

La recherche en néphrologie: Constat et Perspectives

Pierre Ronco

Institut Universitaire de France,
Editeur en Chef: Kidney International

Académie nationale de médecine
13 Mars 2019

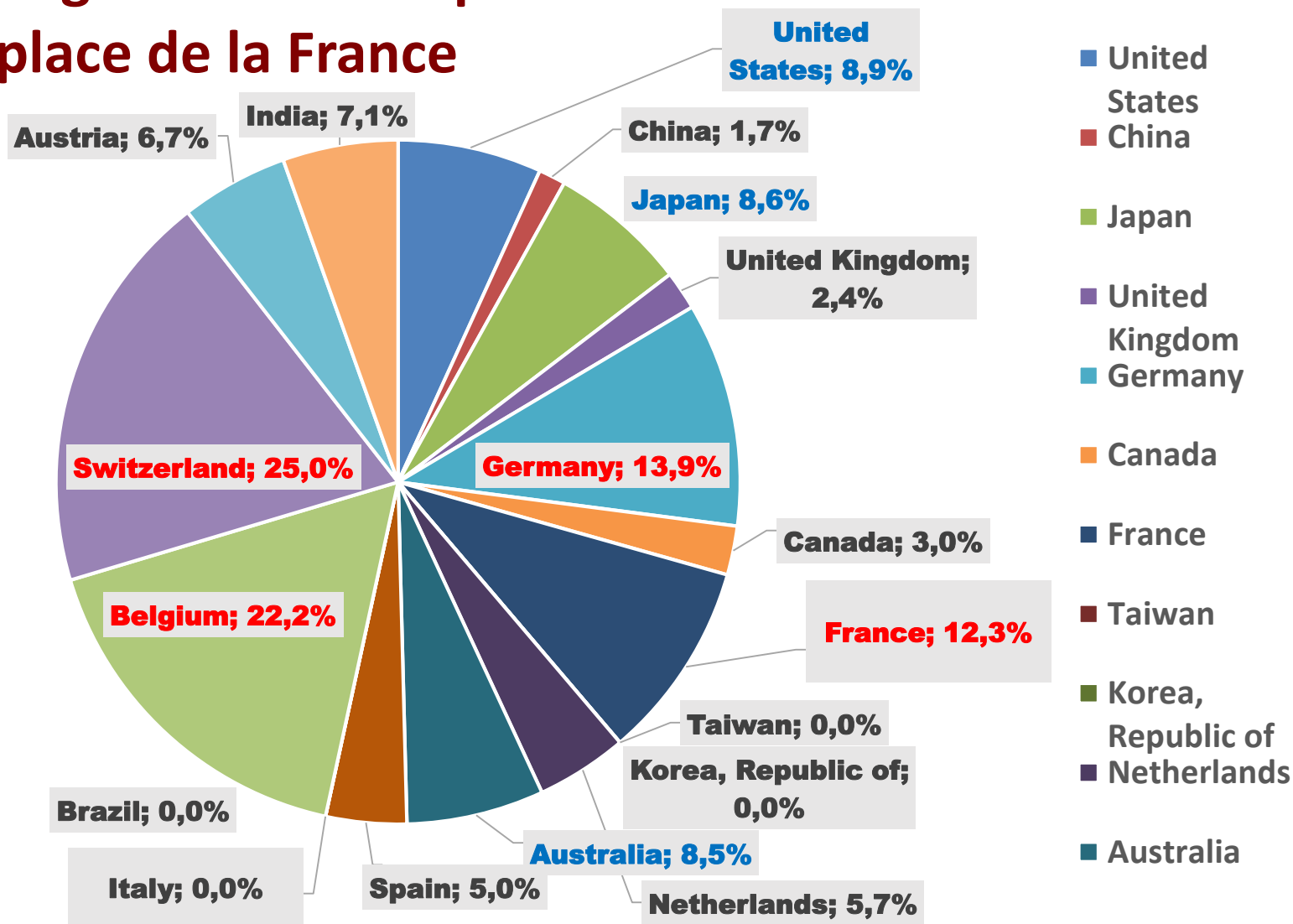


- Journal de la Société Internationale de Néphrologie
- Le plus important journal de néphrologie avec JASN (IF=8.395)
- Créé en 1972, 6 éditeurs se sont succédés
- Deux journaux associés: Kidney International Reports et Kidney International Suppléments

Origine des MS soumis à KI en 2018



Pourcentage des MS acceptés: la place de la France



Période de référence : 01/09/2017 à 31/08/2018

Les points forts de la recherche en France

- Maladies rares, génétiques (monogéniques)
- Maladies immunologiques (glomérule: Berger, GEM)
- Transplantation
- Mécanismes de progression de la maladie rénale
- Epidémiologie (cohorte CKD-REIN)
- Nutrition
- Complications de la dialyse

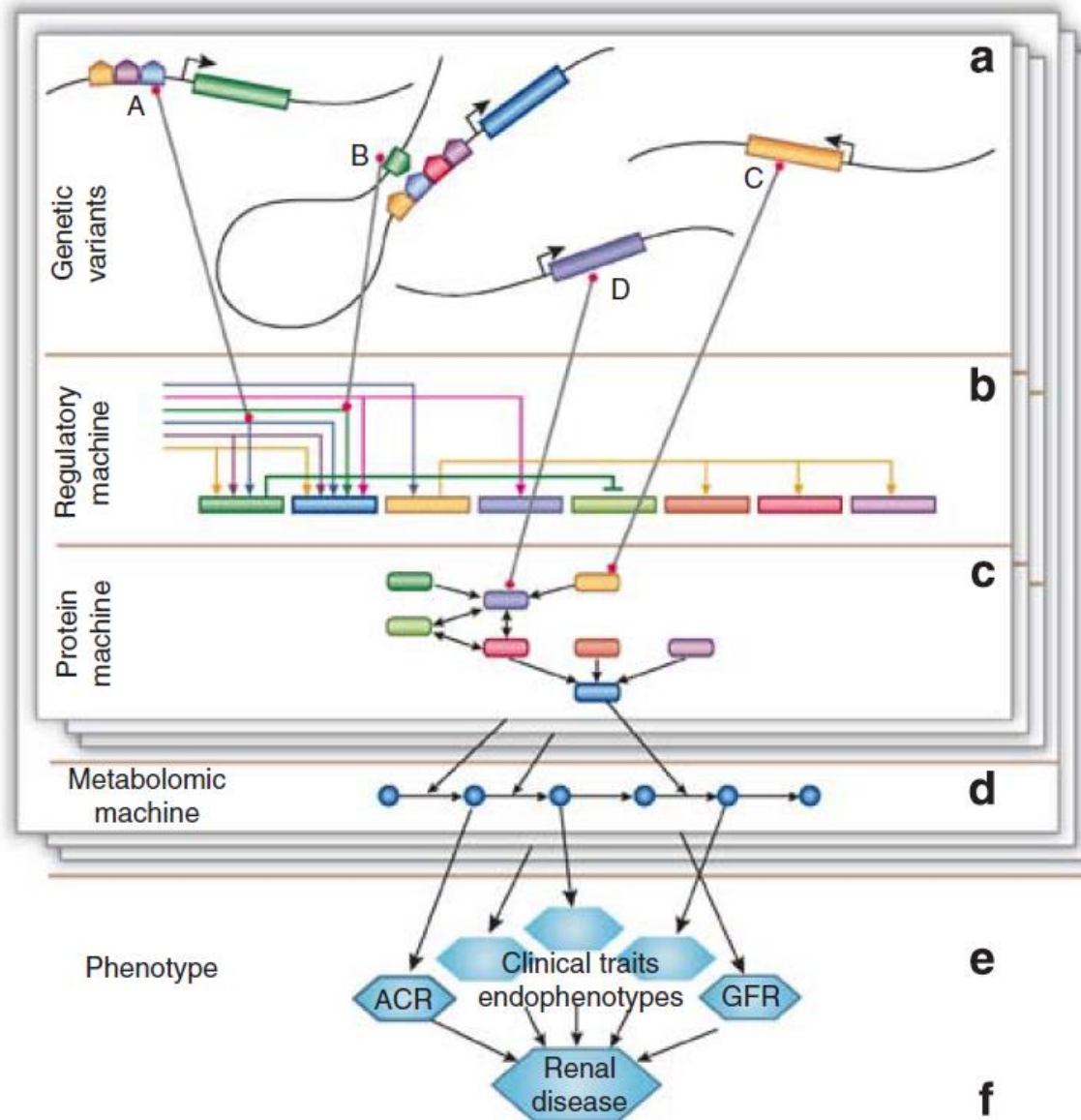
Le constat

- Des maladies vaincues (SHU atypique), mieux diagnostiquées (GEM/PLA2R), mieux comprises (maladies génétiques monogéniques), mieux contrôlées (syndrome néphrotique/rituximab), thérapeutiques mieux maîtrisées (rejet/nouveaux immunosuppresseurs, dialyse longue, dialyse quotidienne)
- Des progrès (trop) lents dans des domaines très importants: IRA, progression de la maladie rénale chronique (fibrose), rein portable, induction de tolérance, ET *Patient Related Outcome* (résultats rapportés par les patients)

