

La maladie rénale chronique

Un enjeu majeur de santé publique et un défi scientifique passionnant

Fabiola Terzi et Gérard Friedlander

Université Paris Cité,
INSERM U1151, CNRS UMR 8253,
Institut Necker Enfants Malades, Paris, France.
fabiola.terzi@inserm.fr
gerard.friedlander@u-paris.fr

Le rein est un organe étrange : il souffre en silence (le plus souvent), tue à coup sûr mais en prenant son temps (le plus souvent), subit les assauts du cœur, des vaisseaux, des glandes endocrines, et du système immunitaire.

Parce que chaque rein est composé d'un million d'unités fonctionnelles élémentaires d'une extraordinaire complexité, les néphrons¹, on imagine que la perte d'une partie d'entre eux est sans grande conséquence sur l'organisme et cela est vrai jusqu'à un certain point. Il faut entamer ce capital néphronique de façon substantielle avant que « ça parle ». C'est là toute la question : combien de temps faut-il pour atteindre ce « certain point » ? Un an ? Cinq ans ? Vingt ans ? Dit autrement, comment deviner si tel patient sera un « progresser rapide » ou, au contraire, un « progresser lent » ? C'est la question qui préoccupe tous les néphrologues ; combien de temps faudra-t-il pour que 90 % des néphrons soient détruits chez un patient donné, condamnant celui-ci à avoir recours aux mesures supplétives, épuration extrarénale ou transplantation ?

Répondre à cette question, c'est comprendre comment et pourquoi des voies de signalisation complexes et intriquées prennent pour cible ultime le rein, grand ordonnateur de la balance entre entrées et sorties de l'organisme, de l'eau et des substances dissoutes, et du métabolisme hydrominéral.

Paradigme des maladies chroniques, la maladie rénale chronique (MRC), dont le poids humain et financier est énorme, n'a pas su, à ce jour, mobiliser les politiques publiques. C'est un enjeu de taille face à cette épidémie silencieuse d'une maladie non transmissible.

La MRC est, en effet, un problème de santé mondial et représente l'un des principaux défis de santé publique du XXI^e siècle (Figure 1A). Elle se caractérise par un déclin progressif et irréversible de la fonction rénale, conduisant finalement à une insuffisance rénale terminale, qui survient indépendamment de la cause initiale des lésions rénales, une fois qu'un nombre critique de néphrons a été perdu. La MRC touche environ 10 à 15 % de la population mondiale,

et son incidence augmente de 6 à 8 % chaque année [1]. Les données épidémiologiques montrent une prévalence plus élevée chez les hommes et une atteinte plus importante chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Le fardeau économique de la MRC est considérable. Aux États-Unis, par exemple, les soins liés à la MRC représentent 6,7 % du budget total de Medicare², soit plus de 48 milliards de dollars par an, alors qu'ils couvrent moins de 1 % de la population assurée. Des dépenses similaires ont été signalées dans les pays de l'Union européenne. À l'échelle mondiale, seule la moitié environ des patients nécessitant un traitement de substitution rénale en bénéficie, principalement en raison de contraintes économiques, ce qui laisse environ 2,5 à 5 millions de patients sans traitement.

Malgré les progrès significatifs réalisés dans le domaine des soins, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale continuent d'afficher des taux de survie diminués et une qualité de vie nettement réduite. Le taux de mortalité annuel reste alarmant (environ 20 %), et la mort cardiovasculaire prématurée est l'un des principaux risques pour les personnes atteintes de MRC [2]. À l'horizon 2040, les projections indiquent que la MRC deviendra la cinquième cause mondiale de mortalité [3].

La MRC est une affection hétérogène aux étiologies multiples et aux trajectoires cliniques diverses, mais deux causes dominent : le diabète sucré et l'hypertension artérielle, qui représentent environ 70 % des cas de MRC dans les pays développés. Parmi les autres causes, on peut citer les glomérulonéphrites, les maladies immunologiques, les troubles génétiques tels que la polykystose rénale ou le syndrome d'Alport³, et l'exposition à des médicaments néphrotoxiques. La MRC est souvent qualifiée de « tueur silencieux » car elle évolue généralement de manière insidieuse, avec peu ou pas de symptômes perceptibles à ses débuts. La plupart des personnes ignorent leur état

¹ Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein qui permet la formation d'urine. Chacun des deux reins humains en contient environ 1 000 000 (ndlr).

