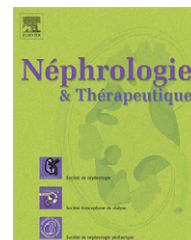




available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



RECOMMANDATION

Programme national de recherche sur les maladies du rein et des voies urinaires

Renal and Urinary Tract Disease National Research Program

Bénédicte Stengel^{a,*,b}, Corinne Antignac^{c,d}, Gabriel Baverel^{e,f},
Gabriel Choukroun^g, Olivier Cussenot^h, Jean-Claude Dussauleⁱ,
Gérard Friedlander^{d,j}, Philippe Lang^k, Martine Lelièvre-Pégorier^l,
Ziad Massy^{g,m}, Renato Monteiroⁿ, Angelo Parini^o, Jean Paul Souillou^{p,q,r},
Laurent Baud^{h,s}, Pierre Ronco^{h,s}

^a Inserm U780, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France

^b Faculté de médecine, IFR69, université Paris-Sud, Villejuif, France

^c Inserm U574, 75743 Paris cedex, France

^d Hôpital Necker-Enfants-malades, APHP, Paris, France

^e Inserm, U820, 69372 Lyon, France

^f Faculté de médecine, RTH Laennec, Lyon, France

^g Université de Picardie, CHU, Amiens, France

^h Hôpital Tenon, APHP, Paris, France

ⁱ Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, France

^j Inserm, U845, 75730 Paris, France

^k Hôpital Henri-Mondor, APHP, Créteil, France

^l Inserm U872, IFR58, 75270 Paris, France

^m Inserm ERI12, 80054 Amiens, France

ⁿ Inserm U699, 75870 Paris, France

^o Inserm U858, institut de médecine moléculaire de rangueil, I2MR, 31432 Toulouse, France

^p Inserm U643, 44000 Nantes, France

^q CHU de Nantes, institut de transplantation et de recherche en transplantation (ITERT), 44000 Nantes, France

^r Faculté de médecine, université de Nantes, 44000 Nantes, France

^s Inserm U702, 75970 Paris, France

Reçu et accepté le 22 mai 2007

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stengel@vjf.inserm.fr (B. Stengel).

MOTS CLÉS

Maladie rénale
chronique ;
Insuffisance rénale
terminale ;
Toxines urémiques ;
Modèles animaux ;
Biomarqueurs ;
Imagerie fonctionnelle ;
Anatomopathologie ;
Épidémiologie ;
Programmation fœtale

Résumé L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Société de néphrologie et la Fondation du rein ont reconnu la nécessité de mettre en place un Programme national de recherche sur les maladies du rein et des voies urinaires. Un minicolloque a été organisé réunissant 80 chercheurs afin d'effectuer un état de l'art, d'évaluer les forces et les faiblesses de la recherche française dans le domaine, et d'identifier des priorités de recherche. Parmi celles-ci, 11 d'intérêt commun ont émergé : 1) mener des études épidémiologiques ; 2) constituer de larges cohortes multicentriques de malades bien phénotypés disposant de biothèque (sang, urine, tissu) ; 3) développer les approches à large échelle : transcriptomique, protéomique, métabolomique ; 4) développer les techniques d'imagerie (fonctionnelle) chez l'homme et le petit animal ; 5) renforcer l'expertise en anatomopathologie et électrophysiologie rénales ; 6) développer des modèles animaux de lésions rénales ; 7) identifier des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques non invasifs ; 8) accroître la recherche sur la programmation fœtale des maladies rénales adultes ; 9) stimuler la recherche translationnelle en réseau associant équipes de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ; 10) regrouper les forces en recherche fondamentale et clinique sur quelques sites (centres) disposant d'une masse critique et de moyens logistiques adaptés ; 11) intégrer et développer des Programmes européens de recherche.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
End-stage renal failure;
Uremic toxins;
Animal models;
Biomarkers;
Functional imaging;
Renal pathology;
Epidemiology;
Fetal programming