Les 4 révolutions

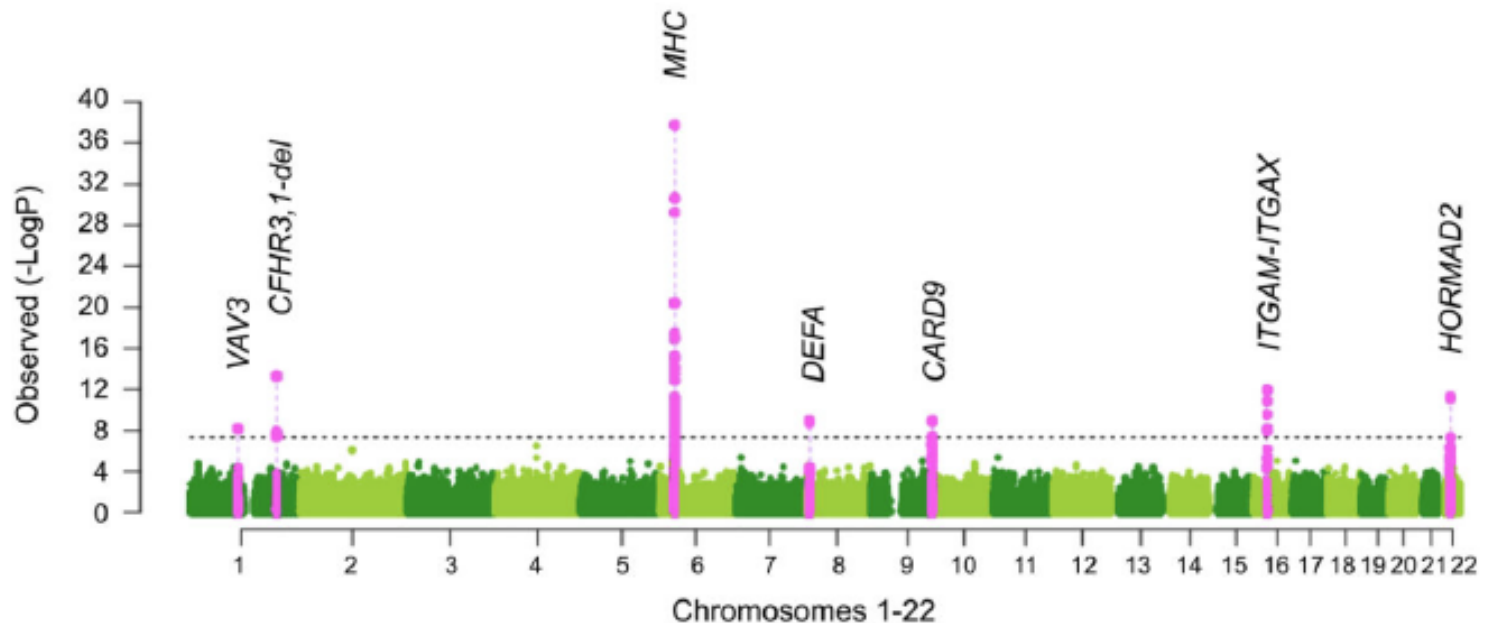
- La révolution génétique
- La révolution cellulaire
- La révolution de la recherche à multistrates
- La révolution des grands nombres et l'intelligence artificielle

Du gène à la maladie



La révolution génétique: les études pangénomiques

- GWAS: étude des polymorphismes uniques (SNPs)



Maladie de Berger : 2747 cas (biopsie rénale), 3952 contrôles (appariés pour l'origine ethnique)

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease

N ENGL J MED 380;2 NEJM.ORG JANUARY 10, 2019

Groopman E et al

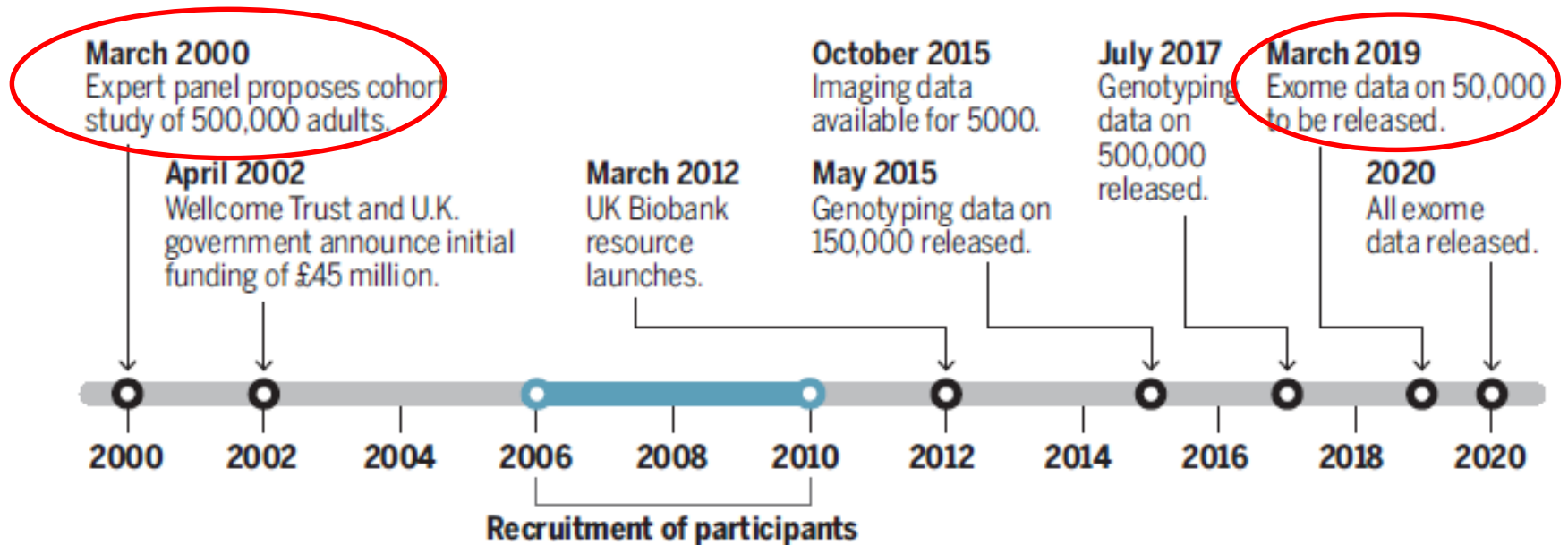
- 3037 patients avec MRC, 91.6 % > 21 ans
- Variants diagnostiques chez 9.7 %
- Prédominance des maladies congénitales et kystiques (23.9 %)
- Diagnostic des néphropathies d'origine inconnue (17 %) mais contexte souvent évocateur de maladie génétique

 **Un nouvel outil génétique MAIS la clinique reste importante pour orienter les recherches et risque d'erreur dans l'imputation pathogène des variants**

