



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



**Inserm**

La science pour la santé  
From science to health



---

**PRIX  
INSERM  
2021**

---

# En quête de traitements contre l'insuffisance rénale

**Pierre-Louis  
Tharaux**

unité 970 Inserm/  
Université de Paris, Paris

Il y a vingt-cinq ans, Pierre-Louis Tharaux, alors néphrologue, s'est lancé un défi : contribuer à sortir l'insuffisance rénale de l'impasse thérapeutique. Désormais chercheur, il est en passe de réussir avec une approche innovante et un premier traitement à l'essai chez des malades : des avancées récompensées par le Prix Recherche.

« La transplantation et la dialyse permettent de traiter les maladies rénales, mais elles interviennent tard, quand le rein est totalement défaillant », indique Pierre-Louis Tharaux, qui codirige avec Éric Camerer l'équipe Signalisation rénale et vasculaire: du développement à la maladie au Paris Centre de recherche cardiovasculaire (Parcc). *Il faut donc mener des recherches pour comprendre ces pathologies et trouver des traitements qui agissent avant.* Une conviction acquise dès son internat en médecine. Il choisit donc la recherche, mais reste influencé par son activité de médecin. « Parmi les malades qui ont par exemple un diabète, une hypertension ou une maladie auto-immune, certains développent une insuffisance rénale plus ou moins sévère et d'autres non, explique-t-il. Cela suggère qu'il y a des systèmes qui gouvernent la tolérance de nos organes aux agressions et qui sont des cibles thérapeutiques potentielles, complémentaires des traitements qui visent la cause même de la pathologie. »

### Agir tôt pour préserver les reins

Au milieu des années 2000, jeune chercheur, Pierre-Louis Tharaux confronte avec succès son approche à la drépanocytose, une maladie génétique des globules rouges, qui peut toucher les reins. Il montre qu'il est possible de moduler le tonus et l'inflammation des vaisseaux sanguins et d'éviter ainsi qu'ils soient obstrués par les globules rouges anormaux<sup>1</sup>.

Devenu directeur de recherche Inserm en 2009, il recentre ses travaux sur les maladies rénales non génétiques les plus sévères. L'objectif: préserver les glomérules. La destruction de ces structures clés des reins, chargées de filtrer les déchets du sang excrétés sous forme d'urine, conduit à une insuffisance rénale sévère.

Son équipe allie recherches fondamentales et cliniques. Elle est soutenue par le Conseil européen pour la science, la Fondation pour la recherche médicale et la Fondation maladies rares, et collabore en particulier avec l'École polytechnique ainsi que les universités de Fribourg et de Hambourg en Alle-

magne. Elle a ainsi identifié des mécanismes montrant que les cellules des glomérules malades deviennent actrices de la maladie. Parmi celles-ci, les podocytes sécrètent un facteur qui favorise leur propre mort<sup>2</sup>. Dans le diabète, leur système de contrôle qualité des protéines est défaillant<sup>3</sup>. Dans les maladies auto-immunes, elles deviennent plus sensibles à l'inflammation<sup>4-5</sup>. Enfin, lorsqu'un glomérule est lésé, il envoie des signaux à des cellules situées à proximité qui viennent le détruire<sup>6</sup>.

### De nombreux mécanismes éclairés

« Or, tous ces mécanismes locaux peuvent être modulés. De fait, nous allons débiter un essai clinique dans des maladies inflammatoires auto-immunes

des reins, en repositionnant un antidiabétique, la pioglitazone », complète Pierre-Louis Tharaux qui, en matière

de traitements potentiels, a plus d'une corde à son arc. Le chercheur a en effet déposé dix brevets avec le support d'Inserm Transfert. Enfin, fidèle à son approche, « au début de la pandémie de Covid-19, faute d'antiviraux disponibles, avec d'autres médecins et chercheurs, nous avons proposé au consortium REACTing de tester des médicaments pour limiter la destruction des organes infectés par le virus, relate-t-il. C'est ainsi qu'ont débuté les essais Corimuno-19, qui ont montré l'intérêt thérapeutique du tocilizumab, aujourd'hui recommandé par l'OMS. » ●

Olivia Lenoir, Anis Chaba



Jean-Daniel Delbet, Alexandre Karras

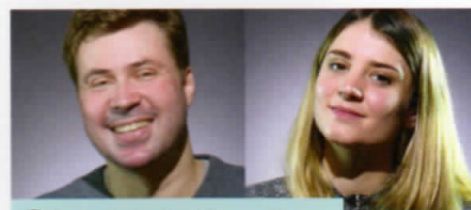


Christine Ibrahim, Léa Dionet

Julien Dang, Léa Resmini



Marie Quentin, Yann Salemkour



Benjamin Terrier, Johanna Comes

<sup>1</sup> N. Sabaa et al. *J Clin Invest.*, 1<sup>er</sup> avril 2008 ; doi : 10.1172/JCI33308

<sup>2</sup> G. Bollée et al. *Nat Med.* 25 septembre 2011 ; doi : 10.1038/nm.2491

<sup>3</sup> O. Lenoir et al. *Autophagy.* 2015 ; doi : 10.1080/15548627.2015.1049799

<sup>4</sup> C. Henique et al. *Nat Commun.*, 28 novembre 2017 ; doi : 10.1038/s41467-017-01885-7

<sup>5</sup> C. Henique et al. *J Am Soc Nephrol.*, 21 mai 2015 ; doi : 10.1681/ASN.2014111080

<sup>6</sup> H. Lazareth et al. *Nat Commun.*, 24 juillet 2019 ; doi : 10.1038/s41467-019-11013-2