

PROGRESSION ET RÉGRESSION DE LA FIBROSE RÉNALE

par

J.-J. BOFFA* **, C. CHATZIANTONIOU** et J.-C. DUSSAULE**

L'évolution des néphropathies chroniques, indépendamment de leur étiologie est marquée par le développement progressif de lésions de fibrose rénale, conduisant les patients en insuffisance rénale terminale vers des techniques de suppléance. Le caractère stéréotypé des lésions de glomérulosclérose et de fibrose interstitielle, quelle que soit la néphropathie initiale, plaide en faveur d'un processus final commun. S'ajoutant aux lésions spécifiques à chaque type de néphropathies, les lésions histologiques non spécifiques de fibrose associent une destruction de l'architecture rénale avec une raréfaction cellulaire associée à une augmentation des dépôts de matrice extracellulaire. Jusqu'à récemment, ce processus de progression irréversible de la fibrose semblait inexorable. Cependant, ce dogme a été d'abord nuancé, devant l'efficacité des traitements antihypertenseurs, tout particulièrement ceux réduisant la pression capillaire glomérulaire. Dans un second temps, cette idée reçue a été remise en cause par Fioretto et coll. qui ont montré pour la première fois en clinique, la régression de lésions de glomérulosclérose diabétique après transplantation pancréatique [1]. Cette étude et d'autres depuis prouvent que la fibrose rénale est un processus dynamique, modulable et potentiellement régressif. Par définition, cette régression implique non seulement l'inhibition des facteurs responsables des lésions fibreuses, mais aussi le remodelage de la matrice excédentaire et la réparation des cellules résidentes. Parmi les facteurs de progression, l'angiotensine II (Ang II) et le *transforming growth factor* (TGF β) semblent jouer un rôle essentiel. Leur inhibition ainsi que l'activation des protéases aptes à dégrader cette matrice apparaissent comme des voies thérapeutiques synergiques. Nous détaillerons ici, quelques mécanismes impliqués dans la progression et la régression de la fibrose rénale, en nous aidant de résultats expérimentaux.

* Department of cell and molecular physiology University of North Carolina at Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis.

** INSERM Unité 489, Hôpital Tenon, Paris.

DÉVELOPPEMENT DE LA FIBROSE RÉNALE ET SES MÉCANISMES

Historiquement, les facteurs hémodynamiques ont été les premiers décrits comme modulant la progression de l'insuffisance rénale chronique. L'hypertension artérielle systémique, qu'elle soit à l'origine ou qu'elle résulte de l'insuffisance rénale chronique, accélère par elle-même le déclin de la fonction rénale, essentiellement par transmission de l'hypertension artérielle aux capillaires glomérulaires [2, 3]. La néphroangiosclérose est chez l'homme un exemple typique de néphropathie vasculaire au cours de laquelle les processus profibrosants s'appliquent aux microvaisseaux corticaux, aux glomérules puis à l'interstitium rénal. L'effet néphroprotecteur des traitements antihypertenseurs est actuellement sans équivoque pour la plupart des néphropathies [4-7].

Le rôle néfaste de l'hypertension glomérulaire a d'abord été étudié dans le modèle de néphrectomie subtotala chez le rat, dans une souche particulière chez laquelle il était possible de mesurer les pressions capillaires glomérulaires. Dans ce modèle expérimental, la réduction néphronique entraîne une hypertrophie des néphrons résiduels avec augmentation des débits individuels de filtration glomérulaire et développement d'une glomérulosclérose, réduisant à son tour le nombre de néphrons fonctionnels. L'hyperfiltration s'explique par une augmentation de la pression d'ultrafiltration liée à l'élévation de la pression capillaire glomérulaire [8]. Cette dernière est à l'origine de l'activation des cellules endothéliales glomérulaires et des cellules mésangiales, de l'accumulation de macrophages et de la libération de facteurs de croissance [9]. L'adaptation hémodynamique intrarénale après réduction néphronique, initialement bénéfique pour le maintien de la filtration glomérulaire, s'avère délétère à long terme. Elle explique la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) par l'installation d'un cercle vicieux. De plus, l'hypertension glomérulaire entraîne une augmentation de la perméabilité de la membrane glomérulaire, responsable d'une fuite protéique. Chez l'homme, au cours de la néphropathie diabétique débutante, Imanishi et coll. ont observé une corrélation entre la pression glomérulaire et l'albuminurie [10]. De même, au cours de la néphropathie à IgA, l'estimation de la pression hydrostatique glomérulaire est statistiquement corrélée à l'index de glomérulosclérose et au score de fibrose tubulo-interstitielle [11]. Lorsque la protéinurie est abondante, elle peut en effet saturer le système de dégradation lysosomale de la cellule tubulaire proximale. En réponse, la cellule proximale exprime alors des chémokines comme le « *monocyte chemoattractant protein-1* » (MCP-1), RANTES, l'ostéopontine favorisant l'infiltration de l'interstitium par des cellules mononucléées et secondairement le développement d'une fibrose interstitielle [12]. La synthèse d'endothéline-1 (ET-1) est également stimulée [13]. Cependant, cette relation entre hypertension glomérulaire et perméabilité glomérulaire n'a pas été retrouvée par tous. Chez le rat génétiquement hypertendu (SHR), Russo et coll. ont mis en évidence une inhibition de la dégradation lysosomale plutôt qu'une augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine de l'excrétion urinaire d'albumine. Dans cette étude, l'expression rénale du TGF β était plus élevée chez le rat SHR que chez le rat normotendu, suggérant que le TGF β , connu pour diminuer cette activité enzymatique, était en fait le lien entre l'hypertension artérielle et la diminution de dégradation lysosomale des protéines [14]. Ce schéma intraglomérulaire faisant jouer un rôle prépondérant aux facteurs hémodynamiques dans la progression de l'IRC est donc en partie remis

