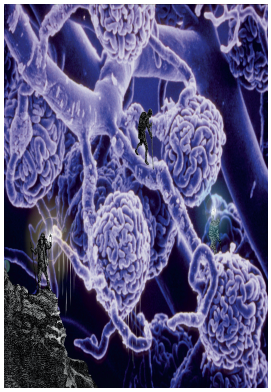
médecine/sciences 2016 ; 32 : 606-11

Le ManNAc, une nouvelle thérapie dans la néphropathie à lésions glomérulaires minimes

Lionel Clément, Camille Macé

> Les thérapies actuellement utilisées dans la néphropathie à lésions glomérulaires minimes (LGM) ne sont que partiellement efficaces et comportent des effets secondaires importants. Un nouveau modèle animal présentant plusieurs caractéristiques de la LGM humaine a été développé. Il a permis de montrer qu'un défaut de sialylation de la protéine Angptl4 était impliqué dans le développement de la protéinurie. Dans ce modèle, Angptl4 est surexprimée au niveau du podocyte qui sécrète majoritairement la protéine sous une forme hyposialylée. La supplémentation de ces animaux en ManNac, un précurseur d'acide sialique, restaure partiellement la sialylation d'Angptl4 et réduit significativement leur protéinurie. La thérapie par le ManNAc semble donc prometteuse et pourrait être utilisée en complément des glucocorticoïdes chez les patients atteints de LGM. <



Glomerular disease therapeutics laboratory, Medicine/Division of Nephrology, university of Alabama at Birmingham, 1900 University boulevard, THT 611N, Birmingham, AL 35294, États-Unis.
lclement@uab.edu
cmace@uab.edu

Les thérapies actuelles de la néphropathie à lésions glomérulaires minimes

La néphropathie à lésions glomérulaires minimes (LGM) représente 75 à 80 % des syndromes néphrotiques[1] de l'enfant et 10 à 15 % des syndromes néphrotiques primaires de l'adulte [1]. Les thérapies actuelles ont le plus souvent été développées, à l'origine, pour des maladies autres que le syndrome néphrotique. Elles associent des traitements spécifiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) et des traitements symptomatiques (diurétiques, agents bloquant le système rénine-angiotensine[2]). Étant donné que près de 95 % des patients atteints de LGM répondent aux glucocorticoïdes [2], cette thérapie est utilisée depuis près d'un demi-siècle comme premier traitement, notamment chez l'enfant. On observe alors une disparition rapide de la protéinurie et une rémission complète ou prolongée de la maladie. Bien que les cellules cibles et les mécanismes d'action des glucocorticoïdes ne soient toujours pas clairement définis, l'efficacité de la réponse suggère que les médiateurs clés de cette maladie sont soit codés par des gènes qui y sont sensibles, soit dépendent de voies d'action qu'ils peuvent contrôler. Malgré son efficacité, l'exposition prolongée et répétée aux corticostéroïdes entraîne de nombreux effets secondaires et certains patients subiront un ou plusieurs épisodes de rechutes. De plus, certains patients présentent une cortico-résistance qui évoluera vers une insuffisance rénale chronique terminale. D'autres agents thérapeutiques aux propriétés immunosuppressives sont utilisés comme la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil, la cyclophosphamide, l'azathioprine, le chlorambucil, le rituximab (anticorps anti-CD20, un marqueur spécifique des lymphocytes B) avec, pour certains, un effet direct sur les cellules glomérulaires [1, 3, 4]. Certains bloquent le système rénine-angiotensine comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur à l'angiotensine (spironolactone) et les inhibiteurs directs de la rénine (aliskirène). La plupart de ces agents thérapeutiques ne sont que par-

Vignette (Photo © Inserm/Musée Jules-Verne-Ville de Nantes-Éric Dehausse).

[1] Un syndrome néphrotique suppose l'existence d'une lésion glomérulaire, d'origine le plus souvent immunologique. La fuite des protéines (protéinurie) est due à une augmentation de la perméabilité de la membrane basale des glomérules.

[2] Le système rénine-angiotensine est considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I. Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale pulmonaire et circulante. L'angiotensine II est alors distribuée dans les organes *via* le courant sanguin et induit des réponses physiologiques. Ce système (système rénine angiotensine extrinsèque) est responsable des principales réponses physiologiques.

m/s n° 6-7, vol. 32, juin-juillet 2016
DOI : 10.1051/medsci/20163206024

tiellement efficaces et ils s'accompagnent, eux aussi, d'effets secondaires. Ainsi, les patients qui ne répondent ni aux glucocorticoïdes, ni aux autres agents thérapeutiques disponibles, voient considérablement augmenter leur risque d'insuffisance rénale terminale. Il est donc important de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la protéinurie résultant du syndrome néphrotique afin d'identifier de nouvelles thérapies.