Abstract The National Institute of Health and Medical Research (Inserm), the Society of Nephrology, and the French Kidney Foundation recognized the need to create a National Research Program for kidney and urinary tract diseases. They organized a conference gathering 80 researchers to discuss the state-of-the art and evaluate the strengths and weaknesses of kidney and urinary tract disease research in France, and to identify research priorities. From these priorities emerged 11 of common interest: 1) conducting epidemiologic studies; 2) conducting large multicenter cohorts of well-phenotyped patients with blood, urine and biopsy biobanks; 3) developing large scale approach: transcriptomics, proteomics, metabolomics; 4) developing human and animal functional imaging techniques; 5) strengthening the expertise in renal pathology and electrophysiology; 6) developing animal models of kidney injury; 7) identifying nontraumatic diagnostic and prognostic biomarkers; 8) increasing research on the fetal programming of adult kidney diseases; 9) encouraging translational research from bench to bedside and to population; 10) creating centers grouping basic and clinical research workforces with critical mass and adequate logistic support; 11) integrating and developing european research programs.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Avec 52 000 personnes traitées en France, 60 % en dialyse et 40 % avec un greffon rénal, l'insuffisance rénale chronique terminale constitue une lourde charge pour le système de santé qui consacre 1,7 milliard d'euros par an à la dialyse. Multipliée par deux en dix ans pour atteindre 138 par million d'habitants en 2005 selon le Registre national Rein¹, l'incidence tend à se stabiliser sauf chez les plus de 75 ans ; leur part, 33 % actuellement, ne cesse de croître influant sur l'organisation et le coût des soins. Le diabète et l'hypertension artérielle sont les causes de près d'un cas sur deux chez l'adulte, suivis par les néphropathies glomérulaires, les néphropathies tubulo-interstitielles d'origine urologique et la polykystose rénale ; chez l'enfant, les anomalies du développement rénal et les maladies génétiques dominent. Certaines études internationales réalisées en population générale, suggèrent que la prévalence de l'insuffisance rénale chronique serait environ 40 fois plus élevée, et celle de la maladie rénale chronique avec ou

sans déclin de la fonction rénale près de 100 fois plus. Le risque de décès, notamment cardiovasculaire, lié à la maladie rénale dépasse de loin celui d'être dialysé. S'il n'existe pas de traitement curatif, la progression des néphropathies peut être ralentie par une prise en charge précoce, mais les stratégies de dépistage et de traitement pour une prévention efficace restent à définir.

Reconnaissant la nécessité de soutenir l'effort de recherche dans ce domaine, l'Inserm crée un Programme national de recherche (PNR) dédié aux maladies du rein et des voies urinaires. Ce programme pérenne complète un dispositif comportant 13 autres PNR (cardiovasculaire, diabète, nutrition humaine...). Ils ont pour mission de définir une politique scientifique de recherche en cohérence avec les Programmes européens et internationaux, de créer des interactions et des synergies entre partenaires publics et privés (instituts de recherche, sociétés savantes d'uro- et de néphrologie, Fondation du rein, associations de patients, industriels) réunis au sein d'un comité d'orientation stratégique, de renforcer la coordination et la visibilité de la recherche uronéphrologique française dans tous ses aspects

¹ Réseau épidémiologie et information en néphrologie.

physiopathologiques, cliniques, épidémiologiques, et thérapeutiques.

À l'initiative du comité d'interface Inserm néphrologie et de la Fondation du rein, s'est tenu le 15 janvier 2007, un minicolloque sur les maladies du rein et des voies urinaires, présidé par Christian Bréchet, directeur général de l'Inserm. Près de 80 chercheurs, directeurs de laboratoires et chefs d'équipe Inserm, CNRS, universitaires et autres, se sont réunis pour faire un état des lieux des forces et des faiblesses de la recherche française dans le domaine, et identifier des priorités pour le futur PNR. Les interventions ont été préparées en groupes de travail thématiques :

- épidémiologie de la maladie rénale chronique ;
- approches à large échelle : transcriptomique, protéomique, métabolomique ;
- physiologie et physiopathologie des transports ;
- maladies génétiques et développement rénal ;
- uropathies obstructives et lithiase ;
- pathologie et immunopathologie rénales ;
- toxémie urémique et suppléance extrarénale par dialyse ;
- transplantation rénale ;
- progression et régression de la maladie rénale chronique ;
- cellules souches et biothérapies.

