

# Le concept de néphroprotection : vers des thérapeutiques préventives et curatives de la sclérose rénale

par Pierre Ronco

Unité INSERM 489 et Service de Néphrologie B, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris

Reçu le 25 juillet 2002

## RÉSUMÉ

Au cours de la dernière décennie, des mesures thérapeutiques reposant principalement sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I ont démontré leur efficacité dans la prévention de la fibrose rénale. Cependant, l'effet néphroprotecteur de ce traitement est limité. Dans cette revue, nous identifions de nouvelles voies thérapeutiques visant à inhiber la réabsorption par le tube proximal des protéines filtrées, empêcher le changement de phénotype des cellules tubulaires proximales, inhiber les effets

pro-inflammatoires de l'angiotensine II et de l'endothéline, bloquer les effets du TGF $\beta$ , et limiter l'ischémie rénale. En outre, des observations faites en pathologie humaine et dans des modèles animaux montrent qu'il est possible de faire régresser la sclérose rénale ; ces constatations ont d'importantes implications thérapeutiques. Parallèlement à la mise au point de nouveaux traitements préventifs et curatifs, la caractérisation de marqueurs sériques et urinaires des stades évolutifs de la fibrose est impérative.

**SUMMARY** The concept of nephroprotection : towards preventive and curative intervention in patients with renal fibrosis

During the last decade, therapeutic measures based on inhibitors of the angiotensin I converting enzyme have proved to have some efficacy in the prevention of renal fibrosis. This review is devoted to new antifibrotic strategies aimed at inhibiting reabsorption by proximal tubule cells of filtrated proteins, preventing transdifferentiation of proximal tubule cells, inhibiting the pro-inflammatory effects of angiotensin II

and endothelin, blocking TGF $\beta$ , and limiting renal ischaemia. Furthermore, experimental models and clinical reports have shown that renal fibrosis could regress, which has important therapeutic implications. The design of new preventive and curative treatments should be accompanied by the identification of urinary and serum markers of the various stages of renal fibrosis.

## INTRODUCTION

Bien que les maladies rénales soient rares, leur poids socio-économique est important. Le coût du traitement des 33 000 malades en insuffisance rénale terminale (environ 25 000 dialysés et 8 000 transplantés) représente, en effet, 2 % des dépenses de Santé en France (Expertise Collective INSERM). L'incidence de l'insuffisance rénale « terminale », nécessitant un traitement dit substitutif ou de suppléance par dialyse ou transplantation, croît d'environ 5 % par an en raison du vieillissement de la population, de la forte progression de l'incidence du diabète de type 2, et de la réduction de la mortalité cardiovasculaire. Afin d'améliorer la qualité de vie des malades et d'éviter d'éventuelles restrictions d'ordre budgétaire à l'accès au traitement substitutif des

malades en insuffisance rénale terminale, il est nécessaire de développer des mesures de prévention visant à freiner la progression de l'insuffisance rénale constituée (prévention tertiaire). En amont, il est également indispensable de dépister tôt les maladies rénales (prévention secondaire), ainsi que leurs causes et facteurs favorisants (prévention primaire) afin de les traiter de façon appropriée.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être la conséquence d'une grande variété d'atteintes du parenchyme rénal qui peuvent toucher initialement les glomérules, les vaisseaux, ou les structures tubulaires et interstitielles. Une fois constituée, l'IRC évolue le plus souvent inexorablement, indépendamment de sa cause initiale, vers l'insuffisance rénale terminale. Cette évolution est due à la destruction progressive du parenchyme

rénal par du tissu fibreux, dont les mécanismes, analysés dans les modèles expérimentaux, sont encore mal compris. Elle peut être enrayerée, dans une certaine mesure, par des traitements appropriés qui visent à préserver les néphrons (unités de production de l'urine) restants, d'où le terme de *néphroprotection*. Ces dernières années, des progrès considérables provenant essentiellement des études réalisées chez l'animal, ont permis de mettre au point des stratégies de néphroprotection qui ralentissent l'évolution de l'insuffisance rénale (Jafar *et al.*, 2001a). On sait maintenant que dans certains cas, il est possible d'interrompre l'aggravation des lésions rénales, et même d'induire la régression de la sclérose (Boffa *et al.*, 2001).