Un nouveau modèle d'étude de la LGM : les rats transgéniques NPHS2-Angptl4

Afin d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la protéinurie que l'on observe au cours de la LGM, nous avons développé un nouveau modèle animal de rat transgénique chez lequel le gène *angiopoietin-like-4* (*Angptl4*) est sous le contrôle du promoteur de la podocine (gène *NPHS2*)[3]. Angptl4 est une glycoprotéine sécrétée qui appartient à la famille des *angiopoietin-like* protéines. Elle joue un rôle dans la pathogenèse de la protéinurie dans la LGM [1, 5] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de C. Macé et L.C. Clément, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2014, page 605

Les rats transgéniques NPHS2-Angptl4 obtenus, surexpriment Angptl4 spécifiquement au niveau des podocytes[4]. Ce modèle animal reproduit de nombreuses composantes de la LGM humaine. Dès l'âge d'un mois, les rats présentent une albuminurie qui, avec le vieillissement, va s'aggraver. À l'âge de trois mois, on note un effacement des pédicelles (prolongements) des podocytes. Angptl4 est alors détectée par microscopie électronique et confocale, au niveau de la membrane basale glomérulaire (MBG). Chez les patients atteints de LGM, la protéinurie se développe de manière explosive. Chez les rats transgéniques, elle évolue plus lentement. Ce modèle représente donc un formidable atout pour l'étude du développement de la protéinurie. Cette protéinurie est de plus très sélective puisque 92 % des protéines retrouvées dans l'urine correspondent à l'albumine. Cette sélectivité est similaire à celle observée chez les patients atteints de LGM (avec une sélectivité de 86 %). Puisque ce modèle est le seul existant permettant de rassembler une protéinurie à la fois sélective et massive, il apparaît bien meilleur que le modèle de pathogénèse de protéinurie sévère couramment utilisé fondé sur l'utilisation de *puromycin aminonucleoside* (PAN). Au cours de la dernière décennie, de nombreuses protéines ont été surexprimées au niveau du podocyte en utilisant le promoteur NPHS2. Cependant, aucune d'entre elles n'a causé de protéinurie massive et/ou sélective [6, 7]. Une autre composante de la LGM humaine est la perte de charge de la membrane basale glomérulaire (MBG), découverte il y a plus de 40 ans [8]. Cette perte de charge est présente dans le modèle NPHS2-Angptl4. Elle semble cependant être un épiphénomène. Elle a été mise en évidence par des techniques de coloration au bleu alcian (en microscopie optique) et par marquage à la polyéthylènimine (en microscopie électronique). L'hypothèse d'une relation forte entre perte de charge et apparition de la protéinurie n'est pour le moment pas confirmée [9]. Elle est remise en question par l'étude de modèles de rats et de souris qui sur-expriment Angptl4. En effet, malgré une perte de charge relativement similaire entre les deux modèles animaux, la protéinurie est faible chez les souris sur-exprimant Angptl4 alors qu'elle est très importante chez les rats transgéniques et chez les patients [1]. Ces modèles animaux ne permettent donc pas de conclure de manière définitive quant à l'existence d'un lien existant entre protéinurie et perte de charge. Enfin, tout comme dans la LGM humaine, les rats transgéniques ne développent pas de fibrose tubulo-interstitielle, malgré une protéinurie telle que celle retrouvée dans les syndromes néphrotiques.

Les rats NPHS2-Angptl4 ne sont pas un modèle parfait. Certaines composantes de la LGM humaine ne sont en effet pas retrouvées dans ce modèle : l'hyperlipidémie, la protéinurie explosive (elle est graduelle) et la sensibilité aux glucocorticoïdes. L'expression d'Angptl4 est contrôlée chez ces animaux par le promoteur de la podocine au niveau du podocyte, mais celui-ci n'est pas régulé par les glucocorticoïdes. De plus, dans ce modèle de rats transgéniques, aucune étude portant sur l'œdème n'a jusqu'alors été publiée.

