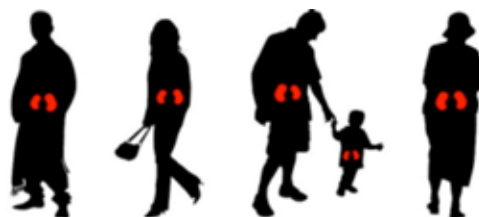


Rencontre-débat "Stop aux agressions rénales" avec les associations de malades

Académie nationale de médecine - 21 mars 2013

DOSSIER de la rencontre-débat



EDITO

Comme chaque année à l'occasion de la Journée Mondiale du Rein, nous nous retrouvons, chercheurs et associations, dans le magnifique amphithéâtre de l'Académie Nationale de Médecine pour échanger sur les avancées de la recherche et les questions des malades. C'est déjà notre sixième rendez-vous ! Il est une nouvelle fois organisé par l'Institut Thématique Multi-Organismes Circulation, Métabolisme, Nutrition de l'Alliance Aviesan et la Fondation du Rein en collaboration avec la Mission Inserm Associations.

« **Stop aux agressions rénales** », c'est le slogan et le thème de cette rencontre-débat. Un slogan, parce qu'il est important d'alerter le monde médical et mais aussi le public sur la prévention des risques de toxicité rénale et la prise en charge la plus précoce possible des atteintes. Un thème, qui nous permettra

d'aborder les facteurs environnementaux et médicamenteux toxiques pour le rein. La recherche sur l'insuffisance rénale aiguë a été choisie pour illustrer le vaste champ d'explorations scientifiques autour de l'agression rénale ; le professeur Eric RONDEAU nous fera le point sur les avancées et les questions qui restent posées. Puis, nous aborderons plus globalement les mécanismes de la toxicité rénale qu'elle soit d'origine environnementale ou médicamenteuse. Nous verrons avec le professeur Marc DE BROE que c'est le problème récurrent dont doivent faire face tous les médecins et toutes les personnes à risque afin de les prévenir ou de les traiter. Face à ces agressions extérieures, nous ne sommes pas égaux et nos gènes ajoutent à la complexité du sujet. Deux illustrations seront présentées : le doc-

teur Véronique FRÉMEAUX-BACCHI nous parlera des gènes intervenant dans l'étiologie du syndrome hémolytique et urémique aigu et le professeur Evelyne JACQZ-AIGRAIN des profils génétiques impliqués dans la toxicité des médicaments. La compréhension fine de toutes les interactions intervenant dans la toxicité rénale permettra de mieux anticiper les agressions du rein et de faire bénéficier aux patients de traitements individualisés.

Ces présentations scientifiques vont certainement susciter de nombreuses réactions chez les participants.

Je vous souhaite une excellente journée.

Renato MONTEIRO
(ITMO Circulation Métabolisme
Nutrition, Aviesan)

PROGRAMME

08h45

Accueil des participants

09h15 - 09h30

Accueil

Raymond ARDAILLOU, Secrétaire
perpétuel de l'Académie Nationale
de Médecine

Introduction

Michel GODIN, Président
de la Fondation du Rein

09h30 - 10h00

**L'insuffisance rénale aiguë :
un danger pour l'avenir du rein ?**
Eric RONDEAU (Service Urgences
Néphrologiques et Transplantation
Rénale, Hôpital Tenon, AP-HP et
INSERM UMRS 702)

10h00 - 10h30

**Mécanismes et prévention
de la toxicité rénale**

Marc DE BROE (Faculté de Médecine et
Unité de recherche physiopathologique
de l'Université d'Anvers, Belgique)

10h30 - 10h50

Pause

10h50 - 11h20

**Syndrome hémolytique et urémique :
Du gène à la maladie**

Véronique FRÉMEAUX-BACCHI
(INSERM U872, Hôpital Européen
Georges Pompidou, AP-HP)

