

ARTÉRIOSCLÉROSE

« novel insights in the mechanisms of nephroangiosclerosis »

HTA en phase term d'insuff rénale → coloration verte des dépôts de MEC donc indicateur de fibrose, on fait une biopsie : depot anormal de MEC qui rend le tissu infonctionnel (glomérule, vx, ...).

→ pour quelle raison se dépose une couche de cellule et de tissu qui rend l'organe non fonctionnel ?

Fibrose rénale importante ++ car nombreuses personnes ne sont pas au courant la maladie restant lgtps asymptomatique et le patient ne remarque pas la souffrance de son tissu car détection par **clairance de la créatinine et protéinurie** (→ car E produite par prot est très gde donc il est mauvais de perdre des prot → filtration par le rein ne fonctionne pas et laisse passer les prot qu'il ne devrait pas laisser passer). Créat : entre 60 et 90 mL/min néphropathie débutante non pathologique / inf à 60 mL/min pathologie et à partir de inf à 30 mL/min dialyse indis (puis transplantation).

À la naissance le capital néphronique est déterminé puis diminue au cours de la vie.

Lorsque les prot sont détectées dans les urines, il y a déjà $\frac{3}{4}$ des néphrons détruits.

Causes de l'insuff rénale → il y en a énormément qui conduisent ttes à une maladie rénale chronique : **diabète et HTA forment 90%**, ou maladies auto-immunes-- dans les pays dvlps. Mais tous les hypertendus et tous les diabétiques ne sont pas atteints et on ne sait pas pourquoi.

Mécanisme de dépôt du collagène : avant → conséq d'un autre phénomène comme augmentation de la P sanguine ? Maintenant → **action locale pro-fibrosante de certains peptides vasoactifs**.

Modèles expérimentaux : artériosclérose en induisant en donnant inhibition du NOS pour provoquer une augmentation de la P + choix d'une souris transgénique (Procollalpha2) sur les promoteurs des gène des collagènes associé à la luciférase (car collagène de type 1 normalement pas exprimée dans le rein mais apparaît des que fibrose → indicateur). Rappel : dans les mb basales il s'agit de collagène IV.

→ à la 4eme semaine il existe une activation de la luciférase donc début d'activation du gène du coll1 / observation histologique à partir de la 10eme semaine.

→ rôle de l'AII dans activation du gène du coll1 ?

Suractivation du SRA peut avoir un rôle délétère. Donc blocage de ce syst dans HTA inhibition de l'enz de conversion ou de la rénine.

Traitement des animaux avec un inhibiteur du SRA → pas d'activation de la luciférase et histologiquement pas de fibrose. Ce n'est pas HTA qui déclenche la fibrose, mais l'**AII qui active localement le coll1**.

HTA et FIBROSE sont INDEP !!

Traitement par inhibiteur du SRA (sans Ttt trop fort pour seulement éliminer la suractivation sans bloquer l'effet physiologique) une fois que la néphropathie est dvlpée pour savoir si guérison possible : au début amélioration puis après 4 semaines de Ttt retour au stade initial → la **pathologie est réversible dans le modèle animal**.

→ qu'en est-t-il du TGFbeta ? (après Ttt)

il est anti-inflammatoire, mais pro-fibrosant : il est considéré comme le **médiateur majeur de la fibrose** → il n'existe pas de bloqueurs spécifiques du TGFbeta.

Il y a activation du gène du TGFbeta ARNm sans prsce augmentée de la prot au niveau tissulaire (il existe un blocage entre l'ARNm et la formation de la prot).

Limite du modèle expérimental → il faut faire la même approche dans d'autres modèles pour confirmer que le processus est le même et a été conservé avec l'évolution.

→ *essai clinique ?*

Fonctionne à petite échelle... mais à grande échelle et à long terme, il y a une protection des reins mais 4 des 5 patients passent quand même en phase term → **DONC Ttt de seulement 20% de la pop.**

C'est donc **très différent du modèle animal** → on ne peut pas comparer car animal d'âge plus jeune et élevé dans un milieu privilégié et protégé et on lui induit rapidement une maladie chronique alors que l'installation est bcp plus lente au cours des années chez l'Hm donc Ttt plus difficile.

SRA dans sa suractivation contrôle bcp de mécanismes de prolifération et migration et activation d'autres gènes : r des F de croissance ou voie d'activation fibrosante du TGFbeta ou rôle dans spermatogénèse → donc si diminution risque pour nbreuses autres fonctions de l'organisme.

→ *fibrogénèse*

Exp° de la rénine → au bout d'un an fibrose.

Si Ttt avec antagonistes du SRA réduction de la fibrose sans diminution de l'HTA.

Type cellulaire impliqué dans la fibrose ? → prot nephrine et podocine spécifique des podocytes : quand 1 des 2 manque c'est qu'il y a un psg des prot dans l'urine donc maladie rénale qui est repérable par effacement des pédicelles avec épaississement de la mb basale. C'est la cellule majeure de la néphropathie → les pédicelles se régénèrent après Ttt il sont à nouveau fonctionnels. On ne sait pas si c'est un nouveau podocyte qui remplace le mourant à partir d'une cellule souche ou si l'ancien podocyte se réactive et se régénère.

Aujourd'hui → ttes les cellules se trouvant dans le rein sont capables de donner des fibroblastes et de générer des signaux et il faut trouver des syst associés à l'activation du SRA et qui favorisent l'activation du collagène, la fibrose et la maladie rénale. Quel événement ou élément entraîne une maladie rénale chronique ou non chez les diabétiques et les HTA.

(Périostine au début dans les dents puis sécrétée de façon massive → plaque tournante de la métastase (pourrait être utilisée contre le cancer) et de la fibrose → il est très probable que la périostine soit marqueur plasmatique de la fibrose rénale dans qq années. Elle change le phénotype des cellules et peut avoir des conséquences majeures en pathologie.)