

La fibrose tubulo-interstitielle rénale

Menace fantôme ou dernière croisade ?

Julie Klein, Mathieu Miravete, Bénédicte Buffin-Meyer, Joost P. Schanstra, Jean-Loup Bascands

> Le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de patients atteints de diabète entraînent une forte accélération de l'incidence des néphropathies menant à l'insuffisance rénale. Quelle qu'en soit l'origine, la majorité des atteintes rénales aboutissent au développement d'une fibrose tubulo-interstitielle (FTI) dont la présence signe l'évolution vers la perte de la fonction rénale. Comprendre et lutter contre le développement de la FTI représente ainsi un enjeu scientifique et médical de la plus grande importance. Dans cette revue, nous analyserons donc quels sont les mécanismes et les facteurs de progression de la FTI et quelles sont les stratégies thérapeutiques envisageables pour l'avenir.

Inserm, Université Toulouse III Paul Sabatier ; Inserm U858, Hôpital Rangueil, 31432 Toulouse, France ; Institut de médecine moléculaire de Rangueil, équipe IFR150, Institut Louis Bugnard, avenue Jean Poulhes, Hôpital Rangueil, 31432 Toulouse, France. jean-loup.bascands@inserm.fr



La fibrose rénale : un problème de santé publique

L'évolution de nos sociétés et de nos modes de vie, l'augmentation de l'obésité, des maladies cardiovasculaires, du diabète, ainsi que le vieillissement de la population entraînent l'accroissement exponentiel du nombre de patients atteints de néphropathies chroniques et évoluant à plus ou moins long terme vers l'insuffisance rénale terminale. À ce jour, les patients sont soignés par des thérapies lourdes et coûteuses comme la dialyse et la transplantation.

origine une atteinte glomérulaire et sont donc associées à des lésions de glomérulosclérose. Cependant, la fibrose progresse ensuite presque toujours vers le compartiment tubulo-interstitiel. Un point de vue récent [1] indique que la présence de FTI est fortement corrélée à une future évolution vers l'insuffisance rénale et est ainsi associée à un mauvais pronostic à long terme [2]. Pour toutes ces raisons, le développement de la FTI, qui fut pendant longtemps une menace silencieuse, est susceptible de devenir un problème majeur de santé publique et ce, à l'échelle mondiale. Au cours des dernières années, de grands efforts de recherche ont ainsi été entrepris afin de mieux comprendre les mécanismes de la FTI et de pouvoir, un jour, développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et entrer en guerre contre cette maladie.

La physiologie de la fibrose rénale

Bien que les causes primitives des atteintes rénales soient multiples, la majorité des néphropathies évoluent vers le développement d'une fibrose rénale. La fibrose est définie par une accumulation exagérée de matrice extracellulaire (MEC). Elle peut se développer dans de nombreux organes (peau, foie, reins, cœur, rein) et sa présence est souvent associée à la perte de la fonction de l'organe touché. Actuellement, il existe trois grands types de fibrose, dépendant de l'étiologie de la maladie : la fibrose vasculaire, la fibrose glomérulaire (ou glomérulosclérose) et la fibrose tubulo-interstitielle (FTI). À l'heure actuelle, la majorité des maladies rénales chroniques

est un processus complexe, qui implique de nombreuses cellules de nombreux types cellulaires, résidents ou infiltrés. Il est possible de diviser de manière schématique le développement de la fibrose en trois phases distinctes : la phase inflammatoire, la phase d'accumulation de cellules sécrétrices de matrice extracellulaire et enfin la phase d'accumulation de cette matrice. Les macrophages (Dr Jekyll et Mr Hyde) jouent un rôle clé dans la réponse à l'atteinte initiale, les cellules rénales résidentes stressées produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines

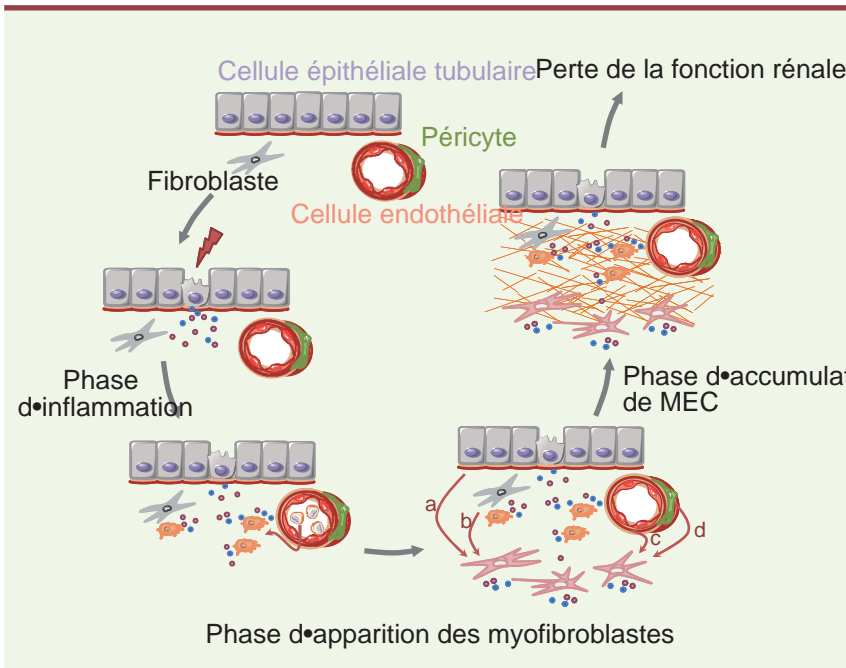


Figure 1. Les trois étapes de la FTI. Phase inflammatoire : en réponse à un stress, les cellules rénales résidentes sont activées et produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Ceci induit le recrutement et l'infiltration de cellules inflammatoires qui produisent alors des radicaux libres oxygénés ou des cytokines pro-inflammatoires et profibrosantes. Phase d'apparition des myofibroblastes : le contexte inflammatoire mène à l'apparition des myofibroblastes par quatre voies principales : (a) à partir des cellules épithéliales tubulaires (TEM) ; (b) à partir des fibroblastes interstitiels ; (c) à partir des cellules endothéliales des capillaires (TendM) et (d) à partir des péricytes. Phase d'accumulation de MEC : les myofibroblastes sont les cellules à l'origine de l'accumulation de MEC car ils synthétisent en excès les protéines matricielles mais ils sécrètent également les inhibiteurs des protéases dégradant la MEC. La présence de la FTI signe alors l'évolution vers la perte de la fonction rénale.

induisant de ce fait une réponse inflammatoire (Figure 1) **in vivo** un phénotype M2 permettrait de réduire l'inflammation [3]. Au niveau rénal, on observe ainsi une augmentation de la pression des chimiokines et des molécules d'adhésion, ce qui favorise une infiltration massive de cellules inflammatoires [3, 4]. De plus, un point de vue quantitatif aussi bien que qualitatif, les macrophages de type M2 sont la population de leucocytes infiltrés la plus importante de l'inflammation associée à la FTI, il est donc désormais plus fortement impliquée dans l'initiation et la progression de la fibrose [3]. Leur degré d'infiltration est d'ailleurs considéré comme un facteur prédictif de la progression des néphropathies. Ceci permettra éventuellement d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques dirigées contre l'une de ces populations. En effet, il a été démontré que, dans certaines conditions, en particulier dans les phases précoces et tardives de la FTI, les macrophages exercent un rôle protecteur. Alors comment expliquer ce rôle contradictoire, à la fois pro-inflammatoire et protecteur, des macrophages dans la FTI ? Une fois présents dans le rein lors de l'inflammation, les monocytes peuvent se différencier en deux familles spécialisées de macrophages (Figure 2) : les macrophages de type M1 (voie classique), apparaissant lorsque les monocytes sont activés par l'IFN γ (interféron γ) et le TNF (tumor necrosis factor) ou les macrophages de type M2 (voie alternative), activés par les cytokines IL-4, IL-13, IL-10, ou encore le TGF β (transforming growth factor β) [6]. Les macrophages M1, délétères, produisent des radicaux libres oxygénés et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF et l'IL-1 β . Ces produits étant toxiques pour les cellules résidentes rénales, ils contribuent ainsi à l'extension des lésions et à la progression de la fibrose [6, 7]. À l'inverse, les macrophages de type M2 exercent un rôle protecteur. En effet, ils sont capables de produire du TGF β pour lequel ils sont associés à un effet pro-fibrosant, leur rôle principal est de réduire l'inflammation grâce à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et l'IL-6 [6, 7]. Ainsi Wang et al. ont mis en évidence que le transfert de macrophages polarisés, aidés des cellules rénales résidentes lésées

