

Traitements néphroprotecteurs La lutte contre la fibrose à l'essai

Mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre et rechercher des pistes de prévention, voire de traitement, de la fibrose rénale constituent l'axe de recherche de plusieurs équipes dont celle du Dr Jean-Jacques Boffa, dirigée par le Pr Pierre Ronco.

ON SAIT AUJOURD'HUI que le blocage de l'angiotensine II exerce une certaine néphroprotection, indépendante de l'action antihypertensive, en bloquant l'un des facteurs profibrosants les plus importants, le TGF (transforming growth factor) bêta et la synthèse de collagène. Les antagonistes de l'angiotensine II ne peuvent cependant permettre une régression de la fibrose et une restauration *ad integrum* des tissus normaux. Les recherches actuelles se sont donc plus précisément portées sur les différents événements à l'origine du processus fibrosant. Schématiquement, la formation de fibrose découle d'un déséquilibre du renouvellement de la matrice extracellulaire qui obéit à trois étapes successives : synthèse protéique, stabilisation de la matrice extracellulaire et catabolisme enzymatique. Chacune d'entre elles peut contribuer au développement d'une fibrose, par augmentation de la synthèse de protéines et/ou de leur stabilisation, ou bien par réduction des capacités de dégradation.

Les approches thérapeutiques principales se sont donc orientées, en miroir, selon trois axes : inhiber la synthèse protéique, notamment du collagène interstitiel (collagènes de types I et III), modifier de façon qualitative la matrice extracellulaire, de façon à la rendre plus sensible à la dégradation ou favoriser le catabolisme protéique en augmentant l'expression ou l'activité enzymatique.

S'opposer au TGF- β . Parmi les acteurs du processus fibrosant, le TGF- β apparaît jouer un rôle majeur. Il stimule la synthèse protéique, inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire, a un effet proapoptotique sur certains types cellulaires et favorise la transition épithélio-mésenchymateuse. Dans de nombreux modèles expérimentaux de néphropathies chroniques avec fibrose rénale, on constate de fait une surexpression du TGF- β et de ses récepteurs. L'inhibition du TGF- β ou de sa voie de signalisation réduit l'importance de la fibrose. Les recherches se sont particulièrement portées vers deux molécules partageant la même voie de signalisation que le TGF- β , mais qui exercent un effet inverse, antifibrosant : l'HGF (hepatocyte growth factor) et le BMP-7 (bone morphogenic protein-7). Il existe en outre de nombreuses molécules qui peuvent moduler cette voie de signalisation, comme le

CTGF (connective tissue growth factor) : les propriétés antifibrosantes d'un anticorps anti-CTGF sont de fait actuellement étudiées. La pirféridone est également un agent à l'étude ayant montré, chez l'animal, et aussi dans le cadre d'essais cliniques, des propriétés antifibrosantes dans la fibrose pulmonaire, la sclérodémie et la cirrhose hépatique. Son mécanisme d'action semble aussi reposer sur une réduction de la production de TGF- β , associée à un antagonisme de la signalisation du TNF alpha et à un effet antiradicalaire. Une étude ouverte récente, menée chez des patients porteurs d'une hyalinose segmentaire et focale, a montré que cette molécule ralentit le déclin de la fonction rénale. Autre candidat antifibrosant ayant fait l'objet d'études cliniques chez l'homme : le tranilast. Ce produit est déjà utilisé au Japon, pour ses propriétés antifibrosantes dans les cicatrices cutanées hypertrophiques et la sclérodémie. Il prévient aussi les resténoses vasculaires. Le tranilast induit une inhibition de la synthèse de la matrice extracellulaire favorisée par le TGF- β , dans les fibroblastes cutanés, mais aussi les cellules étoilées hépatiques, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes de l'interstitium rénal. Son développement a été ralenti en raison d'effets secondaires notamment hépatiques.