La biologie dans la banque

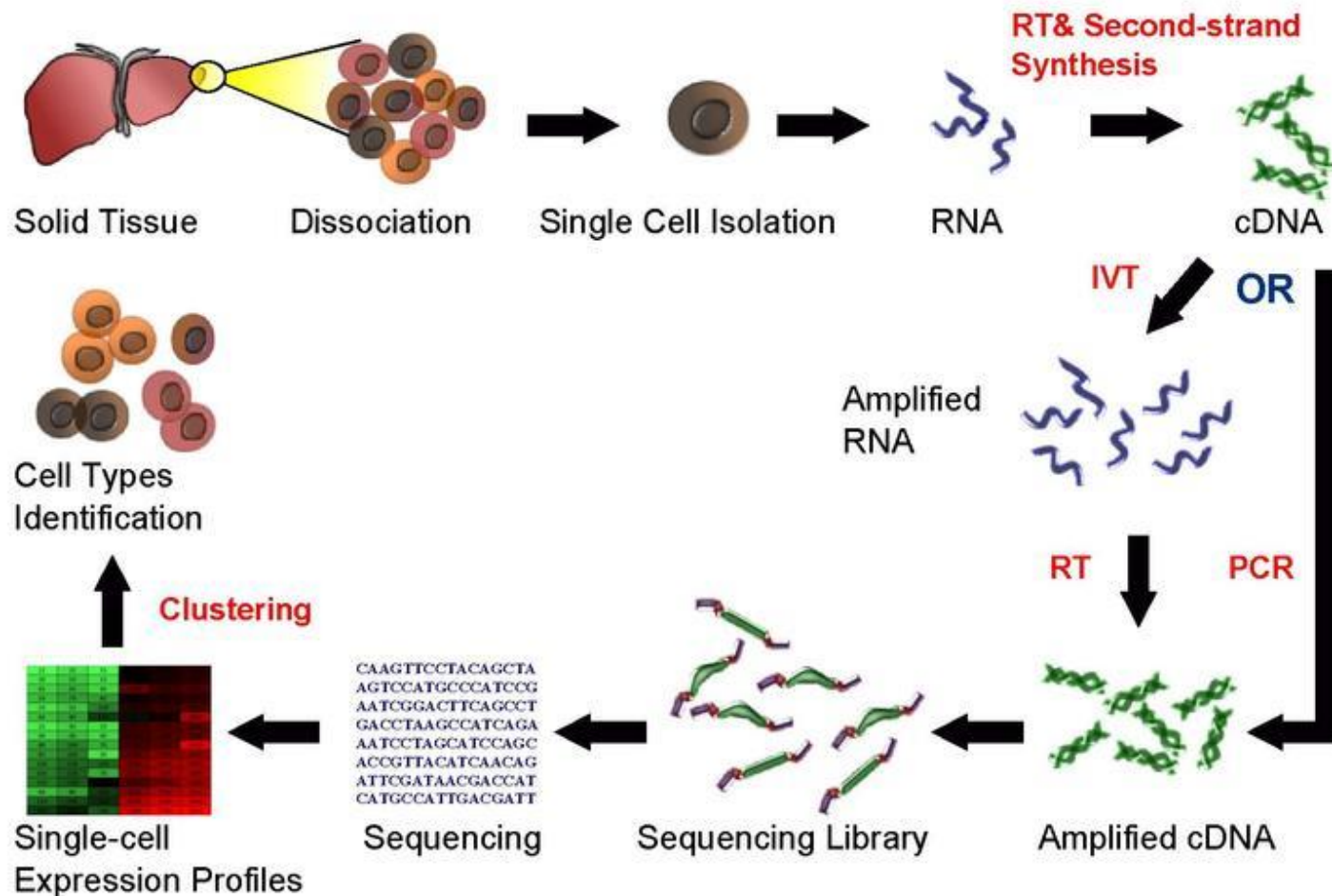


La biologie dans la banque

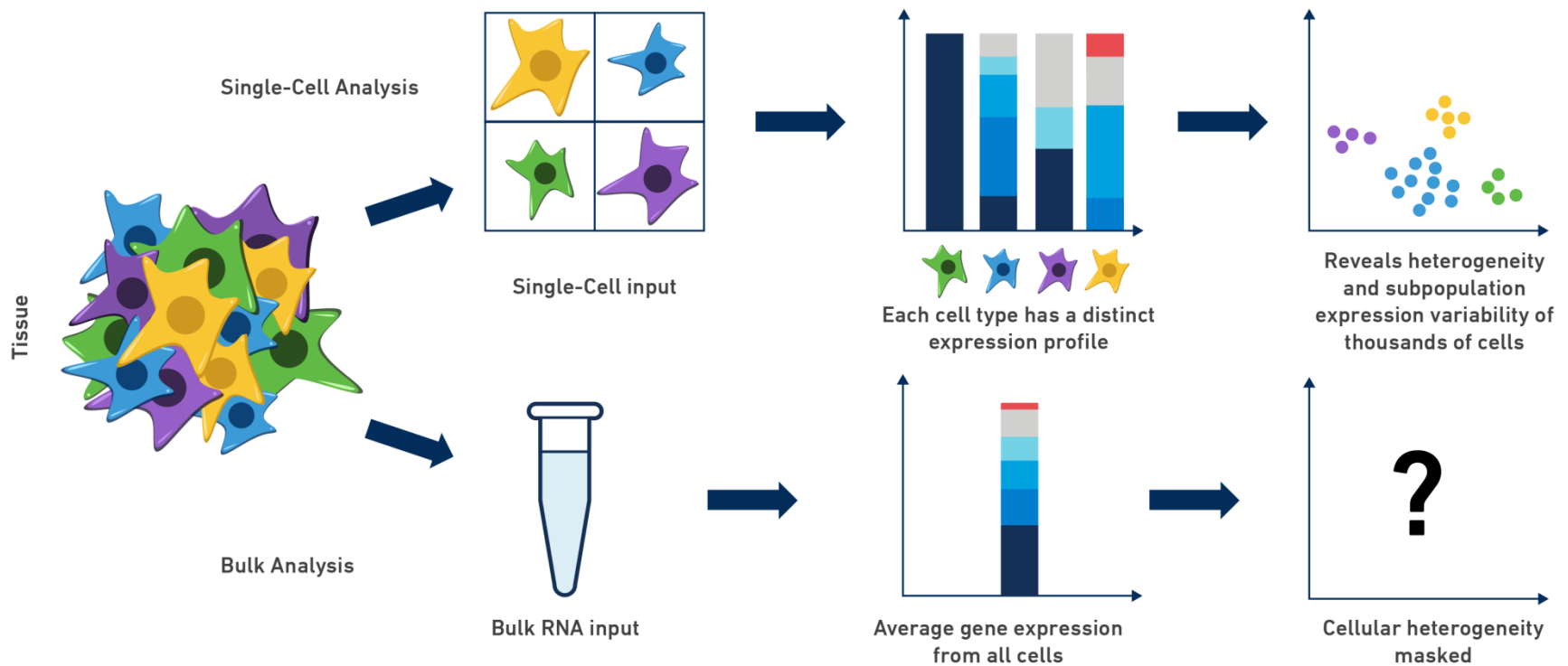


La révolution génétique à l'échelon cellulaire : « Single-cell transcriptomics »

Single Cell RNA Sequencing Workflow

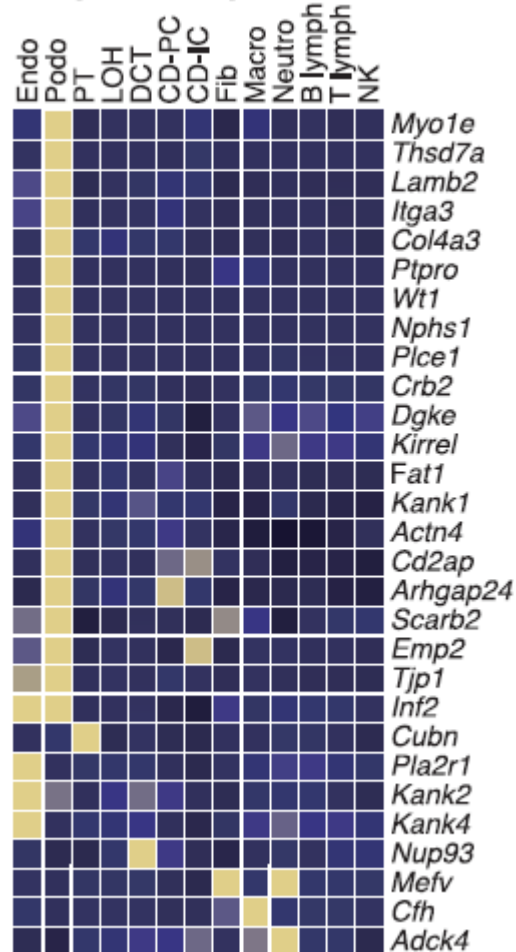


Comparaison de l'analyse à l'échelon cellulaire avec l'analyse de masse

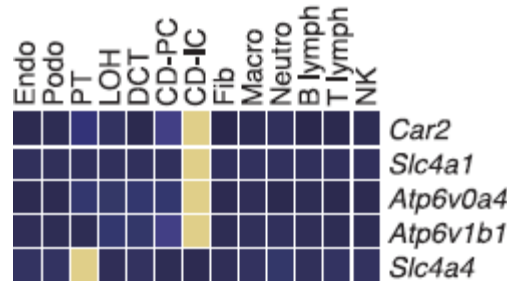


La révolution génétique à l'échelon cellulaire : l'évènement de l'année!