synthétisent de grandes quantités de TGF- β et CTGF, deux cytokines capables de stimuler la prolifération et l'activation des fibroblastes en myofibroblastes.

Même si le débat reste toujours ouvert, il a été montré que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules péricytaires pouvaient également contribuer à l'apparition de myofibroblastes : en réponse à TGF- β et CTGF, les cellules endothéliales et les cellules péricytaires possèdent également des récepteurs à ces cytokines et peuvent s'engager dans une transition phénotypique au cours de laquelle elles perdent leur phénotype initial, se transforment en cellules myofibroblastiques et envahissent l'interstitium rénal, participant à l'accumulation des myofibroblastes (Figure 1 [11]). Ces processus sont connus respectivement sous les noms de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et de transition endothélio-mésenchymateuse (TEndM). Par ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent également que les péricytes, cellules constitutives de la paroi des vaisseaux, pourraient constituer un important réservoir de myofibroblastes au cours de la progression de la fibrose (Figure 1 [11]).

Phase d'accumulation de MEC

Les myofibroblastes sont les principales cellules responsables de l'accumulation de MEC. D'une part, sous l'action de TGF- β et PDGF (platelet derived growth factor), ces cellules vont synthétiser de grandes quantités de protéines matricielles, telles que la fibronectine ou les collagènes de types I et III. D'autre part, elles vont inhiber la dégradation de ces protéines en synthétisant des inhibiteurs de protéases tels que les TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinases) ou les TIMPS (tissue inhibitor of metalloproteinases) (Figure 5). Parallèlement à leur accumulation, les protéines matricielles sont également modifiées et réticulées par la transglutination, ce qui les rend particulièrement résistantes à la dégradation par les protéases.

Ainsi, lors de la fibrose, les cytokines profibrosantes synthétisées par les macrophages infiltrés et les cellules rénales lésées stimulent l'activation et la différenciation de multiples types cellulaires en myofibroblastes, phénomènes convergeant tous vers l'apparition des myofibroblastes et l'accumulation de MEC. De plus, les myofibroblastes synthétisent eux-mêmes de grandes quantités de TGF- β et CTGF, faisant ainsi basculer le processus dans un cercle vicieux à l'origine de la progression et de l'aggravation des lésions.

Mécanismes de progression de la fibrose : un tableau toujours plus complexe

Chimiotiques, cytokines, facteurs de croissance et autres molécules possèdent également un effet chimiotactique qui les définit, mais les chimiotiques possèdent également d'autres activités biologiques. Ainsi, la chimiokine CCL2 exerce des effets profibrosants directs, en stimulant la production de TGF- β par les macrophages et la synthèse de collagène et de fibronectine par des cellules rénales (Figure 3). Par conséquent, non seulement les chimiokines sont connus respectivement sous les noms de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et de transition endothélio-mésenchymateuse (TEndM). Par ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent également que les péricytes, cellules constitutives de la paroi des vaisseaux, pourraient constituer un important réservoir de myofibroblastes au cours de la progression de la fibrose (Figure 3).

