de tout. On ne pouvait pas aller dans ta chambre, on t'a fait venir à nous ». Que d'émotions ! Beaucoup d'étreintes, de larmes. Médecins, infirmières, aide-soignants essuient discrètement une larme.

On photographie pour le souvenir de cet instant de joie intense.

Après un moment, je réalise que c'est vrai. Alors, m'envahit une force, inconnue depuis longtemps : je veux me lever, je veux manger, je veux vivre, je suis tellement aimée !

Effectivement, mon état s'est singulièrement amélioré et un mois plus tard j'ai retrouvé Nice et mon univers

On ne dira jamais assez combien est important l'entourage, famille ou amis, dans l'amélioration de l'état d'un malade. ///

« DIALYSES & CROISIÈRES »

Pour l'année 2009, Gérard Pons Voyages a mis en place, avec ses partenaires Costa Croisières et Fresenius Medical Care, 15 départs de croisières accessibles aux personnes dialysées, transplantées, à leurs familles et amis.

Le centre de dialyse, installé par Fresenius dans (ou à proximité) l'hôpital du navire, vous permettra de profiter des différentes escales mais également du navire en toute sécurité.

A bord du Costa CONCORDIA ou du Costa LUMINOSA, découvrez chaque matin un nouveau paysage et une nouvelle atmosphère... et cela sans avoir à faire et refaire vos bagages puisque le navire vous mène, sans même que l'on y prête attention, à bon port !

En effet, ces navires « nouvelle génération » sont conçus comme de vrais hôtels flottant et tout est fait pour que vous vous sentiez immédiatement en vacances : un personnel de bord souriant et attentif, des équipements (piscines, centre de bien-être, restaurants et bars...) et divertissements (spectacles au théâtre chaque soir, soirées à thème musical, animations en journée...) nombreux et variés.

Au programme, la Méditerranée avec Alexandrie, Athènes, Rome, Tunis et Barcelone ; l'Atlantique et ses îles avec Casablanca, Lisbonne, Madère et les Canaries... ; ou bien, pour ceux qui préféreront la fraîcheur en plein mois de juillet et août, les fjords norvégiens, le Spitzberg et les capitales de la mer Baltique pour ne citer que celles-ci.

A chaque escale, profitez des excursions organisées par Costa Croisières lors desquelles, accompagné de votre guide francophone, vous explorez des sites historiques et des lieux aux paysages grandioses.

Ainsi, au gré de vos envies, faites de cette croisière votre croisière.

Étapes de réservation et conseils aux voyageurs dialysés

Pour réserver votre croisière avec service de dialyse à bord, il convient dans un premier temps de s'assurer que le centre de dialyse du bord pourra vous accueillir, d'un point de vue du nombre de place en dialyse (capacité de 12 passagers dialysés maximum par croisière) mais également d'un point de vue purement médical.

L'inscription est, en effet, soumise à l'acceptation par le néphrologue superviseur des croisières, après étude de votre dossier médical (prescription de dialyse et éventuelles complications médicales).

Une fois l'acceptation obtenue, nous procédons à la réservation de votre croisière en fonction du type de cabine que vous aurez préalablement choisi et des acheminements aériens et nuits d'hôtels que vous pourriez nécessiter. Le plus grand soin sera également apporté pour vous garantir certains services dont vous

auriez besoin (régimes alimentaires spécifiques, assistance à l'embarquement et au débarquement...).

Afin de vous assurer convenablement, nous proposons une assurance spéciale pour les insuffisants rénaux (et leurs accompagnants) qui couvre les frais d'annulation, d'interruption du voyage, et de rapatriement pour raison de santé due à un problème de dialyse ou autre. Cette assurance est également valable pour les personnes transplantées.

Par la suite, nous vous communiquerons toutes les informations relatives aux dialyses à bord, transmises par notre partenaire médical, comme le prix des séances, le mode de règlement, les modalités de prise en charge ainsi que le programme des séances prévues à bord.