Dans chacun de ces champs, les participants ([Annexe A](#)) ont fait le point sur les avancées récentes, les obstacles au développement de la recherche rénale et urologique et les outils-ressources nécessaires, ainsi que sur les priorités des années à venir. Plusieurs points sont communs à différents champs.

Points clés

- Mener des études épidémiologiques ;
- constituer de larges cohortes multicentriques de malades bien phénotypés disposant de biothèque (sang, urine, tissu) ;
- développer les approches à large échelle : transcriptomique, protéomique, métabolomique ;
- développer les techniques d'imagerie (fonctionnelle) chez l'homme et le petit animal ;
- renforcer l'expertise en anatomopathologie et électrophysiologie rénales ;
- développer des modèles animaux de lésions rénales ;
- identifier des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques non invasifs ;
- accroître la recherche sur la programmation fœtale des maladies rénales adultes ;
- stimuler la recherche translationnelle en réseau associant équipes de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ;
- regrouper les forces en recherche fondamentale et clinique sur quelques sites (centres) disposant d'une masse critique et de moyens logistiques adaptés ;
- intégrer et développer des Programmes européens de recherche.

L'état des lieux et les priorités de chaque champ sont résumés ci-dessous.

Épidémiologie

La recherche en épidémiologie rénale est structurée autour de trois grands axes. L'étude de la fréquence de la maladie rénale chronique en population générale, de ses déterminants et de ses liens avec les autres pathologies constitue un premier axe de recherche dont l'essor bénéficie du potentiel de larges cohortes existantes menées à différents âges de la vie.

Le second vise à étudier les déterminants et les complications de la progression des maladies rénales chez des patients phénotypés avec précision, à tester et valider de nouveaux biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques identifiés expérimentalement. La nécessité de larges échantillons avec biothèque doit conduire à standardiser les méthodes de recueil et de stockage à l'échelon national et à travailler en réseau.

Enfin, la recherche en évaluation des pratiques médicales et de la perception des soins par les patients dialysés ou greffés est importante à développer pour améliorer la qualité de vie et la survie, en s'appuyant notamment sur le registre national.

Approches à large échelle : transcriptomique, protéomique, métabolomique

En plein développement, les approches à large échelle (-omiques) sont essentielles à l'obtention d'une vision d'ensemble qualitative, quantitative et même fonctionnelle des cellules rénales et de la composition des liquides. Elles permettent d'accroître la compréhension des mécanismes physiopathologiques en général, et de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs non invasifs à forte valeur diagnostique et pronostique.

Si ces techniques sont maîtrisées dans quelques sites en France, les savoir-faire en amont (constitution et gestion des biothèques) et en aval (analyse et interprétation des résultats par bioinformatique et intelligence artificielle) restent limités. Leur potentiel considérable en urologie nécessite une collaboration plus étroite entre recherche fondamentale et clinique, l'accès à de larges biothèques humaines, la création de plateforme(s) dédiée(s) disposant des équipements requis (spectrométrie de masse, RMN, microdissection laser), et la collaboration de bioinformaticiens et/ou statisticiens pour analyser et interpréter les résultats.

Physiologie et physiopathologie des transports

La recherche sur la physiologie du tubule rénal et des transports effectués pour maintenir l'homéostasie du milieu intérieur est centrale en néphrologie. Elle concerne aussi bien l'hypertension artérielle, la lithiase rénale, la déminéralisation osseuse, que les anomalies électrolytiques, rares

ou fréquentes, congénitales ou acquises, ainsi que les complications liées à la progression de l'insuffisance rénale.

Étudier la biologie structurale des protéines de transport, identifier leur structure-fonctions et les interactions fonctionnelles, déterminer les bases génétiques et moléculaires des anomalies de transport, élucider les relations génotype-phénotype dans les transportopathies et développer des outils thérapeutiques pour ces affections sont les priorités de recherche dans ce champ. Cette thématique de recherche nécessiterait un regroupement des forces de recherche sur quelques sites ayant une masse critique et des moyens logistiques adaptés, notamment en matière de biologie structurale, d'études phénotypiques et d'imagerie fonctionnelle *in vivo* du petit animal, ainsi que d'exploitation par des approches -omiques de bibliothèques humaines.