Ces processus sont connus respectivement sous les noms de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et de transition endothélio-mésenchymateuse (TEndM). Par ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent également que les péricytes, cellules constitutives de la paroi des vaisseaux, pourraient constituer un important réservoir de myofibroblastes au cours de la progression de la fibrose (Figure 3). Par conséquent, non seulement les chimiokines sont connus respectivement sous les noms de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et de transition endothélio-mésenchymateuse (TEndM). Par ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent également que les péricytes, cellules constitutives de la paroi des vaisseaux, pourraient constituer un important réservoir de myofibroblastes au cours de la progression de la fibrose (Figure 3).

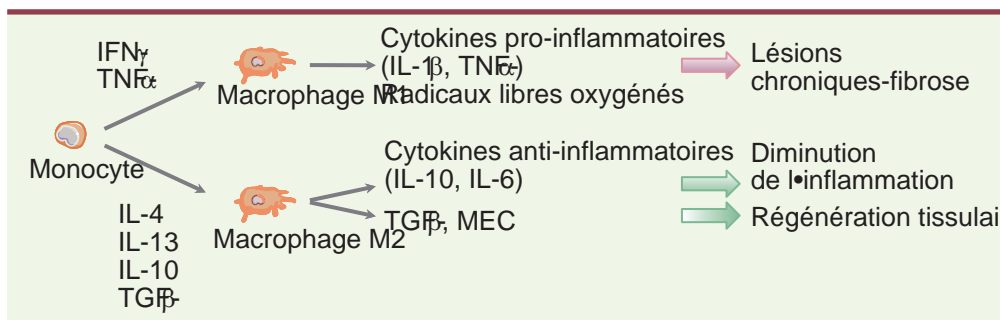


Figure 2. Rôle des macrophages M1 et M2 dans la FTI. Le rôle duel des deux populations distinctes de macrophages est un phénomène reconnu dans le développement de la fibrose rénale. Ainsi, la stimulation chronique des macrophages de type M1 contribue à l'extension des lésions et au développement de la fibrose alors que les macrophages M2 permettent la diminution de l'inflammation, matriciel et la régénération tissulaire.

IFN : interféron ; IL : interleukine ; TGF- β : transforming growth factor ; MEC : matrice extracellulaire ; TNF- α : tumor necrosis factor

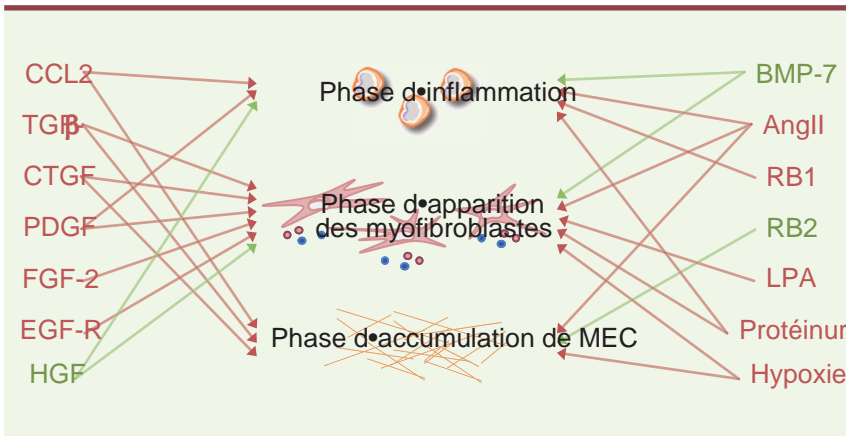


Figure 3. Les mécanismes moléculaires de la progression de la fibrose rénale : un puzzle toujours plus complexe. Il s'agit ici d'avoir une vision un peu plus globale des principaux facteurs qui accélèrent (rouge) ou au contraire ralentissent (vert) la progression de la FTI. On voit ici à quel point la fibrose est un processus complexe et redondant. CCL2 : chemoattractant cellulaire 2 ; TGF-β : transforming growth factor β ; CTGF : connective tissue growth factor ; PDGF : platelet-derived growth factor ; FGF-2 : fibroblast growth factor 2 ; EGF-R : récepteur à l'épidermal growth factor ; HGF : hepatocyte growth factor ; BMP-7 : bone morphogenetic protein 7 ; Ang II : angiotensine II ; LPA : acide lysophosphatidique ; RB1, RB2 : récepteurs des kinines ; Protéinurie : présence de protéines dans les urines ; Hypoxie : manque d'oxygène.

