

Une étude dévoile des nouvelles informations concernant une maladie rénale infantile

Bien que le syndrome néphrotique idiopathique soit une maladie rare affectant annuellement 2 à 7 nouveaux enfants pour 100 000 (3,4 dans la région Ile-de-France) il représente la maladie glomérulaire la plus fréquente entre 1 et 9 ans. Il est caractérisé par une perte de la fonction de tamisage de la paroi glomérulaire responsable d'une fuite d'albumine dans les urines, d'œdèmes et de complications graves notamment infectieuses et thrombotiques. A l'opposé des syndromes néphrotiques génétiques liées à des mutations des gènes du podocyte, la protéinurie est très sensible au traitement corticoïde chez la grande majorité des malades. Les rechutes sont fréquentes, parfois jusqu'à l'âge adulte, exposant aux complications de la corticothérapie au long cours et des traitements immunosuppresseurs. Ces formes ont probablement un mécanisme immunologique possiblement viro-induit. Une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques est indispensable pour proposer des thérapies ciblées sur les mécanismes en cause.

Afin d'examiner les bases génétiques de cette maladie, une étude pilotée par les équipes de Pierre Ronco et Hanna Debiec (Hôpital Tenon, Unité INSERM 1155, Sorbonne Université) et Georges Deschênes (Hôpital Robert Debré, Néphrologie pédiatrique, Université Sorbonne Paris Cité) utilisant la cohorte NEPHROVIR de près de 400 enfants atteints de la maladie, a été entreprise avec la participation d'équipes italienne, espagnole et américaine. Notre objectif principal était d'identifier des variants génétiques associés à la maladie; notre objectif secondaire de découvrir les corrélations cliniques et moléculaires avec ces allèles (variants) à risque.

Nous avons découvert des variants dans 3 régions indépendantes de la grande région qui code l'information génétique pour les molécules du système d'histocompatibilité HLA-D. Ces variants sont conservés quelle que soit l'origine géographique et ethnique. Une étude conjointe avec Matt Sampson (Université du Michigan, Ann Arbor, USA) a révélé que ces variants étaient associés à un âge de début plus jeune de part et d'autre de l'Atlantique et, dans la cohorte américaine-à une plus grande sensibilité aux corticoïdes. Deux de ces variants étaient associés à une diminution de l'expression de gènes HLA-D dans le glomérule.

Il est remarquable que tous les variants identifiés soient associés à d'autres maladies immunologiques, ce qui plaide en faveur d'anomalies de régulation du système immunitaire dans le syndrome néphrotique corticosensible.

Nous projetons d'augmenter le nombre de patients étudiés pour identifier d'autres variants qui pourraient nous mettre sur la piste des facteurs de perméabilité dont l'existence est suspectée depuis plus de 50 ans mais jamais confirmée. Certains signaux de niveau statistique encore insuffisant dans notre étude sont encourageants.

Co-auteurs de l'étude: Hanna Debiec, Ph.D., Claire Dossier, M.D., Eric Letouzé, Ph.D., Christopher E. Gillies, Ph.D., Marina Vivarelli, M.D., Rosemary K. Putler, MS, Elisabet Ars, M.D., Ph.D., Evelyne Jacqz-Aigrain, M.D., Ph.D., Valery Elie, Ph.D., Manuela Colucci, Ph.D., Stéphanie Debette, M.D, Ph.D., Philippe Amouyel, M.D., Ph.D., Siham C. Elalaoui, M.D., Abdelaziz Sefiani, M.D., Ph.D., Valérie Dubois, M.D., Tabassome Simon, Ph.D., Matthias Kretzler, MD, PhD, Jose Ballarin, M.D., Francesco Emma, M.D., Matthew G. Sampson, MD, MSCE, and Georges Deschênes, M.D., Ph.D.