

FAIRE UN DON

Accueil > FRM > Notre histoire > La recherche médicale, une passion française >  
La recherche néphrologique à l'horizon 2030: le temps de l'intégration

# La recherche néphrologique à l'horizon 2030: le temps de l'intégration



**Pierre Ronco,**  
Professeur de Néphrologie,  
Sorbonne Université,  
membre de l'Institut Universitaire de France

# La recherche néphrologique à l'horizon 2030 : le temps de l'intégration

Dix pour cent des Français environ ont une maladie rénale, la plupart l'ignorent car la maladie rénale est silencieuse. Elle se manifeste rarement par des manifestations cliniques bruyantes (œdèmes, présence de sang dans les urines).

Elle nécessite pour son dépistage 3 gestes simples : la prise de la pression artérielle, le dosage de la créatinine plasmatique pour l'évaluation de la fonction rénale) et l'analyse des urines au moins par le test de la bandelette urinaire pour la détection de la protéinurie et d'anomalies du sédiment urinaire (globules rouges, globules blancs). Chez les patients ayant une maladie rénale sait-on que le risque de mort cardiovasculaire est plus élevé que celui de développer une forme dite terminale d'insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse et à la transplantation. C'est dire combien le dépistage précoce dans des populations ciblées (diabétiques, hypertendus, sujets âgés antécédents familiaux, maladie des voies urinaires) est important, et plus encore le dépistage et le traitement des maladies sus-citées qui prédisposent au risque de maladie rénale.

La France a toujours été au premier rang de la recherche dans les maladies rénales. La France, souvent l'hôpital Necker, a été en pointe avec d'autres centres aux États-Unis pour la réalisation des premières dialyses et des premières transplantations.

Les noms de Jean Hamburger qui a donné son nom à la discipline et de Gabriel Richet qui a créé l'école de néphrologie de Tenon sont connus de tous, mais beaucoup dans leur sillage ou en parallèle ont œuvré pour l'amélioration de la santé des patients dont Jules Traeger à Lyon et Jean-Michel Suc à Toulouse pour ne citer que ceux-là (que les autres me pardonnent).

Plusieurs révolutions nous attendent : elles ne sont pas spécifiques de la discipline mais elles vont profondément la transformer avec l'objectif principal d'une médecine de plus en plus personnalisée. C'est tout l'enjeu de la recherche sans laquelle il n'y a pas de progrès.

## La révolution génétique

L'identification des maladies monogéniques, c'est-à-dire dues à des mutations d'un seul gène, est en voie d'achèvement. Ce sont des maladies rares souvent familiales qui touchent habituellement l'enfant et l'adolescent mais des révélations tardives sont possibles. Le fulgurant développement du séquençage du génome entier et la diminution drastique des coûts annoncent un changement considérable de la prise en charge dans au moins 3 directions. La première est celle du diagnostic d'une maladie génétique dans une population ciblée. C'est ainsi que dans une population jeune sans antécédent de maladie familiale, 30 % des causes d'insuffisance rénale d'origine indéterminée ont pu être attribuées à des mutations d'un seul gène. L'enjeu est d'importance si l'on considère que de telles mutations transmises à un enfant de sexe mâle peuvent être à l'origine d'une maladie encore plus grave. Ces informations génétiques sont également importantes dans l'hypothèse d'une transplantation. Ainsi, les maladies rares sont de plus en plus fréquentes, par leur très grande diversité mais aussi car elles sont mieux diagnostiquées. La prochaine étape sera celle de thérapies spécifiques qu'il reste dans bien des cas à découvrir.

En second lieu, la connaissance du génome entier permettra de comprendre pourquoi dans certaines maladies monogéniques, la pénétrance, c'est-à-dire l'expression clinique de la maladie est variable dans une même famille d'un membre à l'autre porteur de la même mutation. Cela est dû à des gènes modificateurs de la maladie dont l'identification est d'une grande importance tant sur le plan d'une meilleure connaissance des mécanismes que du pronostic personnalisé chez un individu donné.