la fibrose rénale. Les facteurs les plus connus limitant la progression de la FTI sont l'EGF-R et le HGF. Parmi tous les acteurs moléculaires impliqués dans la fibrose rénale, le LPA est un peu singulier. En effet, il bloque la signalisation induite par le TGF-β et d'autre part, agit pas d'une protéine ou d'un peptide, mais d'un phospholipide. Des études réalisées chez des patients atteints de néphropathie rénale chronique ont démontré une augmentation de la concentration plasmatique de ce phospholipide chimioattractant pro-inflammatoire par les cellules épithéliales tubulaires [17, 19, 20]. Le BMP-7, lui, inhibe l'expression de ces chimioattractants pro-inflammatoires par les cellules épithéliales tubulaires [21, 22].

Système rénine-angiotensine (SRA)

Le SRA est un système hypertenseur dont l'angiotensine II (AngII) est le peptide le plus actif. Classiquement décrite comme un agent vasoactif, l'AngII est un peptide multifonctionnel qui exerce ses effets par la stimulation de deux récepteurs à sept domaines transmembranaires, les récepteurs AT1R et AT2R. Il est cependant couramment admis que l'AT2R relaie la plupart des effets classiques de l'AngII, et l'activation de l'AT1R par l'AngII est désormais considérée comme le mécanisme principal ayant un rôle-clé dans la progression de la FTI. En effet, l'AngII agit sur tous les tableaux de la fibrose (Figure 3) elle participe directement à l'inflammation et au chimiotactisme en stimulant l'expression de molécules d'adhésion et la synthèse de cytokines. Elle favorise également l'apparition des myofibroblastes en stimulant la prolifération et la différenciation fibroblastique. Enfin, elle joue un rôle important dans l'accumulation de MEC en stimulant la synthèse de collagène I et de fibronectine par les fibroblastes mais également en induisant l'expression de TIMP-1 [23, 25].

Système kinine-kallikréine (SKK)

Les kinines sont des médiateurs impliqués dans de nombreux processus physiopathologiques et qui agissent par l'activation de récepteurs, les récepteurs B1 (RB1) et B2 (RB2) activant les cellules épithéliales tubulaires. RB2, les kinines limitent le développement de la FTI car elles stimulent l'activité des protéases dégradant les MEC [28]. À l'inverse, l'activation du RB1, elles stimulent la progression de la FTI en favorisant l'expression des chimioattractants par les cellules rénales et le recrutement macrophagique [29, 30].

Hypoxie chronique : un facteur de progression de la FTI

Depuis 1998, l'hypoxie chronique est considérée comme un facteur de progression de la fibrose rénale. En effet, lors de l'examen de biopsies de patients atteints de maladie rénale chronique, on observe une augmentation de l'expression de facteurs de progression de la fibrose rénale.

