

Introduction

La sclérose rénale : un problème de Santé Publique

par Jean-Daniel Sraer

Hôpital Tenon – INSERM U 489 et association Claude Bernard, 4, rue de la Chine, 75020 Paris.

Reçu le 31 juillet 2002

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale (IR) terminale touche 45 000 patients dont 7 000 nouveaux par an. Leur traitement substitutif par la dialyse et/ou la transplantation représente plus de 1 % du budget de l'assurance maladie, malgré le faible nombre de patients.

L'IR peut avoir une évolution ralentie par des traitements symptomatiques anti-hypertenseur, anti-diabétique et/ou anti-hyperlipémiant.

La progression de l'IR chronique vers l'IR terminale est secondaire à la déposition de collagènes dans

les différentes structures du rein. Afin de ralentir la progression de l'insuffisance rénale, il faut donc connaître les différents collagènes déposés, les systèmes protéases/anti-protéases intervenant sur le remodelage de la matrice extracellulaire ainsi que l'effet de certaines protéases/anti-protéases sur des médiateurs activant la synthèse des collagènes.

Une fois acquis ces connaissances, de nouvelles thérapeutiques, pharmacologiques, géniques et/ou cellulaires pourront limiter, voire faire disparaître les dépôts de collagènes.

SUMMARY Renal sclerosis: a public health problem

In France, 45,000 patients are treated by hemodialysis and/or transplantation for chronic renal failure. Every year 7,000 new patients need such a therapeutic approach. The estimated cost of this pathology is about 1 % of the total amount of the budget of social security, even though the number of patients is limited.

Some treatments were shown to be effective in improving the progression of chronic renal failure, as for example the anti-hypertensive therapy and the adequate treatment of diabetes mellitus.

Collagen deposition in each segment of the kidney, mainly in the interstitium, plays a pivotal role in the progression of renal deficiency in chronic renal failure.

In order to ameliorate the progression renal failure it would be essential to know : 1) the different types of collagen deposit ; 2) the proteinase/antiproteinase systems involved in the remodelling of the extracellular matrix (serine-protease, metallo-protease and their inhibitors) ; 3) the autocrine/paracrine effects of proteases and of growth factors on collagen synthesis.

The more precise the knowledge of these factors, the more useful will be new pharmacological-, gene- or cellular therapies for limiting the progression of chronic renal failure.

Même si la pathologie rénale est peu fréquente dans la population générale, l'insuffisance rénale chronique terminale touche environ 45 000 malades. Deux tiers de ceux-ci sont traités par des méthodes de substitution, qu'il s'agisse de la dialyse (hémodialyse et/ou dialyse péritonéale et/ou de la greffe de rein). Sept mille nouveaux patients entrent par an dans ces traitements.

Il est important de constater que ce petit nombre de malades, dont le traitement est rendu d'autant plus onéreux que la population vieillit, représente plus de 1 % du budget de l'assurance-maladie. Le coût du traitement par année et par hémodialysé est de 61 000 Euros (400 000 Francs). Ce coût est 4 à 5 fois supérieur à celui de la transplantation rénale au-delà de la première année de greffe.



Il est donc évident que ralentir l'évolution d'une néphropathie représente un gain dans le confort de vie du patient et un gain financier considérable pour l'assurance-maladie.

Si certaines causes d'insuffisance rénale chronique sont parfaitement identifiées (hypertension artérielle, diabète), la plupart sont asymptomatiques. Leur dépistage est pourtant simple par la recherche systématique d'une hématurie, d'une protéinurie et/ou d'une infection urinaire à la bandelette. Instauré précocement le traitement d'une hypertension artérielle, d'une infection urinaire, d'un diabète, suffit à retarder de façon significative la progression de l'insuffisance rénale.

Le rejet chronique de transplantation illustre parfaitement le point central de la progression de l'insuffisance rénale. La fibrose ou la sclérose peut atteindre tous les éléments du parenchyme rénal, qu'il s'agisse des artères, des glomérules et surtout de l'interstitium. L'atteinte interstitielle, en détruisant les tubules et en particulier les tubules collecteurs qui drainent le filtrat glomérulaire de plusieurs néphrons, aggrave rapidement le déficit fonctionnel rénal.

Cette fibrose est générée par l'accumulation des différents collagènes dont l'inventaire doit être très précis. Normalement, le collagène déposé est détruit par plusieurs systèmes enzymatiques, sérine protéases, métallo-

protéases entre autres. A chacune de ces enzymes correspondent des protéines inhibitrices qui limitent leurs effets enzymatiques. Ainsi la plasmine générée par l'activation du plasminogène sous l'effet de l'urokinase (u-PA) ou de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est inhibée par le PAI1, les métallo protéases matricielles par les TIMPs. Cette synthèse de collagène est aussi rendue possible par la fixation de protéases sur des récepteurs membranaires spécifiques des cellules rénales. Ainsi, l'u-PA, la plasmine, la thrombine ont des récepteurs glomérulaires spécifiques. Une fois fixées, ces molécules entraînent une prolifération cellulaire, une synthèse de collagène et de PAI, qui limitent les effets des sérines protéases : u-PA, t-PA. Plus récemment un récepteur membranaire d'une aspartyl-protéase glomérulaire (la prorénine/rénine) a été décrit dans notre laboratoire.

La compréhension des mécanismes impliqués dans la synthèse et/ou la dégradation de ces différents collagènes va rendre possible de concevoir des thérapeutiques pharmacologiques, voire cellulaires ou géniques qui permettront de limiter les effets délétères de ces différents systèmes d'activation et d'inhibition enzymatique.

Tel est le propos de cette réunion dont le but est faire une mise au point des différents mécanismes de la fibrogenèse actuellement en cours d'investigation.