Un défaut de sialylation d'Angptl4 responsable de la protéinurie

L'étude de Angptl4, sécrétée au niveau du podocyte des rats transgéniques NPHS2, a permis de mettre en évidence l'existence de deux formes de la protéine : une forme qui est majoritaire, chargée positivement, et qui migre à un point isoélectrique[5] élevé (pI de 8,0-8,5) ; une forme minoritaire qui est neutre et migre à un pI entre 6,0 et 7,0. Ces deux formes diffèrent par leur degré de sialylation. La forme minoritaire est en effet sialylée, la forme majoritaire étant hyposialylée. L'origine de ce défaut de sialylation pourrait reposer sur le fait qu'Angptl4 est constitutivement exprimée de manière relativement faible au niveau rénal. Le podocyte n'a donc besoin que d'une faible quantité d'acide sialique afin de sialyler cette protéine. En revanche, dans le cas de la LGM, la production d'Angptl4 est fortement augmentée (augmentation de l'expression d'ARN messager d'un facteur 70) [1]. Le podocyte ne dispose alors pas

[3] La podocine joue un rôle majeur dans la filtration glomérulaire. Elle est localisée au niveau des podocytes.

[4] Les podocytes sont les cellules qui composent le feuillet interne des glomérules du rein. Ils entourent les vaisseaux glomérulaires et participent à la constitution du filtre glomérulaire qui filtre le sang des capillaires glomérulaires pour former l'ultra-filtrat.

[5] Le point isoélectrique est la valeur du pH pour laquelle le transport d'une protéine dans un champ électrique est nul, c'est-à-dire le pH pour lequel elle est électriquement neutre.

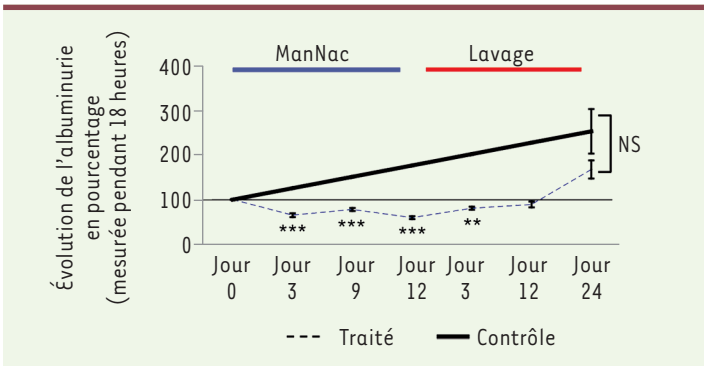


Figure 1. ***Albuminurie des rats transgéniques NPHS2-Angptl4 traités au ManNAc (groupe traité) ou non (groupe contrôle) pendant 12 jours, puis soumis à l'eau pendant 24 jours (phase de lavage).*** Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'albuminurie basale (désignée par 100 %). ManNAC : N-acétylmannosamine. * Statistiquement significatif. NS : non significatif.

d'une quantité d'acide sialique suffisante pour sialyler toute l'Angptl4 nouvellement produite ; il sécrète donc une majorité d'Angptl4 qui se retrouve sous la forme hyposialylée.

Nous avons cherché à comprendre si ce défaut de sialylation pouvait avoir un rôle dans le développement de la protéinurie et si la restauration de cette sialylation pouvait avoir un effet possiblement thérapeutique sur la LGM. Nous avons étudié chez des rats NPHS2-Angptl4 protéinuriques, l'effet sur la protéinurie d'un précurseur de l'acide sialique, le ManNAc (pour *N*-acétylmannosamine). Une supplémentation en ManNAc de ces rats pendant 12 jours a entraîné une diminution de plus de 40 % de leur albuminurie basale, comparativement à des rats non supplémentés *(Figure 1)*. L'étude des glomérules de ces rats supplémentés en ManNAc a montré une conversion d'une partie de l'Angptl4 de pI élevé en une protéine de pI neutre. La lectine de *Sambucus nigra* (SNA) qui permet de révéler l'acide sialique, a plus fortement réagi avec l'Angptl4 chez les rats supplémentés en ManNAc, dans des analyses sur des gels bidimensionnels révélés en *western blot*, confirmant ainsi la sialylation de la protéine. Ce phénomène est spécifique de Angptl4. Une sialoglycoprotéine glomérulaire, la podocalyxine, n'a en effet montré aucune modification de sa charge après traitement par le ManNAc [1]. Ainsi, une augmentation de la capacité de sialylation d'Angptl4 par le podocyte lui permet de sialyler une plus grande partie d'Angptl4 sécrétée, réduisant ainsi la protéinurie.