Stratégies thérapeutiques	Avantages	Limites
Blocage du système rénine-angiotensine	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes du récepteur 1 de l'angiotensine II (ARA2) sont les armes thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle. Ils ont prouvé leur efficacité dans de nombreux modèles animaux ainsi que chez l'homme.	Bien qu'essentiels, les ARA2 et les IEC ne font que ralentir le développement de la fibrose sans la stopper.
Modulation de la fibrogenèse Inhibition de cytokines profibrosantes (TGF β , CTGF, PDGF)	L'efficacité antifibrosante du blocage du TGF β et du PDGF a été démontrée dans différents modèles de néphropathies.	En raison de leurs effets pléiotropes, les blocages du TGF β et du PDGF présentent de grands risques d'effets secondaires. Le blocage de ces voies nécessite donc encore un effort de recherche afin de développer des antagonistes sans danger. D'autre part, une étude clinique de phase 1 a mis en évidence que l'utilisation d'un anticorps neutralisant anti-CTGF chez l'homme améliore la micro-albuminurie induite par la néphropathie diabétique et est bien tolérée par les patients. Malgré l'absence de données histologiques sur la FTI, cette stratégie thérapeutique reste l'une des plus encourageantes.
Administration de BMP-7 recombinant	L'administration de BMP-7 permet d'inverser le cours de la FTI chez l'animal.	Chez l'homme, ce n'est pas l'expression de BMP-7 qui est réduite lors des néphropathies, c'est son activité qui est régulée. Cela laisse donc supposer que l'administration de BMP-7 exogène chez l'homme ne sera pas aussi efficace que chez l'animal.
Administration de HGF recombinant	L'administration d'HGF diminue l'accumulation des myofibroblastes et de la fibrose chez l'animal.	Une étude clinique n'a évalué le potentiel antifibrosant de l'HGF chez l'homme.
Modulation de la susceptibilité de la MEC à la dégradation	Il a été montré que la stimulation de l'activité des MMP joue un rôle protecteur dans le développement de la FTI.	Le rôle des MMP dans la fibrogenèse reste controversé du fait d'effets parallèles liés à l'activation de substrats non matriciels (cytokines et facteurs de croissance) et à leur rôle dans la TEM. Ainsi, une étude a montré que la surexpression de MMP-2 dans les cellules épithéliales tubulaires stimule la TEM et induit le développement de la FTI.
Modulation de l'inflammation	Le blocage de CCL2 et du récepteur B1 des kinines réduit le recrutement macrophagique et limite le développement de la FTI.	Une étude clinique n'a évalué le potentiel antifibrosant de ces stratégies chez l'homme.
Divers		
Pirféridone	L'efficacité antifibrosante de la pirféridone a été démontrée chez l'animal dans plusieurs modèles de néphropathies. Chez l'homme, un an de traitement par la pirféridone a permis d'arrêter le déclin de la fonction rénale chez des patients atteints de glomérulosclérose segmentaire et focale.	Des études sur de plus grandes cohortes sont désormais nécessaires afin d'évaluer l'efficacité à long terme et la non-toxicité à long terme.
Pentoxifylline	La pentoxifylline est un inhibiteur non sélectif de phosphodiestérasés, capable d'inhiber l'expression de TGF β . La pentoxifylline exerce ainsi un effet antifibrosant chez l'animal et réduit la progression de l'atteinte rénale chez l'homme.	Ces résultats très encourageants nécessitent désormais d'être confirmés sur de plus larges cohortes de patients.
Statines	L'administration de statines diminue l'inflammation, l'activation des myofibroblastes et la FTI chez l'animal.	Les effets bénéfiques des statines sur la progression des maladies rénales chroniques chez l'homme ne sont pas encore concluants.
Médecine traditionnelle chinoise	Astragalus mongholicus inhibe l'expression de TGF β et stimule l'expression de HGF exerçant ainsi un effet antifibrosant chez l'animal. Calthamus tinctorius présente un effet antifibrosant chez l'animal et inhibe l'activation (myo)fibroblastique induite par le TGF β .	En 1991 une nouvelle néphropathie chronique, survenant chez les personnes suivant un régime amaigrissant et prenant pour ordinaire des mixtures d'« herbes chinoises » à fortes doses a été décrite. Cette néphropathie des herbes chinoises est induite par l'acide aristocholique contenu dans la Atractodeschia fangchi. Bien que les plantes contenant de l'acide aristocholique soient officiellement interdites dans de nombreux pays, le problème persiste du fait d'un risque de substitution involontaire lors de la préparation des mélanges et de la dissémination de ces produits par la vente Internet.

Tableau I. Stratégies thérapeutiques : avantages et inconvénients.

rénales chroniques, on observe une raréfaction des capillaires, ce qui, à son tour, pourrait stopper, voire inverser la progression de la fibrose. Or des études menées in vitro ont démontré que l'hypoxie pourrait être une cause directe de la progression de la fibrose [35].

