Info 22 - Conférence BBS de Northampton, UK, avril 2010. Deux exposés.

*Note : sous réserve de la bonne traduction française par F. Lestel, donc sans garantie d’éventuelles erreurs.*



**Les maladies Rénales des Adultes**

# Dr Lukas Foggensteiner

Consultant Nephrologue, Hôpital Reine Elizabeth, Birmingham

*Le Docteur Lukas Foggensteiner a été un consultant néphrologue à l'Hôpital Universitaire de Birmingham depuis 2002 2002 et, avant cela a été stagiaire à l'Hôpital d'Addenbrooke, Cambridge. Il s’est intéressé de façon continue aux maladies génétiques des reins et a fait un doctorat sur le sujet des maladies polykystiques des reins à l'Université de Cambridge à la fin des années 1990. En 2004, il a établi une clinique spécialisée pour les maladies génétiques rénales en accord avec le généticien clinique à Birmingham qui fournit diagnostic, traitement et conseil pour une gamme de patients à maladie rénale héréditaire, y compris le Bardet­-Biedl Syndrome. En avril 2010, Birmingham, mené par le docteur Foggensteiner, est devenu un des deux centres nationaux fournissant un service de spécialistes pour des adultes affectés BBS suite à une initiative financée par le Groupe de la Commission Nationale. Le Dr Foggensteiner continue aussi à être impliqué dans des projets de recherche développant des traitements pour la maladie rénale génétique, tout en travaillant comme néphrologue généraliste, prenant en charge la dialyse et la transplantation rénale dans un des plus grands centres rénaux régionaux du Royaume Uni*.

Le Docteur Foggensteiner a commencé sa conversation par un bref rappel des bases de la génétique. Il y a des millions et des millions de cellules dans le corps, et dans chaque cellule il y a un noyau. Dans chaque noyau il y a des chromosomes et ceux-ci sont composés des entortillements de boucles de ce que nous appelons l'ADN. James Watson et Francis Crick, qui travaillaient dans un Laboratoire de Cambridge, fréquentaient assidûment à l’heure du déjeuner le Pub « Eagle » et, au déjeuner du 28 février 1953, ils ont annoncé qu'ils avaient "découvert le secret de la vie" après qu'ils aient débarqué avec leur représentation de la structure d'ADN. Le Docteur Foggensteiner a dit en plaisantant que, bien qu'il ait aussi été au Pub « Eagle » plusieurs fois, il n’avait jamais eu de semblable inspiration.

La conversation continue avec une explication de la façon dont les mutations dans l'ADN causent la maladie génétique. L'ADN lui-même consiste en un nombre gigantesque de paires de base et ces paires de base forment essentiellement une sorte de code, un alphabet, et il y a trois milliards de ces paires de base dans chaque génome humain. Pour aider on peut penser à une erreur d'impression dans un très grand livre; il suffit d'une lettre erronée dans votre volume entier de l'Encyclopédie Universelle pour causer les problèmes spécifiques à la maladie génétique. On a montré aux participants une image du moteur Rolls Royce Merlin prise au Musée de la Guerre de Duxford et on l'a expliqué que le moteur est le produit final, à comparer au corps humain et les plans de construction du moteur ressemblent à nos gènes. S'il y a une erreur d'impression dans les plans et la taille d'un des composants est fausse, quand l'usine essaiera de fabriquer ce composant en utilisant les mauvaises dimensions, alors le moteur ne marchera tout simplement pas, ou, s'il marche, il ne pourrait pas marcher correctement et c'est ainsi que la maladie génétique arrive.

Avec le BBS, la difficulté et le challenge sont qu'il y a tas des gènes différents qui en sont à l’origine, donc pour en revenir au moteur, il y a des erreurs différentes dans des plans différents pour des composants différents qui semblent aboutir au même résultat, qui fait que cette maladie génétique est difficile à appréhender à bien des égards et c’est probablement aussi la raison pour laquelle chaque individu affecté l’est de façon si différente. Cependant, le projet du génome humain a rendu beaucoup plus facile l’examen des gènes et leur séquencement, qui signifie que tout notre ADN a été séquencé et rendu disponible aux scientifiques, certainement un des grands accomplissements de la dernière décennie.