Un troisième développement est celui des maladies multigéniques dans lesquelles le développement de la maladie est la conséquence de l'interaction de facteurs génétiques (gènes de prédisposition) et de gènes d'environnement. L'objectif est d'établir une cartographie génétique des risques chez un individu afin d'essayer de l'extraire à un environnement défavorable qu'il soit médicamenteux, toxique professionnel, ou lié à l'environnement.

## La révolution physiologique et physiopathologique : de la cellule à l'organisme entier

Il devient possible d'établir une carte d'identité de chaque cellule dans le corps entier grâce à des techniques combinées de séquençage du génome (génomique) et de ses messagers (transcriptomique), et d'analyse des protéines (protéomique) et des métabolites produits par la cellule (métabolomique), et cela au cours du temps. Ces progrès technologiques associés aux

progrès fulgurants de l'imagerie intravitale et de la microscopie à haute résolution sont d'autant plus importants qu'il ya dans le rein une trentaine de types cellulaires différents. Ils doivent néanmoins être intégrés dans le fonctionnement normal et pathologique de l'organe dans sa globalité et du corps entier, redonnant ainsi leurs lettres de noblesse à la physiologie et à la physiopathologie, qui est la physiologie pervertie par la maladie.

Grâce aux progrès technologiques qui donnent une base moléculaire à la physiologie du génial Claude Bernard, l'un des pères de la physiologie moderne, la recherche va connaître des développements considérables du niveau de l'infiniment petit à l'organisme entier.

## La révolution immunologique

Ces dernières années ont connu des avancées considérables dans le domaine de l'immunologie, c'est-à-dire dans les mécanismes de reconnaissance du soi (notre corps) et du non soi (par exemple, un rein greffé). Les maladies liées à la perte de connaissance du soi sont dites auto-immunes. Dans le cas des maladies rénales, des cibles du soi (antigène PLA2R) reconnues par des lymphocytes ont été identifiées dans une maladie du glomérule (la structure filtrante du rein) responsable d'oedèmes et d'insuffisance rénale, la glomérulopathie extramembraneuse. Cette découverte a entraîné une amélioration considérable de la prise en charge des patients atteints de cette maladie car les anticorps produits contre ces antigènes sont spécifiques (intérêt diagnostique) et corrélés à son activité (intérêt thérapeutique). Faire disparaître ces anticorps est maintenant l'objectif initial du traitement car leur disparition précède la guérison de la maladie. Des progrès très importants sont à atteindre de l'analyse des mécanismes immunologiques impliqués dans les maladies du rein qu'ils proviennent d'une recherche ciblée vers un mécanisme candidat ou d'une recherche holistique utilisant les ressources les plus modernes des techniques « omiques » (voir ci-dessus). En particulier, l'identification du ou des facteurs de perméabilité responsable(s) de la fuite brutale et inopinée de protéine (albumine) dans les urines chez l'enfant sera probablement réalisée dans les 10 ans qui viennent, mais je m'avance un peu car sa recherche est en cours depuis 50 ans... Les néphrologues ont aussi leur Graal !

Dans le domaine de la transplantation, les recherches s'orientent vers les mécanismes de la tolérance absolue. Si des progrès thérapeutiques ont été réalisés dans la prévention du rejet grâce au développement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs, ceux-ci sont associés à des complications, notamment infectieuses et tumorales, heureusement en nombre restreint.

Néanmoins à un moment où les efforts sont faits dans le traitement des cancers vers le renforcement des défenses immunes contre les cellules tumorales, il y a un paradoxe à renforcer l'immunosuppression non sélective pour faire tolérer les greffons par le système immunitaire. Les patients tolérant leur greffon après arrêt complet des traitements immunosuppresseurs font l'objet d'intenses recherches afin de comprendre les mécanismes de la tolérance absolue dont l'élucidation peut déboucher sur des thérapeutiques ciblées sur les cellules impliquées dans le rejet, respectant ainsi le reste du système immunitaire.