En conclusion, les mécanismes de progression de la fibrose sont multiples. Ainsi la recherche de nouveaux médicaments est un enjeu majeur car la redondance des voies limite l'impact éventuel d'un seul de ces acteurs. Néanmoins, la multiplication des cibles permet d'élargir l'étendue des possibilités thérapeutiques.

Stratégies thérapeutiques et nouvelles cibles

À l'heure actuelle, les seuls traitements efficaces chez l'homme sont ceux qui inhibent soit la production d'AngII (IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), soit l'action de l'AngII sur son récepteur AT1 (ARA2, antagonistes du récepteur de type 1 de l'AngII). Malgré ces résultats prometteurs, ces traitements ne font pas perdre de nouvelles stratégies thérapeutiques qui, utilisées seules, peuvent limiter significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Réversibilité de la FTI : une réalité chez la souris

En 2006, le caractère irrévocable de la FTI chez l'homme a été remis en question par une étude clinique de [36]. Cette étude a permis d'obtenir une réversibilité des lésions de FTI chez des patients atteints d'un diabète de type 2 après transplantation du pancréas. Pour autant, ces résultats restent encore extrêmement anecdotiques. Paradoxalement chez l'animal, un grand nombre d'études ont permis de mettre en évidence le phénomène de réversibilité [37]. Par conséquent, pourquoi les traitements marchent-ils si bien chez l'animal et si peu chez l'homme ? Tout d'abord, il est évidemment plus facile d'administrer des doses plus fortes, et donc potentiellement plus efficaces, chez l'animal que chez l'homme. De plus, on peut imaginer que les maladies rénales se développent de manière plus complexe chez l'humain, ou bien que la maladie initiale sous-jacente n'est jamais totalement guérie. D'autre part, chez l'homme, les maladies rénales se développent souvent tardivement chez des personnes dont le rein a donc déjà « vécu » toute une vie de stress, d'exposition à des toxiques et à diverses maladies. Par comparaison, les modèles expérimentaux sont réalisés sur des animaux jeunes, élevés à l'abri de toute agression et soumis à un régime alimentaire contrôlé et dont le rein est sûrement plus apte à se régénérer. Enfin, un dernier paramètre à prendre en compte est la détection précoce des maladies rénales chez les patients. Ces maladies chroniques restent longtemps silencieuses et sont détectées à un stade où la fibrose est déjà installée depuis plusieurs années. Or la matrice accumulée est peu à peu modifiée, réticulée et devient au fil du temps plus résistante à la dégradation [39, 40]. La réversibilité nécessite donc, en plus de la diminution de la synthèse de MEC, une déstabilisation et une dégradation de la matrice déjà accumulée.

SUMMARY

Tubulo-interstitial fibrosis: an emerging major health problem
 The incidence of chronic kidney disease leading to end-stage renal disease has significantly increased and may reach epidemic proportions over the next decade. Regardless of the underlying cause, the progression of most forms of renal disease is associated with tubulo-interstitial fibrosis. This has been closely correlated to the future appearance of renal failure and has therefore been associated with poor long-term prognosis. New molecules and agents to limit the development of tubulo-interstitial fibrosis and slow down the progression towards end-stage renal disease are needed. In the past few years, many efforts have been made to understand the mechanisms of tubulo-interstitial fibrosis with the final goal to develop new therapeutic strategies. In this context, this review will focus on the mechanisms and factors involved in the development and the progression of renal fibrosis and will discuss the new promising therapeutic strategies in animal and human.