Puis le Docteur Foggensteiner s’est focalisé sur le Syndrome Bardet-Biedl plus en détail, en rappelant sa prévalence. Il a suggéré que, compte tenu de sa prévalence, si on imagine que vous êtes un généraliste, quelle sera la probabilité que vous rencontreriez un tel cas dans votre clientèle. Un généraliste aura typiquement environ 3000-5000 patients, donc verra-t-il un cas de BBS ? Eh bien, probablement pas parce que c'est assez rare; même les spécialistes des grands hôpitaux universitaires peuvent ne voir que très peu de cas et c'est une des raisons pour laquelle une clinique spécialisée répartie sur deux ou trois hôpitaux dans tout le pays est une très bonne idée. Le Docteur Foggensteiner a ensuite parlé du phénotype de BBS, les symptômes du syndrome, en particulier comment il affecte les reins.

On a montré aux participants une gravure prise de l'Anatomie de Gray; il y a deux reins, gauche et droite, connectés à la vessie via des tubes appelés des urètres. Les reins nettoient le sang, filtrent les substances toxiques (les sous-produits du métabolisme) qui quittent le corps par l'urine.



 Alors qu'est-ce qui ne va pas dans le Syndrome de Bardet-Biedl ? Eh bien, les anomalies que nous voyons dans les reins dans le BBS sont variables. Souvent la forme du rein est anormale, et la façon dont les reins se sont développés peut ne pas être entièrement normale et, si nous y regardons de près, il peut y avoir des anomalies dans les reins de la majorité, pour ne pas dire tous ceux ayant le syndrome. Bien que plein de gens avec le BBS puissent avoir des reins anormalement développés, la bonne nouvelle est que la plupart d'entre eux auront des reins fonctionnant normalement. Du point de vue du patient, peu importe à quoi les reins ressemblent pourvu qu’ils fonctionnent et les docteurs sont en réalité intéressés par l'insuffisance rénale qui est en fait assez rare dans le BBS. C’est cependant un problème ennuyeux et il est important que la baisse de la fonction rénale soit découverte tôt. Le Docteur Foggensteiner a souligné l'importance de vérifier la tension parce que l'hypertension peut endommager les reins et les reins endommagés peuvent à leur tour causer l'hypertension.

Il a ensuite expliqué comment la fonction rénale est évaluée, par la mesure du niveau de créatinine dans le sang. La créatinine reflète relativement bien la fonction rénale et, si votre niveau de créatinine est haut, cela peut vouloir dire que vos reins ne fonctionnent pas particulièrement bien. Un autre test est le Débit de Filtration Glomérulaire, ou DFG, qui est évalué/calculé à partir des niveaux de créatinine, du sexe et de l'âge et marche le mieux pour des corpulences moyennes.

Malheureusement, l'essai est moins utile pour ceux qui sont petits et en surpoids ou grands et minces. On a suggéré que beaucoup de docteurs, même des néphrologues, semblent l'oublier, et des patients avec le BBS qui peuvent ne pas avoir la taille et le poids moyens pourraient avoir à le rappeler à leur docteur, si le DFG devenait un peu anormal. Les autres essais utilisés pour vérifier la fonction rénale sont des scanners à ultrasons, la tomodensitométrie (en anglais CT-Scan = Computed Tomography) et les scanners IRM.