Maladies génétiques et développement rénal

Le formidable essor de la génétique moléculaire a permis au cours des dernières années l'identification de nombreux gènes impliqués dans les maladies rénales génétiques. Très dynamique, la recherche française dans ce domaine est investie dans l'identification de nouveaux gènes responsables de ces maladies et leurs applications au diagnostic grâce aux quatre centres de référence maladies rares, l'étude des relations génotype-phénotype et des gènes modificateurs de phénotype, ainsi que de la structure et des fonctions des protéines normales et mutées, indispensable à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. La rareté des cas nécessite la constitution de larges cohortes nationales ou européennes.

Le développement de modèles animaux spécifiques de maladie rénale génétique, notamment dans la polykystose rénale autosomique dominante, et l'analyse parallèle des modèles animaux et cellulaires déjà disponibles bénéficieraient de la création de centres dédiés. Peu de traitements spécifiques existent à ce jour, mais les modèles animaux devraient permettre de développer de nouvelles approches pharmacologiques ou de thérapie génique.

La recherche sur le développement précoce du rein et notamment celle qui vise à caractériser les mécanismes qui sous-tendent les altérations conduisant à la programmation fœtale d'une hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale de l'adulte, importante à l'échelon international, reste limitée en France. Une collaboration avec les équipes épidémiologiques qui coordonnent de larges cohortes d'enfants permettrait un regain de ce champ.

Uropathies obstructives et lithiase

La recherche sur la maladie lithiasique nécessite la coordination de compétences multiples en urologie, néphrologie, épidémiologie, génétique, chimie et physique, difficile à mettre en œuvre. Constituer une cohorte nationale de patients avec une maladie lithiasique rénale permettrait d'étudier le risque de déminéralisation osseuse et d'insuffisance rénale dans cette population, les déterminants génétiques, le profil métabolique et la composition des calculs les plus à risque, ainsi que les moyens de prévenir les récurrences.

Dans le domaine des uropathies obstructives, qui s'accompagne d'une dilation des voies excrétrices urinaires et d'un risque de détérioration de la fonction rénale, l'étude des modifications de l'hémodynamique rénale constitue une voie de recherche intéressante à explorer sur le plan expérimental et clinique pour améliorer le diagnostic précoce. C'est l'un des domaines où les approches transversales, en particulier la protéomique urinaire, ont permis les succès les plus importants en termes de biomarqueurs.

Pathologie et immunopathologie rénales

L'examen anatomopathologique des tissus rénaux chez l'homme comme chez l'animal tient une place importante dans l'ensemble des activités de recherche. Les développements technologiques récents ont permis des progrès majeurs dans l'identification et la physiopathologie de plusieurs néphropathies héréditaires ou acquises grâce aux études morphologiques. Malgré la richesse des travaux réalisés et le potentiel des études pathologiques, la transmission de cette expertise unique est menacée par la désaffection des chercheurs pour cette discipline.

Dans le domaine de l'immunopathologie rénale, la collaboration étroite entre cliniciens, pathologistes et chercheurs a permis, grâce à une approche de la clinique au laboratoire, des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de plusieurs néphropathies glomérulaires (GN) immunes : GN extramembraneuse, néphropathie à IgA, syndrome néphrotique idiopathique, vascularites à ANCA et syndrome hémolytique et urémique, ainsi que des complications rénales des dysglobulinémies. Les GN lupiques, bien que fréquentes, sont peu étudiées en France et la recherche en immunothérapie est quasi inexistante malgré la nécessité de traitements innovants.

Toxémie urémique

L'insuffisance rénale chronique est associée à de nombreuses complications principalement cardiovasculaires, mais aussi nutritionnelles, hématologiques, osseuses, neurologiques... liées à l'accumulation de molécules de différents poids moléculaires appelées toxines urémiques et à des troubles hydroélectrolytiques. L'identification des mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse de la toxicité urémique, particulièrement des complications cardiovasculaires et le développement des stratégies thérapeutiques qui seront évaluées dans de larges essais cliniques contrôlés sont au cœur d'un programme de recherche européen innovant impliquant plusieurs équipes françaises.