Nous avons donc montré que dans le modèle LGM, la forme hyposialylée d'Angptl4 pourrait être responsable du développement de la protéinurie que l'on observe. Dans le modèle de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), la forme hyposialylée d'Angptl4 n'a pas été documentée, l'augmentation de l'expression génique d'Angptl4 n'est que modérée et transitoire et ne suit pas le profil de la protéinurie *(Figure 2)* [1]. Dans d'autres modèles de syndrome néphrotique (comme les lésions du mésangium, le FSGS [*focal segmental glomerulosclerosis*] avec collapsus du floculus, également appelé forme avec « *collapsing* »), nous n'avons observé aucune modification de l'expression d'Angptl4 *(Figure 2)*, ni de sa forme hyposialylée. Dans ces modèles, d'autres facteurs seraient donc responsables du développement de la protéinurie.

Le ManNAc, possible agent thérapeutique de la LGM

Le ManNAC (*N*-acétylmannosamine) est le précurseur de la totalité de l'acide sialique physiologique qui est essentiel pour de nombreuses fonctions cellu-

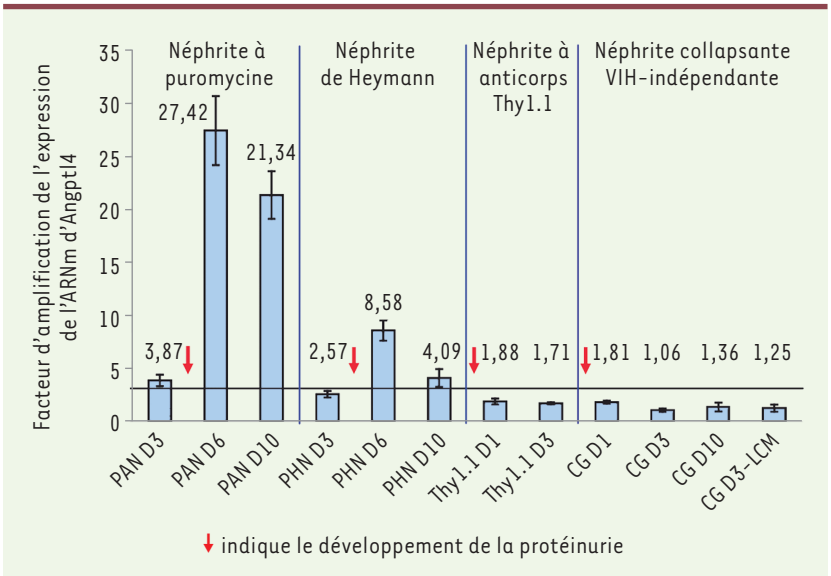


Figure 2. ***Modification de l'expression glomérulaire d'Angptl4 dans des modèles de rat de LGM.*** Néphrite à puromycine (*puromycin nephrosis*, PAN), GEM ou néphrite de Heymann (*passive Heymann nephritis*, PHN), néphrite à anticorps Thy1.1 (lésions du mésangium) (*anti-Thy1.1 nephritis*) et néphrite collapsante VIH-indépendante ou FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) avec collapsus du floculus ou forme dite avec « *collapsing* ». La limite de significativité est le facteur 3. D1, D3, D6 et D10 représentent les jours 1, 3, 6 et 10 après induction du modèle. Les valeurs indiquées au-dessus des barres représentent les valeurs moyennes d'induction de l'expression de l'ARNm d'Angptl4. LCM : *laser capture microdissection*.

