

# Lipides, monocytes et progression de l'insuffisance rénale

T. Nguyen-Khoa, B. Descamps-Latscha, B. Lacour, T.B. Drüeke et Z.A. Massy

INSERM U507 et Laboratoire de biochimie A, Hôpital Necker, Paris

Le rôle des lipides dans la progression de l'insuffisance rénale a été suggéré chez l'homme<sup>1</sup> et confirmé par des études utilisant des modèles animaux de glomérulopathie progressive.<sup>2</sup> L'étude histologique des glomérules des animaux nourris avec un régime riche en cholestérol a révélé des caractères semblables aux lésions athéromateuses, suggérant ainsi un mécanisme pathogénique commun de la glomérulosclérose avec l'athérosclérose. Dans ces deux cas, les monocytes jouent un rôle crucial: leur infiltration, leur différenciation ultérieure en macrophages et leur transformation en cellules spumeuses, semblent être des événements précoces majeurs dans la genèse de la glomérulosclérose induite par les lipides.

## ■ Lipides, infiltration macrophagique et maladies glomérulaires

Les perturbations du métabolisme des lipides et particulièrement des lipoprotéines, sont fréquemment observées au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans la matrice mésangiale a été observée dans des biopsies rénales provenant de patients présentant un syndrome néphrotique ainsi que dans des modèles de glomérulonéphrite expérimentale chez le rat. A l'instar des lésions d'athérosclérose, les dépôts lipidiques intra-glomérulaires s'accompagnent d'un infiltrat cellulaire riche en macrophages capables de produire un grand nombre de substances pro-inflammatoires telles que des cytokines, des facteurs de croissance et des espèces réactives de l'oxygène, ces derniers pouvant oxyder les LDL accumulées dans la matrice. La présence intra-glomérulaire des LDL oxydées (LDL-ox) a été mise en évidence sur des biopsies rénales provenant de patients atteints de glomérulonéphrite. Contrairement aux LDL natives, les LDL-ox sont rapidement captées par les cellules mésangiales via leur récepteurs « scavengers » et capables d'induire la production de substances chimiotactiques pour les monocytes circulants tels que le CSF-1 (Colony-Stimulating Factor-1) et le MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) qui, eux-mêmes, favorisent le recrutement et l'infiltration des monocytes dans le mésangium.

L'efficacité des traitements hypolipémiants dans la régression des lésions glomérulaires constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle des lipides dans la progression de l'insuffisance rénale.<sup>3</sup> Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase dont la lovastatine, freinent la progression des lésions glomérulaires chez le rat néphrotique comme en témoigne la diminution de la protéinurie, du taux des

lipides plasmatiques et surtout de l'infiltration macrophagique. La lovastatine agirait: 1) en réduisant l'infiltration monocyttaire par inhibition de la production de MCP-1 par les cellules mésangiales humaines; 2) en empêchant l'expression par les macrophages activés d'autres gènes potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la lésion rénale comme l'IL-6 et l'IL-8; 3) en limitant l'internalisation des LDL-ox par les macrophages réduisant ainsi la formation de cellules spumeuses.

## ■ Rôle de l'oxydation de la partie protéique des LDL dans l'activation macrophagique induite par les LDL-ox

La plupart des travaux ont jusqu'ici attribué le rôle délétère des LDL-ox à l'oxydation de la partie lipidique et ont négligé le rôle possible de produits dérivés de l'oxydation de la partie protéique. Nous avons récemment décrit la présence de produits d'oxydation avancée des protéines ou AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) dans le plasma des patients urémiques chroniques et leur accumulation au cours de la progression de l'insuffisance rénale.<sup>4</sup> De plus, les AOPP se sont avérés capables d'entraîner l'activation du métabolisme oxydatif des macrophages ainsi que leur production de TNF- $\alpha$ .<sup>5</sup> L'étude comparée de l'effet des LDL oxydées par le cuivre (LDL-ox-Cu) qui affecte principalement le core lipidique des LDL, ou par HOCl (LDL-ox-HOCl) qui a pour cible élective l'apolipoprotéine des LDL, sur le métabolisme oxydatif des cellules de la lignée macrophagique humaine THP-1, a révélé que la production d'anion superoxyde mesurée par chimioluminescence amplifiée par la lucigénine, est deux fois plus importante avec les LDL-ox-HOCl qu'avec les LDL-ox-Cu. Enfin, fait remarquable, la délipidation des LDL-ox-HOCl n'affecte pas leur capacité d'activer le métabolisme oxydatif des cellules THP-1.

En résumé, des arguments cliniques et expérimentaux suggèrent le rôle prépondérant des lipides oxydés dans l'activation monocyto-macrophagique associée à la progression de l'insuffisance rénale. De plus, l'évolution des lésions glomérulaires vers la glomérulosclérose peut être rapprochée au processus conduisant au développement de l'athérosclérose des parois vasculaires. Les macrophages infiltrés dans le mésangium constituent une source privilégiée de dérivés réactifs de l'oxygène susceptibles d'oxyder les LDL accumulées dans la matrice et de leur conférer une activité pro-inflammatoire qui de ce fait, contribue à la progression de l'insuffisance rénale.

Adresse de correspondance :

Dr Z. Massy  
Service de néphrologie  
Centre Hospitalier  
Avenue Léon Blum  
B.P. 40319  
F-60021 Beauvais Cedex



## Références

1. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2597-602.
2. Park YS, Guijarro C, Kim Y, Massy ZA, Kasiske BL, Keane WF, O'Donnell MP. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 190-4.
3. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF. Lipids, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, and progression of renal failure. *Adv Nephrol* 1997 ; 27 : 39-56.
4. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 1304-13.
5. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen-Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, Dayer JM, Jungers P, Drüeke T, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998 ; 161 : 2524-32.