Suppléance extrarénale par dialyse

Dans le domaine de la dialyse, une structuration de la recherche s'impose pour améliorer les capacités d'épuration extracorporelle, développer de nouvelles méthodes de suppléance, ralentir le vieillissement de la membrane péritonéale et développer des traitements médicamenteux susceptibles de faire diminuer les taux des toxines urémi-

ques. De plus, il est important de rendre plus physiologique le traitement de suppléance par des modifications des schémas thérapeutiques : dialyse plus longue, plus fréquente, plus convective, et plus biocompatible. La collaboration avec les biophysiciens et l'industrie est essentielle dans ce champ.

Transplantation rénale

La transplantation rénale représente le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, améliorant la quantité et la qualité de vie, tout en étant la méthode la plus économique. Son succès a pour revers une liste d'attente allant croissant.

Si les résultats à court terme se sont nettement améliorés, la survie à long terme n'a pas progressé de façon significative depuis une dizaine d'années. Les médicaments immunosuppresseurs sont de plus en plus nombreux et efficaces, mais ils engendrent des complications spécifiques, liées à la classe médicamenteuse, et non spécifiques, liées à l'immunosuppression induite. Cela justifie la recherche de molécules plus spécifiques bénéficiant des connaissances fondamentales dans le mécanisme de rejet cellulaire et humoral. Les équipes françaises sont très bien représentées dans tous les essais internationaux de nouvelles molécules.

La dégradation trop fréquente de la fonction rénale, à moyen et long terme, justifie les axes de recherche actuels qu'il faut favoriser : diminution des lésions d'ischémie reperfusion, immunosurveillance pour avoir des marqueurs précoces de rejet, meilleure adaptation du traitement à chaque patient, mécanismes immunologiques et non immunologiques de la néphropathie chronique d'allogreffe. L'objectif final est évidemment l'obtention de la tolérance immune justifiant d'accélérer les travaux allant dans ce sens.

Progression et régression de la maladie rénale chronique

Découvrir de nouveaux traitements capables de freiner la progression des lésions rénales passe par la compréhension des mécanismes moléculaires précoces mis en jeu par la réduction du nombre de néphrons fonctionnels dans les modèles expérimentaux. Le choix des meilleurs modèles animaux pouvant reproduire les lésions humaines, les systèmes paracrines impliqués dans la sclérose de l'ensemble des compartiments du rein, les relations entre pathologie glomérulaire et atteinte tubulo-interstitielle et le potentiel de régression de la fibrose rénale sont les principales questions auxquelles devraient être capables de répondre les programmes de recherche fondamentale des prochaines années.

En aval, la recherche clinique est également indispensable pour améliorer les outils de diagnostic et de pronostic de la maladie rénale chronique, et évaluer des stratégies permettant de ralentir la progression. L'étude du retentissement de la maladie rénale chronique sur les autres systèmes, principalement cardiovasculaires, mais aussi hématologiques, osseux, neurologiques... est un domaine de

recherche transdisciplinaire à fort impact pour la prévention et la santé des populations. Elle nécessite la constitution de larges cohortes et bibliothèques de patients bien phénotypés.

Cellules souches et biothérapies

Les biothérapies, et en particulier la thérapie cellulaire, ont été proposées comme alternative et/ou complément aux approches thérapeutiques classiques (pharmacologiques ou chirurgicales). Efficaces en hématologie, leur pertinence dans les maladies des organes solides comme le rein reste à définir. L'utilisation des cellules souches peut être envisagée pour prévenir le développement et la progression de lésions rénales, par exemple dans la nécrose tubulaire aiguë d'origine toxique ou vasculaire. Un autre champ d'application est celui de la réparation de la morphologie et de la récupération de la fonction rénale dans les néphropathies aiguës ou chroniques à différents stades de leur évolution, les cellules souches étant utilisées dans un but substitutif. En France, peu d'équipes développent des projets directement ciblés sur les thérapies cellulaires. La création d'un réseau national d'équipes avec des complémentarités conceptuelles et technologiques permettrait de favoriser l'émergence et la structuration de ce domaine de la recherche.