## La révolution écologique et alimentaire

Les voies de recherche dans ce domaine sont particulièrement prometteuses. La communauté scientifique vient de découvrir que notre flore intestinale, dont le nom scientifique est microbiote, joue un rôle considérable dans notre santé et que son dérèglement peut être à l'origine de maladies comme le diabète et l'obésité. Quel magnifique exemple d'équilibre (ou de déséquilibre) écologique ! Dans les maladies rénales, on peut attendre des révélations importantes sur le rôle du microbiote dans certaines formes de néphropathie liées à des dérèglements des anticorps produits dans la muqueuse intestinale (maladie de Berger), dans le métabolisme et la réponse aux médicaments, et dans la production des toxines dites urémiques qui s'accumulent à des stades avancés de l'insuffisance rénale. L'alimentation est également un facteur important de régulation du microbiote, rappelant ainsi les recommandations ancestrales de consommer des ferments lactés « pour reconstituer la flore » après un traitement antibiotique.

Le rôle de la pollution est de mieux en mieux connu. L'augmentation de la fréquence de certaines maladies rénales de mécanisme immunologique (comme la glomérulopathie extramembraneuse) et plus généralement des maladies auto-immunes dans les zones les plus polluées de la planète va faire l'objet de recherches très intenses, pour des raisons scientifiques (mécanistiques) et médicales (santé publique).

Bien malgré nous, cette observation représente un modèle d'étude des relations entre la prédisposition génétique et l'environnement qui peut être très éclairante sur les mécanismes en jeu et avoir des implications bien au-delà du modèle. Sur le plan sanitaire, elle tire la sonnette d'alarme contre un mal qui menace la planète et dont nous ne voyons au mieux que la pointe de l'iceberg.

Le rôle de l'alimentation, au-delà de ses effets sur le microbiote, doit être particulièrement souligné. Nous avons décrit une maladie glomérulaire du jeune enfant déclenchée par une réaction immunologique contre une forme d'albumine d'origine bovine contenue dans l'alimentation. Il en existe probablement bien d'autres... et récemment une équipe française a mis en exergue le rôle du gluten dans un autre type de maladie rénale déjà mentionnée (maladie de Berger).

## La révolution des biomarqueurs : vers une médecine de haute précision

Un pan actif de la recherche s'applique à identifier des biomarqueurs, c'est-à-dire des molécules dont la présence chez un patient permet d'établir un diagnostic ou un pronostic et d'orienter le traitement de façon adaptée : il en est ainsi des anticorps anti-PLA2R dans notre maladie fétiche, la glomérulopathie extramembraneuse.

D'autres biomarqueurs ont été identifiés dans d'autres maladies rénales mais la valeur pronostique potentielle de ces biomarqueurs a été mise en évidence chez l'animal ou sur de petits échantillons de patients. La généralisation de leur usage nécessite leur validation préalable sur des populations importantes. C'est l'un des objectifs des cohortes de patients comme CKD-Rein qui regroupe plus de 3 000 patients atteints de maladies rénales chroniques. Plus largement, les cohortes sont nécessaires à la compréhension des déterminismes sociaux, culturels, environnementaux, familiaux et génétiques qui permettront de mettre en place un traitement personnalisé, adapté à chaque profil de patients. Les années prochaines verront l'explosion du nombre des informations recueillies à partir des entrepôts de données cliniques et de l'analyse des produits biologiques par les techniques « Omiques ». Pourvu que le recueil de ces informations soit rigoureux, on peut prévoir des développements importants portant sur l'identification de biomarqueurs spécifiques qui, outre leur intérêt clinique pour une médecine toujours plus précise, ouvriront de nouvelles voies de recherche sur les mécanismes des maladies rénales et sur la conception de nouveaux médicaments. Nous ne disposons pas aujourd'hui de biomarqueurs permettant de prévoir l'évolution d'une maladie rénale et la transformation fibreuse des reins qui conduit à la perte de leur fonction. La recherche de la prochaine décennie doit apporter des réponses précises à cette question.

