

Inégalité homme-femme face aux maladies rénales chroniques: mythe ou réalité?

Dr PATRICIA MEHIER^a, Pr MICHEL BURNIER^a et Dr MENNO PRUIJM, PD^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 473-6

L'insuffisance rénale chronique (IRC) touche environ 10% de la population adulte en Suisse. Les études épidémiologiques suggèrent que les femmes préménopausées seraient plutôt protégées contre l'IRC et progresseraient moins vite vers l'insuffisance terminale. Plusieurs hypothèses ont été émises, tels un effet réno-protecteur des œstrogènes, ou encore des conditions hémodynamiques et/ou structurelles rénales plus favorables. Des études animales suggèrent un effet potentiellement bénéfique d'une thérapie par œstrogènes, principalement chez les animaux diabétiques. Chez l'homme, ce sujet n'a pas encore été assez étudié et nécessite d'être approfondi. Cet article a pour but de revoir les données épidémiologiques, les hypothèses en vigueur et l'éventuelle efficacité d'une thérapie œstrogénique pour ralentir la progression de l'IRC.

Gender differences in chronic kidney diseases: myth or reality?

Chronic kidney disease (CKD) concerns about 10% of the population in Switzerland. Epidemiological studies suggest that women are less prone to the development of CKD than men, and progress less rapidly to end stage renal disease. This protection seems lost when entering menopause. The reasons for this finding may stem from hormonal, structural or hemodynamic differences, yet the precise underlying mechanisms are so far incompletely understood. Some animal studies suggest a potentially beneficial effect of estrogen therapy, mainly in diabetes, yet data in humans are lacking. This article provides an overview of epidemiological data and the different hypotheses concerning gender differences in CKD, and discusses the eventual benefits of estrogen therapy to retard CKD progression.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé publique croissant, qui touche environ 9 à 16% de la population mondiale et 10% de la population adulte en Suisse.¹ L'IRC est généralement définie comme une évidence d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles des reins qui perdurent pendant au moins 3 mois, ou un taux de filtration glomérulaire (TFG) diminué (< 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans (micro) albuminurie, indépendamment de sa cause.² L'IRC est un facteur indépendant de complications cardiovasculaires et est associée à une mortalité élevée.³ Elle représente aussi un énorme fardeau économique.⁴

Les hommes et les femmes ne semblent pas égaux devant l'insuffisance rénale chronique. En effet, de façon intéressante, des données épidémiologiques suggèrent que l'incidence de l'IRC chez les femmes est moindre que chez les hommes, et que le déclin de leur fonction rénale est plus lent par rapport à celui des hommes.⁵ Pourquoi les femmes sont relativement protégées contre l'IRC reste un sujet incompris. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents pourrait amener au développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques, permettant de prévenir ou ralentir la progression de l'atteinte rénale chez les hommes et les femmes. Les données épidémiologiques et les différentes hypothèses en vigueur seront discutées dans cet article.

ÉPIDÉMIOLOGIE

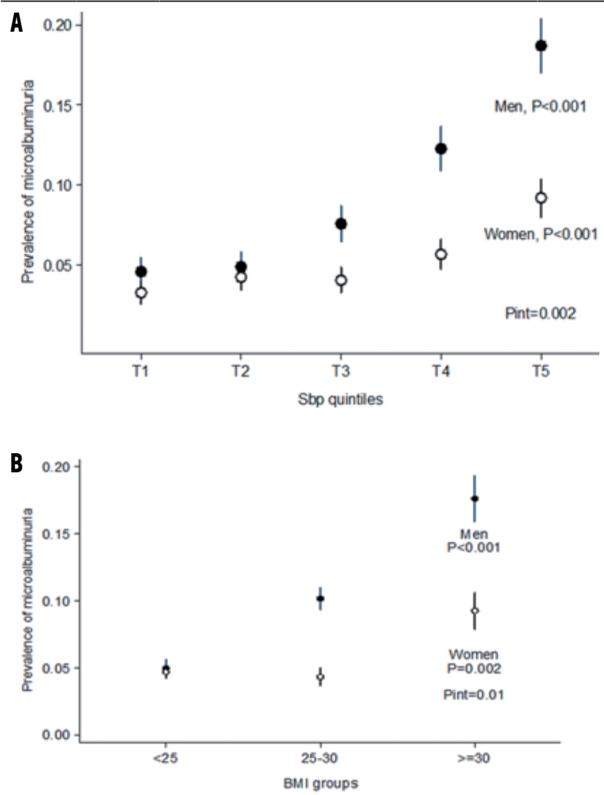
Dans la population générale, le déclin de la fonction rénale liée à l'âge (mesuré par le test de référence de la clearance à l'inuline) apparaît plus tôt et progresse plus vite chez les hommes en bonne santé, comparés aux femmes.⁶ Plusieurs études populationnelles d'Europe du Nord (Norvège et Suède) ont aussi retrouvé cette différence des genres sur la base du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe).^{7,8} Dans l'étude suisse CoLaus,⁹ une étude de population effectuée à Lausanne (n = 5880), les hommes étaient plus sujets à la microalbuminurie que les femmes (6,3 vs 4,9%), et la proportion d'hommes avec une IRC moyenne à sévère (TFGe < 45 ml/min/1,73 m²) était deux fois plus importante (respectivement 0,8 vs 0,4%). En plus, dans cette étude, la relation entre les différents facteurs de risque diffère entre les sexes (figure 1). Ceci suggère que l'impact de la pression artérielle et de l'obésité sur les reins est plus important chez les hommes. Des différences liées au sexe sont aussi retrouvées chez des patients souffrant de néphrolithiase, avec un ratio homme: femme de 2-3:1.¹⁰

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent également que les femmes sont moins susceptibles de développer une IRC et d'atteindre une insuffisance rénale terminale (IRT) que les hommes. Selon une méta-analyse de 11345 patients, le déclin de la fonction rénale est plus lent chez les femmes, qu'elles soient atteintes de néphropathie à IgA, de néphropathie extramembraneuse ou de maladie polykystique rénale, ce qui suggère que des différences rénales structurelles pourraient exister entre hommes et femmes.¹¹ Finalement, partout dans le monde, la majorité des patients dialysés sont des hommes.¹² En 2015 en Suisse, seulement 37,7% de la totalité des patients dialysés étaient des femmes (Swiss Renal Registry and Quality Assessment Program). Dans une étude de population cana-

^a Service de néphrologie, CHUV, 1011 Lausanne
patricia.mehier@chuv.ch | michel.burnier@chuv.ch | menno.pruijm@chuv.ch

FIG 1 Prévalence de la microalbuminurie dans l'étude de population CoLaus

(n = 5880). A: selon les quintiles de la pression artérielle systolique (Sbp) et le sexe; B: selon les catégories de l'index de masse corporelle (IMC).



dienne qui incluait 1818461 personnes ayant eu un dosage de créatinine, il a été estimé que le risque à vie (*life time risk*) de développer une insuffisance rénale terminale était 1:40 pour les hommes versus 1:60 pour les femmes d'âge moyen (> 40 ans).¹³

HYPOTHÈSES

Certains chercheurs ont postulé que la fonction rénale décline plus vite chez les hommes parce qu'ils accumulent plus de facteurs de risque classiques, et qu'ils ont un style de vie plus risqué. Par exemple, les hommes consomment plus de sel, de phosphore et de protéines, et sont plus souvent obèses et/ou hypertendus.¹ Ces facteurs jouent un rôle certain, mais n'expliquent pas entièrement la différence. Par exemple, il a été démontré que la microalbuminurie, l'âge et l'IMC ont un impact plus important sur la progression de l'IRC chez les hommes que chez les femmes, suggérant que d'autres facteurs jouent un rôle.^{14,15}

Facteurs hormonaux

Les différences hormonales sont souvent citées lorsque l'on considère les différences liées au sexe. Les œstrogènes sont généralement considérés comme néphroprotecteurs, et les androgènes comme potentiellement néphrotoxiques. Ces données viennent essentiellement des modèles animaux. Il a été démontré que des récepteurs aux hormones sexuelles

TABEAU 1 Impact des hormones de la reproduction sur les différents compartiments rénaux

	Œstrogènes	Testostérone
Hémodynamique générale	Vasodilatation (principalement durant la gestation)	Vasoconstriction et rétention hydrosodée
Microcirculation	Stimulent la libération de NO	Inhibe la libération de NO
Mésangium rénal	Diminuent l'accumulation de collagène (modèle animal)	Pas de données
Cellules tubulaires proximales rénales	Activité proliférative des cellules tubulaires (à concentration élevée)	Apoptose (modèle animal)

(œstrogènes et androgènes) sont présents dans les artérioles, ainsi que dans les cellules glomérulaires et tubulaires.¹⁶ Les effets des hormones sexuelles au niveau rénal sont résumés dans le **tableau 1**. Ce tableau n'est pas exhaustif mais illustre bien le rôle joué par les hormones sexuelles au niveau rénal.

L'œstradiol a des effets d'inhibition des facteurs de croissance. Dans des cultures de cellules rénales mésangiales de rat, il supprime l'accumulation de collagène.¹⁷ Les œstrogènes stimulent également l'expression de NO par les cellules glomérulaires et ils peuvent altérer le flux plasmatique rénal, le débit de filtration glomérulaire et la fraction de filtration.^{18,19} La susceptibilité aux lésions ischémiques chez les animaux mâles est augmentée, peut-être en raison d'une réduction de l'activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS). Ceci est conforté par une étude récente montrant que les souris femelles tolèrent mieux l'ischémie-reperfusion que les souris mâles.²⁰ Notamment, les souris femelles recevant des suppléments d'œstrogène avant l'ischémie-reperfusion semblent protégées plus longtemps.²⁰

En revanche, l'administration de dihydrostérone aux rats *Sprague-Dowley* résulte en une augmentation du sodium réabsorbé par les tubules proximaux.²¹ La testostérone favorise également l'apoptose des cellules tubulaires proximales dans les études animales,²² et son administration aux femelles conduit à une vasoconstriction rénale et à une rétention de sel.

Les données chez l'humain sont plus conflictuelles. D'un côté, les femmes préménopausées semblent être protégées contre la progression de la maladie rénale, en comparaison des femmes postménopausées, suggérant un effet néphroprotecteur des œstrogènes.²³ Récemment, Seppi et coll.²⁴ ont évalué l'excrétion rénale d'enzymes tubulaires proximales, en fonction du cycle menstruel, chez 17 femmes pour juger de l'activité de réabsorption tubulaire. Leur constat est le suivant: lorsque les taux d'œstrogènes sont élevés, il semble qu'il y ait une activité proliférative et anti-apoptotique sur les cellules tubulaires proximales. A l'inverse, lors de taux d'œstrogènes bas (après l'ovulation et avant le début des menstruations), on observe une augmentation de l'excrétion des enzymes tubulaires (plus précisément, le fructose-1,6-bisphosphatase et le glutathione-S-transférase α), expliquée par les auteurs comme une perte de cellules tubulaires proximales. Ces fluctuations n'étaient pas observées chez les hommes ni chez les femmes postménopausées. Ceci suggère

que la fluctuation des hormones féminines reflète un turnover transitoire de ces cellules qui pourraient les rendre plus résistantes à une agression rénale. A l'opposé, on remarque dans certaines études que l'administration d'œstrogènes aux femmes postménopausées augmente le déclin de la fonction rénale²⁵ et le risque de microalbuminurie.²⁶

Prises toutes ensemble, les données chez l'animal suggèrent une influence directe des hormones sexuelles sur les cellules rénales, la fonction endothéliale et la régulation du sodium, mais les données chez l'humain sont pour l'instant encore insuffisantes pour conclure à un effet néphroprotecteur des œstrogènes.

Facteurs hémodynamiques

Une fois corrigée pour la surface corporelle, la filtration glomérulaire (TFG) ne diffère pas entre hommes et femmes. Par contre, un dimorphisme sexuel a été observé pour ce qui concerne l'influence du système rénine-angiotensine sur l'hémodynamique rénale. Par exemple, la perfusion d'angiotensine II augmente la pression glomérulaire et la fraction filtrée chez les jeunes hommes en bonne santé, mais pas chez les femmes.²⁷ Par ailleurs, un régime riche en sel augmente le flux rénal et le TFG chez les hommes, mais pas chez les femmes, indépendamment du moment de leur cycle menstruel.²⁸

Facteurs anatomiques: taille des reins et structure

Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une différence de structure rénale entre l'homme et la femme qui pourrait expliquer la susceptibilité masculine aux maladies rénales. Les études animales suggèrent que les reins des mâles sont plus grands que ceux des femelles, même après ajustement au poids et à la taille.²⁹ Chez les humains, il existe de nouveau des discordances, à savoir que certaines études sont concordantes avec celles des animaux,³⁰ alors que d'autres ne retrouvent aucune différence de taille des reins entre hommes et femmes par rapport à leur taille corporelle.³⁰ Dans l'étude suisse de population SKIPOGH (Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension) par exemple, tous les sujets (n = 1077) ont eu un ultrason (US) rénal. Cette imagerie suggère que la longueur des reins est plus grande chez les hommes que chez les femmes (11,4 ± 0,8 cm vs 10,7 ± 0,8 cm, p < 0,001). Cependant, en analyse multivariée, le sexe n'était pas un déterminant de la longueur du rein, et cette variation était expliquée principalement par la différence de taille et de poids entre les deux sexes.³¹ Etant donné que la plupart des études ont utilisé des méthodes radiologiques pour estimer la taille des reins, cette variabilité entre les études peut aussi être le reflet de l'imprécision des mesures radiologiques et ne correspond pas nécessairement à de réelles différences mesurées par exemple lors d'autopsie.

En ce qui concerne la structure du rein, les études sont aussi contradictoires. Certaines mentionnent un nombre plus élevé de glomérules chez les femmes,³² alors que d'autres font état d'un nombre moindre.^{33,34} Cependant, ces études ont été réalisées sur un faible nombre de femmes (< 20) et leurs conclusions étaient basées sur des échantillons de rein de petite taille (en général 10 x 10 x 1 mm).³⁵

En somme, la question de savoir si la taille et la structure rénales diffèrent vraiment entre les hommes et les femmes reste ouverte. Ceci pourrait avoir son importance dans le sens où selon l'hypothèse de Brenner, la présence d'un nombre plus restreint de glomérules (comme lors d'un petit poids de naissance) amène à une hypertrophie glomérulaire compensatrice avec hyperfiltration, qui engendre in fine une glomérulosclérose et une insuffisance rénale progressive.³⁶

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Comme développé ci-dessus, certaines études ont montré que les œstrogènes sont possiblement réno-protecteurs. Cette hypothèse a stimulé des études qui ont testé le potentiel des œstrogènes comme option thérapeutique pour ralentir la progression de l'IRC, particulièrement dans le contexte de la néphropathie diabétique.

Modèles animaux

Chez la souris diabétique, l'étude de Inada et coll.³⁷ a montré que l'administration de 17β-oestradiol (E2) aux mâles orchidectomisés améliore la glycémie et diminue la glomérulosclérose et l'albuminurie. L'équipe de Takoaka et coll. a également démontré qu'un traitement par E2 a un effet protecteur rénal en diminuant la production d'endothéline-1, notamment chez les rats mâles avec IRA secondaire à une ischémie-reperfusion.³⁸

Chez l'humain

Les données concernant l'administration des œstrogènes aux femmes postménopausées sont pour l'instant contradictoires, avec notamment une étude canadienne dans laquelle l'emploi d'œstrogènes exogènes chez des patientes postménopausées conduit plutôt à une perte progressive de fonction rénale qu'à une protection rénale.²⁵ Cependant, cette étude a de nombreux biais confondants (HTA, obésité) et le déclin est mineur (1,24 ml/min/1,73 m² en 2 ans de suivi). La plupart des autres études confère une probable action réno-protective aux œstrogènes, principalement chez les patientes ménopausées, diabétiques et hypertendues, mais l'objectif primaire était souvent un marqueur indirect comme la microalbuminurie.³⁹⁻⁴¹ A ce jour, il manque clairement des études randomisées contrôlées examinant l'efficacité d'œstrogènes chez des patients souffrant d'IRC sur des *hard endpoints* rénaux et cardiovasculaires. Bien que prometteur dans des modèles animaux, le potentiel des œstrogènes chez les hommes avec néphropathie diabétique n'a, pour l'instant, pas été examiné non plus.

CONCLUSIONS

Les femmes semblent plus protégées face à l'IRC que les hommes. Cette différence pourrait être due aux œstrogènes endogènes qui ont un effet protecteur, à une hémodynamique rénale plus favorable, et une meilleure capacité de renouvellement des cellules tubulaires. Cependant, ce domaine a été pour l'instant peu étudié chez l'humain, et la plupart des données viennent des études animales. Une meilleure compréhension

des mécanismes qui protègent les femmes de l'IRC pourrait amener au développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour hommes et femmes souffrant d'IRC, et mérite tout l'attention de la communauté scientifique.

Remerciements: Ce travail a été soutenu par un financement du Fonds National Suisse pour la recherche scientifique (FN320030-169191).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les femmes préménopausées semblent mieux protégées face à l'IRC que les femmes ménopausées et les hommes
- L'hypothèse principale réside dans le fait que les œstrogènes ont un effet réno-protecteur en partie grâce à leurs propriétés antifibrotiques, leur effet vasodilatateur et leur stimulation de la prolifération tubulaire
- Des études de substitution par œstrogènes semblent efficaces chez l'animal, mais les données sont conflictuelles chez les femmes postménopausées et pour l'instant inexistantes chez les hommes (diabétiques)

- 1 Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: A cross-sectional analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2013;28:2329-39.
- 2 Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- 3 Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1331-40.
- 4 Trivedi H. Cost implications of caring for chronic kidney disease: Are interventions cost-effective? *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:265-70.
- 5 Collins AJ, Gilbertson DT, Snyder JJ, et al. Chronic kidney disease awareness, screening and prevention: Rationale for the design of a public education program. *Nephrology* 2010;15(Suppl. 2):37-42.
- 6 Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2006;21:2577-82.
- 7 Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375-82.
- 8 Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, et al. The natural history of chronic renal failure: Results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005;46:863-70.
- 9 Pruijm M, Vollenweider P, Mooser V, et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens* 2013;27:169-75.
- 10 Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115:2598-608.
- 11 Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319-29.
- 12 Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011;183:47-53.
- 13 * Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Lifetime risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1569-78.
- 14 Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJ, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int* 2008;74:505-12.
- 15 Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330-5.
- 16 Davidoff M, Caffier H, Schiebeler TH. Steroid hormone binding receptors in the rat kidney. *Histochemistry* 1980;69:39-48.
- 17 Neugarten J, Silbiger SR. Effects of sex hormones on mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 1995;26:147-51.
- 18 Thompson J, Khalil RA. Gender differences in the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:1-15.
- 19 Xiao S, Gillespie DG, