

## ROLE DE LA VOIE HB-EGF/EGFR DANS LES GLOMERULONEPHRITES EXTRACAPILLAIRES

Diverses maladies auto-immunes sévères telles que les vascularites pauci-immunes et le Lupus causent une atteinte inflammatoire des vaisseaux et en particulier des vaisseaux rénaux. Dans ce cas graves, la destruction inflammatoire des capillaires glomérulaires rénaux, où se produit la filtration du plasma sanguin en urine, conduit rapidement à l'impossibilité de cette filtration et donc à l'insuffisance rénale. Aussi, cette maladie, nommée glomérulonéphrites extracapillaires (GNEC), représente la forme la plus sévère d'atteinte glomérulaire et une urgence diagnostique et thérapeutique. Les lésions glomérulaires se manifestent par une prolifération incontrôlée puis la mort des podocytes, les cellules assurant la séparation entre le sang et l'urine, à la surface externe des capillaires glomérulaires. Les traitements actuellement utilisés consistent à déprimer le système immunitaire de façon non spécifique afin de limiter l'inflammation vasculaire et rénale. Ces traitements sont partiellement efficaces et exposent au risque d'infection grave.

Notre étude dans un modèle animal montre qu'il est possible de stopper la destruction rénale en agissant sur la façon dont les capillaires glomérulaires rénaux réagissent à l'inflammation. L'apparition de l'expression d'un facteur de croissance, l'Héparin Binding-Epidermal Growth Factor (HB-EGF) dans un modèle animal et dans les biopsies de reins de malades entraîne l'activation de son récepteur EGFR. Chez les souris transgéniques déficientes en HB-EGF, l'activation d'EGFR est absente et la sévérité de la GNEC est très atténuée. La délétion spécifique du gène *Egfr* dans les podocytes diminue également la sévérité de la GNEC. Enfin, l'administration à la souris d'un inhibiteur pharmacologique d'EGFR, déjà disponible en clinique pour le traitement de certains cancers, exerce un effet bénéfique se traduisant par une préservation de la fonction rénale et une amélioration de la survie. Ce traitement est efficace même administré 4 jours après le début de la GNEC.

Nos résultats introduisent donc la nouvelle notion qu'il est possible de traiter en partie les conséquences des maladies inflammatoires graves en ciblant la réaction pathologique de l'organe cible en plus de l'immunodépression classique et suggèrent par ailleurs que des traitements ciblant la voie HB-EGF/EGFR pourraient également s'avérer bénéfiques dans les GNEC humaines.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR PROMOTES GLOMERULAR INJURY AND RENAL FAILURE IN RAPIDLY PROGRESSIVE CRESCENTIC GLOMERULONEPHRITIS.  
Bollée G, Flamant M, Schordan S, Fligny C, Rumpel E, Milon M, Schordan E, Sabaa N, Vandermeersch S, Galaup A, Rodenas A, Casal I, Sunnarborg SW, Salant DJ, Kopp JB, Threadgill DW, Quaggin SE, Dussaule JC, Germain S, Mesnard L, Endlich K, Boucheix C, Belenfant X, Callard P, Endlich N, Tharaux PL.

**CONTACT CHERCHEUR**

Pierre-Louis Tharaux, M.D., PhD.  
Director of Research  
INSERM & Université Paris-Descartes  
PARis Cardiovascular research Centre - PARCC  
56 rue Leblanc  
75015 PARIS, FRANCE

Tél. : +33 6 89 50 29 48  
Fax : +33 1 53 98 79 53  
E-mail : pierre-louis.tharaux@inserm.fr