en cause, d'autant qu'au cours de la néphropathie diabétique et de la hyalinose segmentaire et focale, l'hypertrophie glomérulaire précède le développement des lésions de fibrose, donc de réduction néphronique et d'hypertension glomérulaire [15].

L'Ang II, par son effet vasoconstricteur plus prononcé sur l'artère efférente qu'afférente, entraîne une élévation de la pression capillaire glomérulaire lorsque sa production locale est élevée [16]. Pour une pression artérielle systémique identique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) diminuent la pression glomérulaire par comparaison aux autres antihypertenseurs et préviennent la glomérulosclérose induite par la réduction néphronique expérimentale [8]. De même, en clinique, les IEC ou les antagonistes des récepteurs AT-1 de l'Ang II (ARAI) ralentissent le déclin du débit de filtration glomérulaire de manière plus efficace que d'autres traitements antihypertenseurs [6, 17]. Ils préviennent aussi la progression des lésions histologiques de fibrose rénale [18, 19]. En fait, l'action profibrosante de l'Ang II ne s'explique pas seulement par ses effets hémodynamiques mais par son action inflammatoire, sa capacité à induire la synthèse de facteurs de croissance, à augmenter le stress oxydant cellulaire et plus généralement à modifier le phénotype des cellules cibles. Ainsi, l'effet antiprotéinurique des IEC ou des ARA II n'est pas uniquement lié à une baisse de la pression capillaire mais également à une modification de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire [20]. Il faut noter à ce propos que l'addition d'Ang II à des podocytes humains en culture diminue l'expression de la néphrine [21]. Inversement, le blocage de l'Ang II restaure la baisse de l'expression glomérulaire de la néphrine chez des patients diabétiques et protéinuriques [22].

L'Ang II stimule la synthèse de protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC), dont la fibronectine, la laminine et différents collagènes des cellules mésangiales. Grâce à l'utilisation de souris transgéniques, possédant le gène de la luciférase sous le contrôle du promoteur de la chaîne alpha 2 du collagène de type I (col I α 2), nous avons pu analyser l'action in vivo de l'Ang II sur le gène du collagène I. L'inhibition prolongée des NO synthases chez les souris transgéniques col I α 2 engendre une glomérulosclérose qui est prévenue par le losartan à une dose non hypotensive. Cet effet protecteur de l'ARAI est associé à un blocage précoce et durable de la stimulation du gène du collagène I [23]. L'activation de ce gène requiert vraisemblablement l'intervention de deux facteurs paracrines synthétisés sous l'influence de l'Ang II, l'ET-1 et le TGF β puisque le bosentan, un antagoniste mixte des récepteurs d'ET-1 et la décorine, un chélateur du TGF β inhibent la stimulation de ce gène induite par l'Ang II [24, 25]. L'ET-1 comme l'Ang II possède des effets trophiques en partie expliqués par la transactivation des facteurs de croissance EGF et/ou PDGF [26, 27]. Un élément de réponse à l'Ang II sur le promoteur du TGF β a été identifié et localisé depuis nos travaux. L'activation du gène du TGF β par l'Ang II à l'échelon moléculaire passe par l'activation de la protéine kinase C, de la voie des MAPKines et du complexe de transcription AP-1 [28]. L'effet profibrosant de l'Ang II médié par le TGF β a été mis en évidence dans différents modèles expérimentaux comme ceux de la réduction néphronique, des néphropathies diabétique, obstructive ou induite par la ciclosporine. Dans ces exemples, l'utilisation d'IEC ou d'ARAI ou encore d'anticorps anti-TGF β bloquants permet d'atténuer les lésions histologiques de fibrose rénale tubulo-interstitielle expérimentalement et chez l'homme [29-31].