### **Naissance du concept de néphroprotection : des rats, des souris... et des hommes**

De nombreux modèles expérimentaux ont été mis au point chez la souris et le rat pour analyser la progression de l'IRC. La démarche qui a conduit à l'élaboration de beaucoup de ces modèles découle de l'hypothèse largement confirmée depuis, qu'une réduction importante du nombre de néphrons fonctionnels, quelle qu'en soit la cause, entraîne des modifications du fonctionnement des néphrons sains restants. Il en découle l'altération progressive de ces néphrons, dont le terme ultime est l'insuffisance rénale terminale. Les modèles les plus utilisés sont les modèles de réduction néphronique par excision de la masse rénale. La néphrectomie subtotalée est responsable d'une insuffisance rénale évoluant en trois phases : une phase d'insuffisance rénale aiguë d'environ deux semaines, une phase d'IRC stable de plusieurs semaines à quelques mois, et une phase d'insuffisance rénale terminale caractérisée par une dégradation très rapide de la fonction rénale.

Le modèle de réduction néphronique a été à l'origine du concept de néphroprotection. En effet, l'augmentation de la filtration par néphron permet de maintenir pendant longtemps, et malgré une réduction majeure du capital néphronique, un débit global de filtration glomérulaire normal ou peu diminué. Ce résultat est obtenu grâce à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire. L'hypothèse selon laquelle l'hyperpression capillaire est un facteur de progression de l'IRC a été émise pour la première fois il y a plus de 60 ans par Chanutin et Ferris, mais elle n'a été confirmée que dans les années 1980 par le laboratoire de Barry Brenner (Anderson *et al.*, 1985; Hostetter *et al.*, 2001). C'est grâce aux souris ayant une réduction néphronique que l'implication du système hormonal rénine-angiotensine a été mise en évidence sur la base des effets bénéfiques des inhibiteurs de ce système (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]). Cette découverte a été à l'origine de l'utilisation des IEC chez l'Homme, dont l'efficacité a été prouvée, d'abord chez les malades ayant une néphropathie diabétique (Lewis *et al.*, 1993) puis chez ceux atteints d'autres types de néphropathie glomérulaire avec un fort débit d'albuminurie (The GISEN group, 1997).

### **Bénéfices et limites des traitements néphroprotecteurs actuels**

Les effets bénéfiques du traitement par les IEC sur la progression des maladies rénales ont été largement rapportés au cours des dernières années. Ils ont été synthétisés dans une méta-analyse récente (Jafar *et al.*, 2001) de 11 grands essais ayant comparé les effets des IEC et ceux d'un traitement conventionnel (placebo ou autres classes d'anti-hypertenseurs) sur la progression des maladies rénales. Cette analyse a porté sur 1 860 patients insuffisants rénaux non diabétiques, dont 92 % étaient hypertendus, suivis en moyenne deux ans. Les critères de jugement ont été l'insuffisance rénale terminale et le doublement de la créatinine plasmatique. L'insuffisance rénale terminale survient chez 11,6 % des sujets témoins et 7,4 % des patients sous IEC (réduction relative de risque - 37 %,  $p < 0,002$ ). Le doublement de la créatinine plasmatique est observée chez 14,7 % des sujets témoins et 9,5 % des sujets sous IEC (réduction relative de risque - 35 %,  $p < 0,001$ ). Il faut traiter pendant 2,2 ans 24 patients avec néphropathie pour éviter une insuffisance rénale nécessitant la dialyse et 19 patients pour éviter un doublement de la créatinine plasmatique. L'effet des IEC est plus marqué en terme de réduction du risque relatif lorsque la protéinurie est abondante. Cependant, l'analyse suggère que l'effet bénéfique des IEC est médié par des effets additionnels à l'effet anti-protéinurique (Jafar *et al.*, 2001b).

De même, l'efficacité des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2) a été démontrée dans des études récentes qui ont porté sur la progression de la néphropathie du diabète de type 2 (Brenner *et al.*, 2001; Lewis *et al.*, 2001).

Le traitement néphroprotecteur ne se limite pas au blocage du système rénine-angiotensine. Il comporte également une réduction des apports sodés et protidiés, un contrôle optimal de la pression artérielle qui peut nécessiter l'association aux IEC/ARA2 d'autres classes d'anti-hypertenseurs, et le traitement étiologique de la néphropathie.

L'efficacité de ce traitement est cependant limitée chez les malades ayant initialement un faible débit de protéinurie, et chez ceux qui gardent une protéinurie résiduelle élevée après sa mise en oeuvre. Dans les meilleurs des cas représentés par les malades ayant une protéinurie initiale élevée qui s'abaisse de façon importante sous IEC, le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale est loin d'être éliminé. Ces constatations incitent à identifier de nouvelles cibles pour des interventions thérapeutiques visant à amplifier l'effet néphroprotecteur des traitements actuels.