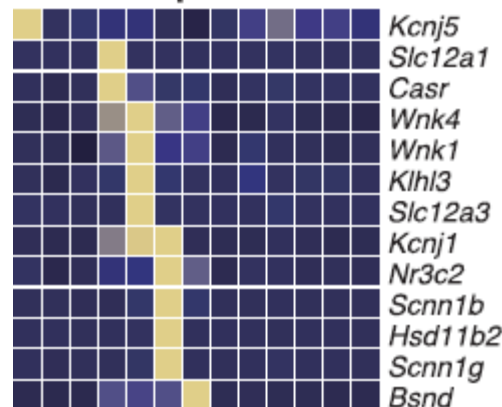
Nephrotic syndrome



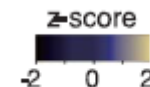
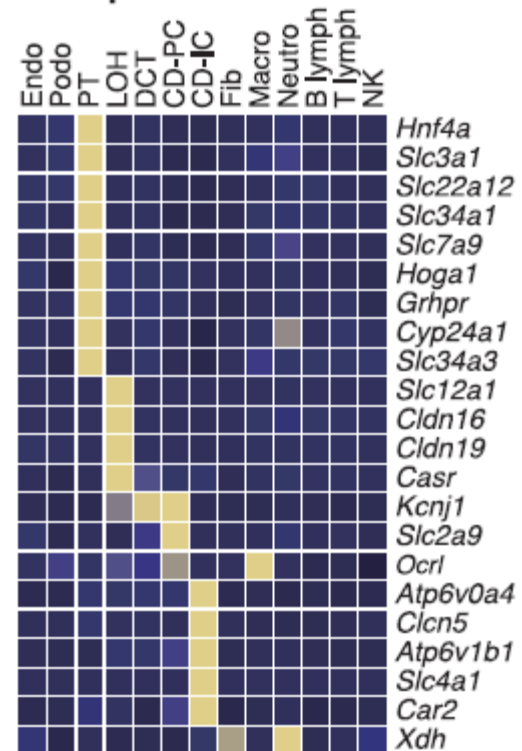
Renal tubular acidosis



Blood pressure



Nephrolithiasis



Scanning of the apical pole of distal tubular cells under differing acid-base conditions

JACQUELINE HAGÈGE, MANFRED GABE and GABRIEL RICHET

Laboratoire de Néphrologie de l'INSERM, U64, Hôpital Tenon, and Laboratoire d'Histologie, Evolution des Etres organisés, Paris, France

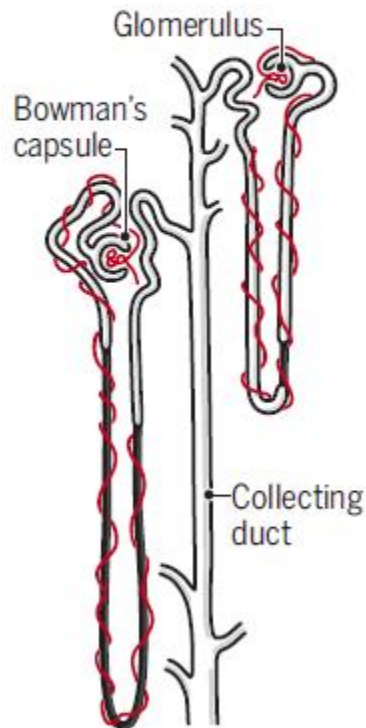
Kidney International, Vol. 5 (1974), p. 137-146

Les cellules claires et les cellules sombres ne sont pas deux cellules différentes, mais des aspects fonctionnels d'une seule lignée cellulaire; le passage de la cellule claire à la cellule sombre semble être lié à la régulation rénale de l'équilibre acide-base, très vraisemblablement la réabsorption des bicarbonates. Ainsi est établie une étroite corrélation structuro-fonctionnelle au sein du rein.

Interconversion des cellules principales et intercalaires confirmée 44 ans après!

Kidney nephron

Intercalated and principal cells line the collecting duct and regulate urine contents.



Transitional cell

Notch signaling regulates the interconversion of intercalated cells and principal cells via a transitional cell type.



Intercalated cell:
Acid and base secretion



Transitional cell



Principal cell:
 Na^+ , K^+ , and H_2O reabsorption

Chronic kidney disease

In chronic kidney disease, intercalated cells are lost, leading to acidosis.



Notch

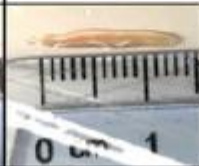
Healthy

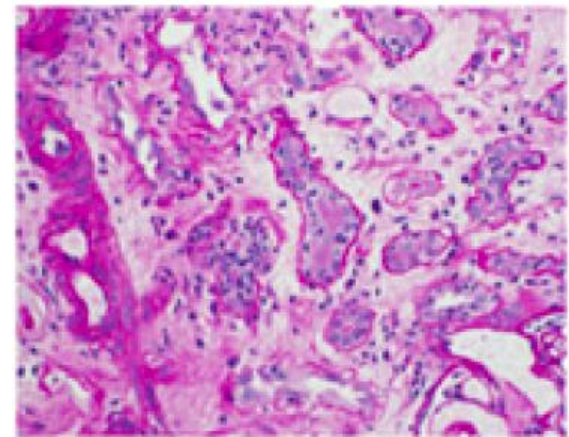
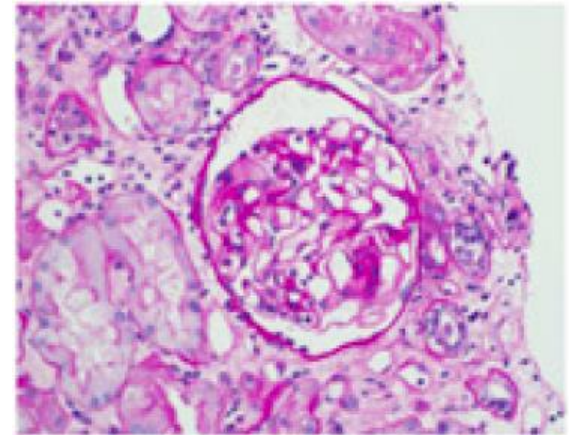
Normal acid-base status