Non seulement l'Ang II stimule la synthèse des protéines de la matrice extra-cellulaire, mais de plus l'Ang II inhibe leur dégradation en stimulant la synthèse

de l'inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène (PAI-1). L'addition d'Ang II à des cultures de cellules mésangiales augmente l'expression de l'ARN messager et la synthèse protéique du PAI-1. Cet effet semble médié par les récepteurs AT-1 puisque l'utilisation d'un antagoniste AT-1 normalise l'expression du PAI-1 [32]. Dans un modèle de néphropathie par irradiation, le traitement par un IEC ou par un ARAII prévient l'induction de la synthèse de PAI-1 et le développement de la fibrose rénale. Ce résultat suggère qu'*in vivo*, l'Ang II stimule le PAI-1, qui à son tour inhibe la dégradation de la matrice favorisant ainsi la fibrose rénale [33]. L'effet d'un IEC, le fosinopril, sur le taux plasmatique de PAI-1 a été comparé à celui d'un inhibiteur calcique (l'amlodipine) chez des patients hypertendus et diabétiques. Seul le fosinopril diminue le PAI-1 avec un effet dose-dépendant, indépendamment de la réduction de la pression artérielle [34]. De nombreux travaux ont explicité l'action profibrosante du PAI-1. Le PAI-1 par l'inhibition des activateurs du plasminogène (tPA, uPA) empêche l'activation du plasminogène en plasmine. La plasmine s'oppose au développement de la fibrose par 3 mécanismes, son activité fibrinolytique, sa capacité à dégrader des protéines de la matrice extracellulaire et celle d'activer des métalloprotéases (MMP) [35]. Ainsi, les souris déficientes pour le PAI-1 sont protégées de la fibrose périsvasculaire induite par l'hypertension artérielle par carence en NO, de la fibrose tubulo-interstitielle après obstruction urétérale et de la glomérulosclérose au cours de la glomérulonéphrite anti-Thy-1 [36-38]. Cependant, la glomérulonéphrite anti-membrane basale glomérulaire est plus sévère chez les souris déficientes en PAI-1 que chez leurs témoins, probablement parce que l'augmentation d'activité du tPA et de l'uPA qui en résulte stimule la production de TGF β [39]. En accord avec ces résultats, l'absence d'activateur du plasminogène tissulaire chez la souris atténue la fibrose tubulo-interstitielle dans un modèle expérimental de néphropathie obstructive [40]. Dans cette étude, ce déficit entraînerait une diminution de l'activité de la MMP-9, la préservation de la membrane basale tubulaire et le blocage de la transition cellulaire épithélio-mésenchymateuse. Ainsi, contrairement à celui de l'Ang II, le rôle du PAI-1 au cours du remodelage de la matrice ne semble pas univoque par ses multiples effets et interactions en fonction des modèles expérimentaux, rendant difficile l'utilisation de substances modulant son activité à des fins thérapeutiques.

Outre son action sur la matrice extracellulaire, l'Ang II stimule la croissance et la prolifération des cellules résidentes et l'afflux des cellules pro-inflammatoires [41, 42]. Ainsi, la perfusion chronique d'Ang II à des rats se complique de lésions rénales tubulo-interstitielles avec une infiltration interstitielle et glomérulaire par des cellules monocytaires, une atrophie et des dilatations tubulaires, une fibrose avec un excédent de collagène de type IV. Ces lésions s'accompagnent d'une différenciation des cellules mésangiales en myofibroblastes devenus capables de synthétiser de l' α -actine [43, 44]. Dans le modèle de néphrectomie subtotale, les IEC, contrairement aux inhibiteurs calciques et antihypertenseurs centraux préviennent l'hyperplasie mésangiale et l'hypertrophie podocytaire malgré une baisse similaire de la pression artérielle systémique induite par ces différents agents [45]. L'action pro-inflammatoire de l'Ang II qui facilite le recrutement, l'adhésion de leucocytes et la réponse immune par la synthèse de facteurs de croissance et de cytokines en regard des lésions rénales s'explique en partie par la production et la libération de dérivés de l'oxygène après stimulation des récepteurs AT-1 [46]. En effet, l'Ang II est un des principaux activateurs de la NADH/NADPH oxydase exprimée dans les cellules musculaires lisses et les fibroblastes [47, 48], capable de promouvoir