### **Vers de nouvelles cibles thérapeutiques**

Les acteurs impliqués dans la progression des néphropathies sont indiqués dans la Figure 1. Celle-ci montre un schéma du scénario physiopathologique de la progression des néphropathies glomérulaires vers l'insuffisance rénale terminale. Des observations faites par le

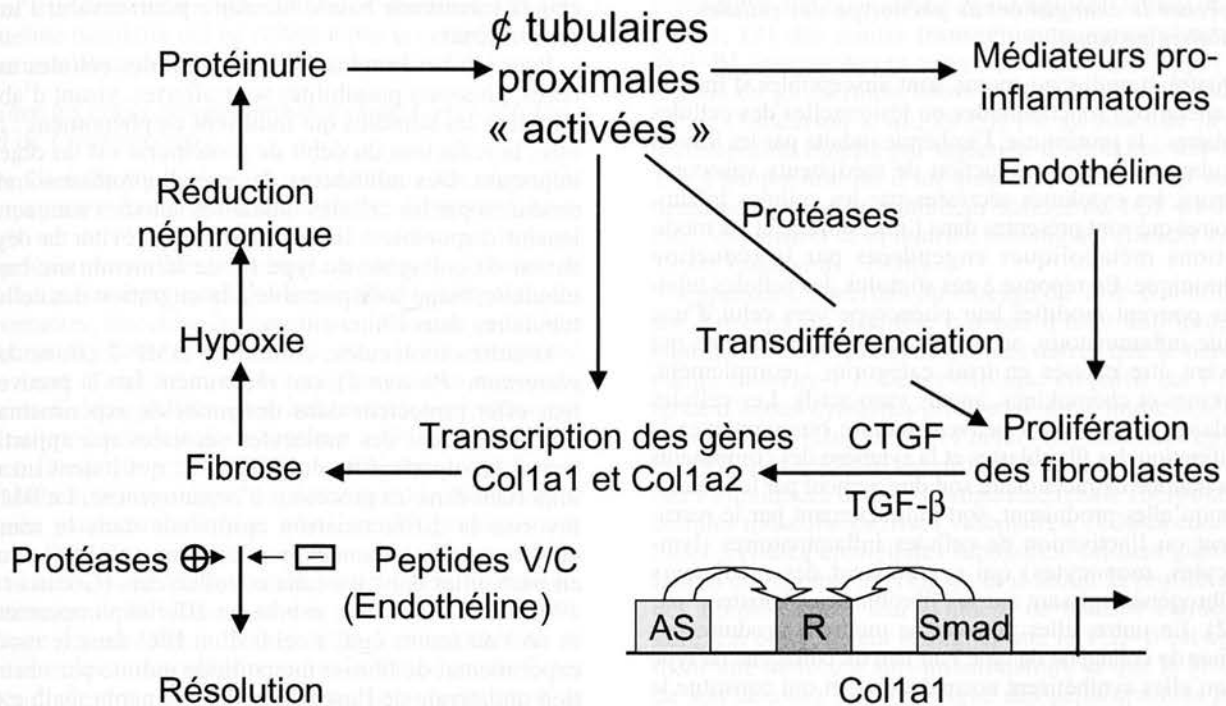


FIG. 1. – Scénario physiopathologique de la progression des néphropathies glomérulaires.

groupe de De Wardener il y a plus de 30 ans, indiquaient déjà que chez les patients atteints de glomérulonéphrite chronique, il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions glomérulaires et la pente de décroissance de la filtration glomérulaire, alors que cette pente était corrélée à la sévérité de l'atrophie tubulaire (Risdon *et al.*, 1968). Depuis, plusieurs équipes, et notamment celle de Bohle, ont montré l'existence d'une bonne corrélation entre la gravité de l'insuffisance rénale et l'étendue de la fibrose interstitielle (Bohle *et al.*, 1996). La cellule tubulaire proximale semble être un relais important entre la protéinurie et le développement d'une fibrose interstitielle. Il est apparu que la cellule tubulaire proximale n'est pas seulement une cellule épithéliale polarisée impliquée dans des transports vectoriels entre la lumière du tubule et les capillaires de l'interstitium rénal. Elle peut également, sous l'influence de différents stimulus, modifier ses caractéristiques, passant d'un phénotype de cellule transporteuse à un phénotype de cellule inflammatoire.