Chronic kidney disease

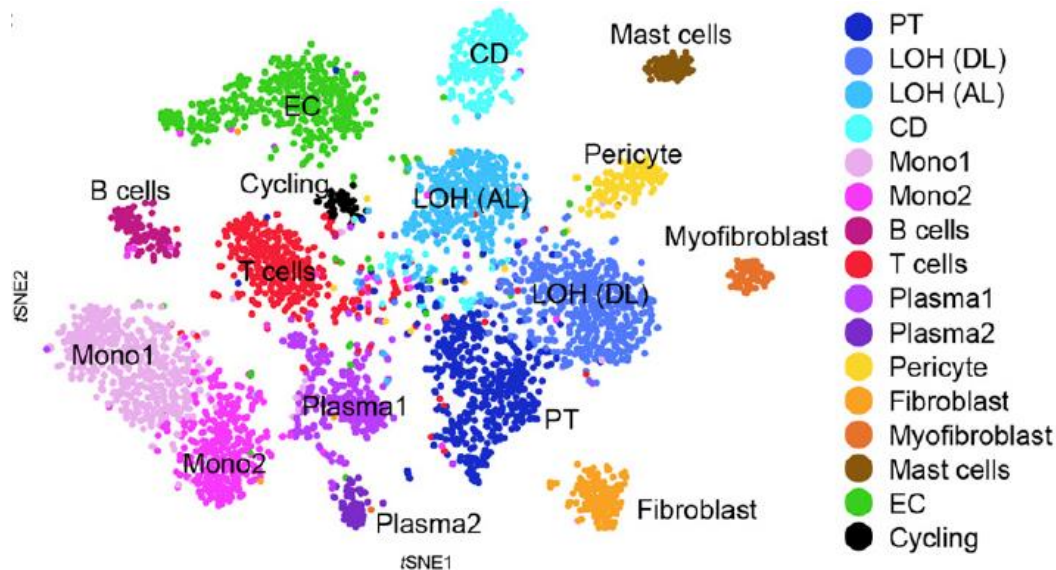
Acidosis

Séquence exhaustive à l'échelon cellulaire de biopsies rénales d'allogreffe

Biopsy No.	Biopsy A14	Biopsy A39	Biopsy A43	Biopsy A45
Length (cm)	1.5	1.2	1.0	1.3
Enzyme	0.25% Trypsin	0.25% Trypsin	0.25% Trypsin	0.25% Trypsin
Time	30 min	30 min	30 min	30 min
Total cells	75,000	46,000	44,000	64,000
Viability	91%	88%	96%	93%
				



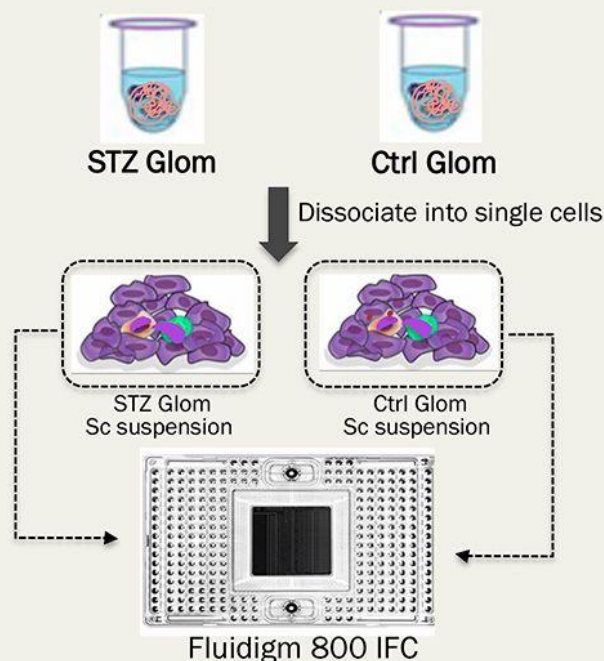
Biopsie A14



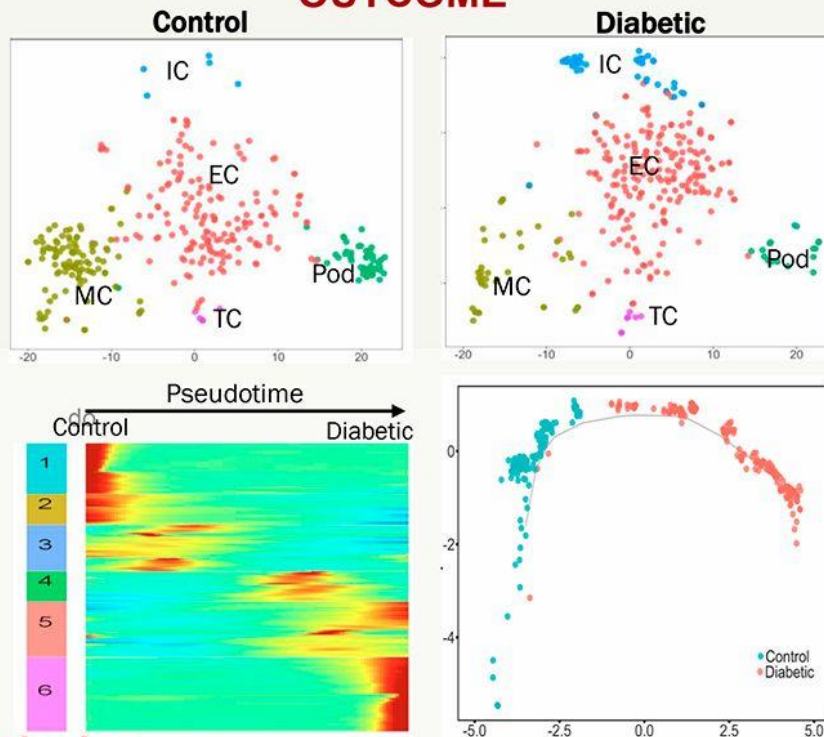
Single-cell profiling of glomerular cells provides a dynamic picture in experimental diabetic kidney disease

METHODS

To elucidate the glomerular cell-specific gene expression changes in DKD, scRNA-seq analysis was performed using the isolated glomerular cells from STZ-induced diabetic eNOS-deficient (eNOS^{-/-}) and control eNOS^{-/-} mice.

