

JUIN - DÉCEMBRE 2004

# PREMIER APPEL D'OFFRES DE L'AIRG ET PREMIER SUCCÈS

Le 15 juin 2004, l'AIRG annonçait par voie d'affiche à quelques 150 CHU et unités de l'INSERM "qu'elle soutiendrait deux projets de recherche ou davantage concernant (1) la physiopathologie, (2) la génétique, (3) les aspects thérapeutiques, (4) les protocoles d'essai relatifs (...) au syndrome d'Alport (...) et à la polykystose rénale autosomique dominante et/ou récessive". La date limite de soumission des projets était finalement fixée au 15 octobre à la demande de deux candidats potentiels.

Il a fallu tout d'abord constituer un comité d'experts chargés de juger la valeur scientifique des projets. Cinq personnes ont été désignées : MM. les professeurs Yves Pirson (Bruxelles), Pierre Cochat (Lyon), Hubert Nivet (Tours), tous trois néphrologues, Thierry Levade (biochimiste à Toulouse) et Alain Verloès (généticien à l'hôpital Robert Debré, Paris). M. Pirson, président du jury, a résumé les conclusions de ce dernier dans une lettre datée du 17 novembre 2004. Le Conseil d'administration a ensuite fait son choix, conforme à l'avis rendu par le jury, à cette différence qu'il s'est prononcé un peu plus nettement en faveur d'un investissement nécessairement risqué dans la recherche fondamentale.

## PROJETS RETENUS

### Soutien à la recherche Clinique

Quatre projets ont finalement été soumis, et tous ont été récompensés.

1/ La primeur a été accordée à l'unanimité du jury au Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) sur la polykystose récessive (PKR) présenté par le Professeur Chantal Loirat (Hôpital Robert Debré, Paris).

Ce projet, extrêmement élaboré et détaillé, vise à constituer un registre national "du maximum possible de cas de PKR connus en France" et à étudier les mutations du gène PKHD1 responsable de la maladie. Les objectifs de l'étude sont (1) d'établir les corrélations entre le génotype (quelles mutations du gène ?) et le phénotype (expression clinique plus ou moins sévère et diverse de la maladie), (2) de préciser le pronostic vital à long terme (y compris les indications de transplantation hépatique), (3) de permettre un diagnostic génétique direct au stade anténatal comme chez les patients en vie.

L'étude, qui se traduira par l'établissement d'une base de données permanente sur la PKR, repose sur l'examen de tous les cas passés recensés de la maladie (chez des sujets vivants, ou morts in utero ou après la naissance) et de tous les nouveaux cas dépistés, estimés par Mme Loirat à environ une trentaine par an.

Ce PHRC, dont la réalisation pluridisciplinaire (néphrologie pédiatrique et adulte, foetopathologie, hépatologie, gastroentérologie, etc.) exige la participation d'un personnel important, avait déjà reçu un financement de 225.000 euro lorsqu'il a été soumis à l'AIRG, un montant insuffisant au regard des besoins. L'AIRG a décidé d'apporter une contribution de 20.000 euro à ce PHRC.

2/ Le second projet privilégié par le jury, et le seul concernant le syndrome d'Alport qui ait été soumis, est celui de Mme Natacha Patey-Mariaud de Serre, anatomopathologiste à l'hôpital Necker (Paris). Il s'agit d'un projet de validation d'une méthode de diagnostic des différentes formes de la maladie (dominante liée au chromosome X, 85 % des cas ; autosomique récessive, 15 % des cas ; la forme autosomique dominante étant très rare) par la technique dite de microscopie confocale — qui permet d'obtenir des coupes optiques très fines, inférieures au micron, en trois dimensions — appliquée à des biopsies de peau.

Cette méthode très sensible et peu coûteuse d'analyse de la distribution des différentes chaînes du coll gène IV, dont on sait que les défauts sont la cause du syndrome d'Alport, permettrait, entre autres avantages, de (1) surseoir aux biopsies rénales, qui manquent de sensibilité, (2) d'établir des corrélations entre les données obtenues et les anomalies molé-

lares mises en lumière par les mutations génétiques déjà identifiées par le laboratoire du Pr Corinne Antignac, (3) et donc d'apporter une aide au conseil génétique demandé par les familles. Ce projet, aux ambitions beaucoup plus modestes que le précédent, s'est vu attribuer une subvention initiale de 12.000 euro, éventuellement complétée de 6.000 euro courant 2005.