11h20 - 11h50

**Gènes et médicaments : vers des
traitements personnalisés**

Evelyne JACQZ-AIGRAIN (Service de
Pharmacologie Pédiatrique, Centre
d'Investigation Clinique-Inserm 9202,
Hôpital Robert-Debré, AP-HP)

11h50 - 12h15

Discussion générale

12h15 - 12h30

Conclusion

Christian BOITARD, Directeur de
l'ITMO Circulation Métabolisme
Nutrition, Aviesan

RENCONTRE MODÉRÉE par Pascal
HOULLIER (Président du Conseil
scientifique de la Fondation du Rein) et
Renato MONTEIRO (ITMO Circulation,
Métabolisme, Nutrition, Aviesan)

LES INTERVENANTS SCIENTIFIQUES



**Eric
RONDEAU**

Eric RONDEAU est professeur à l'université Pierre et Marie CURIE et chef du service des Urgences néphrologiques et de transplantation rénale de l'hôpital Tenon – Paris. Il travaille également au sein de l'unité mixte Inserm-Université Paris VI U702, dirigée par le professeur Pierre RONCO, sur l'axe « progression et réparation des lésions rénales ». Ses travaux portent notamment sur les facteurs prédictifs cliniques et histologiques de la survie à long terme du greffon rénal. Son groupe a montré ces dernières années que les cellules épithéliales tubulaires peuvent acquérir des caractéristiques mésenchymateuses et jouer un rôle dans le développement de la fibrose progressive du rein greffé et sa perte de fonction.



**Véronique
FRÉMEAUX-BACCHI**

Véronique FRÉMEAUX-BACCHI est médecin et immunologiste au laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou où elle effectue ses activités de recherche qui portent sur les maladies liées au système du complément et, en particulier, sur le syndrome hémolytique et urémique atypique. Elle a caractérisé des anomalies génétiques de diverses protéines impliquées dans la régulation du fonctionnement du complément.



**Marc
DE BROE**

Marc DE BROE est professeur émérite de l'Université de Médecine d'Anvers, en Belgique. Il est actuellement conseiller scientifique à l'Unité de recherche physiopathologique de l'Université d'Anvers. Il a été rédacteur en chef adjoint du journal *Kidney International* (2006-2012), membre de la Société Internationale de Néphrologie (ISN), membre de l'Académie royale belge de médecine. De plus, le professeur DE BROE reste toujours engagé dans des programmes de traitement immunosuppresseur dans la transplantation rénale dans les pays en développement. La néphrotoxicité et l'insuffisance rénale aiguë font partie de ses grands domaines d'intérêt.



**Evelyne
JACQZ-AIGRAIN**

Evelyne JACQZ-AIGRAIN est professeur des universités-praticien hospitalier au CHU Robert-Debré, Paris. Au sein de ce CHU, elle est responsable du service de Pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique et du Centre d'Investigation Clinique-Inserm 9202. De plus, le professeur Evelyne JACQZ-AIGRAIN coordonne le réseau pédiatrique des CIC. Un de ses axes de travail concerne la pharmacogénétique et la pharmacocinétique des médicaments pédiatriques ; elle a notamment mené des recherches sur les traitements immunosuppresseurs et antiviraux utilisés dans le cadre de la transplantation rénale chez l'enfant.



La Fondation du Rein, créée en 2002 à l'initiative de la Société de Néphrologie, la Société francophone de dialyse, la Société de néphrologie pédiatrique, la Société suisse de néphrologie, l'Association française des infirmier(e)s de dialyse de transplantation et de néphrologie, et la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux, rassemble des personnalités d'origines diverses qui acceptent de donner bénévolement de leur temps pour lutter contre les maladies rénales.

Elle a pour objectif de mobiliser des ressources financières et humaines, afin de développer des outils de prévention et d'éducation thérapeutique (« Carte Néphronaute », livrets pour les patients,...), et d'information pour le public sur les maladies rénales et leurs traitements, de promouvoir le don de rein, et de financer des programmes de recherche (fondamentale, translationnelle, épidémiologique et génétique), dont peuvent bénéficier des médecins et des chercheurs impliqués en néphrologie.