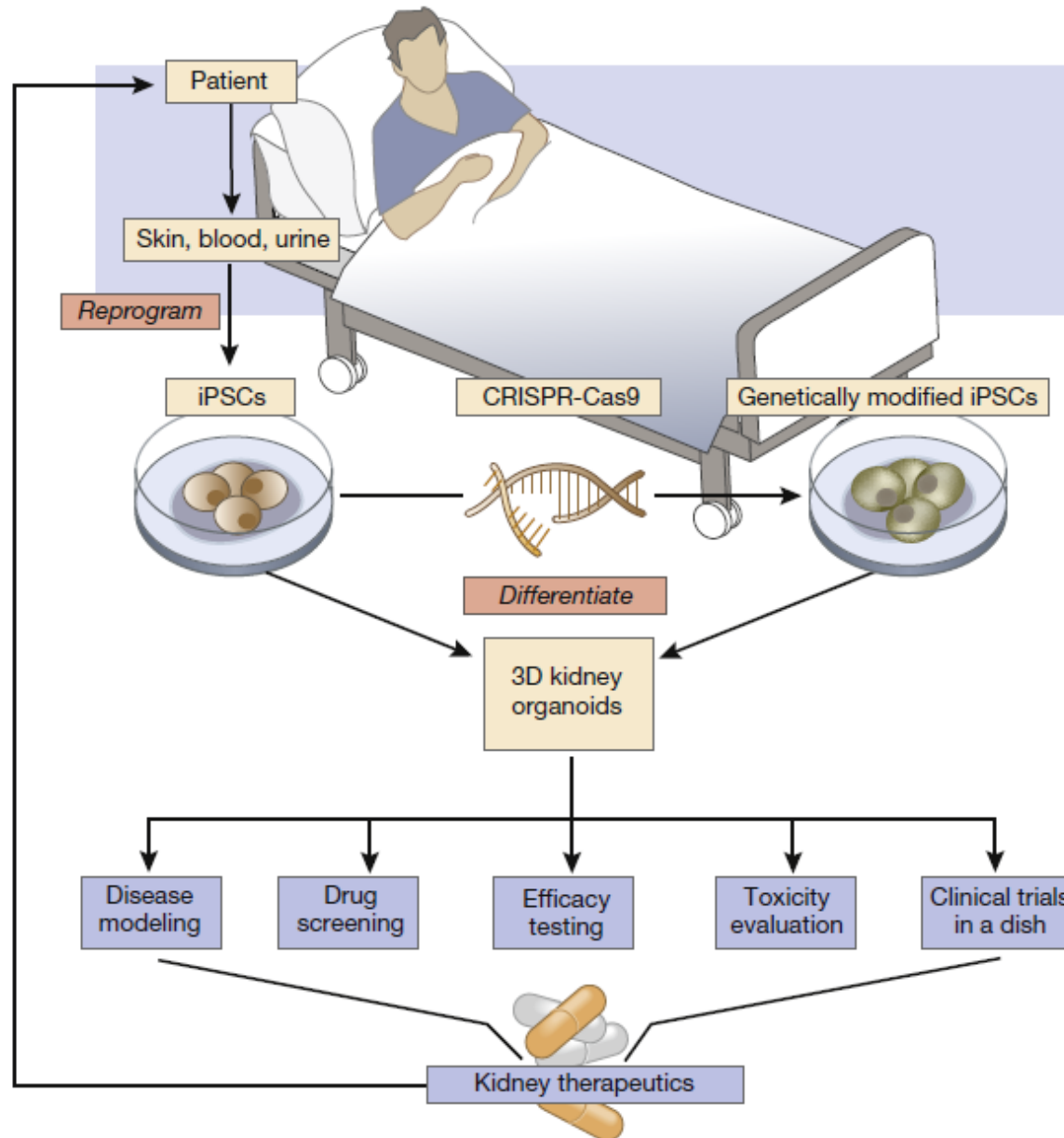


OUTCOME



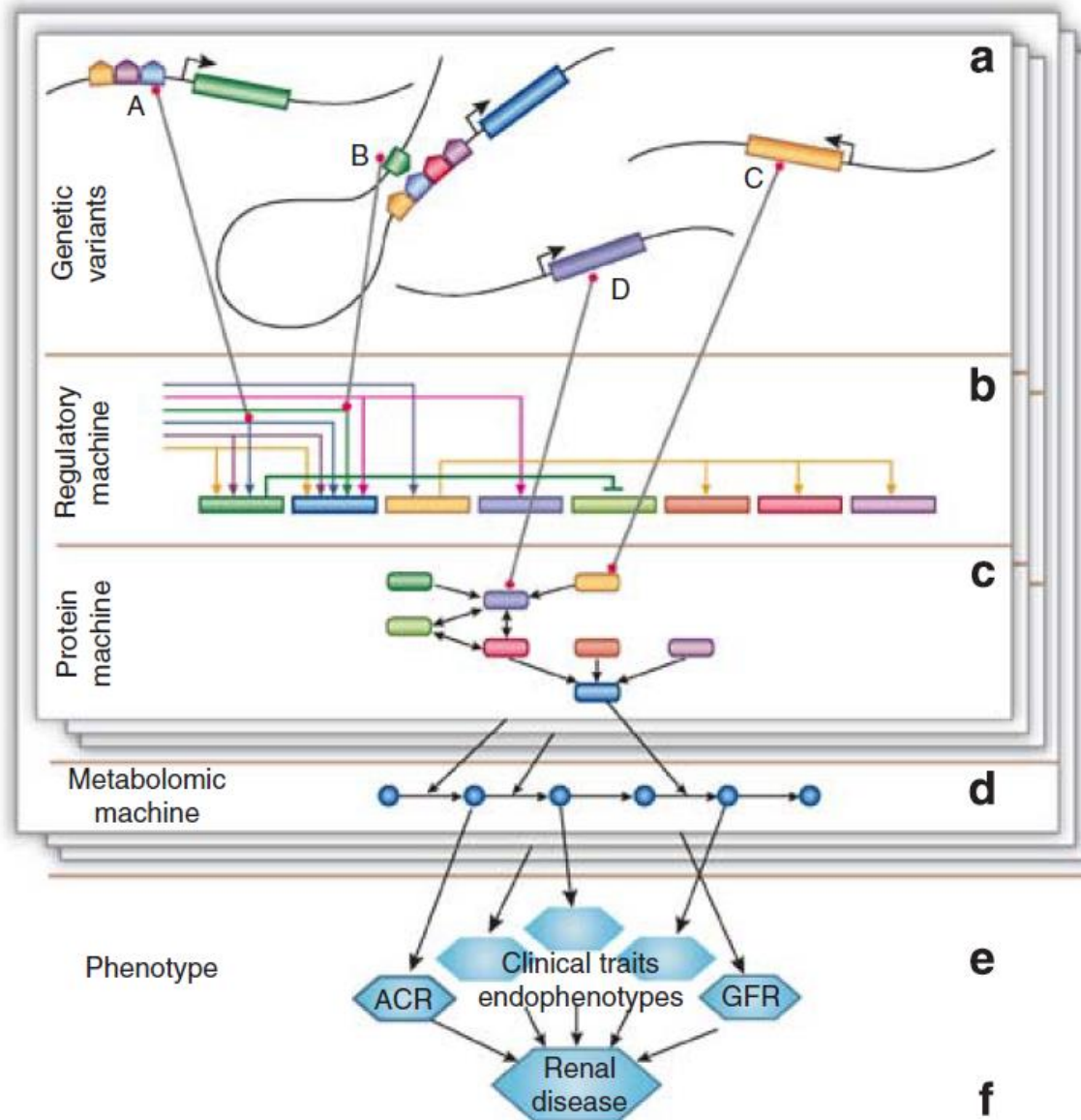
Conclusion scRNA-seq analysis revealed dynamic changes in gene expression with variable responses of individual glomerular cells in the diabetic kidneys, which may help to identify important pathophysiological links for DKD progression.