² Medicare est une assurance maladie réservée aux personnes âgées et aux invalides (ndlr).

³ Maladie rénale rare caractérisée par une néphropathie glomérulaire associée à une hématurie évoluant vers une insuffisance rénale, dite terminale, une surdité de perception et, dans certains cas, à des anomalies oculaires (ndlr).

Gérard Friedlander

Rédacteur en chef de 2002 à 2006.

Gérard Friedlander est docteur en médecine, docteur en sciences, et professeur émérite de physiologie à la Faculté de médecine de l'Université Paris Cité. Il a dirigé le service d'explorations fonctionnelles de l'Hôpital européen Georges Pompidou et de l'Hôpital Necker Enfants Malades et le centre de recherche « Croissance et Signalisation » de ce même institut. Il est actuellement délégué général de la fondation Université Paris Cité et président du comité scientifique de l'Institut Servier. Il a été doyen de la faculté de médecine Paris Descartes de 2014 à 2020 et directeur médical de l'hôpital américain de Paris de 2021 à 2024. Ses travaux ont d'abord porté sur l'étude expérimentale de l'homéostasie du phosphate. Il a ensuite orienté ses recherches sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent, d'une part, les syndromes de fuite rénale de phosphate responsables de lithiases et de déminéralisation osseuse et, d'autre part, la progression de la maladie rénale chronique. Ceci lui a permis d'identifier et de caractériser des mutations responsables de ces tableaux cliniques et de transférer les résultats de la recherche au bénéfice du malade exploré dans son service hospitalier.

Fabiola Terzi

Fabiola Terzi, MD, PhD, est directrice de recherche à l'INSERM et directrice de l'institut Necker Enfants Malades à Paris, France. Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Milan, où elle s'est également spécialisée en pédiatrie et en néphrologie. Elle a ensuite obtenu son doctorat de science en physiopathologie rénale à l'Université Paris 7 et a effectué une formation postdoctorale en biologie moléculaire à l'Institut Cochin. Depuis 2008, elle dirige l'équipe de recherche « Mécanismes et stratégies thérapeutiques des maladies rénales chroniques » sur le campus Necker. De 2014 à 2019, elle a été la directrice du département « Croissance & signalisation » à l'Institut Necker Enfants Malades.

Ses recherches portent sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la progression de la maladie rénale chronique. Elle a été une pionnière dans le développement de modèles expérimentaux innovants de la maladie rénale chronique, permettant la découverte de voies de signalisation clés dans la progression de la maladie et ouvrant la voie à des approches de criblage pharmacologique à haut débit. Ses travaux translationnels ont également conduit à l'identification de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques de la MRC chez l'Homme. Elle a reçu plusieurs distinctions prestigieuses, dont le grand prix de l'Académie nationale de médecine et le prix de la fondation du Rein. Depuis 2015, elle est rédactrice en chef de *Nephron Experimental Nephrology*.



jusqu'à ce qu'une partie importante de leur fonction rénale soit déjà perdue. Lorsque des symptômes apparaissent, tels que fatigue, maux de tête, polyurie ou difficultés de concentration, ils sont souvent non spécifiques et facilement attribuables à d'autres affections moins graves. Cette évolution insidieuse contribue à retarder le diagnostic et à manquer les occasions d'intervenir précocement. Il est donc urgent et essentiel d'améliorer les stratégies de dépistage et de détection précoce, en particulier chez les populations à risque, telles que les personnes atteintes de diabète, d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires, d'obésité et ayant des antécédents familiaux de maladie rénale. Un dépistage efficace repose sur des tests simples et peu coûteux, tels que le débit de filtration glomérulaire estimé et le rapport albumine/créatinine dans les urines.