l'activation du facteur de transcription NF- κ B pro-inflammatoire. La production d'anion superoxyde vasculaire après stimulation des récepteurs AT-1 est à l'origine de la dysfonction endothéliale au cours de l'hypertension artérielle ou de l'athérosclérose qui est corrigée par le blocage des récepteurs AT-1 [49, 50]. Ainsi, l'Ang II par ses effets divers, hémodynamiques, trophiques, inflammatoires représente une cible privilégiée pour le traitement des néphropathies chroniques. La découverte récente d'une surexpression de la chymase, au cours de la néphropathie diabétique et tout particulièrement au sein des lésions de glomérulosclérose et d'artériosclérose chez l'homme [51] incite à renforcer les effets des seuls IEC par d'autres antagonistes du système rénine-angiotensine, puisque la chymase contribue à la formation d'Ang II, indépendamment de l'enzyme de conversion. L'intérêt de la combinaison à visée néphroprotectrice d'un IEC avec un ARA II, dépasse le cadre de la néphropathie diabétique comme le soulignent les résultats de l'étude COOPERATE. Ce travail démontre pour la première fois sur une large population la supériorité de la combinaison IEC-ARA II sur les monothérapies pour ralentir le déclin de la fonction rénale de patients ayant une néphropathie non diabétique, en l'occurrence majoritairement une néphropathie à IgA. Le critère de jugement combiné (doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale ou début de la dialyse) est atteint dans 11 p. 100 seulement des cas avec la combinaison thérapeutique contre 23 p. 100 pour chacune des monothérapies, au terme de 3 années de suivi [7].

Quels qu'en soient les mécanismes initiateurs, la fibrogenèse rénale est précédée d'un changement phénotypique des cellules résidentes. Cette plasticité cellulaire est appelée transdifférenciation cellulaire, ou encore transformation ou transition épithélio-mésenchymateuse dans le cas des cellules épithéliales (TEM). Ce changement phénotypique bien caractérisé pour la cellule tubulaire proximale a été également observé pour les cellules mésangiales et les cellules épithéliales glomérulaires [52]. Les mécanismes de la TEM et ses implications dans la fibrogenèse tubulo-interstitielle ont été détaillés par Yang [53]. Sous l'effet du TGF β , les cellules épithéliales tubulaires n'expriment plus l'E-cadhérine, entraînant la perte de leurs propriétés d'adhésion, leur dépolarisation, suivie de l'induction de la synthèse d' α -actine et de métalloprotéases. L'altération de la membrane basale tubulaire par les MMP favoriserait la migration des myofibroblastes devenus capables de synthétiser de la matrice extracellulaire à l'origine de la fibrose interstitielle. Ces données mettent en évidence un mécanisme profibrosant supplémentaire du TGF β , qui s'ajoute à ceux précédemment décrits [54].

Indépendamment des facteurs de croissance, la MEC est capable par elle-même de moduler le phénotype des cellules environnantes. Des cellules proximales murines cultivées sur du collagène de type I expriment plus abondamment le « *fibroblast-specific protein-1* » (FSP-1), un marqueur spécifique des fibroblastes que les cellules cultivées sur du collagène IV. Après initialisation de la TEM par l'addition de TGF β et d'EGF, cette expression est accrue par le collagène I et réduite par le collagène IV [55]. De plus, l'inhibition de l'assemblage normal des chaînes de collagène IV entre elles, par l'addition du domaine NC1 α 1 soluble et tronqué augmente l'expression du TGF β , qui à son tour facilite la TEM, créant ainsi un cercle vicieux profibrosant. Au cours de la glomérulosclérose, l'accumulation de matrice coïncide avec la disparition progressive des cellules résidentes suggérant que la nature de la matrice influence également la survie des cellules. Cette hypothèse a été confirmée par Mooney et coll. Les cellules mésangiales de

rat, prétraitées par du collagène IV ou de la laminine, 2 protéines physiologiquement exprimées dans les glomérules, résistent à l'apoptose induite par le sevrage en facteurs de croissance [56]. Inversement, en présence de collagène I, ces cellules meurent. L'enrichissement de la MEC en collagène I assure donc la pérennisation de la fibrose en facilitant la TEM et la disparition des cellules résidentes.

RÉGRESSION DE LA FIBROSE RÉNALE ET SES MÉCANISMES

Ces dernières années, quelques études expérimentales mais également cliniques témoignent de la régression des lésions histologiques de néphropathies chroniques fibrosantes. L'observation commune à l'ensemble de ces études est la diminution de la matrice excédentaire glomérulaire et/ou interstitielle comme en témoignent la disparition de nodules de Kimmelstiel-Wilson de la néphropathie diabétique, l'amélioration de la fibrose interstitielle au cours de la néphropathie à IgA, la diminution de l'excès de matrice mésangiale après néphrectomie des 2/3 ou liée à la carence en NO [1, 57-61].