#### *Inhiber la réabsorption par le tube proximal des protéines filtrées*

La persistance d'une protéinurie de débit élevé est certainement un facteur important d'altération des fonctions tubulaires proximales. Il est maintenant clairement établi par les études cliniques que le débit d'excrétion protéique est corrélé à la progression de l'insuffisance rénale (Remuzzi & Bertani, 1998). Les protéines filtrées par le glomérule sont réabsorbées en masse par les cellules épithéliales du tubule proximal dans lesquelles elles sont

dégradées dans le compartiment lysosomal. La première étape du processus de réabsorption est la fixation sur des récepteurs au pôle apical (urinaire) des cellules tubulaires. Deux récepteurs pour l'albumine ont récemment été identifiés : la mégaline et la cubiline (Verroust *et al.*, 2001). Il s'agit de récepteurs « multiligands » appartenant à la superfamille des récepteurs des LDL. Des domaines spécifiques de fixation de l'albumine ont été identifiés respectivement sur la mégaline et sur la cubiline, si bien qu'il est théoriquement possible d'inhiber la fixation de l'albumine, et donc son endocytose, par RAP, un peptide associé à la mégaline, et par un segment peptidique de la cubiline. Des analogues non peptidiques devraient être conçus pour transformer ce concept en réalité thérapeutique.

En fait, la nature du (ou des) composant(s) de la protéinurie responsable(s) d'altérations des cellules tubulaires reste controversée. Outre l'albumine, les composants suivants peuvent exercer un effet toxique : la transferrine qui favorise la production de radicaux oxygène libres par les cellules tubulaires, le complément filtré qui peut être activé par ces cellules, des hormones et des facteurs de croissance comme l'IGF-1 qui pourraient se fixer à des récepteurs à la surface des cellules tubulaires, des lipides filtrés en quantité trop importante qui pourraient s'accumuler dans les cellules tubulaires proximales et être toxiques pour ces cellules. Nombre de ces composants sont également internalisés après fixation sur la cubiline et/ou la mégaline (Verroust & Kozyraki, 2001).

### Empêcher le changement de phénotype des cellules tubulaires proximales

Quatre stimulus au moins sont susceptibles d'induire des altérations fonctionnelles ou lésionnelles des cellules tubulaires : la protéinurie, l'ischémie induite par les lésions vasculaires et/ou la production de médiateurs vasoconstricteurs, les cytokines sécrétées par les cellules inflammatoires qui sont présentes dans l'interstitium, et les modifications métaboliques engendrées par la réduction néphronique. En réponse à ces stimulus, les cellules tubulaires peuvent modifier leur phénotype vers celui d'une cellule inflammatoire, sécrétant alors des médiateurs qui peuvent être classés en trois catégories : complément, cytokines et chémokines, agents vaso-actifs. Les cellules tubulaires « activées » peuvent induire ou augmenter la prolifération des fibroblastes et la synthèse des composants de la matrice extracellulaire soit directement par les médiateurs qu'elles produisent, soit indirectement par le recrutement ou l'activation de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes) qui synthétisent des médiateurs profibrogènes agissant sur les fibroblastes (Abbate *et al.*, 2002). En outre, elles peuvent se mettre à produire des chaînes de collagène de type I au lieu du collagène de type IV, qu'elles synthétisent normalement, et qui constitue le composant principal des membranes basales.

La possibilité pour des cellules tubulaires de se transdifférencier en cellules fibroblastiques a été envisagée depuis quelques années. En effet, les cellules tubulaires qui normalement expriment la cytokératine et la protéine spécifique des jonctions serrées épithéliales ZO-1, peuvent, dans certaines circonstances, *in vitro*, et *in vivo*, produire de la vimentine (filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses) et exprimer l' $\alpha$ -actine des muscles lisses (un marqueur des myofibroblastes) et une protéine appelée FSP1/mts1, qui semble spécifique des cellules mobiles comme les fibroblastes (Strutz *et al.*, 1995). Dans le même temps, l'expression de la cytokératine est inhibée.

Récemment, nous avons induit une fibrose interstitielle chez des souris transgéniques exprimant le gène de la  $\beta$ -galactosidase d'*E. coli* (*lacZ*) sous le contrôle d'un élément du promoteur du gène codant pour la chaîne  $\alpha 2$  du collagène I appelé « *far-upstream enhancer* » (Bou-Gharios *et al.*, 1996) Au cours du développement embryonnaire, ces souris expriment le gène rapporteur à fort niveau spécifiquement dans les fibroblastes et son expression dans les fibroblastes non tendineux est superposable à celle du gène endogène. Lorsqu'on induit une fibrose interstitielle chez ces souris, le gène rapporteur est exprimé non seulement par certaines cellules interstitielles, qui sont *a priori* des fibroblastes, mais également par les cellules de certains tubes, ce qui suggère fortement que, dans ces cellules tubulaires, il y a activation des gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (S. Dautheville, résultats non publiés). Par contre, nous n'avons pas mis en évidence de coloration bleue des cellules situées le long des vaisseaux. Il faut noter que l'hypothèse d'une transdifférenciation des cellules épithéliales tubulaires en cellules fibroblastiques suppose que ces cellules tubulaires puissent ensuite fran-

chir la membrane basale tubulaire pour envahir l'interstitium rénal.