Organoïdes pour la découverte de nouveaux médicaments

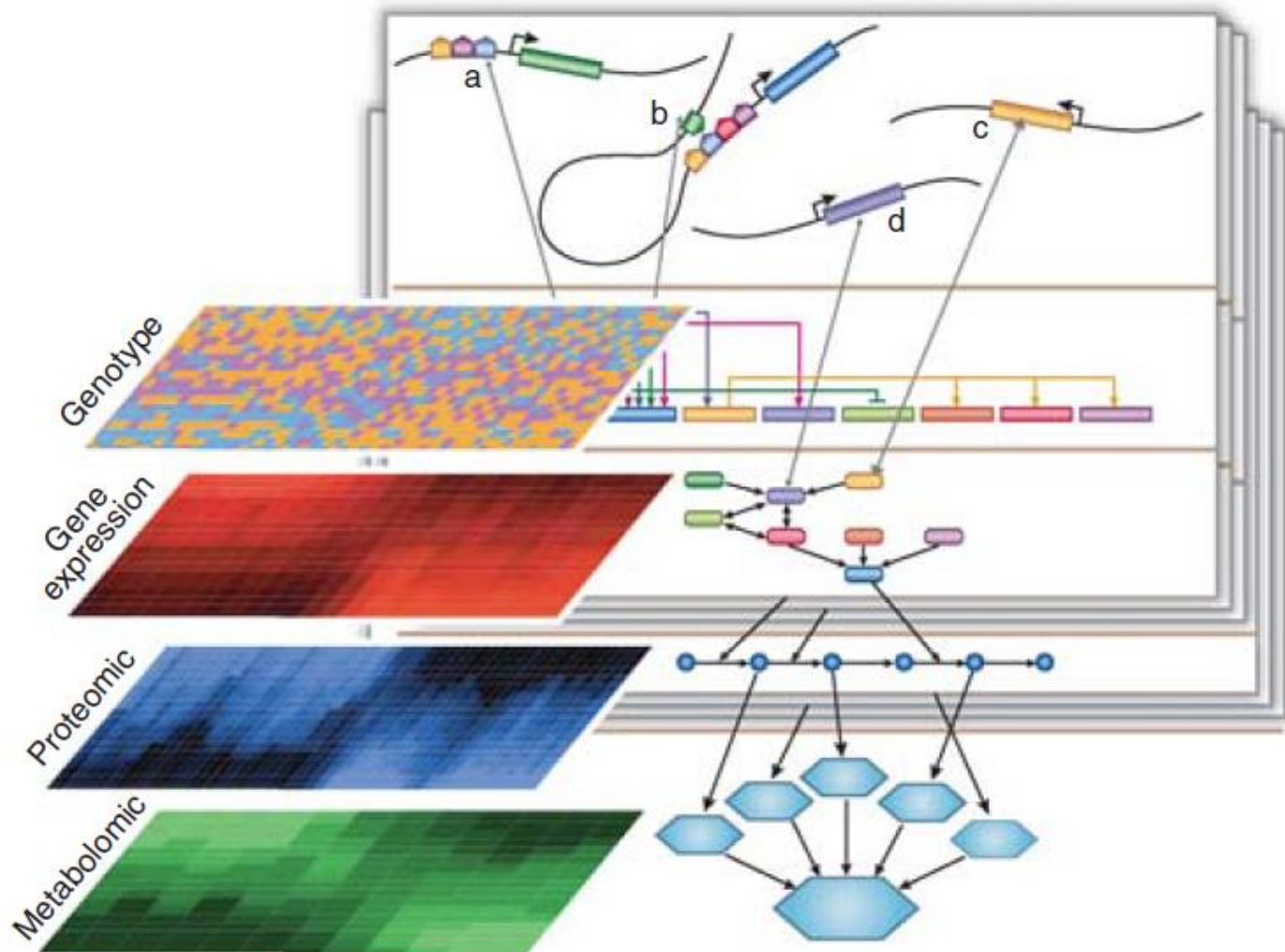


*Bonventre J,
Kidney Int 2018,
94:1040*

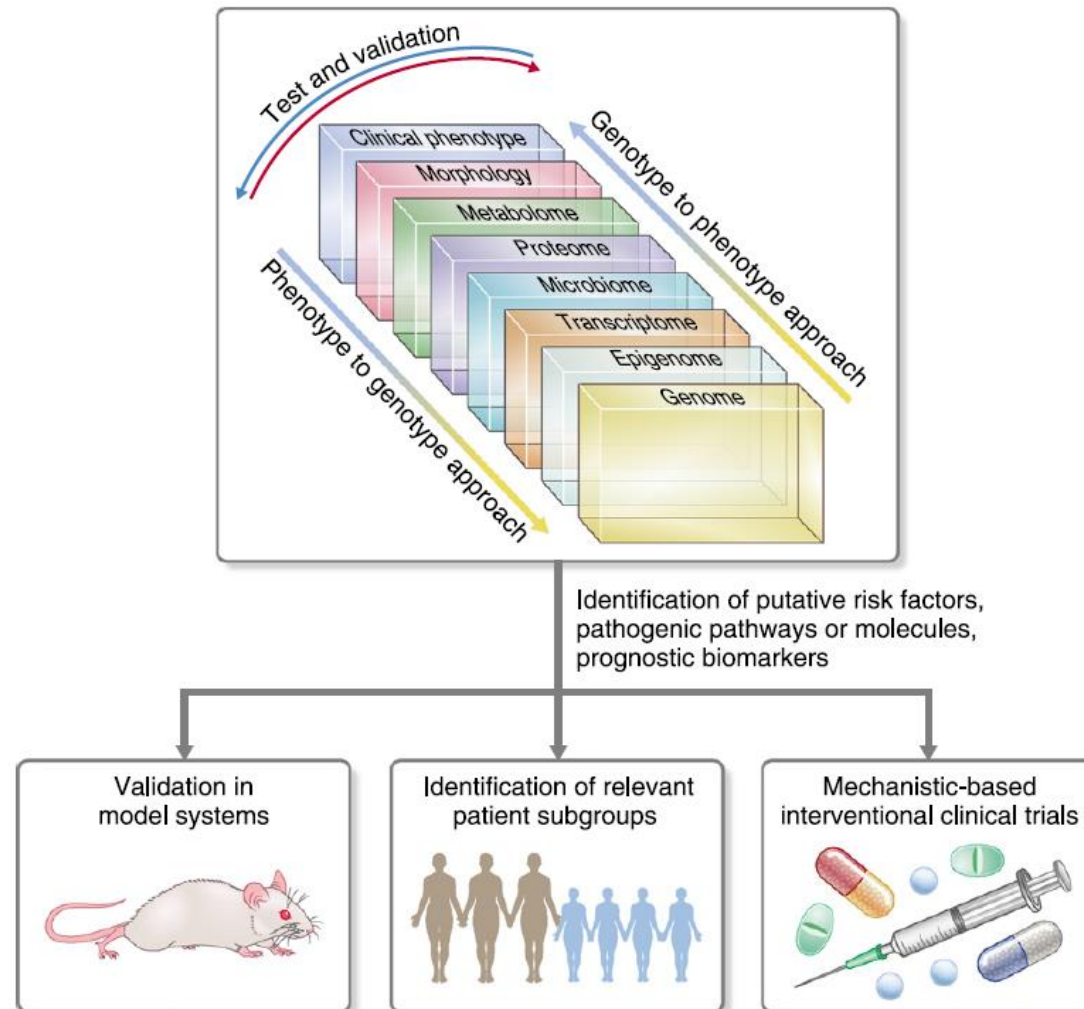
Du gène à la maladie



Analyse multistratifiée d'une maladie



Intégration à large échelle des données le long du continuum génotype-phénotype (clinique)





D'énormes ressources bioinformatiques et biostatistiques sont nécessaires

**Reste-t-il une place pour l'observation clinique
et les aventures individuelles ?**

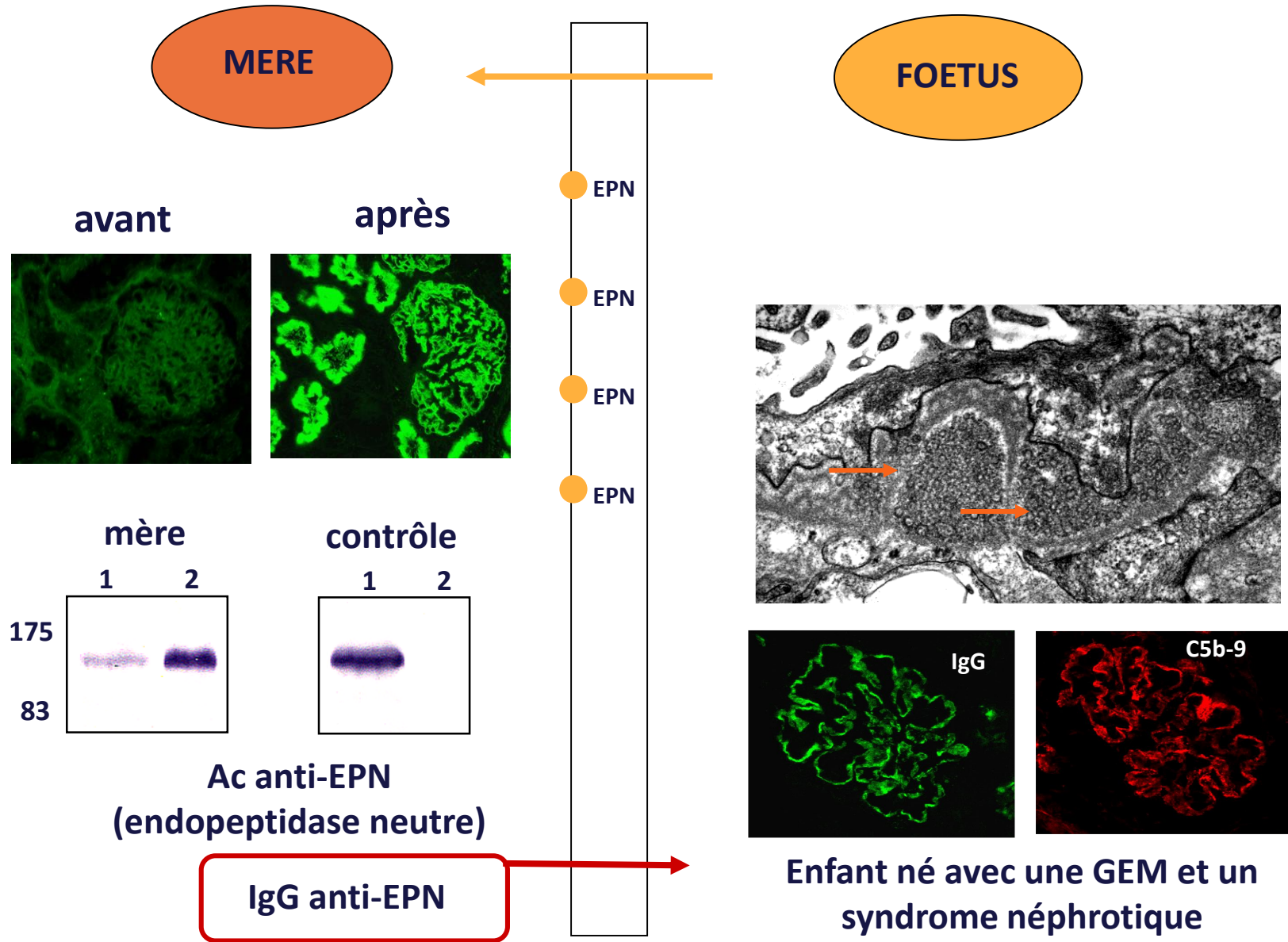
Histoire d'une histoire

Hugo D.