Récemment, nous avons constaté la réversibilité de lésions de glomérulosclérose induite par l'inhibition des NO synthases par le L-NAME, chez des souris col I α 2 traitées par un antagoniste mixte des récepteurs de l'ET [59]. Parce que la dégradation de l'excédent de matrice déposée requiert l'intervention d'un mécanisme catalytique, nous avons étudié dans ce modèle la cinétique des modifications des collagènes I et IV et de l'activité des enzymes qui assurent leur catabolisme, les MMP 2 et 9 avant et après un traitement antihypertenseur par un ARA II. Les MMP 2 et 9 ont comme substrat préférentiel le collagène de type IV, constituant principal des membranes basales du rein. Après 4 semaines d'hypertension artérielle, les rats présentent une insuffisance rénale, une protéinurie abondante, une expression accrue des collagènes I et IV ainsi que du TFG β , associées à des lésions de glomérulosclérose (fig. 1A ; Planche couleurs page 315). Dans les surnageants des glomérules et des artérioles préglomérulaires isolés à ce stade de la néphropathie l'activité des MMP 2 et 9 est augmentée. En dépit d'un contrôle incomplet de l'élévation de la pression artérielle systémique, l'addition de losartan au L-NAME pendant 4 semaines supplémentaires, normalise la fonction rénale, l'expression des collagènes et du TFG β et corrige les lésions de glomérulosclérose (fig. 1B ; Planche couleurs page 315). À partir de l'étude détaillée de la phase de régression des lésions, nous avons cherché à élucider les mécanismes contribuant au remodelage de la matrice. Celui-ci s'explique par un arrêt précoce de la synthèse des collagènes I et IV sous l'action de l'ARA II tandis que la dégradation de la MEC en excès est suggérée par la stimulation de l'activité in situ des gélatinases. L'évolution parallèle entre la quantité de matrice et l'activité gélatinase plaide pour une activation de ces enzymes par leurs substrats [60]. Des résultats in vitro vont dans le même sens, l'addition de collagène I ou IV, ou de fibronectine à des cellules mésangiales humaines en culture augmentant la sécrétion et l'activité de la MMP2 [62].

Dans notre étude, nous avons donc observé une disparition complète des lésions histologiques de glomérulosclérose et conjointement une normalisation de la fonction rénale et de la protéinurie. Ces résultats s'expliquent vraisemblablement par le délai bref de progression de la glomérulosclérose (pendant 8 semaines de L-NAME) et son caractère modéré avec un nombre limité de glomérules dit « en pain à cacheter ». Si une partie des glomérules peut régénérer grâce à la prolifération des cellules endothéliales et mésangiales, les podocytes constituent le facteur limitant d'un retour à la normale de cette structure [63]. Cette notion a été bien documentée par Ritz dans le modèle de réduction néphronique chez le rat. De très fortes doses d'énalapril différées de la chirurgie réductrice entraînent une amélioration des lésions de glomérulosclérose, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires. Mais ni le nombre, ni le volume des podocytes ne sont affectés par ce traitement [58]. De plus, le même pourcentage de glomérules scléreux a été retrouvé entre la première et la deuxième biopsies de patients traités favorablement pour une néphropathie à IgA [57]. Ces constatations soulignent l'importance du dépitage et de la prise en charge des néphropathies chroniques avant l'atteinte d'un « point de non-retour ».

Si la nécessité du blocage du système rénine-angiotensine n'est plus à démontrer dans le traitement des néphropathies chroniques, d'autres stratégies thérapeutiques sont nécessaires dans la mesure où, malgré le traitement combiné par IEC et ARA II, certains patients continuent d'aggraver leur fonction rénale. Parmi les traitements prometteurs, soulignons l'efficacité spectaculaire du « *Bone Morphogenic Protein-7* » (BMP-7) dans différentes néphropathies fibrosantes expérimentales [64, 65]. Cette protéine endogène inhibe la voie de signalisation du TGF β par les SMAD, confirmant ainsi le rôle pathogène central de ce facteur profibrosant. L'administration de BMP-7 recombinant humain améliore les lésions rénales dans un modèle de glomérulonéphrite extracapillaire en inhibant la TEM induite par le TGF β [66]. De même, des résultats expérimentaux très encourageants ont été rapportés avec l'administration de l'« *Hepatocyte Growth Factor* » (HGF). Ce traitement diminue notablement la progression de la fibrose rénale interstitielle induite par la ligature urétérale chez le rat [67]. Le bénéfice observé s'explique en partie par le blocage de la translocation nucléaire des SMAD-2/3, inhibant ainsi la voie du TGF β et l'activation des myofibroblastes [68]. L'administration d'HGF deux semaines après réduction néphronique entraîne une amélioration des lésions de fibrose rénale et une diminution du contenu rénal en collagène. Inversement, l'injection répétée d'anticorps anti-HGF aggrave les lésions rénales préexistantes. En accord avec nos résultats, l'amélioration des lésions de fibrose rénale s'accompagne d'une stimulation du catabolisme de la matrice extracellulaire dépendant des MMP et des sérines protéases [61].