Pour inhiber la transdifférenciation des cellules tubulaires, plusieurs possibilités sont offertes, visant d'abord à inhiber les stimulus qui induisent ce phénomène ; à ce titre, la réduction du débit de protéinurie est un objectif important. Des inhibiteurs des métalloprotéases-2 et -9 produites par les cellules tubulaires activées sont actuellement disponibles. Ils permettraient d'éviter la dégradation du collagène de type IV de la membrane basale tubulaire, étape indispensable à la migration des cellules tubulaires dans l'interstitium.

D'autres molécules, comme le BMP-7 (*Bone Morphogenetic Protein-7*), ont récemment fait la preuve de leur effet protecteur dans des modèles expérimentaux. Les BMPs sont des molécules sécrétées qui appartiennent à la superfamille du TGF- $\beta$ , et qui jouent un rôle important dans les processus d'organogenèse. Le BMP-7 favorise la différenciation épithéliale dans le rein en développement, et son expression persiste à l'âge adulte, en particulier dans les canaux collecteurs (Godin *et al.*, 1998). Cette molécule exerce un effet néphroprotecteur *in vivo* au moins égal à celui d'un IEC dans le modèle expérimental de fibrose interstitielle induite par obstruction unilatérale de l'uretère, et dans la néphropathie diabétique expérimentale (Klahr *et al.*, 2002). Les voies de signalisation du BMP-7 qui impliquent notamment la protéine Smad-6, sont antagonistes de celles du TGF- $\beta$  qui impliquent des protéines voisines, Smad-3 et Smad-4. On peut penser que le rôle de BMP-7 est de « stabiliser » les cellules épithéliales tubulaires rénales, contrairement au TGF- $\beta$  qui est capable d'induire leur transdifférenciation. En outre, la déficience relative en BMP-7 dans les situations pathologiques favorisant la progression des lésions rénales pourrait contribuer au développement de lésions vasculaires chroniques caractérisées par la présence de cellules de type ostéoblastique et de calcification dans les parois vasculaires. Cette hypothèse est corroborée par le développement spontané de calcifications vasculaires chez les souris déficientes en Smad-6 (Galvin *et al.*, 2000). Ainsi, l'action de BMP-7 pourrait contrecarrer celle du TGF- $\beta$  dans le développement du processus fibrogène non seulement au niveau des cellules tubulaires rénales, mais également dans les parois vasculaires.

Une autre cible potentielle pour des thérapeutiques futures est la voie de signalisation NF- $\kappa$ B qui régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation et la fibrose. En effet, cette voie est activée dans les cellules tubulaires par différents stimulus dont l'endocytose des protéines, l'angiotensine II, et l'endothéline. L'angiotensine II semble activer NF- $\kappa$ B par ses deux types de récepteurs AT1 et AT2 (Wolf *et al.*, 2002). En retour, les cellules tubulaires sont dotées de l'ensemble de l'équipement enzymatique permettant la synthèse d'angiotensine II qui est elle-même activée par la voie NF- $\kappa$ B (Luft *et al.*, 2002). L'inhibition de NF- $\kappa$ B, par exemple par l'aspirine, prévient les dommages tissulaires inflammatoires induits par l'angiotensine II (Müller *et al.*, 2000 ; 2001). Cependant, ces effets

n'ont été démontrés que dans des modèles simples d'atteinte tissulaire qui ne reflètent pas la complexité des situations observées en pathologie humaine.

#### *Inhiber les effets pro-inflammatoires de l'angiotensine II et de l'endothéline*

Pendant longtemps, on a considéré que les propriétés des peptides vasoconstricteurs étaient limitées à leurs effets sur le tonus vasculaire. La découverte de leurs propriétés pro-inflammatoires a permis d'élaborer de nouveaux concepts ayant des implications thérapeutiques importantes, discutées également par Dussaule *et al.* dans un autre article de ce numéro. Comme je l'ai mentionné plus haut, l'activation de NF- $\kappa$ B paraît être une étape essentielle des phénomènes inflammatoires induits par les cellules tubulaires en réponse à différentes agressions. Il est très vraisemblable que l'angiotensine II et l'endothéline concourent à l'activation de NF- $\kappa$ B provoquée par la réabsorption tubulaire des protéines urinaires. En effet, quand les cellules tubulaires en culture sont incubées en présence de serumalbumine bovine, l'activation de NF- $\kappa$ B est inhibée par les ARA2 et par le blocage des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline. *In vivo* chez les rats uninephrectomisés traités par de fortes doses d'albumine bovine, l'administration conjointe d'un IEC et de bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, a un effet supérieur sur la protéinurie, les lésions rénales et l'activation de NF- $\kappa$ B à celui exercé par chacun des médicaments (Gomez-Garre *et al.*, 2001). Ainsi, la combinaison de ces produits peut avoir des justifications non seulement hémodynamiques, mais aussi anti-inflammatoires.