Chaque année, la Fondation décerne le Prix de la Fondation du Rein qui récompense un(e) candidat(e) francophone dont les travaux constituent une avancée importante dans la recherche en Néphrologie, le Prix Jeune Chercheur en recherche translationnelle et depuis 2012, le Prix Don de Soi – Don de Vie. Elle vient de créer avec la Fnair le Prix « Maladie rénale chronique ».

L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE : UN DANGER POUR L'AVENIR DU REIN ?



3

questions au Professeur Eric RONDEAU

QU'EST-CE QUE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ?

L'insuffisance rénale aiguë (IRA), c'est la perte brutale de la fonction rénale. Dans plus de 80 % des cas, elle est secondaire à une ischémie* rénale au cours d'états de choc ; elle peut être isolée ou associée à une agression toxique médicamenteuse. Les lésions rénales concernent alors essentiellement les cellules épithéliales tubulaires*, qui peuvent se détacher de la membrane basale tubulaire, ou mourir par apoptose* ou nécrose*. On parle de nécrose tubulaire aiguë. Les cellules restantes ont un fort potentiel de régénération et sont capables de reformer un épithélium tubulaire normal en 2 à 3 semaines. La fonction rénale récupère alors progressivement pour revenir à l'état antérieur. Néanmoins ce temps de régénération constitue une période critique car la nécrose tubulaire aiguë est une maladie grave, associée à un pronostic péjoratif puisque la mortalité hospitalière peut atteindre 50 à 60 % lorsque l'IRA nécessite le recours à la dialyse. Elle complique environ 8-10 % des séjours en réanimation et est liée à une infection sévère dans environ 50 % des cas. Elle touche plus volontiers les sujets âgés, diabétiques, athéromateux. Environ 30 % des patients ont une at-

teinte rénale chronique pré-existante, et 10 à 15 % des patients ne vont pas récupérer de leur insuffisance rénale aiguë et nécessiter le recours à la dialyse chronique.

POURQUOI LES NÉPHROLOGUES LA CONSIDÈRENT-ILS COMME UNE « ATTAQUE RÉNALE » COMME ON PARLE D'« ATTAQUE CARDIAQUE » ?

L'insuffisance rénale aiguë, dans sa forme la plus fréquente de nécrose tubulaire aiguë, est effectivement le résultat d'une agression brutale du parenchyme* rénal, d'origine ischémique ou toxique. Les auteurs anglo-saxons ont d'ailleurs introduit récemment le concept de Acute Kidney Injury (agression rénale aiguë). Il a été montré que toute agression rénale, même minime, peut être associée à un risque accru de mortalité en réanimation. Ce terme d'agression permet aussi de considérer toutes les agressions rénales, depuis la simple ischémie transitoire associée à des modifications biochimiques sans manifestations cliniques, jusqu'à la grande nécrose tubulaire souvent anurique*, qui peut éventuellement laisser des séquelles fonctionnelles rénales graves.

QUELLES SONT LES QUESTIONS QUE LA RECHERCHE SE POSE DANS LE DOMAINE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ?

La détection précoce de l'insuffisance rénale aiguë est toujours difficile : l'élévation de la créatinine sérique, secondaire à la diminution du débit de filtration glomérulaire, se manifeste après un certain délai par rapport à l'agression; elle est donc finalement peu sensible. En cardiologie, la découverte d'un marqueur, la troponine cardiaque, a été une étape cruciale qui permet maintenant de dépister précocement et de traiter les ischémies myocardiques. Pour l'IRA, des biomarqueurs d'agression rénale, sanguins ou urinaires, ont été également identifiés : NGAL, KIM-1, IL-18, etc... Si leur sensibilité semble performante, leur utilité clinique est plus discutable. En effet, contrairement à l'ischémie myocardique qui fait rechercher une sténose coronaire qu'il faut traiter rapidement, la détection de l'agression rénale ne débouche pas toujours sur des mesures aussi efficaces. De nombreux travaux sont en cours pour déterminer la place exacte de ces biomarqueurs dans la prise en charge des patients à risque ou atteints d'IRA.