Une autre approche thérapeutique consisterait à modifier la susceptibilité de la matrice aux enzymes catalytiques. En effet, les protéines de la matrice, par des phénomènes de glycation (addition non enzymatique de sucre) et/ou de « *cross-linkage* » (liaison covalente intermoléculaire) en particulier au cours du diabète, acquièrent une résistance aux protéases [69]. La transglutaminase tissulaire est également à l'origine de la création de liaisons γ -glutamyl-lysine entre les protéines de la matrice [70]. Chez l'homme, au cours des néphropathies chroniques, l'expression de la transglutaminase est étroitement corrélée aux lésions de fibrose tubulo-interstitielle et de glomérulosclérose, indépendamment de l'étiologie des néphropathies [71]. L'intérêt clinique d'inhiber cette enzyme reste à démontrer.

CONCLUSION

Contrairement aux observations initiales, la régression des lésions de fibrose rénale entraînant une amélioration de la fonction rénale est un fait expérimentalement prouvé (fig. 2). Cependant, au cours des néphropathies humaines au stade tardif de leur découverte, les traitements actuels qui généralement reposent sur le contrôle tensionnel et le blocage du système rénine-angiotensine permettent au mieux de stabiliser les lésions rénales. C'est pourquoi, l'association aux IEC ou aux ARA II de traitements novateurs reposant sur des bases physiopathologiques bien élucidées est nécessaire. Plusieurs possibilités d'intervention thérapeutique sont envisageables, telles l'inhibition des voies de transduction des peptides vasoactifs expliquant leurs effets trophiques (protéine kinase C, facteurs de croissance EGF ou PDGF) ou la modulation de l'activité protéolytique des enzymes dégradant la matrice extracellulaire. Parmi ces voies de recherche, celle privilégiant le blocage de l'action du TGF β paraît aujourd'hui particulièrement appropriée, compte tenu du rôle central joué par ce facteur sur la modification phénotypique des cellules glomérulaires et tubulaires.

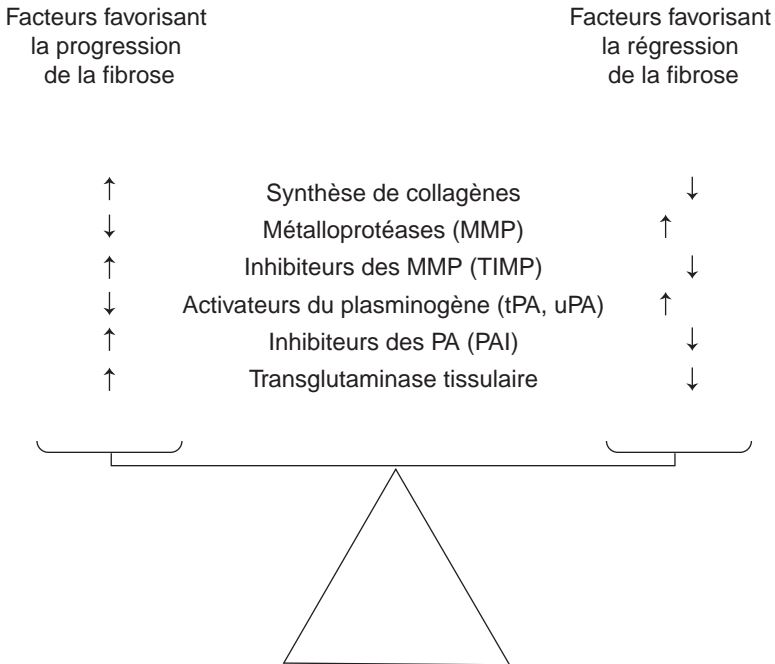


FIG. 2. — Le remodelage de la matrice dépend d'un équilibre entre les facteurs favorisant la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire et ceux responsables de leur dégradation.