Les séances de dialyse sont effectuées programmées à l'avance pour vous permettre de choisir le groupe (3 ou 4 groupes disponibles selon les navires) qui correspond le plus à vos habitudes, sachant cependant que même si le programme est établi en fonction du programme des escales, certaines séances pourraient empiéter sur le temps des excursions et/ou divertissements de la croisière.



A bord, vos séances de dialyse seront assurées et encadrées par une équipe médicale spécialisée (un médecin néphrologue et 3 infirmiers ou infirmières) dont vous aurez préalablement fait la connaissance lors d'une petite réunion de présentation peu après votre embarquement.

« Dialyses & Croisières » en détail

- « Trésors de l'histoire » à bord du Costa Concordia. Croisière de 11 jours à destination de la Grèce, la Turquie, Chypre, l'Égypte et l'Italie. Départs les 17, 28 mars et 08 avril. Croisières complètes

- « La Dolce Vita » à bord du Costa Concordia. Croisière de 7 jours à destination de l'Italie, la Tunisie, les Baléares et l'Espagne. Départs le 19, 25 avril et 02 mai. Croisières complètes

- « Nord Extrême » à bord du Costa Luminosa. Croisière de 14 jours à destination de la Norvège et du Spitzberg. Départ le 10 juillet.

- « Soleil de Minuit » à bord du Costa Luminosa. Croisière de 12 jours à destination de la Norvège et du Cap Nord. Départs les 24 juillet et 17 août.



- « Capitales nordiques » à bord du Costa Luminosa. Croisière de 11 ou 12 jours à destination de la Norvège, le Danemark, la Suède, la Finlande, la Russie et l'Estonie. Départs les 05 et 29 août.

- « Route des marchands » à bord du Costa Luminosa. Croisière de 9 jours à destination de la Grande-Bretagne, l'Espagne, le Portugal et les Baléares. Départ le 09 septembre.

- « Îles et terres du soleil » à bord du Costa Luminosa. Croisière de 11 jours à destination de l'Espagne, le Maroc, les Canaries et Madère. Départs les 18, 29 septembre et 10 octobre.

Les navires :

• **Le Costa CONCORDIA.** Son nom est le symbole de l'harmonie entre les peuples et un hommage au continent européen, telle en témoigne l'appellation de chacun de ses ponts : Grecia, Francia, Spagna... Il s'agit avant tout d'un navire dont la décoration et les équipements ont été conçus pour que vous vous sentiez immédiatement en vacances.

Inauguré en juillet 2006, le Costa CONCORDIA a été le premier navire de sa génération à être équipé d'un espace de bien être aussi grand et élégant. Parmi les autres innovations du navire, vous trouverez : le simulateur automobile Grand Prix, l'écran géant Cinéma situé au pont piscines, le « Chocolate bar » ainsi que les verrières amovibles qui couvrent deux des quatre piscines et permettent d'en profiter en toute saison. Le navire dispose également des équipements habituels tels qu'un théâtre aménagé sur trois étages où, chaque soir, vous est proposé un nouveau spectacle, de nombreux bars et restaurants aux ambiances variées, des bains à hydro-massage, des boutiques et bien sûr un large éventail de cabines (intérieures, extérieures, avec balcon privatif...).

• **Le Costa LUMINOSA.** Vous l'aurez compris, ce navire est dédié à la lumière. Les jeux de lumières à travers les espaces au design unique de ce navire contribuent à en faire le « joyau » de la flotte Costa. Inauguré en mai prochain, le Costa LUMINOSA disposera d'un centre de bien être, de plus de 3000 m², un simulateur automobile Grand Prix tout comme le Costa CONCORDIA mais également d'un simulateur de golf et d'un cinéma 4D.

Connectez-vous sur notre site www.dialyses-et-croisières.fr ou contactez-nous au 05.56.42.02.92 pour toute information complémentaire.



PARTICIPEZ AU QUIZZ GÉRARD PONS VOYAGES 2009

et tentez de gagner vos
« Dialyses & Vacances » au Maroc

A GAGNER

Un séjour d'une semaine à l'hôtel Framissima Les Idrissides 4* (normes locales), en demi-pension, au départ des villes de Paris, Toulouse, Nantes, Bordeaux, Lyon et Marseille, à valoir jusqu'au 20 décembre 2009. Cette offre est valable pour une personne dialysée et un accompagnant qui partagent la même chambre. Offre non modifiable et non cessible.



