

Aux sources de la compréhension de la maladie rénale chronique

Paul Vergnaud^{1,2}, Camille Cohen³, Pierre Isnard^{2,4}

► L'insuffisance rénale chronique est une définition biologique caractérisée par la diminution du débit de filtration glomérulaire. Quelle qu'en soit la cause initiale, son origine est toujours une réduction néphronique, une diminution du nombre d'unités fonctionnelles du rein, appelées néphrons. Après une agression rénale initiale, les néphrons sains restants vont assurer la filtration permettant le maintien d'une fonction rénale normale. Mais, progressivement, ces néphrons vont s'altérer et vont être remplacés par du tissu fibreux. Cette altération du parenchyme va entraîner un ensemble de symptômes biologiques et histologiques réunis sous le terme de maladie rénale chronique : augmentation de la créatininémie, protéinurie, glomérulosclérose et fibrose interstitielle. ◀



¹Service de néphrologie pédiatrique-hémodialyse-transplantation, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris Cité, Paris, France.

²Université Paris Cité, Inserm U1151, CNRS UMR 8253, institut Necker-Enfants Malades, département croissance et signalisation, Paris, France

³MRC Centre for Reproductive Health, The Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Royaume-Uni.

⁴Service d'anatomie pathologique, AP-HP, hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris Cité, Paris, France.

paul.vergnaud@aphp.fr

paul.vergnaud@inserm.fr

d'avoir recours à des traitements de suppléance rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, greffe rénale).

Physiopathologie

Les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la progression de la MRC ne sont pas encore totalement connus, mais il est clair qu'il existe des variations interindividuelles dans la rapidité d'évolution de la maladie. En effet, on peut identifier deux profils d'évolution parmi les patients présentant une MRC : certains patients, appelés « *fast progressor* » (MRC à évolution rapide), ont un profil d'évolution rapide, c'est-à-dire aboutissant rapidement à l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale ; d'autres patients, appelés « *slow progressor* » (MRC à évolution lente), ont un profil d'évolution plus lent, et n'auront pas besoin de traitement de suppléance ou n'en auront besoin que seulement très tardivement dans l'histoire de la maladie [4]. Ces données suggèrent qu'il existerait donc des voies de signalisation favorisant la progression de la MRC et d'autres qui protégeraient de l'apparition des lésions au sein du parenchyme rénal [5]. Ces lésions sont globalement homogènes quelle que soit la cause de la MRC (ou l'atteinte rénale initiale), ce qui suggère des mécanismes moléculaires communs lors de la progression de la maladie. Ces lésions sont réparties dans les différents secteurs du parenchyme rénal et comprennent des lésions glomérulaires, tubulaires, interstitielles et vasculaires.

Lésions glomérulaires (Figure 1A, B)

La lésion typique de la MRC au niveau glomérulaire est la glomérulosclérose, une accumulation de matrice extracellulaire au niveau du mésangium, ou la hyalinose segmentaire et focale, définie par la

Épidémiologie

On estime que la maladie rénale chronique (MRC) touche environ 15 % de la population mondiale et son incidence est en constante augmentation [1]. Elle n'épargne pas la population pédiatrique, touchant environ 1 % des enfants [2], mais ce chiffre semble être sous-estimé compte tenu de l'absence de dépistage systématique de la MRC chez l'enfant à travers le monde. Malgré les efforts des praticiens, la MRC reste grevée d'un pronostic sombre et d'une morbi-mortalité importante, notamment d'origine cardiovasculaire, et ce, d'autant plus que la MRC est avancée [3]. La progression de la MRC, aux stades les plus avancés, est également synonyme de dégradation de la qualité de vie des patients et de leur famille, mais aussi d'un coût socio-économique non négligeable pour la société. Il est donc essentiel de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la progression de la maladie rénale chronique afin de stopper l'évolution de la maladie avant

Vignette (© iStock).