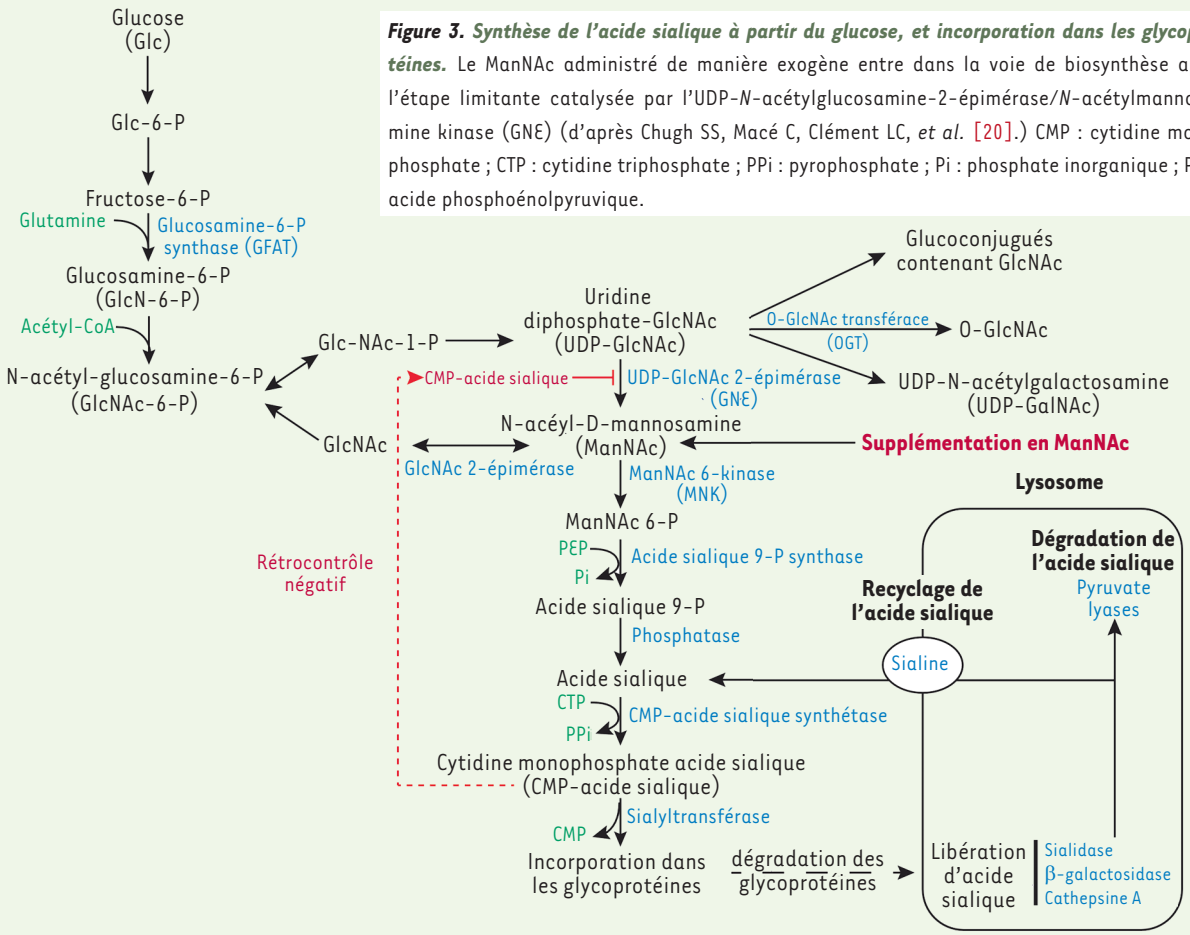


Figure 3. ***Synthèse de l'acide sialique à partir du glucose, et incorporation dans les glycoprotéines.*** Le ManNAc administré de manière exogène entre dans la voie de biosynthèse après l'étape limitante catalysée par l'UDP-*N*-acétylglucosamine-2-épimérase/*N*-acétylmannosamine kinase (GNE) (d'après Chugh SS, Macé C, Clément LC, *et al.* [20].) CMP : cytidine monophosphate ; CTP : cytidine triphosphate ; PPi : pyrophosphate ; Pi : phosphate inorganique ; PEP : acide phosphoénolpyruvique.

laires, notamment pour la sialylation des protéines. La sialylation des protéines est un évènement naturel dans les cellules humaines. Elle permet le recyclage d'une partie importante de l'acide sialique qu'elles contiennent réduisant ainsi de manière considérable la nécessité d'une synthèse *de novo* [10]. Chez l'homme, le ManNAc est transformé en acide *N*-acétylneuraminique (NANA/Neu5A) qui est la forme prédominante d'acide sialique qui sera utilisée pour la sialylation des protéines [11]. Le NANA, chez l'homme, est synthétisé à partir du glucose mais son régime alimentaire n'en représente pas la source car son alimentation, d'origine animale, en est dépourvue. En effet, les animaux convertissent, par l'enzyme hydroxylase NANA, le NANA en *N-glycolylneuraminic acid* (NGNA/Neu5Gc). En raison d'une délétion/décalage du cadre de lecture d'un exon, cette enzyme n'est pas fonctionnelle chez l'homme [10], le NGNA/Neu5Gc n'est donc pas incorporé dans les protéines humaines.