Puis le Dr Foggensteiner a commencé à parler des traitements potentiels et des thérapies. Dans la maladie des reins polykystiques, il y a quelques médicaments quisont en train de passer les essais cliniques et qui peuvent jouer sur la vitesse de croissance des kystes. On ne sait pas encore si c'est applicable au BBS; cependant, il y a des choses plus générales qui affectent les reins et la vitesse de progression de la maladie rénale, indépendamment de la cause. Comme mentionné précédemment, la tension artérielle est vraiment importante parce que l'hypertension rendra pire n'importe quelle maladie rénaleet il est connu que si vous traitez la tension, la maladie ralentit. L'anémie est une complication commune de maladie rénale et peut être traitée avec les injections d’EPO qui augmentent les niveaux d'hémoglobine du corps. Les comprimés de fer et de Vitamine D sont souvent nécessaires aussi et les diététiciens peuvent recommander des régimes spéciaux pour éviter le potassium et le phosphate et cetera. Ainsi, pour votre bien, vérifiez votre tension tous les deux ou trois mois. Vous pouvez acheter un dispositif de test domestique pour environ £ 20; cependant, il est important que la manchette aille correctement, sinon la lecture sera imprécise. Assurez-vous de faire vérifier votre fonction rénale chaque année et, si sous êtes diabétique, assurez-vous que votre diabète est bien contrôlé. Le diabète lui-même peut causer des problèmes aux reins (néphropathie diabétique) et quelqu'un avec le BBS qui est diabétique est aussi vulnérable à la néphropathie diabétique qu’un autre diabétique, donc il est important de le contrôler. Le contrôle du poids est aussi important parce que le poids supplémentaire peut mettre une contrainte sur les reins et, si vous finissez vraiment par de l'insuffisance rénale, il peut être difficile de faire une greffe sur quelqu'un qui a trop de poids autour de son ventre. Il a continué, "Cela va sans dire que vous ne devriez pas fumer et vous devriez aussi faire beaucoup d'exercice. Tous ces conseils généraux de santé profiteront à vos reins aussi bien qu’à votre cœur, poumons et autres organes". Le Docteur Foggensteiner a dit que l'on lui pose souvent des questions sur la thérapie par cellules souches et la thérapie génétique, mais malheureusement ils ne sont pas encore applicables pour la maladie génétique et, jusqu'à présent, ils ont été incapables de faire pousser des reins avec une telle technologie.

Comme mentionné précédemment, il est crucial qu'avec le BBS les reins soient vérifiés régulièrement parce que, avec la maladie rénale précoce, il n'y a souvent aucun symptôme et la plupart des gens atteints ne s’en aperçoivent que quand leur fonction rénale s’est dégradée au point qu’ils ne sentent plus bien. De temps en temps, les kystes peuvent causer une douleur, d'habitude autour du dos, ou il peut y avoir du sang dans l'urine. On a répété que l'insuffisance rénale n'arrive que chez peu de personnes avec le Syndrome de Bardet-Biedl; cependant, une minorité sera affectée. L'insuffisance rénale peut être traitée avec la dialyse et aussi avec une greffe de reins. On a expliqué que la dialyse est un traitement qui a été mis au point dans les années 50 et est maintenant une méthode routinière pour remplacer fonctionnellement les reins. Il y a deux types de dialyse qui sont disponibles; l’une est appelée la dialyse péritonéale, ou DP, la forme la plus commune, et l'autre c’est l'hémodialyse. Le principe de la dialyse péritonéale implique de mettre le liquide dans le ventre par un tube de silicone, en l’y laissant un peu pour qu’il puisse absorber les toxines et ensuite il est vidé; c'est fait quatre fois par jour, et le patient peut vaquer normalement à ses occupations entre deux séances.

Peut-être encore mieux que de faire cela pendant le jour, il y a un système où le patient se connecte à une machine la nuit et, pendant qu'il dort, la machine fait circuler le liquide dans et hors du ventre. Le matin, il est débranché et la journée se passe normalement. C'est la meilleure forme de dialyse pour quelqu'un qui est jeune et indépendant parce que cela signifie vraiment qu'ils ne sont pas dépendants des hôpitaux ou d’un calendrier pendant la journée. L'hémodialyse implique d’être connecté à un rein artificiel trois fois par semaine dans un centre de dialyse et cela prend d'habitude environ quatre heures, bien qu’elle puisse être faite à la maison. Dans certaines circonstances, le patient peut avoir une machine moins compliquée, plus compacte, pour qu'ils puissent s’y connecter et faire la dialyse trois fois par semaine chez eux.