Face à la persistance des mauvais résultats obtenus dans le traitement de l'insuffisance rénale terminale, les efforts de recherche clinique actuels se concentrent sur des stratégies préventives visant à ralentir la progression de la MRC. Les traitements existants, tels que

les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP1RA) et les antagonistes minéralocorticoïdes non stéroïdiens (MRA), agissent principalement en contrôlant les complications clés telles que l'hypertension et la protéinurie [4]. Bien que ces traitements aient démontré leur efficacité à retarder la progression de la maladie, ils ciblent principalement les effets en aval plutôt que les facteurs moléculaires responsables de la MRC. Il existe donc un besoin critique non satisfait en matière de traitements curatifs, basés sur les mécanismes, capables de modifier fondamentalement l'évolution de la maladie.

Les mécanismes à l'origine de la progression inéluctable de la MRC restent mal définis (Figure 1B). Les efforts visant à disséquer les bases moléculaires de

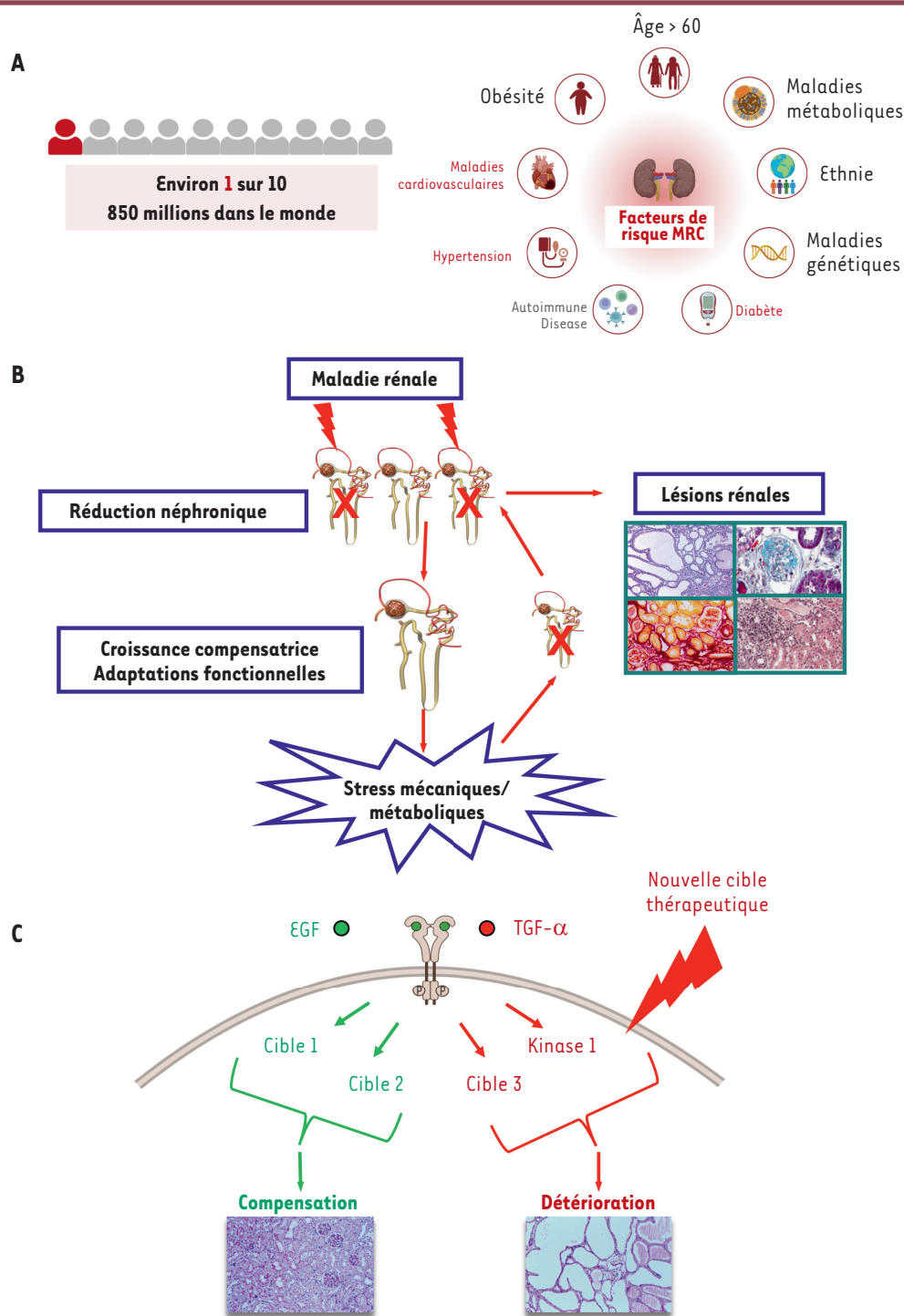


Figure 1. Représentation schématique de la maladie rénale chronique (MRC). **A.** La MRC touche environ 1 personne sur 10 dans le monde, soit près de 850 millions d'individus. Elle résulte de causes multiples, notamment le diabète, l'hypertension et l'obésité, ce qui explique sa fréquence élevée. **B.** La MRC se caractérise par un déclin progressif de la fonction rénale, une progression liée à une perte irréversible de néphrons. Schématiquement, toute maladie rénale entraîne une perte des néphrons qui, dans un premier temps, induit une hypertrophie compensatrice des néphrons sains restants afin de maintenir la fonction rénale. Cependant, avec le temps, cette adaptation génère un stress qui endommage progressivement les néphrons restants, alimentant ainsi un cercle vicieux. **C.** La voie de signalisation de l'EGFR est impliquée dans ce cycle. Son rôle est cependant complexe et dépend du ligand : bénéfique avec l'EGF, délétère avec le TGF- α , en raison de l'activation de voies intracellulaires différentes. Nous avons identifié une kinase spécifique de la voie de signalisation du TGF- α qui pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour la MRC.

la MRC ont été facilités par le développement de plusieurs modèles animaux expérimentaux. Parmi ceux-ci, le modèle murin de néphrectomie subtotale est largement considéré comme la référence, car il imite fidèlement les principales caractéristiques de la MRC humaine, notamment l'hypertension artérielle, la protéinurie et les lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles. Au cours des cinquante dernières années, le modèle murin de néphrectomie subtotale a joué un rôle essentiel dans la découverte des voies moléculaires critiques impliquées dans la progression de la maladie et a contribué au développement de