Favoriser la dégradation de la matrice extracellulaire. D'autres équipes se sont intéressées plus récemment aux enzymes de dégradation matricielle, en l'occurrence les métalloprotéinases. Cette approche est cependant apparue plus complexe car, ces enzymes ayant beaucoup d'autres substrats, elles ont aussi des effets multiples. Une tentative récente s'est ainsi soldée par des résultats contraires selon le moment où s'exerce l'inhibition des métalloprotéinases. Dans ce modèle murin caractérisé par une mutation de la chaîne alpha-3 du collagène de type IV, il a été constaté, après 4 semaines, un retard d'évolution vers la fibrose et l'insuffisance rénale, mais au contraire une exagération des lésions de fibrose lors d'une inhibition des métalloprotéases plus tardive. Une autre voie potentielle pourrait être représentée par les TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinase), inhibiteurs endogènes des métalloprotéinases. La transglutaminase tissulaire (TG2) est une autre enzyme qui contribue au développement de la fibrose rénale, en créant des lésions covalentes entre les différentes protéines de la matrice extracellulaire (crosslinking). En modifiant la stabilité des protéines, elle rend la matrice extracellulaire plus résistante à la dégradation. De plus, cette enzyme

participe à l'activation du TGF- β . Il a pu être montré que des souris K-O. pour le gène TG2 avaient une fibrose rénale interstitielle moins importante que les animaux sauvages après obstruction urétérale. Au cours du diabète, il existe aussi une modification qualitative des protéines de la matrice extracellulaire par une activité accrue de « crosslinking » liée à une accumulation d'AGE (advanced glycation end products). Ces composés conduisent à la glycation des protéines et à une augmentation du stress oxydant. Deux stratégies thérapeutiques ont été développées : empêcher la formation des AGE, bloquer leurs récepteurs. Un essai clinique de phase II teste actuellement cette deuxième stratégie. Toutes ces données ne représentent cependant que des morceaux choisis d'une recherche qui n'en est aujourd'hui qu'à ses premiers chapitres. Il existe en effet de multiples pistes actuellement à l'étude comme celles de l'EGF (epithelium growth factor), du système kinine-bradykinine ou du PDGF. Si la fibrose résulte d'un processus cicatriciel inadéquat, un autre axe de recherche pour lutter contre son développement consistera à favoriser la réparation rénale.

> Dr PATRICIA THELLIEZ

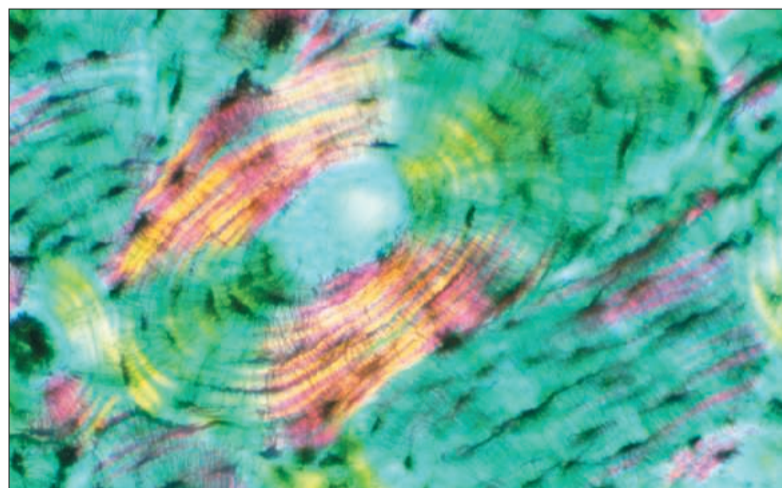
D'après un entretien avec le Dr Jean-Jacques Boffa, hôpital Tenon, INSERM UMRS 702, Paris.

Anomalies minérales et osseuses de la maladie rénale chronique Des recommandations plus justes mais moins précises

Pour le Pr Pascal Houillier, l'un des experts français ayant participé au groupe de travail consacré à la prise en charge des anomalies minérales et osseuses dans la maladie rénale chronique au sein de l'initiative internationale KDIGO, les nouvelles recommandations seront certainement moins confortables pour les praticiens que celles proposées initialement par la National Kidney Foundation.