COMMENT PARTICIPER ?

Il vous suffit de répondre au quizz et de nous retourner le formulaire, indiquant vos réponses ainsi que vos coordonnées complètes, par courrier à l'adresse suivante :
Gérard Pons Voyages - Quizz 2009

55, avenue de la Libération - 33110 Le Bouscat

Ou bien connectez-vous à l'adresse suivante : <http://www.dialyses-et-croisieres.tm.fr/quizz-gerard-pons-voyages-2009/index.html>
et complétez le formulaire avec vos réponses et vos coordonnées.

Clôture des participations le 30 mai 2009 à minuit.

Tout formulaire incomplet, illisible, envoyé après la date limite ou sous autre forme que celle prévue sera considéré comme nul. Le gagnant sera sélectionné parmi les bonnes réponses lors du tirage au sort du 3 juin 2009 sous contrôle d'huissier. Et informé sous 72 heures.

BULLETIN DE PARTICIPATION

(réponses à trouver dans la page attenante)

QUESTION 1 Combien de personnes dialysées le centre de dialyse du bord peut-il accueillir par croisière ?

☐ 6 ☐ 12 ☐ 18

QUESTION 2 Quelle destination n'est pas proposée dans le programme « Dialyses & Croisières 2009 » ?

☐ La Russie ☐ Le Portugal ☐ Le Canada

QUESTION 3 Combien d'infirmières / infirmier composent l'équipe de dialyse du bord ?

☐ 1 ☐ 3 ☐ 5

QUESTION 4 Quels navires sont équipés d'un centre de dialyse, par Fresenius, en 2009 ?

☐ le Costa SERENA ☐ le Costa CONCORDIA
☐ le Costa LUMINOSA ☐ le Costa ATLANTICA

QUESTION 5 Un néphrologue est-il présent à bord ?

☐ oui ☐ non



COORDONNÉES DU PARTICIPANT

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Téléphone : _____

Mobile : _____

Adresse Email : _____

Coupon réponse à retourner à l'adresse suivante avant le 30 mai 2009 :

Gérard Pons Voyages- Quizz 2009
55, avenue de la Libération
33110 Le Bouscat

VOYAGE À VÉLO OU À PIED EN CATALOGNE DE LA SEU D'URGELL À TAÜLL PAR : RIPOLL LÉRIDA

PROGRAMME

Samedi 27 juin 2009

10h00 : Rassemblement à Gradignan
au Prieuré de Cayac,
11h00 : Conférence sur le don d'organes
12h30 : Déjeuner,
14h00 : Départ en bus pour
La Seu d'Urgell,
18h30 : Visite de la cathédrale,
puis installation à l'hôtel.

Dimanche 28 juin

La Seu d'Urgell-San Juan de
les Abadesse (km)
Hébergement trois jours à Ripoll.

Lundi 29 juin

Ripoll-Monastère de San Pere
de Casseres (km).
Puis visite du monastère.

Mardi 30 juin

Ripoll-Sant Benet de Bages (km)

Mercredi 1^{er} juillet

Ripoll-Lérida (Lleida)
Visite du Monastère de Santa Maria
de Poblet
Hébergement deux jours à Lérida

Jeudi 2 juillet

Matin visite de la Cathédrale de Lérida.
Lérida-Roda de Isábena.
Hébergement...

Vendredi 3 juillet

Roda de Isábena-Taüll
Hébergement Taüll

Samedi 4 juillet

Retour à Gradignan par Vielha.

10, CHEMIN DU SOLARIUM
33170 GRADIGNAN
CA3D@NERIM.FR

REIN ÉCHOS
LIGUE REIN ET SANTÉ
10, RUE MONTÉRA - 75012 PARIS
WWW.REIN-ECHOS.COM

PARTICIPANTS

Les inscriptions sont ouvertes
aux greffés, aux dialysés, s'ils
font du sport régulièrement,
et à tous ceux qui s'intéressent
et oeuvrent pour le développe-
ment du don d'organes.