stratégies thérapeutiques telles que l'utilisation largement répandue des inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Il est bien établi que la réduction du nombre de néphrons fonctionnels déclenche une cascade de réponses moléculaires et cellulaires qui favorisent la croissance compensatoire des néphrons restants afin de préserver la fonction rénale [5]. Cependant, au fil du temps, ces mécanismes adaptatifs imposent des contraintes mécaniques et métaboliques chroniques aux néphrons restants, conduisant finalement à un cercle vicieux dans lequel les néphrons endommagés accélèrent la lésion des néphrons sains restants, un phénomène connu sous le nom de « hypothèse de la surcharge ».

Les réseaux moléculaires sous-jacents à la croissance rénale compensatrice initiale et au développement ultérieur de lésions rénales restent mal caractérisés. Les observations expérimentales et cliniques indiquent que les facteurs de croissance jouent un rôle essentiel dans ce processus (Figure 1C). Parmi ceux-ci, nos travaux ont mis en évidence le rôle central du récepteur x du facteur de croissance épidermique (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Plus précisément, nous avons démontré que l'activation de l'EGFR, déclenchée non seulement par ses ligands canoniques, mais aussi par l'angiotensine II, un facteur bien connu de lésion rénale, favorise le développement de lésions dans plusieurs modèles expérimentaux de MRC [6, 7]. Nous avons notamment découvert que le facteur de croissance transformant alpha (TGF- α), un ligand de l'EGFR, mais pas l'EGF, intervient dans la communication entre l'angiotensine II et l'EGFR. En outre, nous avons découvert que la lipocaline 2 (LCN2, également désignée sous le nom de NGAL), une protéine sécrétée qui transporte le fer, joue un rôle essentiel en tant qu'effecteur en aval de la signalisation mitochondriale induite par l'EGFR au cours du développement des lésions [8]. Plus récemment, nous avons établi que la lipocaline 2 régule également le trafic de l'EGFR en réponse spécifique à la stimulation par le TGF- α [9]. Le rôle pathogène de l'EGFR a été confirmé dans plusieurs modèles expérimentaux de MRC, tels que le diabète, l'hypertension, les maladies rénales polykystiques et la glomérulonéphrite [10-12]. Notons que d'autres médiateurs clés de la progression de la MRC, tels que l'albuminurie, l'aldostérone et l'endothéline 1, transactivent également l'EGFR par des mécanismes indépendants des ligands de ce récepteur [13-15]. Ces données indiquent que l'EGFR agit comme un véritable centre de signalisation dans la physiopathologie de la MRC. D'autre part, nous avons observé que l'activation de l'EGFR joue un rôle essentiel dans la prédisposition génétique à la progression de la MRC. En particulier, nous avons démontré que la propension à développer des lésions rénales après néphrectomie subtotale chez