Le Docteur Foggensteiner a enchaîné sur la transplantation et a montré aux participants quelques diapositives d'opérations de greffe, en prévenant les personnes sensibles de ne pas regarder quelques minutes ! Il a expliqué que les reins viennent soit de donneurs vivants tels que le parent à l'enfant, ou entre frères et sœurs, ou de ceux qui sont malheureusement morts d’un choc ou d'un traumatisme crânien, en comptant sur le consentement de la famille du décédé. L'avantage d'une greffe de reins est qu'il libère complètement le patient de la dialyse, améliore sa santé et son bien-être et, en général, les patients vivent plus longtemps après une greffe. Cela coûte aussi moins cher de transplanter un patient qu'à le dialyser et est donc une économie pour la sécurité sociale. La dialyse coûte environ £ 30 000 par an, tandis qu'une opération de greffe coûte £ 15 000, suivie de £ 5 000 par an pour les médicaments, donc la transplantation est non seulement bonne pour le patient mais aussi bonne pour le contribuable. Cependant, il y a des problèmes dont les principaux concernent les médicaments. Les médicaments doivent être pris chaque jour et de façon fiable; sinon, le système immunitaire de l'organisme rejettera le rein. De plus, les médicaments ont des effets secondaires et il y a un petit risque pendant l'opération. La première greffe connue fut en France en 1906 et, ce qui était ambitieux, les chirurgiens ont utilisé un rein de porc, mais bien sûr les porcs et les humains sont quelque peu différents génétiquement et le rein de porc a été rejeté immédiatement. Les scientifiques continuent toujours à essayer de perfectionner l'utilisation de reins de porc, mais à l'heure actuelle, ce n'est pas opérationnel. La première greffe de reins qui a vraiment été prometteuse fut faite environ 50 ans plus tard, de nouveau en France et le rein a été transplanté dans le bassin, une technique toujours usitée aujourd'hui, donc la technologie de transplantation n'a pas beaucoup changé. Ce qui a énormément changé cependant, ce sont les médicaments utilisés, qui sont maintenant beaucoup plus sophistiqués.

Le Docteur Foggensteiner a rappelé qu’actuellement on ne fait que 1500 greffes par an, alors qu’il y a jusqu'à six mille personnes en attente de greffe, donc vous n’avez pas besoin d’être statisticien pour imaginer qu’il va y avoir de l’attente. Environ 70 % des greffes patienteront 10 ans, donc les résultats sont tout à fait bons. Il a dit pour résumer : "des reins anormaux sont fréquents dans le BBS et il est important d’en contrôler le fonctionnement ainsi que la tension artérielle, mais, et c'est un « mais » important, très peu de patients finissent réellement en insuffisance rénale. C'est important, cependant, que nous diagnostiquions et planifions le traitement sans tarder pour toute personne qui a le Syndrome Bardet-Biedl, ne serait-ce que pour confirmer que les reins fonctionnent bien."

---

**Le Projet de Scanographies du cerveau Bardet-Biedl : premiers résultats et questions induites**



Par le docteur Kate Baker, attachée de recherche clinique à l'Unité Neurosciences Cognitives, UCL, CHU pédiatrique

*Kate est une jeune pédiatre qui a conduit des travaux de recherche sur les troubles du comportement émotionnels dans d'autres syndromes génétiques. Elle travaille actuellement avec le Professeur Beales sur un nouveau projet concernant le Syndrome de Bardet-Biedl et le cerveau. Les buts du projet sont de comprendre pourquoi certains - mais pas tous - patients ont des difficultés avec l’apprentissage, la communication et le bien-être émotionnel. Le projet utilise l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour étudier les différents aspects du développement cérébral - quelque chose qui n'a jamais été fait auparavant dans le BBS.*