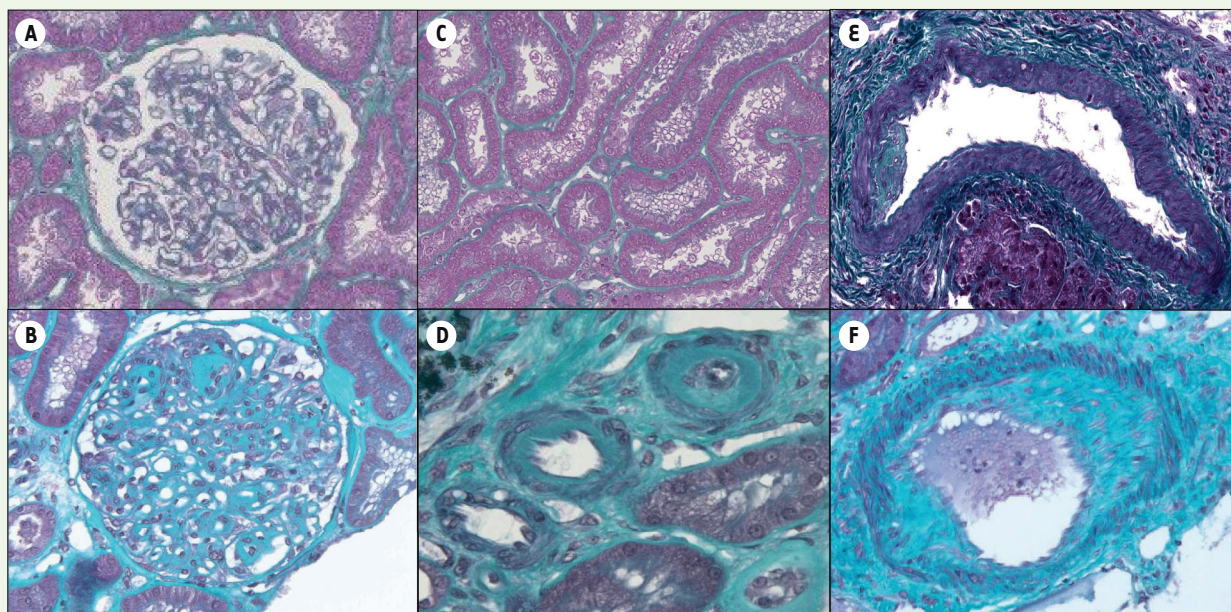


Figure 1. Lésions histologiques caractéristiques de MRC humaine observées sur lames avec coloration au trichrome de Masson. **A.** Image de glomérule normal. **B.** Glomérule anormal siège d'une importante glomérulosclérose avec infiltration de tissu fibreux (en vert) et altération de la barrière podocytaire. **C.** Image de tissu tubulo-interstitiel normal avec aspect jointif des tubules rénaux et absence d'infiltration interstitiel. **D.** Zone de fibrose atrophique tubulo-interstitielle (FI-AT) avec infiltrat fibrotique (en vert) de l'interstitium et destruction des tubules rénaux. **E.** Image de vaisseau de moyen calibre (artériole rénale) normal. **F.** Vue d'une artériole rénale siège d'une angiosclérose marquée par un épaississement fibrotique de l'épaisseur intima-média signant la lésion vasculaire typique de MRC (agrandissement).

présence de synéchie¹ entre la capsule et les capillaires glomérulaires. La majorité des études montrent que la glomérulosclérose est essentiellement due à l'altération de la barrière glomérulaire et, notamment, à des lésions podocytaires de type apoptotique [6]. En effet, les podocytes, en participant à la barrière de filtration glomérulaire, sont en première ligne pour répondre à l'augmentation des contraintes exercées sur les néphrons sains restants lors de la progression de la MRC. Une perte podocytaire a d'ailleurs été observée dans des modèles expérimentaux [7] et chez l'homme [8]. Certaines mutations touchant des gènes spécifiques du podocyte sont par ailleurs à l'origine de véritables lésions de hyalinose segmentaire et focale et d'une MRC [9], ce qui renforce le rôle du podocyte dans la progression de la MRC. Mais, récemment, d'autres cellules glomérulaires, comme les cellules épithéliales pariétales (PEC) glomérulaires, ont été impliquées dans la progression de la MRC [10].