MODALITÉS

Jour du départ : le samedi 27 juin

Remise de tous les documents
nécessaires, et de l'itinéraire dé-
taillé de chaque étape.

DÉROULEMENT DE L'ÉTAPE

Une assistance technique et médi-
cale sera assurée pendant chaque
étape (véhicule technique, voiture
balai);

Les étapes trop longues pourront
être terminées en bus ;
Après chaque étape, visite des mo-
numents avec le Professeur Jac-
ques Lacoste.

HÉBERGEMENT

Hôtel avec demi-pension (chambre,
dîner et petit-déjeuner).
Repas de midi libre

ORGANISATEURS

- Association pour le don d'organe
et CA3D
- Centre de Recherches Léo Drou-
yn, Bouliac, Université Michel de
Montaigne, Bordeaux III (Profes-
seur Jacques Lacoste).

Avec l'aide des :

- Service de Transplantation ré-
nale de l'hôpital Pellegrin de Bor-
deaux (Professeur Pierre Merville)
- A.D.O.T. (Association du Don
d'Organes et des Tissus).
- F.N.A.I.R. Aquitaine (Fédération
Nationale d'Aide aux Insuffisants
Réniaux)
- Association La Ligue Rein et Santé



**ÉDITION ET GESTION
PUBLICITAIRE**

ASSOCIATION

La Ligue Rein et Santé
10 rue Montéra 75012 Paris
Tél. : 06 87 93 21 54
www.rein-echos.com

ADRESSE MAIL ANNONCEURS

lrsasso@orange.fr
Écrire à la revue auprès de l'association
ou e-mail : rein.echos@orange.fr

ISSN : 1958-3184, dépôt légal 2008

REVUE REIN ÉCHOS

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Michel Raoult

COMITÉ DE RÉDACTION (bénévoles) :

Ginette Rousseau (Vice -présidente).
Marie Rampnoux, Virginie Vergnaud.
Relecture : Eleonora Hurillon Aezenma.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Anne-Marie Girard, Catherine Michel,
Gilles Hufnagel.

AUTEURS PARTICIPANTS

Ont collaboré gracieusement à ce numéro
les médecins néphrologues spécialisés sur
la recherche en néphrologie. Edito P. De-
teix, coordinateurs du dossier MM.E. Ron-
deau et E. Thervet. La FRM, la Fondation du
Rein et Société de Néphrologie pédiatrique
pour les appels à dons. Ainsi que MM. Le
Roy, Pollini, Turmel, merci des deux témoi-
gnages patients à leurs auteurs. Gérard
Pons Voyages pour son quizz concours.
Nous dédions à tous les participants ce nu-
méro qui sans eux n'aurait pu se réaliser.

CRÉDITS PHOTOS

Fresenius Medica care et Genzyme, illus-
trations des auteurs.

DIRECTION ARTISTIQUE ET RÉALISATION

Laurent de Sars - 38, rue du Plat - Lyon
06 73 68 06 32 - LDESARS@MAC.COM
www.laurentdesars.com

IMPRIMEUR ET ROUTEUR

Imprimerie Chirat,
42540 Saint-Just-la-Pendue.

ONT PERMIS LA GRATUITÉ DE CETTE
REVUE, NOS SPONSORS : Amgen,
Aura Paris, B. Braun Avitum, Genzyme,
Frésenius Médical Care, Gérard Pons
voyages.

The way of Caring

“Prendre soin de Vous”



Notre premier engagement

l'amélioration permanente de la qualité des soins

Dans nos centres de dialyse NephroCare, les équipes médicales et notre personnel se sont engagés dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, visant à améliorer l'espérance et la qualité de vie de nos patients.

“Prendre soin de Vous” est notre devise et nous la mettons en application tous les jours en vous offrant des soins individualisés de qualité dans nos 33 unités de dialyse.