Un autre champ d'investigation aujourd'hui est le mode de réparation rénale après agression. La classique récupération complète des nécroses tubulaires aiguës est contredite par deux constatations cliniques : 1) à long terme chez les patients qui ont récupéré de leur IRA, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique est plus élevée que dans la population générale, et 2) chez les patients greffés du rein, le débit de filtration glomérulaire à 5 ans est diminué s'il y a eu un retard dans la reprise de la fonction rénale lié à une nécrose tubulaire aiguë ischémique. Cela suggère que les cellules rénales gardent « la mémoire » de l'agression ischémique. Nos travaux de recherche actuels visent à comprendre quelle empreinte l'agression initiale peut laisser et comment elle se traduit par une altération progressive de la fonction rénale.

*GLOSSAIRE

L'épithélium tubulaire est l'ensemble des cellules recouvrant la cavité des tubules rénaux.

L'ischémie rénale est l'insuffisance du débit sanguin rénal ; elle peut provoquer l'arrêt de la fonction rénale par manque d'oxygène.

L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel les cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

La nécrose est la destruction des cellules induite par leurs modifications morphologiques anormales, celles-ci étant provoquées par des traumatismes ou intoxications.

Le parenchyme est l'ensemble des tissus assurant la fonction d'un organe.

L'anurie est une absence d'urine dans la vessie.

3

MÉCANISMES ET PRÉVENTION DE LA TOXICITÉ RÉNALE

questions au Professeur Marc DE BROE



QUELS SONT LES PRINCIPAUX TOXIQUES QUI AGRESSENT LE REIN ?

De nombreuses substances d'origine environnementale comme des métaux lourds, des solvants, des pesticides peuvent provoquer une atteinte rénale mais, dans la très grande majorité des cas, sont en cause des toxiques d'origine médicamenteuse ou des toxiques contenus dans des produits dits « naturels » c'est-à-dire à base de plantes ou d'herbes.

Tous les médicaments sont testés, avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM), sur leur potentielle toxicité sur les organes et sur les systèmes biologiques ; les contre-indications sont listées pour les personnes à risque. Néanmoins, les réponses aux médicaments sont extrêmement variables selon les individus et les personnes à risque ne sont pas toujours dépistées.

Les principaux médicaments potentiellement toxiques pour le rein sont :

- les analgésiques composés (plusieurs substances analgésiques associées à de la codéine ou de la caféine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- les anti-infectieux, à savoir les anti-bactériens (les aminoglycosides sont principalement concernés), les antifongiques (comme par exemple l'amphotéricine B), et les antiviraux (l'aciclovir, le ganciclovir, etc.)
- les anti-cancéreux (les dérivés du platine, le méthotrexate et la gemcitabine sont les mieux connus).

La consommation de plantes ou d'herbes, notamment chinoises, augmente de façon importante. Comme ces produits sont vendus sans ordonnance, les consommateurs pensent qu'ils sont sans danger. Il est nécessaire d'alerter le grand public que la mise en vente de ces plantes ou de ces herbes n'est pas conditionnée par l'obtention d'une AMM. Ces produits n'ont donc pas fait l'objet de tous les tests de toxicité réclamés pour un médicament. Certains peuvent contenir des métaux lourds et des toxines (par exemple, l'acide aristolochique) mais aussi des molécules qui peuvent interagir avec les médicaments conventionnels lorsqu'ils sont absorbés en concomitance.

POURQUOI LE REIN EST-IL UN ORGANE PARTICULIÈREMENT SENSIBLE AUX AGRESSIONS ?

