

Conclusions

par Raymond Ardaillou

INSERM U489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine 75970 Paris cedex 20

Reçu le 19 juin 2002

Les présentations que vous venez d'entendre vous ont montré que des progrès sensibles ont été accomplis dans le domaine de la prévention et, même, du traitement curatif de la fibrose rénale. Ces progrès reposent essentiellement sur l'utilisation de molécules bloquant la synthèse ou les effets d'agents profibrosants. Celles pour lesquelles on a le recul le plus grand sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs AT1 de cette hormone. Ces deux types de médicaments ont fait la preuve de leur efficacité à la fois dans les modèles expérimentaux de fibrose rénale et chez les malades, en particulier pour inhiber la progression de l'insuffisance rénale au cours du diabète.

Je voudrais brièvement terminer en mettant l'accent sur deux questions qui ont été peu évoquées, bien que les réponses qui leur seront apportées puissent aboutir à modifier nos conceptions thérapeutiques : 1 - Y a-t-il une prédisposition génétique à la fibrose rénale? 2 - La médecine «régénératrice» basée sur l'utilisation des cellules souches aura-t-elle sa place dans le traitement de la fibrose rénale?

On sait qu'il existe chez l'Homme des polymorphismes génétiques affectant des fractions plus ou moins importantes de la population selon les régions. Ces polymorphismes ont pu être associés de façon significative à l'apparition de maladies, ce qui a fait conclure à l'existence d'une susceptibilité héréditaire à ces maladies. Le raisonnement est passé le plus souvent par plusieurs étapes successives de définition des gènes candidats, de recherche de polymorphismes sur ces gènes, d'établissement de liaisons entre ces polymorphismes et le degré d'expression de phénotypes pouvant jouer un rôle dans la maladie et, enfin, d'établissement d'une liaison entre l'existence du polymorphisme et l'incidence de la maladie. Concernant la fibrose rénale, le polymorphisme le plus étudié a été le polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion. Les homozygotes D/D ont les taux circulants d'enzyme de conversion les plus élevés et les homozygotes I/I les taux les plus bas, ce qui fait soupçonner qu'il en est de même pour l'expression de l'enzyme dans les tissus cardiovasculaire et rénal. Même si la totalité des résultats de la littérature ne sont pas concordants, la majorité d'entre eux concluent à une plus

grande sévérité de la fibrose rénale chez les homozygotes D/D au cours de diverses néphropathies, en particulier celle du diabète, mais aussi la néphropathie à IgA et la polykystose rénale. Les polymorphismes des autres composants du système rénine-angiotensine, comme celui de l'angiotensinogène, ont été également étudiés avec des résultats positifs (1). La recherche a aussi porté sur d'autres systèmes comme celui gouvernant la fibrinolyse. Le polymorphisme 4G/4G de l'inhibiteur de type I de l'activateur tissulaire du plasminogène a été retrouvé plus fréquemment chez les patients développant une fibrosclérose rénale (2). Il s'agit là d'études démontrant des relations statistiquement significatives, mais peu probantes au plan individuel. Elles ont l'avantage d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'un mécanisme donné et laissent aussi prévoir l'émergence d'une pharmacogénétique dans les maladies multifactorielles. Les variants génétiques devraient permettre d'aboutir à la définition de facteurs de prédisposition et, ainsi, à l'identification de patients répondeurs ou résistants à certaines classes pharmacologiques.

Un autre développement prometteur est celui de la médecine régénératrice basée, non plus sur l'utilisation de molécules thérapeutiques, mais sur le remplacement des cellules manquantes afin de rétablir la fonction. Théoriquement, les cellules pouvant être utilisées sont soit celles provenant d'embryons humains ne faisant pas l'objet d'un projet parental (embryons obtenus par fécondation *in vitro*, mais non implantés dans l'utérus maternel), soit les cellules obtenues après transfert d'un noyau de cellule adulte dans un ovocyte énucléé, soit enfin les cellules souches pluripotentes du sujet adulte ou celles recueillies à la naissance dans le sang du cordon. En matière de remplacement du tissu rénal par une de ces techniques, on en est encore aux expériences très préliminaires. Il semble que des cellules de la moelle osseuse puissent se différencier en cellules rénales (3). Il semble aussi que cela soit possible à partir de blastocytes obtenus après transfert nucléaire (4). Il semble enfin qu'il existe des cellules souches pluripotentes d'origine rénale dans le métanéphros de rein de rat (5). Tout cela laisse prévoir des progrès rapides dans ce domaine.



La fibrose rénale reste un problème majeur en néphrologie à l'aube du XXI^e siècle. Espérons qu'une thérapeutique efficace sera rapidement trouvée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soubrier F., Polymorphismes du système rénine-angiotensine-aldostérone: aspects moléculaires et épidémiogénétiques. *Néphrologie*, 1998, 19, 377-384.
2. Wong T. Y., Poon P., Szeto C. C., Chan J. C. & Li P. K., Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in chinese patients. *Kidney Int.*, 2000, 57, 632-638.
3. Cornacchia F., Fornoni A., Plati A. R., Thomas A., Wang Y., Inverardi L., Striker L. J. & Striker G. E. Glomerulosclerosis is transmitted by bone marrow-derived mesangial cell progenitors. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108, 1649-4656.
4. Lanza R. P., Chung H. Y., Yoo J. J., Wettstein P. J., Blackwell C., Borson N., Hofmeister E., Schich G., Soker S., Moraes C. T., West M. D. & Atala A. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nature Biotechnology*, 2002, 20, 689-696.
5. Al-Awqati Q. & Oliver J. A., Stem cells in the kidney. *Int.* 2002, 61, 387-395.