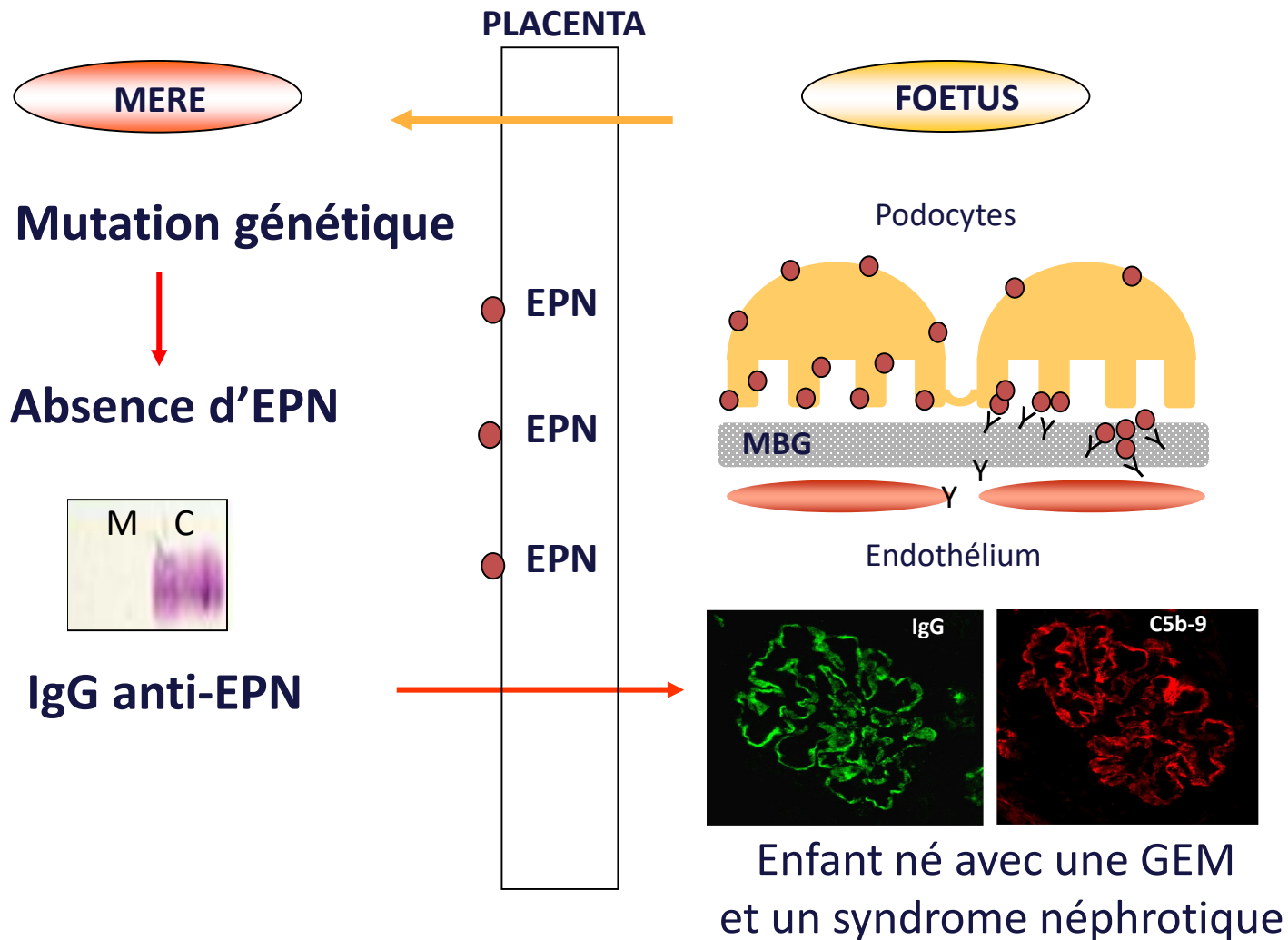
- 34 semaines de gestation : oligohydramnios, gros reins
- 38 semaines : naissance, détresse respiratoire, IRA, puis syndrome néphrotique
- A l'âge d'1 mois : persistance du syndrome néphrotique
- Enquête étiologique négative

Debiec et al., N Engl J Med 2002;346:2053 (UMR_S 1155)

PLACENTA



Pourquoi la mère s'est-elle immunisée sans développer la maladie rénale ?



Debiec et al. Lancet. 2004 (UMR_S 1155)

Premier exemple d'incompatibilité foeto-maternelle affectant un organe (Rhesus)

De l'enfant à l'adulte : GEM autoimmune

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2009

VOL. 361 NO. 1

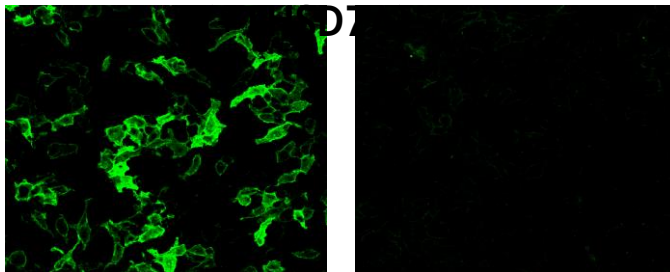
M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy

Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A.,
David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D.

Développement de tests diagnostiques et pronostiques

Tests sérologiques (EUROIMMUNE)

→ Immunofluorescence indirecte pour PLA2R



HEK293 transfectées avec le cDNA de PLA2R (THSD7A)

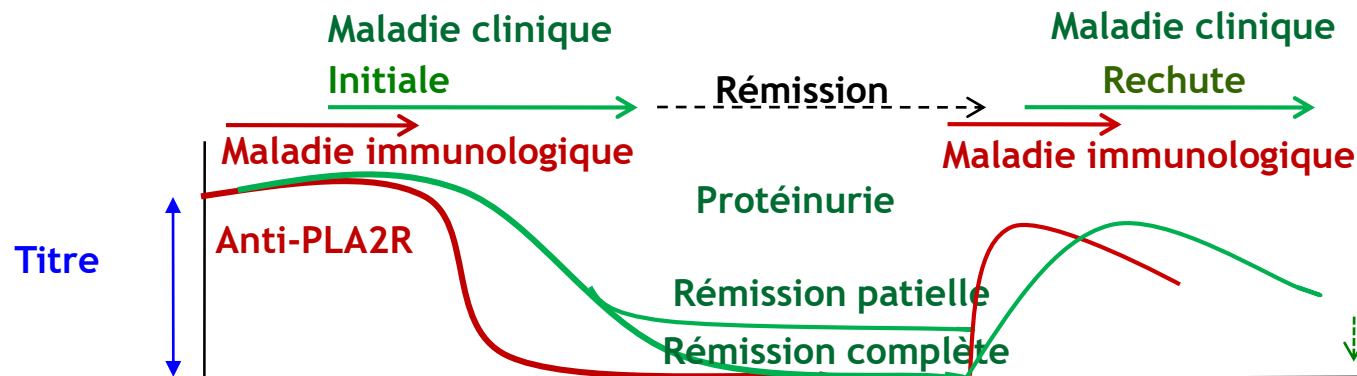
HEK293 non transfectées

→ ELISA-PLA2R
Plaques revêtues de PLA2R rh

Méta-analyses (2014)

- 15 études, 2212 patients
- **Spécificité = 99%**
(95% CI : 96-100%)
- **Sensibilité = 78%**
(95% CI : 66-87%)

Du et al, PLoSOne 2014, 9:e104936



KIDNEY HEALTH

FOR EVERYONE
EVERYWHERE



World Kidney Day
is a joint initiative of



International Federation
of Kidney Foundations

© World Kidney Day 2006 - 2019

Merci!