Le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable en raison de sa forte exposition aux toxiques pouvant altérer les nombreux équilibres biologiques et les structures cellulaires nécessaires à ses fonctions :

- il est le siège d'un important flux sanguin (1/4 du débit cardiaque),
- il comporte la plus grande surface endothéliale par gramme de tissu,
- le cortex et la médullaire externe du rein nécessitent, pour fonctionner, l'extraction d'une grande quantité d'oxygène du sang et sont donc très sensibles à l'hypoxie quand le débit sanguin diminue,
- il est le lieu d'une activité métabolique intense avec une forte concentration de substances,
- il regroupe de nombreux systèmes enzymatiques,
- il a une activité importante dans le transport transcellulaire,
- il assure la dissociation des complexes médicament-protéine.

COMMENT PEUT-ON AMÉLIORER LA PRÉVENTION ?

Je citerais cinq mesures de prévention qui apparaissent essentielles :

La première paraît évidente mais elle n'est pas toujours suivie. Il s'agit simplement de respecter les indications et contre-indications connues des médicaments avant de les prescrire. Une évaluation correcte de la fonction rénale des patients est essentielle pour une meilleure adaptation des doses.

La deuxième et la troisième concernent des problématiques de recherche. Il est en effet nécessaire d'accroître nos connaissances sur les mécanismes de la toxicité rénale pour pouvoir assurer une prévention secondaire plus efficace. D'autre part, l'étude pharmacocinétique des médicaments dans le rein doit être amplifiée au niveau cellulaire.

La quatrième s'adresse aux pouvoirs publics afin de créer une législation adéquate sur la toxicologie et la pharmacologie des produits dits « naturels » (herbes, plantes).

Enfin, la cinquième, concerne la vigilance des néphrologues en cas d'apparition de cas groupés d'insuffisance rénale à étiologie inconnue et se présentant comme une néphrite interstitielle chronique ou une insuffisance rénale aiguë.



Photomontage de l'exposition « Science/Fiction : voyage au coeur du vivant ». Glomérules.
© Celio, Marco / Voyage au centre de la Terre.
Jules Verne-Musée Jules Verne-Ville de Nantes.
<http://www.serimedis.inserm.fr>

3

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE : DU GÈNE À LA MALADIE



questions au Docteur Véronique FRÉMEAUX-BACCHI

COMMENT EST DÉFINI UN SYNDROME HÉMOLYTIQUE URÉMIQUE ATYPIQUE ?

Le syndrome hémolytique urémique (SHU) est défini par l'association de trois critères : 1) une anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine) avec présence de globules rouges fragmentés (schizocytes), 2) une thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes) 3) une insuffisance rénale aiguë.

Cette association est due à des lésions des endothéliums vasculaires (tissus qui tapissent la paroi intérieure des vaisseaux) sur lesquelles les globules

rouges se cassent ; ce phénomène déclenche l'agrégation des plaquettes qui aboutit à des thrombi (caillots) dans les petits vaisseaux, principalement dans les reins. Il y a deux grands types de SHU : le SHU dit typique ou post diarrhée et le SHU atypique. Les SHU dits typiques représentent 90 à 95 % des cas de SHU chez l'enfant. Ils sont beaucoup plus rares chez l'adulte. Ils sont liés à une infection intestinale accidentelle par des bactéries *Escherichia coli* qui produisent des toxines appelés vérotoxines ou shigatoxines. Les SHU dits atypiques (SHUa) sont rares ; ils surviennent à tout âge : dès la naissance ou dans les premières semaines de vie ou, plus tard,

jusqu'à l'âge adulte avancé. Ils sont parfois familiaux, touchant plusieurs enfants d'une même fratrie, ou plus rarement, un parent ou un grand-parent. Ils évoluent par poussées et progressent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) dans la moitié des cas ; en règle générale, l'IRT survient rapidement, dès la première poussée ou en quelques mois. Les recherches ont permis de relier cette maladie à des anomalies du complément (voir Qu'est-ce que le complément ?). Le SHUa est devenu le prototype d'une maladie due à la perte du contrôle du complément.