Notre organisation et nos équipements répondent à trois grandes priorités :

- le souci d'une évolution technologique permanente,
- la recherche du plus haut niveau de sécurité et de qualité des soins (mise en oeuvre de l'hémodiafiltration en ligne en centre),
- le concours de médecins-néphrologues et la présence d'un personnel soignant expérimenté en dialyse.

www.fmcfrance.fr

• Ile de France

Contact : 01 49 84 77 90

1 centre de dialyse, 1 unité de dialyse médicalisée et 14 unités d'autodialyse

• Languedoc Méditerranée

Contact : 04 67 10 15 00

3 centres de dialyse (HDF en ligne), 3 unités de dialyse médicalisée et 1 unité d'autodialyse

• Nord-Pas de Calais

Contact Maubeuge : 03 27 63 83 22

Contact Helfaut : 03 21 95 11 44

2 centres de dialyse (HDF en ligne), 2 unités de dialyse médicalisée, 4 unités d'autodialyse, dialyses péritonéales et dialyse à domicile

• Polyclinique de Lagny

Contact : 01 64 12 64 12

Polyclinique médico-chirurgicale, 1 centre de dialyse et 1 unité de dialyse médicalisée

• Rhône-Alpes

Contact : 04 72 32 31 30

2 centres de dialyse (HDF en ligne) et 3 unités d'autodialyse, dialyses longues, dialyse nocturne et dialyse à domicile

• Occitanie

Contact : 05 34 46 36 15

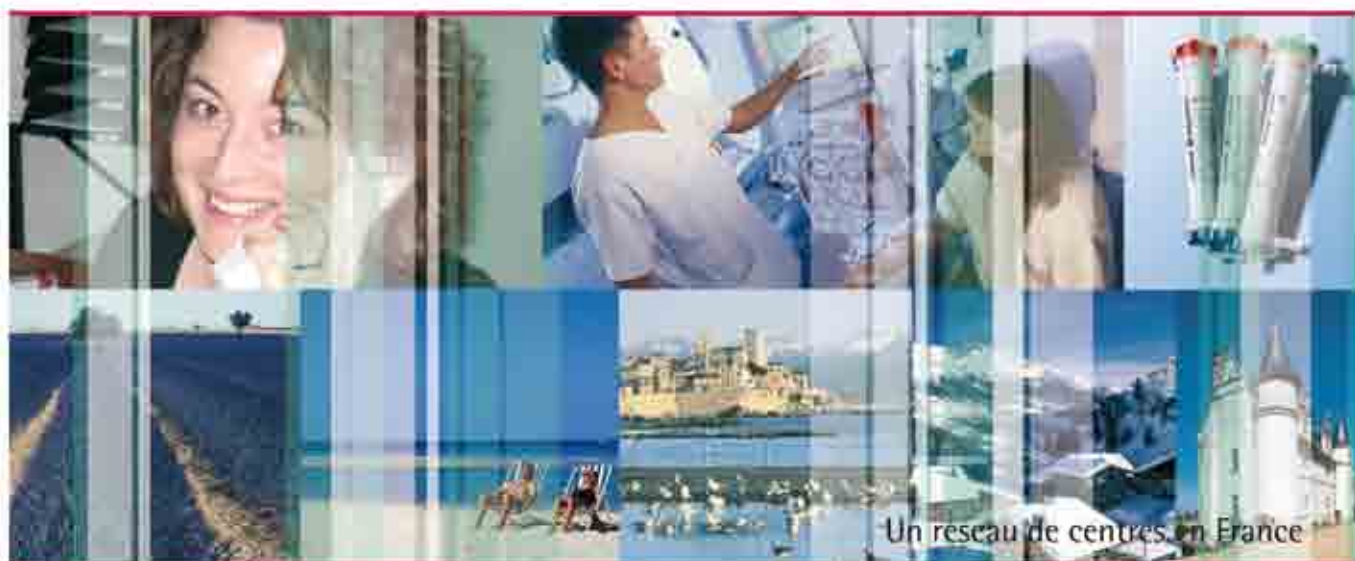
1 centre de dialyse (HDF en ligne), 2 unités de dialyse médicalisée et 2 unités d'autodialyse

NephroCare®

Fresenius Medical Care's Way of Caring

B. Braun Avitum

La qualité et la sécurité des soins en dialyse



Un réseau de centres en France

Vacances en France Faites confiance au groupe B. Braun Avitum

Antibes (06)

