
Rencontre avec Mr Dil SAHALI,
maître de conférence des universités et praticien hospitalier en néphrologie
à l'hôpital Henri Mondor - octobre 2004

Nous avons appris qu'une équipe de l'INSERM, l'unité U581, située à l'hôpital Henri Mondor et dirigée par M. Georges Guellaen, avait permis à un chercheur néphrologue, M. Dil Sahali de développer un projet de recherche sur le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. L'AMSN les a rencontrés et nous vous résumons ci-dessous l'entretien que nous avons eu avec eux. Nous étions 3 personnes : 2 parents d'enfants concernés (11 et 14 ans) et une adulte en rémission depuis 1 an et 1/2.

Il y a environ 4 à 5 ans, M. Dil Sahali a souhaité entreprendre un projet pour comprendre cette maladie sur un plan fondamental, l'U581 de l'INSERM lui a permis de développer ce projet. Pour combattre la maladie, il voulait comprendre comment l'organisme fonctionne lors des atteintes. La médecine sait qu'il y a une composante immunologique dans le syndrome néphrotique et M. Dil Sahali voulait mettre en évidence le dysfonctionnement du système immunitaire au niveau du lymphocyte (cellule du sang). Pour l'instant cette unité travaille au niveau de la recherche fondamentale et ne peut proposer de traitements.

L'équipe de recherche a étudié la maladie surtout chez les enfants mais également chez les adultes qui sont assez nombreux à consulter l'hôpital H. Mondor. Les mêmes anomalies immunologiques ont été retrouvées chez les enfants et les adultes, il s'agit vraisemblablement d'une même maladie. Certains gènes surexprimés dans le syndrome néphrotique, entraînent un déséquilibre fonctionnel. En analysant les cellules issues de ce déséquilibre, les chercheurs se sont aperçus qu'elles sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte.

Il y a 2 types de systèmes immunitaires : un système immunitaire ancestral ou inné et un système immunitaire élaboré ou actif. Lors d'une agression, le système immunitaire inné est toujours en première ligne. Par contre le système immunitaire élaboré a besoin de temps pour se mettre en place et réagir. Il attend des informations qui viennent du système immunitaire inné. Il y a une communication très forte entre les deux.

Le syndrome néphrotique est la seule maladie rénale où le patient a un rhume le soir et le lendemain un syndrome néphrotique, cette rapidité d'apparition n'est pas en faveur d'une intervention d'emblée du système élaboré tout au moins au début de la maladie. Il n'a pas eu assez de temps pour se mettre en marche : il a besoin de quelques jours. A cette phase de la maladie, le système immunitaire inné intervient selon toute vraisemblance et son fonctionnement pourrait être anormal chez ces patients. Une équipe américaine en 2004 a apporté des arguments expérimentaux en faveur d'une activation du système immunitaire inné qui pourrait conduire à l'apparition du syndrome néphrotique.

Ce dysfonctionnement du système immunitaire inné se propage ou est associé à une anomalie intrinsèque du système immunitaire élaboré. Le but du projet de recherche de l'équipe de l'Unité INSERM 581 est l'identification des gènes qui sont en relation avec les 2 systèmes et qui présentent des anomalies.

Cette anomalie des gènes est-elle présente dès la naissance ? Pourquoi apparaît-elle vers l'âge de 2 ans ou plus ?

C'est une question que M. Dil Sahali a creusée mais il ne peut y répondre explicitement :

C'est une maladie qui peut apparaître chez le nourrisson mais à cet âge et en particulier dans les formes plus précoces, une cause génétique est très possible et doit être recherchée. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales cortico-sensible ne semble pas correspondre à une maladie génétique classique, puisque aucune mutation génétique n'a été identifiée. Le thymus, glande située dans la base du cou et qui joue un rôle immunitaire en produisant des lymphocytes, possède une activité qui diminue avec l'âge. Le thymus est hyper actif à la naissance. Cette glande permet de reconnaître ce qui est le « soi » et le « non soi ». C'est-à-dire qu'elle éduque le système immunitaire en lui apprenant à identifier ce qui est étranger à notre organisme comme les virus, bactéries, les allergènes ..., ainsi que de sélectionner les cellules qui sont dirigées contre notre organisme. Le thymus envoie alors des signaux au système immunitaire pour lui dire de détruire ces cellules qui agressent notre organisme et de préserver les cellules qui sont dirigées contre les agents extérieurs. Il est possible que dès la naissance, le thymus ait fait des « ratés » en gardant certaines cellules porteuses d'anomalies. Ce sont ces anomalies qui peuvent être à l'origine du dysfonctionnement. L'équipe de l'U581 a mis en évidence des gènes qui correspondent à ces anomalies. Ces gènes sont identiques chez les enfants et adultes. Mais ce n'est pas une anomalie génétique.

Cette unité s'est intéressée aussi au niveau rénal. Les 3 éléments : le lymphocyte, le rein et le système immunitaire sont certainement en étroite relation mais pour l'instant notre discussion n'a pas porté sur ce sujet.

C'est une maladie qui apparaît fréquemment en automne et au printemps, périodes qui correspondent aux saisons où l'environnement est plus riche en stimuli immunitaires mais ce n'est pas une maladie allergique.

Le nombre de patients atteints d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales est relativement stable. Il n'a pas plus de cas que dans le passé, ce qui plaide également contre une origine allergique puisque les allergies, comme l'asthme, sont en très forte augmentation dans les pays développés.

Lors de la puberté, il y a une imprégnation hormonale qui commence avec la production d'œstrogènes ou d'androgènes et cela peut favoriser une rémission de la maladie. Une femme enceinte peut exceptionnellement contracter cette maladie lors de sa grossesse. Si la maladie apparaît durant cette période c'est que le syndrome néphrotique était déjà présent avant la grossesse. Il est rarissime qu'une grossesse déclenche une rechute car la montée hormonale favorise le bon fonctionnement de l'organisme.

Il est tout aussi exceptionnel qu'une femme ayant eu un syndrome néphrotique dans son jeune âge le transmette à son enfant.

L'U581 travaille en relation avec les grands services des hôpitaux français dont celui de l'hôpital Necker dirigé par le professeur Niaudet, celui de l'hôpital Trousseau dirigé par le professeur Bensman et, pour les adultes, celui de l'hôpital Henri Mondor dirigé par le professeur Lang.

La recherche actuelle et future se focalise sur l'identification et la compréhension des gènes qui s'expriment anormalement et qui font le lien entre les 2 systèmes immunitaires. Au point de vue thérapeutique, si on arrive à identifier ces anomalies, on comprendra mieux la maladie. On pourra alors envisager des traitements plus ciblés et moins générateurs d'effets secondaires, mais actuellement il n'y a pas d'autres thérapies que la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

L'U581 rencontre comme toute la recherche en France des problèmes de financement et de personnel. Cette équipe n'est composée que de deux statutaires, les autres personnes travaillant sur ce projet sont sur des postes de bourse, thèse et post-doc dont certains n'ont pu poursuivre leur recherche que grâce à des financements privés. Le plus difficile actuellement est de créer une équipe dont la taille humaine est à la hauteur de la complexité de la maladie.

L'AMSN va essayer de mieux se faire connaître par l'intermédiaire des services de néphrologie et pédiatrie des hôpitaux.