certaines souches de souris implique des variants de gènes codant pour des facteurs de transcription qui modulent l'expression du TGF- α [16, 17]. Nous avons ensuite montré la pertinence clinique de cette voie dans la MRC humaine. En effet, en analysant un panel de 24 biomarqueurs dans une cohorte de 229 patients atteints de MRC, une combinaison de cinq biomarqueurs, CCL2 (*chemokine ligand-2*), EGF, KIM1 (*kidney injury molecule-1*), NGAL et TGF- α , qui améliorent la prédiction du déclin rapide du débit de filtration glomérulaire mesuré (mGFR), a pu être identifiée [18]. Il est à noter que trois de ces biomarqueurs (EGF, TGF- α et NGAL) sont des composants de la voie EGFR, ce qui renforce son importance dans la progression de la maladie.

L'ensemble de ces résultats positionne l'EGFR comme un facteur déterminant de la progression de la MRC et, par conséquent, comme une cible thérapeutique prometteuse. Bien que plusieurs inhibiteurs pharmacologiques spécifiques de l'EGFR aient été développés pour le cancer [19] et aient montré leur efficacité pour ralentir la progression de la MRC dans des modèles murins [16, 20], leur application chez l'homme reste difficile. Cela s'explique en grande partie par le rôle essentiel de l'EGFR dans la prolifération cellulaire et la réparation tissulaire, qui rend son inhibition prolongée problématique dans les affections chroniques. Par conséquent, les traitements prolongés sont souvent associés à des effets indésirables importants. Ces limites soulignent la nécessité de poursuivre les recherches afin d'identifier des cibles plus sûres et plus sélectives dans la voie de signalisation de l'EGFR qui pourraient être ciblées sans compromettre les fonctions physiologiques essentielles. La voie EGFR comprend quatre récepteurs et onze ligands qui activent un réseau complexe de cascades de signalisation en aval, entraînant divers résultats cellulaires. Bien que bon nombre de ces ligands aient été historiquement considérés comme fonctionnellement redondants, de plus en plus de preuves suggèrent que la signalisation spécifique à un ligand peut induire des effets biologiques distincts [21-23]. Les variations des sites de phosphorylation du récepteur et des états conformationnels influencent probablement le recrutement d'effecteurs spécifiques en aval, façonnant ainsi le résultat cellulaire. Ce concept est bien illustré dans le rein. La surexpression du TGF- α chez la souris transgénique induit des lésions rénales, tandis que la surexpression de l'EGF ne provoque pas de maladie [24, 25]. De manière cohérente, nous avons précédemment montré que l'inactivation du gène *TGF- α* ralentit la progression des lésions dans plusieurs modèles de MRC [26], tandis que Humes et d'autres auteurs ont rapporté des effets protecteurs de l'EGF dans des

contextes de lésions rénales aiguës [27]. Une divergence similaire a été observée dans les maladies hépatiques, où l'EGF présente des propriétés antifibrotiques, tandis que le TGF- α et l'amphiréguline favorisent la fibrose dans les affections chroniques. Nos données récentes soulignent encore cette dichotomie : l'inactivation de l'EGF accélère la détérioration rénale après une néphrectomie subtotale tandis que la suppression du TGF- α a un effet protecteur. *In vitro*, le TGF- α , mais pas l'EGF, favorise la migration cellulaire anormale, la désorganisation et la dédifférenciation des cellules tubulaires rénales. Soulignons que ces résultats se reflètent dans la MRC humaine, où les taux urinaires d'EGF diminuent tandis que les taux de TGF- α augmentent en comparaison à des individus sains [18]. De nombreuses études reconnaissent désormais un faible taux urinaire d'EGF comme l'un des biomarqueurs les plus robustes pour prédire la progression de la MRC [28].