Centre d'hémodialyse de la Riviera
Tél. : 04 93 95 12 93

Blois (41)

CIRAD
Tél. : 02 54 90 35 00

Brest (29)

Centre de néphrologie-dialyse d'Armorique
Tél. : 02 98 44 86 62

Sallanches (74)

Centre de Néphrologie-hémodialyse du Mont Blanc
Tél. : 04 50 53 22 00

Châteauroux (36)

Centre de néphrologie
Tél. : 02 54 22 46 26

Manosque, Sisteron et Digne-les-Bains (04)

Centre d'hémodialyse des Alpes
Tél. : 04 92 70 84 50

Montargis (45)

Centre de néphrologie
Tél. : 02 38 95 27 20

Paris (75)

Unité d'autodialyse René Moreau
Tél. : 01 45 26 53 55

Villefranche-sur-Saône et Beaujeu (69)

Centre de dialyse Atirra
Tél. : 04 74 68 15 15



- ▲ centres et unités de dialyse médicalisée
- unités d'autodialyse

B. BRAUN
SHARING EXPERTISE

B. Braun Avitum
204, avenue du Maréchal Juin
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél. : 01 41 10 75 00
Fax : 01 41 10 74 99
www.bbraun-avitum.fr
www.bbraun.fr

LE PETIT JOURNAL DE LA DIALYSE

SUPPLÉMENT AVRIL 2009



Nouveau venu dans le monde de la Néphrologie, le « Petit Journal de la Dialyse » met à votre disposition des conseils pratiques et souhaite répondre à vos questions afin de **vous aider à concilier diététique et plaisir gustatif**.

Vous retrouverez « le Petit Journal de la Dialyse » dans les prochains numéros de la revue Rein-échos. Des suppléments vous seront également distribués régulièrement en salle.

En espérant que ce **"partenaire"** puisse **vous accompagner au mieux dans votre vie quotidienne**. Bonne lecture et bon appétit !

LES REPONSES A VOS QUESTIONS

Equipe de dialyse (Dr Jolivot et Dr Juillard)/ Service de Néphrologie - Hôpital Edouard Herriot, Lyon

1- Je suis dialysé(e), dois-je manger différemment des autres ?

Certes, être dialysé nécessite d'être vigilant vis-à-vis de certains aliments. Mais, le repas doit rester un moment de convivialité à partager avec les autres, dont vous devez aussi profiter. Pour cela, **il vous faut suivre les conseils de votre équipe de dialyse**. N'hésitez pas à partager ces conseils avec votre entourage et cuisinez avec eux !



2- A quels aliments dois-je faire le plus attention ?

La dialyse n'est pas synonyme de privation. Toutefois, la consommation de certains aliments doit être effectivement contrôlée (potassium, eau, phosphore, sel, cf. verso de cette page). Le Petit Journal met à votre disposition des conseils pratiques et l'équipe de dialyse est là pour vous indiquer des solutions adaptées. Votre diététicienne ou votre infirmier peuvent notamment vous aider à calculer les quantités d'aliments que vous pouvez consommer. Avez-vous dernièrement fait le point sur votre apport alimentaire ?

PARTAGE D'EXPERIENCES

N'hésitez pas à poser vos questions et à faire partager vos commentaires et idées qui pourront être publiés dans les prochains numéros :

- Vos astuces pour cuisiner,
- Vos moyens de détente pendant votre séance de dialyse, ou à l'extérieur,
- Les sujets que vous souhaiteriez voir abordés dans le prochain numéro.



Demandez à votre équipe de dialyse si elle peut récupérer votre message, qui pourra être communiqué à la rédaction.

LE POINT SUR...MON PHOSPHORE

Cette rubrique fait le point sur un élément particulier de votre alimentation afin de comprendre pourquoi il est important de le contrôler dans le cadre de la dialyse.