BIBLIOGRAPHIE

1. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DE et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 69-75.
2. WALKER WG, NEATON JD, CUTLER JA et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*, 1992, **268**, 3085-3091.
3. LINDEMAN RD, TOBIN JD, SHOCK NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int*, 1984, **26**, 861-868.
4. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 939-945.
5. « GISEN » (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised 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.
6. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1456-1462.
7. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 117-124.
8. ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 1985, **76**, 612-619.
9. LEE LK, MEYER TW, POLLOCK AS et al. Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 953-964.
10. IMANISHI M, YOSHIOKA K, KONISHI Y et al. Glomerular hypertension as one cause of albuminuria in type II diabetic patients. *Diabetologia*, 1999, **42**, 999-1005.
11. KONISHI Y, IMANISHI M, OKAMURA M et al. Relationship of renal histological damage to glomerular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hypertens*, 2000, **18**, 103-109.
12. ZOJA C, DONADELLI R, COLLEONI S et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int*, 1998, **53**, 1608-1615.
13. ZOJA C, MORIGI M, FIGLIUZZI M et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis*, 1995, **26**, 934-941.
14. RUSSO LM, OSICKA TM, BONNET F et al. Albuminuria in hypertension is linked to altered lysosomal activity and TGF-beta1 expression. *Hypertension*, 2002, **39**, 281-286.
15. FOGO AB. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int*, 2000, **75**, S15-S21.
16. ARENDSHORST WJ, BRANNSTROM K, RUAN X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, S149-S161.
17. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR et al. Collaborative Study Group. 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.
18. GULMANN C, RUDBERG S, OSTERBY R. Renal arterioles in patients with type I diabetes and microalbuminuria before and after treatment with antihypertensive drugs. *Virchows Arch*, 1999, **434**, 523-528.
19. CORDONNIER DJ, PINEL N, BARRO C et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1253-1263.
20. REMUZZI A, PUNTORIERI S, BATTAGLIA C et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest*, 1990, **85**, 541-549.
21. DOUBLIER S, SALVIDIO G, LUPIA E et al. Nephryn expression is reduced in human diabetic nephropathy : evidence for a distinct role for glycosylated albumin and angiotensin II. *Diabetes*, 2003, **52**, 1023-1030.

22. LANGHAM RG, KELLY DJ, COX AJ et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy : effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia*, 2002, **45**, 1572-1576. Epub 2002 Sep 25.
23. BOFFA JJ, THARAUX PL, PLACIER S et al. Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal vasculature of transgenic mice during inhibition of nitric oxide synthesis : evidence for an endothelin-mediated mechanism. *Circulation*, 1999, **100**, 1901-1908.
24. CHATZIANTONIOU C, BOFFA JJ, ARDAILLOU R et al. Nitric oxide inhibition induces early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice : role of endothelin. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 2780-2789.
25. FAKHOURI F, PLACIER S, ARDAILLOU R et al. Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-beta. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2701-2710.
26. FLAMANT M, THARAUX PL, PLACIER S et al. Epidermal growth factor transactivation mediates the tonic and fibrogenic effects of endothelin in the aortic wall of transgenic mice. *FASEB J*, 2003, **17**, 327-329, Epub 02-0115fje, Dec 2002.
27. OSTENDORF T, KUNTER U, GRONE HJ et al. Specific antagonism of PDGF prevents renal scarring in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 909-918.
28. WEIGERT C, BRODBECK K, KLOPFER K et al. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation : similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia*, 2002, **45**, 890-898. Epub 2002 May 17.
29. OTS M, MACKENZIE HS, TROY JL et al. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 224-230.
30. ISHIDOYA S, MORRISSEY J, MCCracken R et al. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, 1995, **47**, 1285-1294.
31. ISLAM M, BURKE JF Jr, MCGOWAN TA et al. Effect of anti-transforming growth factor-beta antibodies in cyclosporine-induced renal dysfunction. *Kidney Int*, 2001, **59**, 498-506.
32. ZHANG X, O'MALLEY Y, ROBBINS ME. Angiotensin II-induced modulation of rat mesangial cell phenotype. *Radiat Res*, 1999, **151**, 725-735.
33. OIKAWA T, FREEMAN M, LO W et al. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo : a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int*, 1997, **51**, 164-172.
34. PAHOR M, FRANSE LV, DEITCHER SR et al. Fosinopril versus amlodipine comparative treatments study : a randomized trial to assess effects on plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation*, 2002, **105**, 457-461.
35. NALBONE G, ALESSI M-C, JUHAN-VAGUE I. Système fibrinolytique, métalloprotéinases et pathologie vasculaire. *Medecine et Sciences*, 2001, **17**, 170-176.
36. KAIKITA K, FOGO AB, MA L et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency prevents hypertension and vascular fibrosis in response to long-term nitric oxide synthase inhibition. *Circulation*, 2001, **104**, 839-844.
37. ODA T, JUNG YO, KIM HS et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction. *Kidney Int*, 2001, **60**, 587-596.
38. HUANG Y, HARAGUCHI M, LAWRENCE DA et al. A mutant, non inhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 379-388.
39. HERTIG A, BERROU J, ALLORY Y et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor deficiency aggravates the course of experimental glomerulonephritis through overactivation of transforming growth factor beta. *FASEB J*, 2003, **17**, 1904-1906. Epub 2003 Aug 01.
40. YANG J, SHULTZ RW, MARS WM et al. Disruption of tissue-type plasminogen activator gene in mice reduces renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Clin Invest*, 2002, **110**, 1525-1538.
41. TIMMERMANS PB, WONG PC, CHIU AT et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, 1993, **45**, 205-251.
42. DAEMEN MJ, LOMBARDI DM, BOSMAN FT et al. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res*, 1991, **68**, 450-456.