QU'EST-CE QUE LE COMPLÉMENT ?

Le complément est un acteur de la réponse immunitaire innée ; il participe activement à la protection contre les infections. Il est constitué par un ensemble d'une trentaine de protéines, dans le sérum sanguin et à la surface des cellules. Ces protéines interviennent rapidement lors d'une infection et acquièrent leur activité au cours d'une cascade de réactions enzymatiques complexes. En permanence actif à bas bruit, le complément requiert une régulation fine pour éviter la destruction des cellules de l'hôte.

POUR CE SYNDROME, LES GÈNES RENFORCENT-ILS LA SUSCEPTIBILITÉ À UNE AGRESSION RÉNALE OU SONT-ILS EUX-MÊMES À L'ORIGINE DE LA MALADIE ?

De nombreux travaux ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer dans la pathogénie du SHUa trois protéines de régulation de la voie alterne du complément, le facteur H (FH), la membrane cofactor protein (MCP) et le facteur I (FI), et deux protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (FB). Les mutations sur les gènes codant ces protéines sont considérées comme des facteurs de prédisposition au SHUa plutôt que comme une cause directe et unique de la maladie. Le SHUa apparaît comme une maladie complexe qui fait vraisemblablement intervenir plusieurs facteurs génétiques.

OÙ EN EST LA RECHERCHE POUR PRÉVENIR OU TRAITER CE SYNDROME ?

Les progrès dans la compréhension du mécanisme du SHUa ont ouvert la voie des thérapeutiques totalement innovantes. Beaucoup d'espoir repose sur de nouveaux médicaments : les bloqueurs du complément. L'un d'eux est un anticorps monoclonal, l'eculizumab (Soliris®), qui a fait l'objet de deux essais thérapeutiques internationaux et de nombreuses observations ; cela lui a permis d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en France dans le traitement du SHU atypique.

On est en droit d'espérer que le pronostic de la maladie ou de la transplantation (pour les patients qui sont en dialyse et en attente de greffe) soit très amélioré par ce traitement.

D'autre part, les mécanismes physiopathologiques de la maladie restent à explorer car, pour environ 40 % des patients, aucun gène n'a pu être identifié.

3

GÈNES ET MÉDICAMENTS : VERS DES TRAITEMENTS PERSONNALISÉS



questions au Professeur Evelyne JACQZ-AIGRAIN

IL SEMBLE QUE LES PROFILS GÉNÉTIQUES ONT UN IMPACT SUR L'EFFICACITÉ ET LA TOXICITÉ DU MÉDICAMENT : EST-CE VRAI POUR TOUS LES MÉDICAMENTS ?

Les « profils » ou caractéristiques génétiques du patient ont potentiellement un impact sur l'efficacité et la toxicité de tous les médicaments. Le profil génétique individuel explique certaines différences dans la présentation clinique de la maladie, le « devenir » des médicaments et la réponse au traitement. Le génome (patrimoine génétique) est constitué de très nombreux gènes, chacun d'entre eux pouvant porter de multiples variations : les combinaisons sont multiples et chaque individu est ainsi caractérisé par un profil génétique qui lui est propre. Cependant la part génétique ne suffit pas à expliquer toutes les différences de réponse observées entre les patients, divers facteurs ont un impact sur la manière dont l'information génétique est exprimée (âge, ethnie, environnement, habitudes alimentaires).

Initialement, les études entre médicaments et profil génétique étaient limitées aux gènes impliqués dans les étapes de sa transformation métabolique et de son transport. Ces dernières années, les nouvelles technologies dans le champ de la pharmacogénétique permettent d'analyser plus largement et plus finement l'ensemble des gènes impliqués dans la réponse aux médicaments, et en particulier ceux des récepteurs (protéines sur lesquelles se fixe le médicament).