LES RECOMMANDATIONS édictées en 2002-2003 sous l'égide de la National Kidney Foundation ont représenté en leur temps une avancée considérable pour la prise en charge de la maladie rénale chronique. Pour la première fois, en effet, les praticiens ont disposé d'objectifs chiffrés qui ont permis de préciser les seuils d'interventions thérapeutiques. En matière de troubles minéraux et osseux, ce volumineux travail était apparu d'autant plus nécessaire que les possibilités de traitement se sont accrues avec la mise à disposition de nouveaux analogues de la vitamine D, de nouveaux chélateurs intestinaux du phosphate et l'apparition de la classe des calcimimétiques. Afin de « mondialiser » ces recommandations issues de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), l'organisation KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) a dans la foulée été mise en place, pilotée par une partie des experts américains et

par la Société internationale de néphrologie. Une première réunion a ainsi été consacrée, début 2005, à la définition, la classification et l'évaluation de la maladie rénale chronique en général. En septembre de cette même année, une deuxième rencontre a ensuite porté plus spécifiquement sur le métabolisme minéral et osseux. Le groupe de travail a, à cette occasion, défini de façon plus précise la maladie minérale et osseuse de la maladie rénale chronique qui correspond désormais à la présence d'une seule ou de plusieurs anomalies biologiques, histologiques osseuses ou tissulaires (calcifications). Le terme d'ostéodystrophie rénale est quant à lui réservé uniquement à l'existence d'une atteinte osseuse histologique. Trois ateliers se sont respectivement intéressés à la définition des signes histologiques, aux variables biologiques et à l'apport de l'imagerie osseuse et vasculaire. Mais si KDIGO a certainement permis de mieux préciser le cadre des troubles minéraux et osseux ainsi qu'une déclinaison, pour de nombreux pays, des recommandations américaines, il n'a pas alors été envisagé de réviser les objectifs thérapeutiques initiaux. Ce n'est que plus récemment que le comité de pilotage de KDIGO s'est remis au travail pour réexaminer leur validité. Or il est apparu, à la lumière de cette seconde lecture, que la plupart des recommandations de KDOQI s'appuyaient sur des résultats d'études non contrôlées ou



Le terme d'ostéodystrophie sous-entend une anomalie histologique

des simples avis experts qui ont donc été considérés comme non suffisamment pertinents.

L'observatoire des dialysés. Comme l'explique le Pr Pascal Houillier, l'un des experts français ayant participé à ce projet, « les premières recommandations de 2002-2003 ont certainement changé les pratiques en attirant l'attention sur les troubles de la minéralisation de la maladie rénale chronique et leurs conséquences. Ce d'autant que, parallèlement, plusieurs études ont mis en évidence une association entre les anomalies du métabolisme minéral et la morbi-mortalité cardio-vasculaire. En France, nous disposons également d'une base de données issue de l'observatoire de la population des dialysés (Photograph®) dans laquelle les caractéristiques bio-

logiques des patients sont colligées. Mais ces recommandations, qui avaient offert aux praticiens, pour un temps, un indiscutable confort en matière de prise en charge des troubles minéraux et osseux sont aujourd'hui considérées comme non suffisamment étayées par des études contrôlées et randomisées de qualité : sur les 14 000 articles analysés, plus de 90 % ont finalement été jugés comme non contributifs ». D'où un relatif recul et un certain flou dans les stratégies maintenant proposées. Pour exemple, au stade 5 de la maladie rénale chronique, la National Kidney Foundation recommandait que la concentration de parathormone soit comprise entre 150 et 300 pg/ml. Mais, les experts de KDIGO recommandent aujourd'hui que la concentration de PTH soit située entre deux et neuf fois la limite

supérieure de la normale du kit utilisé... À cela plusieurs raisons. D'une part, le système de dosage utilisé dans les études sur lesquelles s'appuyaient les premières recommandations n'a plus cours et il existe aujourd'hui de nombreux kits de mesure disponibles ; d'autre part, ces études étaient pour la plupart non contrôlées. « En 2006, nous avons comparé 15 kits de dosage de la parathormone : nous avons trouvé une variation des résultats allant du simple au quadruple pour le même échantillon », précise à cet égard le Pr Pascal Houillier qui ajoute que, « à l'heure actuelle, les recommandations sont finalement redevenues qualitatives, en attendant que l'on puisse disposer de résultats d'études pouvant permettre de mieux codifier les seuils d'intervention thérapeutique ». Il faut de plus ajouter que, parmi les reproches faits aux essais antérieurs, figurait l'absence de critères d'évaluation pertinents reposant sur des événements « durs », comme la mortalité, les événements cardio-vasculaires graves. Dans un sens, les insuffisances révélées par ce nouvel éclairage de KDIGO ont aussi eu le mérite de donner des directions aux futurs travaux prévus dans le domaine du métabolisme minéral de la maladie rénale chronique.

> Dr P. T.

D'après un entretien avec le Pr Pascal Houillier, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.