Lésions tubulaires (Figure 1C, D)

Au niveau tubulaire, la MRC se caractérise par une atrophie et une dédifférenciation des cellules tubulaires. Il s'y associe aussi une augmentation de leur prolifération pouvant aboutir, à terme, à une dilatation tubulaire. Cela peut provoquer une aggravation de la réduction néphronique et donc accélérer la progression de la MRC [11]. La

prolifération des cellules tubulaires est un événement cellulaire qui, bien qu'essentiel en situation aiguë, en réponse à une agression rénale, serait délétère au cours de la MRC. L'inhibition de la prolifération tubulaire chez la souris protège en effet contre le développement de lésions rénales chroniques [12]. Il existe en parallèle de cette augmentation de la prolifération tubulaire une augmentation de l'apoptose des cellules. Une augmentation de la desquamation de cellules tubulaires au cours de la MRC, principalement due à une apoptose de ces cellules, a été décrite depuis de nombreuses années [13]. D'autres altérations des cellules tubulaires ont été observées au cours de la progression de la MRC, notamment une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) partielle [14], correspondant à l'expression de marqueurs fibroblastiques par les cellules tubulaires rénales, ou des modifications du métabolisme des acides gras [15] ou du métabolisme mitochondrial [16].

Lésions interstitielles (Figure 1C, D)

L'interstitium est le compartiment rénal qui va être le siège du développement de la fibrose rénale et donc le facteur le plus important de progression de la MRC, puisque celle-ci aboutit à la destruction du

¹ Un type d'adhérence de deux tissus au niveau d'un organe.

parenchyme rénal. L'augmentation de cette fibrose se traduit par un accroissement du nombre de myofibroblastes, des cellules spécialisées dans la synthèse de matrice extracellulaire, avec pour conséquence le recrutement de fibroblastes et leur activation en myofibroblastes, qui vont alors exprimer l' α -SMA (α -smooth-muscle actin) [17]. L' α -SMA est le principal marqueur de l'activation myofibroblastique. Cette protéine est à l'origine de l'accumulation de myofilaments, appelés fibres de stress, précurseurs de la fibrose rénale. Ces fibres de stress sont en effet indispensables à la communication entre les myofibroblastes et la matrice extra-cellulaire lors de stress mécaniques.

L'origine des myofibroblastes a longtemps été débattue. En effet, il a longtemps été suggéré que les fibroblastes interstitiels dérivait de cellules rénales résidentes qui se transdiffénciaient avec, par exemple, l'hypothèse que les cellules tubulaires [18] ou les cellules endothéliales [19] subissent une TEM et expriment des facteurs fibroblastiques. Mais cette idée a été réfutée, car des expériences de « fate tracing » n'ont pas permis de révéler la migration de cellules tubulaires transdifférenciées dans l'interstitium [14, 20]. Il apparaît donc que l'origine des myofibroblastes rénaux serait liée à l'activation de fibroblastes résidents ou de péricytes² [14]. Deux études récentes vont mettre un terme au débat avec la mise en évidence *in vivo* que les cellules tubulaires subissaient une TEM partielle [21, 22]. Dans une situation de MRC, les cellules tubulaires peuvent donc perdre leurs marqueurs de différenciation épithéliale, et exprimer des marqueurs fibroblastiques. L'inhibition de cette TEM partielle des cellules tubulaires (par invalidation de facteurs de transcription indispensables, comme *Twist* ou *Snail-1*) permet d'ailleurs de protéger du développement de la fibrose rénale. Ce ne sont donc pas les cellules tubulaires dédifférenciées qui vont coloniser l'interstitium, mais ces cellules vont sécréter des facteurs qui vont activer et recruter les myofibroblastes, et ainsi induire la synthèse de matrice extracellulaire [21].

Lésions vasculaires (Figure 1E, F)

Le rein est un organe richement vascularisé. L'altération des vaisseaux est un bon marqueur de la progression de la MRC puisque, quelle que soit la cause de la maladie rénale initiale, on observe une dégradation de l'architecture des petits et des moyens vaisseaux au sein du parenchyme rénal, notamment à cause de l'hypertension artérielle. Notons que l'hypertension artérielle est souvent une conséquence de la MRC mais qu'elle peut également en être un facteur aggravant. De nombreux capillaires péri-tubulaires permettent la vascularisation des tubules rénaux, et lors de la progression de la MRC, les tissus fibreux résultant du développement de la fibrose interstitielle, pourront comprimer ces capillaires, et donc aboutir à une hypoxie. De plus, en éloignant les structures les unes des autres, cette fibrose interstitielle peut contribuer à une certaine raréfaction vasculaire, pouvant également favoriser l'hypoxie tissulaire [23]. L'hypoxie a ainsi été impliquée dans la progression de la MRC. Les liens entre hypoxie et progression de la MRC pourrait reposer sur une stabilisation du facteur de trans-

cription HIF1- α (*hypoxia-inductible factor 1-alpha*), comme cela a été montré dans des modèles murins de MRC [23]. L'invalidation du gène codant ce facteur spécifiquement dans les cellules tubulaires permet de protéger de la progression de la MRC dans différents modèles de fibrose [24]. Néanmoins, HIF1- α n'est pas stabilisé uniquement par l'hypoxie, et il est possible que d'autres mécanismes et ou voies moléculaires soient impliqués dans son effet délétère, indépendamment de l'hypoxie.