### Soutien à la recherche fondamentale

Deux projets de recherche fondamentale concernant la polykystose dominante ont respectivement été soumis par le Pr Bertrand Knebelmann (INSERM U507, Hôpital Necker, Paris) et le Pr Michel Fontés (INSERM U491, Faculté de Médecine de la Timone, Marseille). Tous deux, bien que soutenus par les membres du jury à des degrés divers, ont en définitive suscité une légère réticence globale de sa part car "l'horizon des retombées cliniques est assez lointain" (rapport du Pr Pirson), alors que les deux projets de recherche clinique précités ont, notamment pour le premier, "des retombées potentielles (...) évidentes" au bénéfice des patients.

1/ Les adhérents de l'AIRG sont familiers des travaux du Pr Knebelmann, qui nous ont été maintes fois présentés, et que l'association soutient financièrement depuis plusieurs années. Le projet qu'il a soumis en 2004 s'inscrit dans le droit fil de ses recherches antérieures sur la matrice extracellulaire des cellules épithéliales du tubule rénal, au terme desquelles il affirme que la dérégulation des gènes intégrine et laminine 5 se traduit par une prolifération des cellules kystiques. Il s'agit cette fois de développer deux cibles thérapeutiques in vitro : (1) bloquer l'effet de la laminine 5 afin d'inhiber la formation des kystes, et

(2) utiliser des inhibiteurs du protéasome (une sorte de "poubelle" servant, entre autres choses, à la dégradation des protéines intracellulaires), dont certains pourraient avoir un effet plus intense sur l'apoptose (mort cellulaire) des cellules kystiques que sur celle des cellules normales (à l'instar du phénomène qui semble se produire aux dépens des cellules cancéreuses). Après réflexion, le Conseil d'administration de l'AIRG a décidé à la quasi unanimité d'allouer une subvention de 20.000 euro au Pr Knebelmann et son équipe.

2/ Le dernier projet en lice était celui du Pr Fontés, soumis en anglais, mais contenant un résumé en français à l'intention du Conseil d'administration de l'AIRG. Dans ce projet novateur qui tente de "court-circuiter" une bonne part des analyses biomoléculaires préalables, il s'agit simplement (1) d'introduire un gène PKD1 ou PKD 2 muté de la polykystose rénale dans des souris ou des rats, (2) d'attendre que ces animaux développent la maladie (en 3/4 mois), (3) et de réaliser des essais thérapeutiques en utilisant ces animaux comme "modèle pré-clinique". Selon le Pr Fontés, cette approche impliquant des souris "humanisées" aurait permis de découvrir un médicament potentiel pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth (un essai clinique humain est en cours). Cette approche radicale et donc risquée (mais l'est-elle plus que dans le cas d'autres recherches fondamentales ?), tout en suscitant un vif débat suivi d'un compromis au sein du Conseil d'administration de l'AIRG, ne nous a pas dissuadés d'accorder au Pr Fontés et son équipe une subvention de 12.000 euro.

**Au total, le 1<sup>er</sup> appel d'offres de l'AIRG nous aura beaucoup appris, et permis d'accorder aux chercheurs dans l'immédiat un total de 62.000 euro, une somme non négligeable eu égard aux ressources dont dispose l'association. On peut simplement regretter que les candidats n'aient pas été plus nombreux — il reste beaucoup à faire, nonobstant le talent des uns et des autres, avant que les maladies rénales génétiques occupent le devant la scène médicale et scientifique...**

Jean-Claude Barré

**Le Journal Officiel du 28 novembre dernier a annoncé que deux centres de référence des maladies rénales héréditaires ont été labellisés en France par le Ministère de la Santé :**  
**Paris, coordonné par le Dr Rémy Salomon,**  
**et Lyon, coordonné par le Pr Pierre Cochat.**  
**Cela ne fera que rapprocher les associations de patients et les structures de soins et de recherche !**