#### *Bloquer les effets du TGF- $\beta$*

Chez les mammifères, la famille du TGF- $\beta$  comprend trois membres : le TGF- $\beta$ 1, le TGF- $\beta$ 2 et le TGF- $\beta$ 3. C'est surtout le TGF- $\beta$ 1 qui a été impliqué dans les phénomènes de fibrose. Les effets profibrosants du TGF- $\beta$  ont pu être mis en évidence *in vivo* dans plusieurs modèles (Border et Noble, 1994). Ainsi, des souris transgéniques surexprimant un gène codant pour une forme spontanément active du TGF- $\beta$ 1 développent des lésions fibreuses. L'effet du TGF- $\beta$  sur l'accumulation de matrice extracellulaire s'exerce à plusieurs niveaux. Le TGF- $\beta$  est susceptible de stimuler la transcription des gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (chaînes du collagène de type I), mais aussi d'augmenter la stabilité des ARN messagers correspondants. Il est chimiotactique pour les fibroblastes, il stimule leur prolifération et il module l'expression des certaines intégrines. Enfin, il inhibe la production de métalloprotéases alors qu'il stimule la production de leurs inhibiteurs, les TIMPs.

Le rôle profibrosant du TGF- $\beta$  au cours des néphropathies a été bien établi. En effet : (1) les taux d'ARN messenger codant pour le TGF- $\beta$  sont élevés dans de nombreuses néphropathies comportant des lésions de sclérose glomérulaire et/ou interstitielle ; (2) l'hyperexpression de TGF- $\beta$ 1 (induite par transfert génique) dans les glomérules de souris induit une glomérulosclérose avec aug-

mentation de la matrice mésangiale (Isaka *et al.*, 1993); (3) des souris transgéniques surexprimant le TGF- $\beta$ 1 spontanément activé peuvent développer des lésions de glomérulosclérose et de fibrose interstitielle rénale (Sanderson *et al.*, 1995); (4) au cours de la glomérulopathie induite par injection d'anticorps anti-Thy-1.1, l'administration d'un anticorps anti-TGF- $\beta$  ou de décorine (qui est un inhibiteur naturel de TGF- $\beta$ ) diminue l'expansion de la matrice mésangiale (Border *et al.*, 1990; Isaka *et al.*, 1996).

Cependant, les effets du blocage du TGF- $\beta$  sont limités. En effet, la décorine n'a pas d'effet antifibrogène significatif dans les néphropathies autres que la néphropathie anti-Thy-1.1. Ceci s'explique en partie par l'existence d'autres cytokines profibrogènes, comme la CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) qui intervient en aval du TGF- $\beta$ . Le CTGF est produit par la plupart des cellules impliquées dans la fibrogenèse rénale (fibroblastes, cellules musculaires lisses vasculaires, cellules endothéliales, cellules épithéliales tubulaires, cellules glomérulaires) en réponse au TGF- $\beta$ , et il induit la prolifération des fibroblastes et leur synthèse de matrice extracellulaire. En outre, il faut souligner que le TGF- $\beta$  est également une molécule anti-inflammatoire et que le blocage de son action à la phase aiguë des néphropathies pourrait avoir des effets délétères.

#### *Limiter l'ischémie rénale*

Un composant important de la progression des lésions rénales est l'ischémie. Celle-ci résulte de différents mécanismes tels que la vasoconstriction (induite par l'augmentation des concentrations locales d'angiotensine II ou d'endothéline, ou la chute de concentration locale du monoxyde d'azote), et l'altération des structures vasculaires. Ces dernières peuvent être la conséquence de maladie des artéioles (comme dans le diabète ou l'hypertension), des lésions intraglomérulaires, ou d'une raréfaction des capillaires péri-tubulaires. En retour, l'hypoxie, conséquence des lésions vasculaires, peut induire des altérations des cellules tubulaires, la génération de cytokines, et la synthèse de matrice extracellulaire associée à une expression augmentée du facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* ) (revue dans Kang *et al.*, 2002).