A QUEL MOMENT LES ÉTUDES PHARMACOGÉNÉTIQUES SONT-ELLES INITIÉES : AVANT OU APRÈS LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT ?

Les études pharmacogénétiques, quelle que soit leur approche, peuvent être initiées avant ou après la mise sur le marché. Avant et à un stade très précoce, elles peuvent être effectuées dès que les études de criblage (ou « screening ») des molécules pour une activité précise sont réalisées. Les étapes cliniques, plus tardives au cours du développement du médicament, permettent d'étudier des groupes de patients sélectionnés justement pour leurs caractéristiques génétiques et de comparer chez eux l'effet d'une molécule en évaluation. Après commercialisation d'un médicament, l'observation d'effets indésirables peut conduire à réaliser des études pharmacogénétiques et développer des tests d'identification de profils génétiques des patients, permettant de leur délivrer la dose efficace et prévenir les effets indésirables.

Il y a deux méthodes pour détecter ces variations génétiques. L'une est l'approche dite par « gène candidat » : l'étude porte sur un gène particulier dont la variabilité a potentiellement un impact sur la réponse au médicament. L'autre est l'approche dite « génome entier » qui, elle, ne repose sur aucune hypothèse préalable : l'objectif est de rechercher, sans a priori et sur l'ensemble du génome, les variations dans les séquences des gènes qui sont associées à l'effet étudié. Une fois une association établie, la fonction des protéines pour lesquelles codent les gènes concernés par ces variations de séquence est recherchée.

LA PERSONNALISATION DES TRAITEMENTS, EST-CE POUR DEMAIN OU ENCORE DU DOMAINE DE LA RECHERCHE ?

Plusieurs exemples illustrent que la personnalisation des traitements est réelle dans de nombreuses pathologies :

Chez les patients transplantés rénaux, les progrès de la pharmacogénétique permet de mieux adapter les prescriptions du tacrolimus, immunosuppresseur largement utilisé.

C'est en cancérologie que les avancées ont été les plus importantes. Les chimiothérapies ont longtemps été prescrites sans caractérisation précise du patient et de sa tumeur. La personnalisation du traitement repose à l'inverse sur la caractérisation de la tumeur et des récepteurs ou voies de signalisation qu'elle exprime. Les nouvelles thérapeutiques sont principalement des anticorps ciblant les récepteurs de facteurs de croissance (surexprimés en cas de tumeurs) ou des inhibiteurs des activités de protéines membranaires ou cytoplasmiques (tels les inhibiteurs de tyrosine kinase). L'exemple de l'herceptine dans le traitement du cancer du sein est illustratif : chez les patientes avec un cancer caractérisé comme étant HER positif, les cellules tumorales surexpriment à leur surface des récepteurs (HER2) qui commandent en partie leur croissance. L'herceptine se fixant sur ces récepteurs agit en freinant la croissance. L'autre exemple est le sorafenib ; c'est un inhibiteur de tyrosine kinase ayant un effet antitumoral direct (réduisant la multiplication cellulaire) et un effet par action anti-angiogénique (affectant la vascularisation tumorale), indiqué dans certaines formes avancées de cancer du rein.

Les effets indésirables des médicaments sont aussi favorisés par certains profils génétiques. Les connaître permet de mieux les prévenir : chez certains patients, un métabolisme lent explique l'accumulation de certains médicaments jusqu'à des niveaux toxiques ; pour d'autres, des particularités individuelles du système immunitaire HLA peuvent conduire à des réactions immuno-allergiques.