L'ensemble de ces données indique que la nature du ligand, en particulier l'EGF et le TGF- α , détermine le destin du rein vers la compensation ou la détérioration. En étudiant les voies de signalisation qui, en aval de l'EGFR, pourraient expliquer ce rôle divergent, nous avons récemment identifié une kinase qui médie les effets pathogènes du TGF- α . Il est frappant de constater que l'inhibition pharmacologique de cette kinase dans le modèle murin de néphrectomie subtotale a considérablement réduit les lésions rénales et préservé la fonction rénale, offrant ainsi une stratégie thérapeutique prometteuse pour ralentir la progression de la MRC.

En conclusion, la MRC est une épidémie silencieuse, très répandue, souvent sous-diagnostiquée, mal comprise et insuffisamment traitée dans son origine moléculaire. Si les traitements actuels aident à gérer les symptômes et à ralentir la progression de la maladie, ils ne ciblent pas ses causes fondamentales. Nos travaux mettent en évidence que la voie de signalisation EGFR est un médiateur essentiel de la progression de la MRC et ont mis au jour de nouveaux mécanismes spécifiques aux ligands qui pourraient orienter les stratégies thérapeutiques futures (Figure 1). Bien que l'EGFR ne soit probablement pas la seule voie impliquée, ces résultats soulignent l'importance de la recherche fondamentale pour découvrir des nouvelles cibles thérapeutiques. Pour modifier véritablement l'évolution de la MRC, nous devons nous orienter vers la médecine de précision et approfondir notre compréhension des réseaux moléculaires qui sous-tendent la progression de la maladie. Ce n'est que grâce à cette approche que nous pourrions commencer à répondre aux besoins urgents et non satisfaits de millions de patients atteints de MRC dans le monde.

Lorsque, dans dix ans, nous préparerons le numéro spécial de médecine/sciences célébrant le 50^e anniversaire de sa création, nous aurons répondu, nul doute, à de nombreuses questions :

– Pourquoi cette maladie si fréquente ne fait-elle pas l'objet d'une prévention plus active ? La mesure du rapport albumine/créatinine dans l'urine est facile à réaliser, très peu chère, indolore et détecte précocement la dégradation de la fonction rénale. Moins chère que la mammographie pour le cancer du sein, moins compliquée que la recherche de sang dans les selles pour le cancer colorectal, elle sera peut-être, enfin, un examen de dépistage obligatoire. Dépistage précoce, surveillance active ou traitement adapté, l'enjeu est majeur.

– Quels indicateurs fiables, spécifiques et sensibles de la (dys)fonction rénale sortiront de l'usage extensif des algorithmes d'intelligence artificielle à partir des bases de données cliniques et biologiques ?

– Quelles nouvelles molécules thérapeutiques, à côté des traitements de la dysfonction cardiométabolique, changeront la donne pour les « progressateurs rapides », ceux-là même qui échappent au contrôle habituel ? L'enjeu de ces futures découvertes est crucial car ce sont ces patients sur lesquels l'effort thérapeutique doit porter.

– Quelles sont les approches qui auront permis de « craquer » l'énigme des ligands multiples et antagonistes des récepteurs de l'EGF ? Est-il enfin possible de moduler sélectivement l'expression (ou l'action) de chacun de ces ligands ?

– Enfin, même si cela n'est pas l'apanage de la maladie rénale chronique, comment organiser la lutte efficace contre la non-adhérence médicamenteuse⁴, élément clé de la prévention secondaire ?