La perte progressive de la microcirculation glomérulaire et péri-tubulaire semble être la conséquence d'un déséquilibre entre les facteurs angiogéniques comme le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et des facteurs anti-angiogéniques comme la thrombospondine-1 (TSP-1). Dans les modèles de fibrose rénale, on observe une augmentation de l'expression de la TSP-1 dont l'expression dans les glomérules et le compartiment tubulointerstitiel est étroitement corrélée à une perte des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires (Kang *et al.*, 2002). A l'inverse, l'expression de VEGF est diminuée dans les maladies chroniques du rein et dans les modèles de vieillissement rénal. Les cytokines majoritaires des macrophages (IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ ) et l'angiotensine II diminuent la production de VEGF alors que le monoxyde d'azote l'augmente.

Ces résultats amènent à discuter l'effet néphroprotecteur éventuel d'agents angiogéniques, comme le VEGF. Un effet favorable de l'administration de VEGF a été démontré dans le modèle de réduction néphronique chez le Rat (Kang *et al.*, 2001a et b). L'amélioration du débit de filtration glomérulaire était associée à une prolifération accrue des cellules endothéliales et à la préservation des anses capillaires glomérulaires, ainsi qu'à une réduction de la fibrose interstitielle. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés récemment par Pillebout *et al.* (2001). Ces auteurs ont montré que la réduction néphronique était associée à la croissance et à la prolifération des capillaires périrubulaires.

Une autre cible potentielle des traitements visant à réduire l'ischémie est la production d'érythrocytes, d'autant plus déficiente que l'insuffisance rénale se majore. Cependant, l'efficacité des traitements par érythropoïétine reste controversée.

### Peut-on faire régresser la sclérose rénale ? Un rêve devenu presque réalité

La régression de la fibrose rénale implique que la dégradation de la matrice extracellulaire principalement par les métalloprotéases, l'emporte sur la production. La réalité de ce phénomène en pathologie rénale humaine a été démontrée pour la première fois chez des malades ayant une néphropathie diabétique et bénéficiant d'une transplantation pancréatique. Une régression partielle des lésions de glomérulosclérose a été observée après 10 ans de normalisation de la glycémie (Fioretto *et al.*, 1998). Une amélioration considérable des lésions de fibrose a également été notée chez des malades atteints de glomérulosclérose nodulaire liée au dépôt de chaînes légères d'immunoglobuline traités par chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches (Mariette *et al.*, 1995), ou chimiothérapie conventionnelle prolongée.

La réversibilité des lésions de glomérulosclérose et de néphroangiosclérose a également été démontrée dans le modèle de carence en monoxyde d'azote (NO) induite chez la souris et le rat traités par le bosentan ou un ARA2 (Dussaule *et al.*, ce numéro).

Ces observations incitent à renforcer les traitements visant à diminuer la production, ou contrecarrer les effets, des médiateurs profibrogènes pour lesquels on dispose d'agents thérapeutiques efficaces. Dans ce but, il serait particulièrement intéressant de disposer de marqueurs sériques ou urinaires des stades évolutifs de la fibrose permettant de mieux prévoir l'activité des processus inflammatoires et fibrogènes et d'adapter les modalités thérapeutiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Abbate M., Zoja C., Rottoli D., Corna D., Tomasoni S. & Remuzzi G. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int.*, 2002, 61 : 2066-77.
2. Anderson S., Meyer T. W., Rennke H. G. & Brenner B. M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 612-619.
3. Boffa J. J., Tharaux P. L., Dussaule J. C. & Chatziantoniou C. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension*, 2001, 37, 490-496.
4. Bohle A., Muller GA., Wehrmann M., Mackensen-Haen S., Xiao J.-C. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int.*, 1996, 54, S2-S9.
5. Border W. A., Okuda S., Languino L. R., Sporn M. B. & Ruoslahti E. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature*, 1990, 346 : 371-374.
6. Border W. A. & Noble N. A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1286-1292.
7. Bou-Gharios G., Garrett L. A., Rossert J., Niederreither K., Eberspaecher H., Smith C., Black C. & Crombrugge B. A potent far-upstream enhancer in the mouse pro alpha 2(I) collagen gene regulates expression of reporter genes in transgenic mice. *J. Cell Biol.*, 1996, 134, 1333-1344.
8. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D., Keane W. F., Mitch W. E., Parving H. H., Remuzzi G., Snapinn S. M., Zhang Z. & Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869.
9. Chanutin A. & Ferris E. B. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Control diet. *Arch. Intern. Med.*, 1932, 49, 767-787.
10. Expertise Collective INSERM. Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ? Les éditions INSERM, 1998.
11. Fioretto P., Steffes M. W., Sutherland D. E., Goetz F. C. & Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339:69-75.
12. Galvin K. M., Donovan M. J., Lynch C. A., Meyer R. I., Paul R. J., Lorenz J. N., Fairchild-Huntress V., Dixon K. L., Dunmore J. H., Gimbrone M. A. Jr, Falb D. & Huszar D. A role for smad6 in development and homeostasis of the cardiovascular system. *Nat. Genet.*, 2000, 24:171-174.
13. Godin R. E., Takaesu N. T., Robertson E. J. & Dudley A. T. Regulation of BMP7 expression during kidney development. *Development*, 1998, 125:3473-3482.
14. Gomez-Garre D., Largo R., Tejera N., Fortes J., Manzarbeitia F. & Egido J. Activation of NF-kappaB in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin-1. *Hypertension*, 2001, 37, 1171-1178.
15. Hostetter T. H., Olson J. & Rennke H. G., Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 1315-1325.
16. Isaka Y., Fujiwara Y., Ueda N., Kaneda Y., Kamada T. & Imai E. Glomerulosclerosis induced by *in vivo* transfection of transforming growth factor-beta or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92:2597-2601.
17. Isaka Y., Brees D. K., Ikegaya K., Kaneda Y., Imai E., Noble N. A. & Border W. A. Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. *Nat. Med.*, 1996, 2:418-423.
18. Jafar T. H., Schmid C. H., Landa M., Giatras I., Toto R., Remuzzi G., Maschio G., Brenner B. M., Kamper A., Zucchelli P., Becker G., Himmelmann A., Bannister K., Landais P., Shahinfar S., de Jong P. E., de Zeeuw D., Lau J. & Levey A. S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann. Intern. Med.*, 2001a, 135, 73-87.
19. Jafar T. H., Stark P. C., Schmid C. H., Landa M., Maschio G., Marcantoni C., de Jong P. E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Ruggenti P., Remuzzi G. & Levey A. S. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.*, 2001b, 60, 1131-1140.