L'ITMO CMN ET LES ASSOCIATIONS PARTENAIRES

L'INSTITUT THÉMATIQUE MULTI-ORGANISMES CIRCULATION, MÉTABOLISME ET NUTRITION (ITMO CMN) DE L'AVIESAN

L'ITMO CMN, dirigé par le Professeur Christian BOITARD, a plusieurs missions :

- coordonner, au sein d'Aviesan, la recherche institutionnelle dans les domaines du cœur et des vaisseaux, des glandes endocrines, du foie, du rein, des os et des articulations, et de l'ensemble des organes mis en jeu par l'alimentation,
- assurer la programmation scientifique dans les thématiques qu'il couvre,
- participer à l'animation des communautés scientifiques,
- répondre à la complémentarité entre recherche institutionnelle et recherche biotechnologique et industrielle,
- assurer le lien avec les sociétés savantes et les associations de patients.

LES ASSOCIATIONS PARTENAIRES

L'Aviesan avec la Mission Inserm Associations organisent chaque année une rencontre débat en partenariat avec la Fondation du Rein et 7 associations de malades.

- **Association Française du Diabète Insipide (AFDI)**
<http://asso.orpha.net/AFDI/>
- **Association PolyKystoseFrance (PKD France)**
<http://www.polykystose.org/>
- **Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques (AIRG)**
<http://www.airg-france.fr/>
- **Association Spina Bifida et Handicaps associés (ASBH)**
<http://www.spina-bifida.org/>
- **Ligue Rein et Santé**
<http://www.rein-echos.fr/>
- **Renaloo**
<http://www.renalloo.com/>
- **Fédération Nationale d'Aide Aux Insuffisants Rénaux (FNAIR)**
<http://www.fnair.asso.fr/>

LES DOSSIERS DES RENCONTRES DÉBATS PEUVENT ÊTRE TÉLÉCHARGÉS SUR <http://www.inserm.fr/associations-de-malades/rencontres>



L'INSERM ET LES ASSOCIATIONS

POUR DÉVELOPPER LE DIALOGUE ET LE PARTENARIAT ENTRE LES CHERCHEURS ET LES ASSOCIATIONS, UN DOUBLE DISPOSITIF À L'INSERM :

une instance de réflexion, le Gram,
et une structure opérationnelle, la Mission Inserm Associations

- ➔ **Le Groupe de réflexions avec les associations de malades (Gram)** est composé d'associations, de chercheurs et de représentants de l'administration de l'Inserm. Le Gram est un lieu de réflexion et de proposition sur les orientations stratégiques et les actions à mettre en œuvre pour développer la politique de partenariat et de dialogue entre l'Inserm et les associations. Le Gram est rattaché à la Présidence de l'Inserm.
- ➔ **La Mission Inserm Associations** propose, met en œuvre et coordonne les programmes d'action entre l'Inserm et les associations de malades, personnes handicapées et leur famille. Elle est le point de contact à l'Inserm pour les associations et pour les chercheurs intéressés et/ou impliqués dans des interactions avec le monde associatif. La Mission Inserm Associations est rattachée au Département de l'Information Scientifique et de la Communication de l'Inserm.

<http://www.inserm.fr/associations-de-malades>



LES PRINCIPAUX PROGRAMMES SONT :

- ➔ **les Séminaires de formation Ketty Schwartz** pour renforcer les clés de compréhension des associations sur des thématiques connaissant des évolutions scientifiques importantes (les fonctions cognitives, les tests génétiques, les maladies auto-immunes, les biothérapies, l'inflammation, etc.),
- ➔ **le Collège des relecteurs** regroupant 70 représentants associatifs pour relire les protocoles et les notes d'information et de consentement pour les essais cliniques,
- ➔ **le groupe de travail avec les 6 mouvements d'entraide aux personnes en difficulté avec l'alcool**
- ➔ **les rencontres-débats destinées aux associations et à leurs membres**
- ➔ **le réseau ScienSAs' d'échange et de partage** entre les chercheurs à la retraite et les associations
- ➔ **l'enquête Cairnet auprès de tous les chercheurs** de l'Inserm pour mieux connaître leur vision des interactions avec les associations et leurs expériences.