Le phosphore est nécessaire pour l'organisme mais en quantité limitée; il est apporté par certains aliments et est éliminé par le rein. **En dialyse, une accumulation de phosphore peut conduire à des complications :**

COMPLICATIONS	Pouvant être ressenties	Démangeaisons (Prurit)	Yeux rouges
	Souvent silencieuses	Maladies osseuses (Hyperparathyroïdie)	Maladies cardiovasculaires (Infarctus, AVC)

La valeur idéale (recommandations internationales K/DOQI) de votre phosphorémie est comprise entre 1,13 et 1,78 mmol/l (ou entre 35 et 55 mg/l). Votre médecin vous donnera votre cible personnelle. **Trois stratégies sont indispensables pour un contrôle optimal :**

STRATEGIES	Dialyse	Alimentation contrôlée	Traitement médicamenteux adapté
	Élimine une partie du phosphore en excès	Réduit les apports en phosphore	Renforce le contrôle de la phosphorémie



LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

- **Les chélateurs du phosphore** permettent de capter le phosphore alimentaire pour l'éliminer dans les selles, avant qu'il ne pénètre dans votre organisme. Pris en dehors des repas ils n'agissent pas; **ils ne sont efficaces que lors de la prise d'aliments riches en phosphore**. Il faut respecter la prescription prévue par votre médecin, n'hésitez pas à lui demander conseil.
- Les autres traitements (vitamine D, cinacalcet) peuvent avoir un impact sur votre phosphorémie. Dans ce cas, la prise n'est pas liée à l'apport alimentaire.

CONSEILS PRATIQUES

Quelques astuces pour contrôler votre consommation alimentaire en phosphore :

☹️ <i>Au lieu de</i>	☺️ <i>Penser à prendre</i>
Lait, Yaourt	Fromage blanc, Faisselle
Fromages à pâte cuite (Raclette, Cantal, Comté...)	Fromages à pâte molle (Chèvre, Brie, Bleu...)
Moules, Crabe, Noix de St Jacques	Surimi, Crevettes roses, Huîtres
Poissons gras (Hareng, Saumon, Bar, Lotte...)	Calamars frits, Colin, Sole, Flétan, Thon...
Pigeon, Foie, Faisan	Boeuf, Porc, Poulet, Canard, Lapin, Agneau
Blé entier et céréales complètes	Riz blanc (Thaï, Basmati), Semoule

Pour plus de détails ou pour toute incertitude, demandez conseil à votre néphrologue ou à un(e) diététicien(ne).

Il est nécessaire en dialyse d'être vigilant vis-à-vis de certains aliments mais en respectant les quantités recommandées, vous pouvez aussi profiter de recettes alléchantes, bon appétit !

RECETTES

(Validées par une diététicienne)

Flétan grillé aux croutons

Ingrédients (Pour 4 personnes)

3/4 tasse de croutons de pain
2 cuillères à soupe de parmesan râpé
1 cuillère à soupe de zeste de citron râpé
1 cuillère à soupe de margarine fondue
2 cuillères à soupe de mayonnaise
1 cuillère à soupe hachée d'estragon frais
750 grammes de filets de flétan
2 cuillères à soupe de jus de citron frais



Préparation

1. Mélanger les croutons de pain, le parmesan, le zeste de citron et la margarine fondue pour créer le mélange de croûtons.
2. Dans un bol séparé, incorporer la mayonnaise et l'estragon.
3. Placer les filets de flétan à plat côté peau sur le plateau. Badigeonner chaque morceau à l'aide du mélange de mayonnaise puis couvrir en appuyant légèrement du mélange de croutons. Préchauffer le four à température élevée pendant 10 minutes. Réduire la température. Placer les filets dans le four. Laisser cuire pendant 10 à 12 minutes ou jusqu'à ce que le poisson se défasse facilement et que la garniture brunisse. Asperger de jus de citron et servir.

Informations sur l'apport nutritif

(Analyse approximative par portion)

Protéines (g)	27,59	Lipides (g)	12,25
Glucides (g)	16,61	Calories (kcal)	292,25
Sodium (mg)	312,00	Potassium (mg)	591,25
Phosphore (mg)	308,25	Calcium (mg)	127,75

N'hésitez pas à accompagner votre poisson de riz blanc aromatisé au cumin.