Pourquoi la MRC progresse-t-elle inexorablement ?

La théorie du « over-work »³ néphronique

Un des piliers de la physiopathologie de la MRC est l'observation, quelle qu'en soit l'étiologie initiale, d'un déclin progressif de la fonction rénale. Il est admis depuis longtemps qu'il existe un effet « seuil » de dégradation de la fonction rénale au-delà duquel l'évolution de la MRC aboutira inexorablement à l'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant le recours à des traitements de suppléance rénale [25]. Cette hypothèse est fondée sur le phénomène de réduction néphronique qui est causée par l'atteinte rénale initiale.

Certaines études ont montré qu'en situation de réduction néphronique, on observe une augmentation de la pression intra-glomérulaire, à l'origine d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par néphron [5, 26]. Ce mécanisme, observé chez l'animal et chez l'homme en situation de réduction néphronique [5], permet certes de maintenir un DFG global stable, mais le nombre de néphrons étant acquis à la naissance (la néphrogenèse est inexistant à l'âge adulte), cette situation n'est que temporaire. Les néphrons sains restants subissent en effet une hyperplasie et une hypertrophie conduisant à leur augmentation de volume, ce qui permet de compenser la perte de DFG initiale [27]. Mais l'augmentation de volume et de travail de chaque néphron aboutira à des stress métaboliques et mécaniques, qui, à leur tour, favoriseront leur dégradation : c'est ce qui est appelé l'« over-work » néphronique. Chez l'homme, cette théorie s'est montrée pertinente puisque l'évaluation systématique du DFG par néphron calculé chez des donneurs vivants de reins montre que, malgré un DFG global identique, l'augmentation du DFG par néphron est associée à un risque de progression vers la MRC [28].

² Les péricytes sont de cellules mésenchymateuses non différenciées. Ces cellules contractiles sont localisées au niveau de la lame basale des endothéliums.

³ Surmenage.

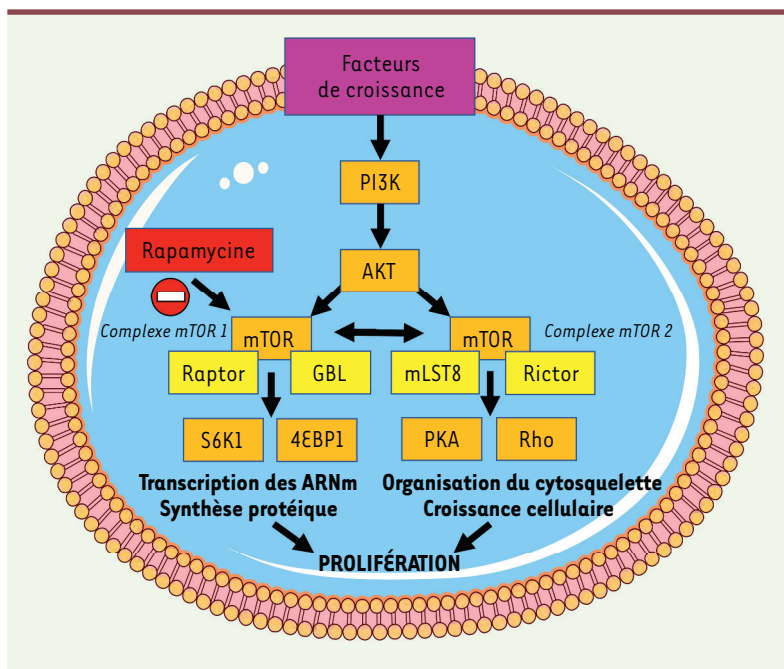


Figure 2. Schéma simplifié de la cascade de signalisation dépendant de l'activation de la voie de signalisation AKT/mTOR. PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; AKT : protéine kinase B ; GBL : *G protein beta subunit-like* ; S6K1 : S6 kinase 1 ; 4EBP1 : *eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1* ; mLST8 : *mTOR-associated protein, LST8 homolog* ; PKA : protéine kinase A ; mTOR : *mammalian target of rapamycin*.

upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted, ou CCL5) ou certains composants du complément [33]. La « toxicité » tubulaire de la protéinurie peut également être expliquée par un stress du réticulum endoplasmique dans les cellules tubulaires via la protéine LCN2 (*lipocalin 2*) [34]. LCN2 a aussi été décrite comme un biomarqueur de la progression de la MRC [35] et l'inactivation du

gène codant la LCN2 diminue les lésions tubulo-interstitielles induites par le stress du réticulum endoplasmique chez des souris protéinuriques [34].

Réduction néphronique et voie de l'EGFR

Pour caractériser les mécanismes à l'origine de la progression de la MRC, le développement de modèles animaux est une étape essentielle. Le premier modèle murin de progression de la MRC a été un modèle de réduction néphronique chirurgicale réalisée chez le rat, par néphrectomie subtotalaire [36]. Ce modèle repose sur l'exérèse chirurgicale des cinq-sixièmes du parenchyme rénal total. Il a été adapté chez la souris avec l'exérèse des trois-quarts du parenchyme rénal. Ce modèle murin qui reproduit, à distance de la néphrectomie, toutes les lésions histologiques glomérulaires, tubulaires et interstitielles de la MRC, a permis, durant les cinquante dernières années, la découverte de voies de signalisation cruciales pour la progression de la MRC et a été à l'origine du développement de thérapies aujourd'hui incontournables dans la néphroprotection, comme l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [37]. Ce modèle a également permis de révéler que la prolifération cellulaire jouait un rôle majeur dans la progression de la MRC. En effet, si elle est indispensable pour la réparation du parenchyme rénal après une agression aiguë, la prolifération cellulaire peut s'avérer délétère dans le cadre de la MRC [5]. Les facteurs de croissance pourraient jouer un rôle clé dans les mécanismes de

La théorie de l'adaptation podocytaire

La réduction néphronique induit également une augmentation du débit sanguin rénal et, de fait, une augmentation de la pression intra-glomérulaire [5]. Les contraintes mécaniques subies par les podocytes conduisent à une altération de la barrière de filtration qui se traduit par l'apparition d'une micro-albuminurie et d'une protéinurie qui favorisent la progression de la MRC [29]. Le stress mécanique s'appliquant sur le podocyte provoque la modification de son cytosquelette et l'initiation de différents programmes d'adaptation à ce stress. Parmi ces programmes, l'activation de la voie de signalisation mTOR (*mammalian target of rapamycin*) / AKT (protéine kinase B) est essentielle. Elle va enclencher des voies de signalisation de prolifération, de migration, de réarrangement du cytosquelette, mais également de survie cellulaire via des signaux anti-apoptotiques [30] (Figure 2). L'activation d'AKT²⁴ par le complexe mTORC2, mais pas d'AKT1, joue un rôle majeur dans la stabilité podocytaire dans un contexte de réduction néphronique chirurgicale [31]. L'utilisation des inhibiteurs de mTORC lors d'une greffe rénale, se fait d'ailleurs au prix de l'apparition d'une protéinurie et de lésions podocytaires [31]. La protéinurie n'est pas seulement un marqueur de la progression de la MRC mais également un facteur aggravant de l'apparition de lésions rénales chroniques [32]. C'est d'ailleurs le premier facteur de risque de présenter un profil d'« évolution rapide » vers l'IRC terminale, comparativement au profil dit « à progression lente » [4]. La protéinurie est en effet directement toxique pour les cellules tubulaires rénales, ce qui peut indirectement causer l'apparition d'une inflammation au sein du parenchyme rénal puis la fibrose interstitielle, via la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires, tels que l'endothéline 1, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*, ou CCL2 [*C-C motif chemokine ligand 2*]), RANTES (*regulated*

4 Il existe trois gènes de la famille Akt : Akt1, Akt2, et Akt3.

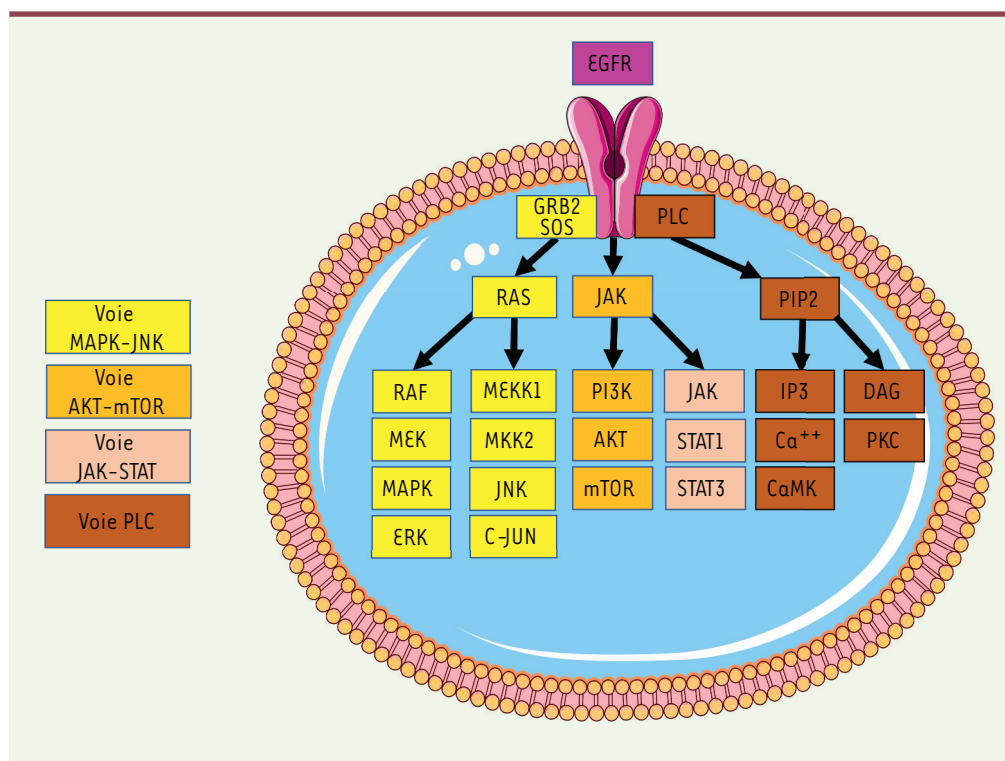


Figure 3. Schéma simplifié représentatif des différentes voies de signalisation de l'EGFR (epidermal growth factor receptor). Voie des MAPK (mitogen-activated protein kinase) / JNK (c-Jun N-terminal Kinase) en jaune ; voie AKT (protéine kinase B) / mTOR (mammalian target of rapamycin) en orange ; voie JAK (Janus Kinase) / STAT (signal transducer and activator of transcription) en rose ; voie de la PLC (phospholipase C) en marron.

prolifération à l'origine des lésions rénales [38], notamment la voie activée par le récepteur de l'EGF (epidermal growth factor receptor ou EGFR) (Figure 3). L'activation de ce récepteur tyrosine kinase par ses ligands induit une cascade de phosphorylation intracellulaire et l'activation de plusieurs voies de signalisation dont la voie impliquant AKT [39] (Figures 2 et 3). L'EGFR est également activé par l'angiotensine II, une protéine connue pour favoriser la progression de la MRC [40]. Le rôle délétère de l'EGFR a été confirmé dans plusieurs modèles expérimentaux de MRC, notamment dans le modèle de réduction néphronique chirurgicale [41]. Cibler la voie de l'EGFR apparaît ainsi comme une possibilité thérapeutique innovante pour limiter la progression de la MRC. Néanmoins, il semble impossible, compte tenu du nombre considérable d'effets secondaires potentiels, de bloquer par des inhibiteurs enzymatiques l'activité tyrosine kinase de l'EGFR à long terme.

Conclusion

Les mécanismes responsables de la progression de la MRC sont encore mal compris et des études complémentaires restent nécessaires pour identifier les médiateurs responsables des effets délétères au niveau rénal. La réduction néphronique semble néanmoins un élément incontournable du processus pathologique. Les futures études devront donc s'appuyer sur des modèles expérimentaux de réduction néphronique afin de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles et de développer de nouvelles thérapies pour la prise en charge des patients présentant une MRC. ♦

SUMMARY

Towards understanding chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem affecting almost 15% of the population worldwide. After renal injury, there is a nephron loss and remaining nephrons ensure the glomerular filtration rate (GFR) with compensatory hyperplasia and hypertrophy: This is called the nephron reduction. After nephron reduction, renal function will gradually decline and lead to chronic end-stage renal failure. Whatever the initial cause of the renal injury, recent data suggest there are common molecular mechanisms at the origin of CKD progression. Moreover, the renal lesions are very reproducible with glomerulosclerosis, tubular atrophy and partial epithelio-mesenchymal transition, interstitial fibrosis and vascular abnormalities. The physiopathology of CKD progression is unclear but some hypotheses have been described: i) the nephron "overwork", supported by recent works showing that the nephron reduction leads to hyperfiltration by the remaining nephrons and the stability of the GFR; ii) the "podocyte adaptation" theory, reflected by the importance of the podocytopathy in CKD progression and the crucial role of residual proteinuria in renal lesion development; iii) the activation of EGFR signaling pathways in surgical nephron reduction model and its involvement in CKD progression. Finally, CKD progression remains poorly understood and further studies will be necessary to discover new CKD

molecular pathways and to develop new therapeutic insight in CKD management.♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0158765.
2. Harambat J, Madden I, Hogan J. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease. *Nephrol Ther* 2021 ; 17 : 476–84.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296–305.
4. Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol* 2018 ; 19 : 146.
5. Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995 ; 57 : 263–78.
6. Huang Z, Zhang L, Chen Y, et al. Cdc42 deficiency induces podocyte apoptosis by inhibiting the Wasp/stress fibers/YAP pathway. *Cell Death Dis* 2016 ; 7 : e2142.
7. Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, et al. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 1989 ; 60 : 205–18.
8. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 342–8.
9. Machuca E, Benoit G, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : R185–94.
10. Smeets B, Kuppe C, Sicking EM, et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1262–74.
11. Hewitson TD. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296 : F1239–44.
12. Pillebout E, Weitzman JB, Burtin M, et al. JunD protects against chronic kidney disease by regulating paracrine mitogens. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 843–52.
13. Sanz AB, Santamaría B, Ruiz-Ortega M, et al. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1634–42.
14. Humphreys BD, Lin S-L, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 85–97.
15. Kang HM, Ahn SH, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med* 2015 ; 21 : 37–46.
16. Chung KW, Dhillon P, Huang S, et al. Mitochondrial Damage and Activation of the STING Pathway Lead to Renal Inflammation and Fibrosis. *Cell Metab* 2019 ; 30 : 784–99.e5.
17. Tomasek JJ, Gabbiani B, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 349–63.
18. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1776–84.
19. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, et al. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2282–7.
20. Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 468–74.
21. Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, et al. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat Med* 2015 ; 21 : 989–97.
22. Lovisa S, LeBleu VS, Tampe B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat Med* 2015 ; 21 : 998–1009.
23. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl* 1998 ; 65 : S74–8.
24. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3810–20.
25. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, et al. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 2 : 1326–8.
26. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1753–8.
27. Wolf G, Neilson EG. Molecular mechanisms of tubulointerstitial hypertrophy and hyperplasia. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 401–20.
28. Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2349–57.
29. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 258–69.
30. Franke TF. Intracellular signaling by Akt: bound to be specific. *Sci Signal* 2008 ; 1 : pe29.
31. Canaud G, Bienaimé F, Viau A, et al. AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1288–96.
32. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 301–6.
33. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1917–28.
34. El Karoui K, Viau A, Dellis O, et al. Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria-induced kidney lesions via Lipocalin 2. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10330.
35. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 337–44.
36. Anagnostou A, Vercellotti G, Barone J, et al. Factors which affect erythropoiesis in partially nephrectomized and sham-operated rats. *Blood* 1976 ; 48 : 425–33.
37. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 288–96.
38. Kok HM, Falke LL, Goldschmeding R, et al. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 ; 10 : 700–11.
39. Wilson KJ, Gilmore JL, Foley J, et al. Functional selectivity of EGF family peptide growth factors: implications for cancer. *Pharmacol Ther* 2009 ; 122 : 1–8.
40. 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.
41. Terzi F, Burtin M, Hekmati M, et al. Targeted expression of a dominant-negative EGF-R in the kidney reduces tubulo-interstitial lesions after renal injury. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 225–34.

TIRÉS À PART

P. Vergnaud



Tarifs d'abonnement m/s - 2023

Abonnez-vous

à médecine/sciences

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

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