43. JOHNSON RJ, ALPERS CE, YOSHIMURA A et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension*, 1992, **19**, 464-474.
44. RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, RUPEREZ M et al. Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor-kappaB and AP-1 in the kidney : role of AT (1) and AT (2) receptors. *Am J Pathol*, 2001, **158**, 1743-1756.
45. AMANN K, SIMONAVICIENE A, MEDWEDEWA T et al. Blood pressure-independent additive effects of pharmacologic blockade of the renin-angiotensin and endothelin systems on progression in a low-renin model of renal damage. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2572-2584.
46. ROMERO JC, RECKELHOFF JF. State-of-the-Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension*, 1999, **34**, 943-949.
47. GRIENGLING KK, MINIERI CA, OLLERENSHAW JD et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1994, **74**, 1141-1148.
48. GRIENGLING KK, SORESCU D, USHIO-FUKAI M. NAD (P) H oxidase : role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*, 2000, **86**, 494-501.
49. PRASAD A, TUPAS-HABIB T, SCHENKE WH et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **101**, 2349-2354.
50. SCHIFFRIN EL, PARK JB, INTENGAN HD et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*, 2000, **101**, 1653-1659.
51. HUANG XR, CHEN WY, TRUONG LD et al. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy : implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1738-1747.
52. EL NAHAS AM. Plasticity of kidney cells : Role in kidney remodeling and scarring. *Kidney Int*, 2003, **64**, 1553-1563.
53. YANG J, LIU Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 1465-1475.
54. BOTTINGER EP, BITZER M. TGF-beta signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2600-2610.
55. ZEISBERG M, BONNER G, MAESHIMA Y et al. Renal fibrosis : collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 1313-1321.
56. MOONEY A, JACKSON K, BACON R et al. Type IV collagen and laminin regulate glomerular mesangial cell susceptibility to apoptosis via beta (1) integrin-mediated survival signals. *Am J Pathol*, 1999, **155**, 599-606.
57. HOTTA O, FURUTA T, CHIBA S et al. Regression of IgA nephropathy : a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, 493-502.
58. ADAMCZAK M, GROSS ML, KRITIL J et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 2833-2842.
59. BOFFA JJ, THARAUX PL, DUSSAULE JC et al. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension*, 2001, **37**, 490-496.
60. BOFFA JJ, LU Y, PLACIER S et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis : role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1132-1144.
61. GONG R, RIFAI A, TOLBERT EM et al. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 3047-3060.
62. MARTIN J, EYNSTONE L, DAVIES M et al. Induction of metalloproteinases by glomerular mesangial cells stimulated by proteins of the extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 88-96.
63. MARCUSSEN N, NYENGAARD JR, CHRISTENSEN S. Compensatory growth of glomeruli is accomplished by an increased number of glomerular capillaries. *Lab Invest*, 1994, **70**, 868-874.
64. MORRISSEY J, HRUSKA K, GUO G et al. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, S14-S21.
65. ZEISBERG M, BOTTIGLIO C, KUMAR N et al. Bone morphogenetic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, **285**, F1060-1067. Epub 2003 Aug 12.

66. ZEISBERG M, HANAI J, SUGIMOTO H et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med*, 2003, **9**, 964-968.
67. YANG J, LIU Y. Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, **284**, F349-357.
68. YANG J, DAI C, LIU Y. Hepatocyte growth factor suppresses renal interstitial myofibroblast activation and intercepts SMAD signal transduction. *Am J Pathol*, 2003, **163**, 621-632.
69. MOTT JD, KHALIFAH RG, NAGASE H et al. Nonenzymatic glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int*, 1997, **52**, 1302-1312.
70. JOHNSON TS, SKILL NJ, EL NAHAS AM et al. Transglutaminase transcription and antigen translocation in experimental renal scarring. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 2146-2157.
71. JOHNSON TS, EL-KORAIE AF, SKILL NJ et al. Tissue transglutaminase and the progression of human renal scarring. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 2052-2062.