REMERCIEMENTS

Julie Klein remercie la Fondation pour la recherche médicale et l'association 111 des Arts. Julie Klein, Jean-Loup Bascands et Joost P. Schanstra remercient le programme européen FP7 e-LICO pour leur soutien. Jean-Loup Bascands et Joost P. Schanstra sont soutenus par l'Inserm, la Direction régionale clinique (CHU de Toulouse) dans le cadre du programme d'interface et par l'ANR (ANR-07-PHYSIO-004-01).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1657-66.
2. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 1-17.
3. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005 ; 365 : 331-40.
4. Sean Eardley K, Cockwell P. Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 437-55.
5. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005 ; 12 : 353-65.
6. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3522-30.
7. Wang Y, Wang YP, Zheng G, et al. Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 290-9.
8. Velazquez P, Dustin ML, Nelson PJ. Renal dendritic cells: an update. *Nephron Exp Nephrol* 2009 ; 111 : e67-71.
9. Heymann F, Meyer-Schwesinger C, Hamilton-Williams EE, et al. Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1286-97.
10. Holdsworth SR, Summers SA. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2254-61.
11. Grande MT, Lopez-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 319-28.
12. Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F697-701.
13. Giunti S, Tesch GH, Pinach S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 has proclerotic effects both in a mouse model of experimental diabetes and in vitro in human mesangial cells. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 198-207.
14. Eitner F, Bucher E, van Roeyen C, et al. PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 281-9.
15. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1714-28.
16. Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005 ; 11 : 867-74.
17. Liu Y, Yang J. Hepatocyte growth factor: new arsenal in the fights against renal fibrosis? *Kidney Int* 2006 ; 70 : 238-40.
18. Liu Y. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanisms of action. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 ; 287 : F7-16.
19. Schievenbusch S, Strack I, Scheffler M, et al. Profiling of anti-fibrotic signaling by hepatocyte growth factor in renal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 385 : 55-61.
20. Giannopoulou M, Dai C, Tan X, et al. Hepatocyte growth factor exerts its anti-inflammatory action by disrupting nuclear factor-kappaB signaling. *Am J Pathol* 2008 ; 173 : 30-41.
21. 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 : 964-8.
22. Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1395-8.
23. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2985-91.
24. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008 ; 214 : 199-210.
25. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egidio J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001 ; 38 : 635-8.
26. Carvajal G, Rodriguez-Vita J, Rodriguez-Diez R, et al. Angiotensin II activates the Smad pathway during epithelial mesenchymal transdifferentiation. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 585-95.
27. Bascands JL, Schanstra JP, Couture R, et al. Les récepteurs de la bradykinine : de nouveaux rôles physiopathologiques. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1093-100.
28. Schanstra JP, Neau E, Drogoz P, et al. In vivo bradykinin B2 receptor activation reduces renal fibrosis. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 371-9.
29. Klein J, Gonzalez J, Decramer S, et al. Blockade of the kinin B1 receptor ameliorates glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1157-64.
30. Klein J, Gonzalez J, Duchene J, et al. Delayed blockade of the kinin B1 receptor reduces renal inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. *FASEB J* 2009 ; 23 : 134-42.
31. Pradere JP, Gonzalez J, Klein J, et al. Lysophosphatidic acid and renal fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1781 : 582-7.
32. Pradere JP, Klein J, Gres S, et al. LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3110-8.
33. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005 ; 14 : 43-52.
34. Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 475-81.
35. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 867-72.
36. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle* 2008 ; 7 : 1128-32.
37. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, et al. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 907-12.
38. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 ; 17 : 76-81.
39. 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.
40. Ronco P, Chatziantoniou C. Matrix metalloproteinases and matrix receptors in progression and reversal of kidney disease: therapeutic perspectives. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 873-8.
41. Servais A, Meas-Yedig V, Morelon E, et al. Apports récents des techniques de quantification de la fibrose pour l'examen anatomo-pathologique en transplantation rénale. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 945-50.
42. Flamant M, Dussaule JC, Ardaillou R. Les effets profibrosants des peptides vasoactifs dans le rein et les vaisseaux passent-ils par la transactivation du facteur de croissance épidermique (EGF)? *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 461-3.

TIRÉS À PART
J.L. Bascands

REVUES



SYNTHÈSE



Tarifs d'abonnement M/S - 2011

Abonnez-vous
à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 4 dans ce numéro de *m/s*