Discussion générale

Une table ronde, animée par le président de la commission scientifique 5 de l'Inserm, a permis d'évoquer l'avenir des forces de la recherche dans la discipline. La faiblesse du recrutement des jeunes chercheurs relativement au nombre d'équipes existantes est préoccupante. La situation est particulièrement critique en anatomopathologie. L'intérêt du regroupement de certaines équipes en centre(s) thématique(s) de recherche et de soins a également été discuté. En 2007, on dénombre 19 centres financés, dont un dans le domaine de la transplantation d'organes, Centaure, qui regroupe trois sites (Nantes, Lyon, Paris-Necker). Une réflexion approfondie serait utile afin d'identifier d'autre(s) thématique(s) pour le(s)quelle(s) ce type de structure pourrait constituer une réelle valeur ajoutée en termes d'interactions scientifiques et de moyens logistiques mis en commun.

Au niveau des commissions scientifiques de l'Inserm, le rattachement de la néphrologie, non plus aux systèmes épithéliaux mais au système cardiovasculaire et au diabète est un signal adressé aux unités de recherche dans la discipline. Soulignant le contraste qui existe entre la fréquence des néphropathies diabétiques et vasculaires et le faible développement actuel de la recherche néphrologique française dans le domaine, il pourrait inciter à réorienter-recentrer certains axes de recherche notamment sur la progression des atteintes rénales et son impact sur le système cardiovasculaire.

Quelle mission pour le Programme national de recherche ?

Constitué d'un comité de pilotage, chargé d'élaborer le programme et de définir les procédures d'évaluation, d'un comité d'orientation stratégique, rassemblant l'ensemble des partenaires publics et privés du domaine, et d'un conseil scientifique, le PNR néphrologie-urologie a lancé un premier appel à projets en 2007. Doté d'un montant de 200 k€, il a pour vocation première d'apporter un soutien à des projets d'interface entre recherche fondamentale et clinique, dite translationnelle, portés par de jeunes équipes ou de jeunes chercheurs ou cliniciens (statutaires ou non). Il a aussi pour rôle de susciter des projets pouvant intéresser le nouveau European Research Council². Le PNR, se substituant au comité d'interface, sera également chargé de l'organisation des réunions biannuelles d'interface Inserm-Société de néphrologie.

Annexe A. Liste des intervenants au minicolloque Inserm

Épidémiologie : B. Stengel, L. Frimat ; *Approches à large échelle* : G. Baverel, A. Doucet, J. Schanstra ; *Physiologie et physiopathologie des transports* : G. Friedlander, D. Eladari, P. Houillier, G. Planelles ; *Maladies génétiques et développement rénal* : R. Salomon, C. Antignac, M. Fontès, B. Knebelmann, M. Lelièvre-Pégorier, M. Pontoglio ; *Uropathies obstructives et lithiase* : P.Y. Mure, O. Traxer, M. Daudon, J.-P. Haymann, O. Cussenot ; *Pathologie et immunopathologie rénales* : M.-C. Gübler, R. Monteiro, P. Ronco ; *Complications et traitement de l'insuffisance rénale chronique* : Z. Massy, P. Brunet, A. Argiles, B. Canaud, F. Vrtovsnik, B. Charpentier, P. Lang, C. Pouteil-Noble, J.-P. Soulillou ; *Progression et régression de la maladie rénale chronique* : J.-C. Dussaule, F. Terzi, M. Froissart, J. Rossert, D. Fouque ; *Cellules souches et biothérapies* : A. Parini, A. Schedl ; *Discussion et perspectives de recherche* : L. Baud, R. Ardaillou, T. Druëke.

² European Research Council : créé en 2007, ce Conseil européen de la recherche a pour vocation d'aider à la création de nouvelles équipes de recherche par de jeunes chercheurs, deux à huit ans après le doctorat (ERC Starting Grants) et de soutenir les excellents projets de chercheurs expérimentés (ERC Advanced Grants).