Nous avons dix ans pour relever ces défis avant que la maladie rénale chronique ne touche plus d'un milliard d'individus sur terre. ♦

Chronic kidney disease: a major public health issue and an exciting scientific challenge

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0158765.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-305.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018 ; 392 : 2052-90.
- Tarun T, Ghanta SN, Ong V, et al. Updates on new therapies for patients with CKD. *Kidney Int Rep* 2024 ; 9 : 16-28.
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis* 1982 ; 1 : 310-4.
- Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005 ; 11 : 867-74.
- Terzi F, Burtin M, Hekmati M, et al. Targeted expression of a dominant-negative EGF-R in the kidney reduces tubulo-interstitial lesions after renal injury. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 225-34.
- Viau A, El Karoui K, Laouari D, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 4065-76.

⁴ La non-adhérence médicamenteuse désigne les écarts du patient à son traitement, qu'ils soient intentionnels ou non, incluant l'absence d'initiation, la non-prise correcte, ou la non-persistance au long cours, ce qui peut résulter d'erreurs, d'ajustements personnels ou de décisions sans avis médical (ndlr).

- 9 Marques E, Alves Teixeira M, Nguyen C, et al. Lipocalin-2 induces mitochondrial dysfunction in renal tubular cells via mTOR pathway activation. *Cell Rep* 2023 ; 42 : 113032.
- 10 Bollee G, Flamant M, Schordan S, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1242-50.
- 11 Wilson PD. Apico-basal polarity in polycystic kidney disease epithelia. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1812 : 1239-48.
- 12 Zeng F, Singh AB, Harris RC. The role of the EGF family of ligands and receptors in renal development, physiology and pathophysiology. *Exp Cell Res* 2009 ; 315 : 602-10.
- 13 Hua H, Munk S, Whiteside CI. Endothelin-1 activates mesangial cell ERK1/2 via EGF-receptor transactivation and caveolin-1 interaction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 ; 284 : F303-12.
- 14 Huang S, Zhang A, Ding G, Chen R. Aldosterone-induced mesangial cell proliferation is mediated by EGF receptor transactivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296 : F1323-33.
- 15 Taniguchi K, Xia L, Goldberg HJ, et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice. *Diabetes* 2013 ; 62 : 3874-86.
- 16 Laouari D, Burtin M, Phelep A, et al. TGF- α mediates genetic susceptibility to chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 327-35.
- 17 Pillebout E, Weitzman JB, Burtin M, et al. JunD protects against chronic kidney disease by regulating paracrine mitogens. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 843-52.
- 18 Bienaime F, Muorah M, Metzger M, et al. Combining robust urine biomarkers to assess chronic kidney disease progression. *EBioMedicine* 2023 ; 93 : 104635.
- 19 Mahipal A, Kothari N, Gupta S. Epidermal growth factor receptor inhibitors: coming of age. *Cancer Control* 2014 ; 21 : 74-9.
- 20 Liu N, Guo JK, Pang M, et al. Genetic or pharmacologic blockade of EGFR inhibits renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 854-67.
- 21 Knudsen SL, Mac AS, Henriksen L, et al. EGFR signaling patterns are regulated by its different ligands. *Growth Factors* 2014 ; 32 : 155-63.
- 22 Mitchell RA, Luwor RB, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: Structure-function informing the design of anticancer therapeutics. *Exp Cell Res* 2018 ; 371 : 1-19.
- 23 Singh B, Carpenter G, Coffey RJ. EGF receptor ligands: recent advances. *F1000Res* 2016 ; 5.
- 24 Lowden DA, Lindemann GW, Merlino G, et al. Renal cysts in transgenic mice expressing transforming growth factor- α . *J Lab Clin Med* 1994 ; 124 : 386-94.
- 25 Wong RW, Kwan RW, Mak PH, et al. Overexpression of epidermal growth factor induced hypospermatogenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 18297-301.
- 26 Laouari D, Burtin M, Phelep A, et al. A transcriptional network underlies susceptibility to kidney disease progression. *EMBO Mol Med* 2012 ; 4 : 825-39.
- 27 Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, et al. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 1757-61.
- 28 Sandokji I, Greenberg JH. Plasma and urine biomarkers of CKD: a review of findings in the CKiD study. *Semin Nephrol* 2021 ; 41 : 416-26.



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org