Plusieurs caractéristiques du ManNAc en font un bon candidat pour sialyler la protéine Angptl4 [13]. En effet, du fait de sa charge neutre, le ManNAc traverse facilement la membrane cellulaire. Il est alors converti en acide sialique puis incorporé aux glycoprotéines comme Angptl4 [1]. Une étape limitante de la voie de biosynthèse de l'acide sialique est catalysée par la GNE (UDP-N-acétylglucosamine-2-epimérase/*N*-acétylmannosamine kinase) [14] *(Figure 3)*. Le ManNAc est incorporé après cette étape limitante. Ceci permet d'éviter les limitations de biosynthèse durant les périodes de forte demande en acide sialique. Contrairement à la plupart des autres cellules du corps humain, la division des podocytes est très rare rendant possible l'accumulation du ManNAc. La thérapie envisageable avec le ManNAc requiert donc une dose orale plus basse comparée aux autres thérapies qui ciblent des cellules en division. Enfin, le ManNAc administré par voie orale est filtré. Il entre en contact avec les podocytes et est rapidement éliminé dans les urines (90 % sont éliminés dans les 4 heures) [15], ce qui limite les phénomènes possibles de toxicité.

Dans les épisodes de forte production d'Angptl4, comme c'est le cas lors de LGM, les podocytes sécrètent une combinaison d'Angptl4 sialylée et hyposialylée. Une supplémentation en ManNAc permettrait donc à l'homme de synthétiser le NANA et ainsi de remédier au défaut de sialylation de la protéine Angptl4. Durant les

périodes de fortes demandes, des organes ayant une voie de biosynthèse d'acide sialique très active comme le foie et le tissu adipeux, sécrètent de l'Angptl4 sialylée dans la circulation sanguine. Cette production périphérique d'Angptl4 sialylée tend à réduire la protéinurie. Elle a cependant pour effet secondaire une augmentation des triglycérides [16].

L'analyse du gène codant Angptl4 révèle l'existence de deux motifs de liaison pour les corticoïdes : l'un au niveau 3' de la région non traduite (3' UTR), qui entraîne une augmentation de son expression, et un autre dans une région moins bien définie du promoteur, qui entraîne une réduction de son expression. L'effet des corticoïdes dépend donc du motif auquel ils vont se lier, et également de l'organe dans lequel cette liaison va s'effectuer.

Le ManNAc pourrait être utilisé comme une thérapie complémentaire des glucocorticoïdes dans la LGM. En effet, les glucocorticoïdes réduisant l'expression du gène Angptl4 dans le podocyte, le ManNAc permettrait d'améliorer la sialylation de la protéine. Cette thérapie par le ManNAc serait ainsi bénéfique pour plusieurs catégories de patients : ceux qui ont des rechutes fréquentes, ou qui développent une résistance aux glucocorticoïdes, ou chez lesquels la rémission complète n'est pas atteinte, ou les patients soumis à une thérapie de longue durée par les glucocorticoïdes associée à des complications touchant de multiples organes. La thérapie par le ManNAc doit être considérée comme une thérapie de maintien, soit à une dose journalière très basse, soit à une faible dose intermittente. Le premier épisode de LGM sera toujours traité par les agents thérapeutiques actuels, spécialement chez les enfants, au moins en partie pour prouver que la maladie est bien sensible aux glucocorticoïdes. Dans la LGM, les glucocorticoïdes entraînent l'augmentation de la sécrétion d'Angptl4 sialylée à partir du muscle squelettique, du cœur et des tissus adipeux [17]. Ils ont donc un effet antiprotéinurique. Sachant que 80 à 90 % des enfants rechutent après une première rémission [1, 19], le ManNAc serait approprié comme drogue de maintien pour réduire la fréquence et l'intensité de la rechute.

Conclusion

La protéine Angptl4 est impliquée dans la pathogenèse de la protéinurie dans la LGM humaine et expérimentale. Sa forme hyposialylée induit une protéinurie lorsqu'elle est sécrétée au niveau du podocyte. Le défaut de sialylation peut néanmoins être corrigé par une supplémentation en ManNAc, précurseur de l'acide sialique.