## La révolution technologique et thérapeutique

Le lecteur ne manquera pas de se poser la question des progrès à venir dans le « rein artificiel », ayant la vision de ces grosses machines (les générateurs) dont le malade est souvent présenté comme étant prisonnier. En réalité, la révolution de la miniaturisation a déjà commencé avec les petits générateurs permettant la dialyse quotidienne à domicile (sans nécessité d'un circuit d'eau) et les premiers prototypes de rein portable. D'autres prototypes utilisant des cellules rénales humaines ont également vu le jour. Il y a fort à parier que des collaborations entre physiciens, chimistes, biologistes et cliniciens déboucheront sur des résultats aussi spectaculaires que le cœur artificiel, à la condition d'une politique volontariste et de soutiens financiers importants. Le chemin ne sera pas exempt d'obstacles.

Les recherches portant sur la correction des gènes défectueux (thérapie génique) ou sur la régénération du rein (thérapie cellulaire) n'en sont qu'à leurs balbutiements. La reconstitution du rein (à l'étude chez l'animal) est un vrai défi eu égard à la complexité de cet organe. Cependant, des progrès importants ont déjà été accomplis dans ce domaine chez l'animal. Il est probable que les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (post-opératoire, médicamenteuse, infectieuse...) dont la mortalité reste élevée seront les premiers à bénéficier de la thérapie cellulaire pour passer le cap de la sidération fonctionnelle des reins.

## Et si la révolution était d'abord humaine... et politique ?

La maladie rénale est une maladie silencieuse. À quoi bon des progrès fulgurants si ceux-ci ne sont pas associés à une politique d'éducation et de dépistage à hauteur de nos ambitions ? Le malade citoyen doit être au cœur de cette action. De plus en plus, le malade devient un acteur, ce qui ne diminue en rien l'empathie que nous lui devons. Mais comment être un acteur sans savoir reçu l'éducation requise ? Comment être au cœur du développement de la télémédecine sans un minimum de connaissances technologiques ?

La recherche médicale souffre du manque de disponibilité de ses médecins, dont les charges administratives se font de plus en plus lourdes ne leur laissant que peu de temps de recherche et

du manque de considération de ses chercheurs. Espérons que le politique prendra conscience de ces difficultés, faute de quoi les progrès risquent fort de venir d'ailleurs.



**Pierre Joly**, docteur en pharmacie, fut président de la Fondation pour la recherche médicale, puis président de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie nationale de médecine. Il est l'auteur de plusieurs publications dont *Les Médicaments du futur*, Odile Jacob (2009). Les droits d'auteurs du livre « *La Recherche Médicale, une passion française* » seront reversés à la Fondation pour la Recherche Médicale.

**Le livre sort le 3 octobre 2019.**

Pour le commander (18€) : rendez-vous sur [lisez.com](http://lisez.com) ou sur chez tous les distributeurs culturels (FNAC, Cultura, etc.)

LIRE LES TÉMOIGNAGES DE CHERCHEURS >

COMMANDER LE LIVRE >

**Nous soutenir**



- FAIRE UN DON
- TRANSMETTRE
- BÂTIR UN PROJET PHILANTHROPIQUE
- DEVENIR ENTREPRISE PARTENAIRE

Fondation  
pour la Recherche  
Médicale

54 rue de Varenne - 75007 Paris

Tél : 01 44 39 75 75

SIREN : 784 314 064

Contact

Mentions Légales

Postes à pourvoir

---

RAPPORT D'ACTIVITÉ

---

ACCÈS JOURNALISTES

---

ACCÈS CHERCHEURS

---

ESPACE DONATEUR

---

RECHERCHER SUR LE SITE

### Nous suivre :



La Fondation pour la Recherche Médicale est labellisée par le Don en confiance. Elle est reconnue d'Utilité Publique, et habilitée à recevoir des dons, legs, donations et assurances-vie.