Ceux qui étaient à la conférence familiale BBS de l'année dernière se rappelleront le discours magistral que le docteur Baker a donné au sujet du cerveau et comment il se développe et comment elle a voulu trouver les réponses aux questions sur les difficultés d'apprentissage sous jacentes du BBS. Il était important de faire revenir le docteur Baker pour savoir ce qu’elle a découvert durant l'année passée.

"J'étais ici il y a exactement un an et pour moi cela a été une année étonnante, avec des hauts et les bas, mais certainement beaucoup plus de hauts que de bas. J'espère que vous avez aussi eu plus de hauts que de bas cette année. Pour ceux d’entre vous qui ne m'avez pas vu ou entendue l'année dernière, il y avait une chose que j'ai dite au début même de ma conférence de l'année dernière et c'est probablement la seule chose exacte que j'ai dite, à savoir que c’était vous qui avez les réponses aux questions."

Depuis un an, le docteur Baker a mené une étude du cerveau des personnes affectées BBS, recherchant toute différence pouvant expliquer certaines des difficultés que rencontrent ceux ayant le syndrome. Elle a quelques résultats fascinants à vous faire partager.

Le Docteur Baker a parlé aux participants des divers essais qui avaient été faits, dont aucun n'a pu montrer de différence entre un cerveau BBS et un cerveau non-BBS. Elle a montré les scans aux participants, comparant une IRM fonctionnelle (IRMf) du cerveau de quelqu'un avec BBS avec celui de quelqu'un sans BBS, prises tandis qu'ils pensaient à des mots, et a expliqué qu’il n'y avait de nouveau aucune différence entre les deux. Ceux avec le syndrome utilisent leur cerveau pour penser au langage de façon presque identique à ceux qui ne l'ont pas. Le Docteur Baker a dit qu'il y avait des tas de pensées transitant dans le cerveau BBS, et les scans ont vraiment montré de grands modèles d'activation du point de vue neuroscientifique, peut-être même un peu plus d'activation, en utilisant les deux côtés du cerveau. Elle a expliqué que certains pourraient se servir d’un peu plus de matière cérébrale pour ce type de pensée que quelqu'un qui n'a pas le syndrome.

"Ainsi, nous avons regardé la structure complète du cerveau BBS avec nos radiologues et nous n’arrivons pas à détecter de différence. Nous avons fait quelques IRM fonctionnelles fantaisistes (et j’en suis tout à fait heureuse parce que je n'ai jamais cru qu’il y aurait une différence); il semble que, en termes de langage et d’utilisation des deux côtés du cerveau, il n'y a pas vraiment de différence. Donc est-ce que c'était une totale perte de temps ? Eh bien, non, cela ne l’était en fait pas parce que vous aviez raison."

Le Docteur Baker a raconté qu'ils ont rassemblé les scans de 10 cerveaux BBS pour créer un cerveau moyen BBS, et l'ont comparé avec un cerveau moyen non-BBS et ont cherché des différences de forme et de volume du cerveau. D'abord, ils n'en n’ont pas trouvé des masses. Le Docteur Baker a expliqué comment elle a méthodiquement analysé les données; cependant, cela a continué à la ramener vers le lobe temporel. Elle a expliqué qu'elle ne s'attendait pas à trouver quoi que ce soit dans le lobe temporel et qu’elle pensait qu’une éventuelle différence serait dans le cervelet et a commencé à penser qu'il y avait quelque chose qui cloche dans les données.