Crêpes aux fraises

Ingrédients (Pour 8 personnes)

2 oeufs
2 blancs d'oeufs
1 1/2 tasse de farine blanche
1 tasse de lait 1/2 écrémé
1/2 tasse de crème à fouetter 35 %
2 cuillères à soupe de sucre
2 cuillères à soupe de margarine
1 1/3 tasse fromage ricotta part. écrémé
1 cuillère à café d'essence de vanille
2 tasses de fraises fraîches



Préparation

1. Dans un bol, battre les oeufs et les blancs d'oeufs jusqu'à ce qu'ils soient mousseux. Ajouter la farine, le lait, la crème et 1 cuillère à soupe (15 ml) de sucre. Bien mélanger.
2. Enduire une poêle de margarine fondu et y verser 3 cuillères à soupe (45 ml) de pâte à la fois. Cuire les crêpes des deux côtés. Placer un morceau de papier sulfurisé entre les crêpes cuites.
3. Battre le fromage ricotta en crème et y ajouter le reste du sucre et la vanille. Incorporer les fraises délicatement. Placer un peu de cette préparation au centre de chaque crêpe.

Informations sur l'apport nutritif

(Analyse approximative par portion)

Protéines (g)	11,50	Lipides (g)	13,77
Glucides (g)	28,07	Calories (kcal)	281,69
Sodium (mg)	106,05	Potassium (mg)	213,00
Phosphore (mg)	160,75	Calcium (mg)	149,94

JEUX : SUDOKUS

3			8		7		9	
	1	7	2					
4		8			6			
7	4		5				1	2
	2		7	6	9		4	
8	3				1		5	6
			6			5		7
					2	8	3	
	7		9		5			1

Niveau : Facile

			7		5	8		2
	4		3				9	
8							5	
5		1			6		3	4
		4				1		
9	2		1			5		7
	5							3
	9				7		1	
2		6	4		3			

Niveau : Moyen

9				1	6		4	
2	4				7			
	7	1		2				6
		2		9		4		3
			1		2			
3		9		4		2		
6				8		3	2	
			4				6	1
	8		2	6				5

Niveau : Moyen

		5	3				8	
							2	
1				9		5		4
		9		6			7	
7		2	5		1	9		8
	8			2		4		
6		3		8				7
	9							
	1				5	6		

Niveau : Difficile

Réponses ci-dessous

8	1	4	2	7	5	6	9	3
2	9	7	6	3	4	8	1	5
6	5	3	1	8	9	2	4	7
3	8	1	9	2	7	4	5	6
7	6	2	5	4	1	9	3	8
5	4	9	8	6	3	1	7	2
1	3	8	7	9	2	5	6	4
9	7	6	4	5	8	3	2	1
4	2	5	3	1	6	7	8	9

Niveau : Difficile

1	8	4	2	6	3	9	7	5
5	2	3	4	7	9	8	6	1
6	9	7	5	8	1	3	2	4
3	6	9	7	4	5	2	1	8
4	5	8	1	3	2	6	9	7
7	1	2	6	9	8	4	5	3
8	7	1	9	2	4	5	3	6
2	4	6	3	5	7	1	8	9
9	3	5	8	1	6	7	4	2

Niveau : Moyen

2	1	6	4	5	3	9	7	8
3	9	8	2	6	7	4	1	5
4	5	7	8	9	1	6	2	3
9	2	3	1	8	4	5	6	7
7	6	4	5	3	2	1	8	9
5	8	1	9	7	6	2	3	4
8	7	2	6	4	9	3	5	1
1	4	5	3	2	8	7	9	6
6	3	9	7	1	5	8	4	2

Niveau : Moyen

2	7	3	9	6	8	5	4	1
9	5	4	1	7	2	8	3	6
6	8	1	9	4	3	5	2	7
8	3	9	4	2	1	7	5	6
1	2	5	7	6	9	3	4	8
7	4	6	5	3	8	9	1	2
4	9	8	3	1	6	2	7	5
5	1	7	2	9	4	6	8	3
3	6	2	8	5	7	1	9	4

Niveau : Facile