20. Kang D. H., Kanellis J., Hugo C., Truong L., Anderson S., Kerjaschki D., Schreiner G. F. & Johnson R. J. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, 806-813.
21. Kang D. H., Joly A. H., Oh S. W., Hugo C., Kerjaschki D., Gordon K. L., Mazzali M., Jefferson J.A., Hughes J., Madsen K. M., Schreiner G. F. & Johnson R. J. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: I. Potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001a, 1, 1434-1447.
22. Kang D. H., Hughes J., Mazzali M., Schreiner G. F. & Johnson R. J. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001b, 12:1448-57.
23. Klahr S., Morrissey J., Hruska K., Wang S. & Chen Q. New approaches to delay the progression of chronic renal failure. *Kidney Int.*, 2002, 61:23-26.
24. Lewis J., Hunsicker L. G., Bain R. P. & Rohde R. D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1456-1462.
25. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R., Berl T., Pohl M. A., Lewis J. B., Ritz E., Atkins R. C., Rohde R. & Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 851-860.
26. Luft F. C. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2002, 11, 59-66.
27. Mariette X., Clauvel J. P. & Brouet J. C. Intensive therapy in AL-amyloidosis and light-chain deposition disease. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 553.
28. Muller D. N., Dechend R., Mervaala E. M., Park J. K., Schmidt F., Fiebeler A., Theuer J., Breu V., Ganten D., Haller H. & Luft F. C. NF-kappaB inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflammatory damage in rats. *Hypertension*, 2000, 35, 193-201.
29. Pillebout E., Burtin M., Yuan H. T., Briand P., Woolf A. S., Friedlander G. & Terzi F. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction: association with the progression of renal lesions. *Am. J. Pathol.*, 2001, 159, 547-560.
30. Remuzzi G. & Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1448-1456.
31. Risdon R. A., Sloper J. C. & De Wardener H. E. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet*, 1968, 2, 363-366.
32. Sanderson N., Factor V., Nagy P., Kopp J., Kondaiah P., Wakefield L., Roberts A. B., Sporn M. B. & Thorgeirsson S. S. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 2572-2576.
33. Strutz F., Okada H., Lo C. W., Danoff T., Carone R. L., Tomaszewski J. E. & Neilson E. G. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J. Cell Biol.*, 1995, 130, 393-405.
34. The GISEN group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997, 349, 1857-1863.
35. Verroust P. J., Kozyraki R., Hammond T. G., Moestrup S. K. & Christensen E. I. Rôle physiopathologique de la cubiline et de la mégaline. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000, pp 271-285.
36. Wolf G., Wenzel U., Burns K. D., Harris R. C., Stahl R. A. K. & Thaiss F. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int.*, 2002, 61, 1986-1995.