Dans un futur proche, Angptl4 pourrait être utilisée comme un biomarqueur de la LGM, *via* la détection de sa forme hyposialylée dans les urines de patients. La stratégie thérapeutique basée sur la sialylation offre des perspectives prometteuses dans le traitement des formes communes de protéinurie des maladies rénales chroniques. Cette nouvelle thérapie pourrait être utilisée pour traiter les rechutes des patients. De plus, elle pourrait éviter une exposition répétée et prolongée aux glucocorticoïdes et à leurs effets secondaires. ◊

SUMMARY

ManNAc, a new therapeutic agent to reduce Angptl4-induced proteinuria in MCD

Current therapies used in minimal change disease (MCD) were originally designed to cure other diseases. They are only partially efficient, and present inconvenient side effects. Therefore, understanding the molecular mechanisms implicated in the pathogenesis of proteinuria in MCD could lead to new therapeutic strategies. A new experimental transgenic rat model of human MCD was generated. These NPHS2-Angptl4 transgenic rats overexpress two different forms of the glycoprotein Angptl4 from the podocyte. The majority of the protein shows a lack of sialylation that is implicated in the pathogenesis of proteinuria. Supplementation of ManNAc, a precursor of sialic acid, significantly reduces albuminuria in those rats by increasing sialylation of the hyposialylated form of Angptl4. After treatment of the first episode of MCD with glucocorticoids in patients, ManNAc could be used as a maintenance drug, especially to reduce the frequency and intensity of relapse. ManNAc is a promising therapeutic agent for patients with MCD. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, *et al*. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011 ; 17 : 117-22.
2. Nachman PH, Jennett JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In : Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, *et al.*, eds, *The kidney,* 9th ed. Philadelphia : Elsevier, 2012 : 1100-91.
3. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, *et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-8.
4. Müller-Deile J, Schiffer M. Podocyte directed therapy of nephrotic syndrome – can we bring the inside out? *Pediatr Nephrol* 2015 ; 31 : 393-405.
5. Macé C, Clément LC. Implication d'Angptl4 dans le syndrome néphrotique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 605-7.
6. Brideau G, Doucet A. Over-expression of adenosine deaminase in mouse podocytes does not reverse puromycin aminonucleoside resistance. *BMC Nephrol* 2010 ;11 : 15.
7. Zhang H, Schin M, Saha J, *et al.* Podocyte-specific overexpression of GLUT1 surprisingly reduces mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ;299 : F91-8.
8. Michael AF, Blau E, Vernier RL. Glomerular polyanion. Alteration in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 1970 ; 23 : 649-57.
9. Miner JH. Glomerular filtration: the charge debate charges ahead. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 259-61.
10. Bertozzi CR, Freeze HH, Varki A, Esko JD. Glycans in biotechnology and the pharmaceutical industry. In : Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.*, eds, *Essentials of glycobiology,* 2nd Edn. New York : Cold Spring Harbor Press, 2009 : 719-32.
11. Varki A, Schauer R. Sialic acids. In : Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.*, eds, *Essentials of glycobiology,* 2nd Edn. New York : Cold Spring Harbor Press, 2009 : 199-217.
12. Chou HH, Takematsu H, Diaz S, *et al*. A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the Homo-Pan divergence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 11751-6.

RÉFÉRENCES

13. Chugh SS, Clement LC, Macé C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 284-92.
14. Luchansky SJ, Yarema KJ, Takahashi S, Bertozzi CR. GlcNAc 2-epimerase can serve a catabolic role in sialic acid metabolism. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 8035-42.
15. Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, *et al*. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* 2009 ; 15 : 690-5.
16. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, *et al*. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014 ; 20 : 37-46.
17. Koliwad SK, Kuo T, Shipp LE, *et al*. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4, fasting-induced adipose factor) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 25593-601.
18. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982 ; 57 : 544-8.
19. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 769-76.
20. Chugh SS, Macé C, Clément LC, *et al*. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Front Pharmacol* 2014 ; 5 :23.

TIRÉS À PART
L. Clément

Institut de Recherche en Santé Publique
GIS-IReSP

Questions de santé publique

Un nouveau bulletin pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

Nom .....
Prénom .....

Institution ..... Fonction .....
Spécialité ..... Service .....

Adresse .....
Ville .....
Code postal .....
Pays .....
Adresse électronique .....

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique
Les Éditions EDK EDP Sciences
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. **Directeur de la publication** : Geneviève Chêne. **Rédacteur en chef** : Claire-Isabelle Coquin. Une réalisation des Éditions EDK.