Le Docteur Baker a dit qu'elle a pensé que c’était plutôt étrange, jusqu'à ce qu'elle se soit rappelée ce que les participants lui avaient dit l'année dernière dans l'Atelier de Conférence au sujet des problèmes de mémoire. Elle s'est alors souvenu de certains papiers qu’elle avait vu au sujet des souris BBS et des cils qui étaient nécessaires pour maintenir les cellules en bonne santé dans un secteur du lobe temporel appelé l’hippocampe. Le Docteur Baker a expliqué que 'Hippocampe' se réfère à la belle structure en courbes de l’animal éponyme. Il est connecté au lobe temporel antérieur et est essentiel pour former de nouvelles mémoires et avoir accès aux vieilles mémoires qui sont stockées dans d'autres parties du cerveau.

Le Docteur Baker a continué, "Donc il m'est venu à l’idée qu’il devait y avoir un rapport avec l’hippocampe et je suis retournée au laboratoire et ai passé des semaines et des semaines à mesurer l’hippocampe, en traçant très soigneusement cette belle structure dans chacun des scans des affectés BBS et leurs contrôles adaptés. J'ai pensé « Ça alors!, si cela ne marche pas, cela va prendre des semaines de ma vie. » Mais c'est ce que nous faisons en tant que scientifiques; nous avons un petit pressentiment et à ce jour, c'est le résultat le plus fort que j'ai eu dans ma courte carrière de neuroscientifique. Donc nous ne savons pas si l’hippocampe marche normalement ou pas, mais il est beaucoup plus petit chez ceux qui ont participé jusqu'ici, ce qui correspond très bien aux données pour les souris et ceci nous suggère quelques hypothèses intéressantes, des questions intéressantes de ce qui lierait la génétique du BBS, la structure des cils, la maintenance des cellules qui se régénèrent dans le cerveau et cette partie particulière du cerveau appelé l’hippocampe et comment on est capable d'utiliser cette structure dans le cerveau pour former de nouvelles mémoires et pensées pendant sa vie."

"Donc c'est là où nous en sommes depuis l'année dernière. Et, pour moi, cela a été une année étonnante, mais la chose la plus étonnante est que je peux revenir et vous dire que vous aviez raison, absolument raison au sujet de la mémoire, et que je pense que cela a un impact sur l'humeur aussi parce que vous devez utiliser votre hippocampe pour réguler votre humeur. Et j'espère en parler avec d’autres scientifiques, mais surtout en parler avec vous, de façon que nous puissions comprendre le fonctionnement différent du cerveau BBS et aussi parce que je pense, pas seulement en le comprenant, mais en pensant comment nous pourrions être capables de vous aider un peu plus dans la vie, que cela pourrait être quelque chose qui pourrait vous être utile dans l'avenir."



Kate a fini sa conversation en invitant l'auditoire à poser des questions :

**Je voudrais juste dire un grand merci à Kate parce que Richard, notre fils, a passé une journée très agréable à se faire scanner le cerveau et c’était plutôt une visite à un parc à thème qu'un rendez-vous médical, donc il s’est bien amusé. Mais ma question est au sujet de la mémoire parce que Richard a une étonnante rétention et mémoire donc je me demandais juste si ces résultats expliqueraient la mémoire particulièrement bonne ?**

"Je suis vraiment heureuse que vous ayez posé la question. C’était vraiment un raccourci de toute l'expérience de l'année dernière à l'atelier de dire qu’il y avait des problèmes de mémoire. Donc vraiment je pense qu’un des messages qui en sont sortis est qu’il semble y avoir des forces dans les aspects mémoire; par exemple, se souvenir des numéros de téléphone ou se rappeler des faits d'il y a longtemps que les autres personnes ont oublié, mais aussi une difficulté d'acquérir de nouvelles informations et retenir les choses qui viennent juste d’arriver récemment. De nouveau, chacun dans le groupe était un peu différent mais c'était le genre de modèle qui en est sorti. Donc je pense que ce n’est pas seulement qu'en général il y a un problème majeur avec la mémoire, mais des aspects de la façon dont le système de mémoire fonctionne pourraient être différents."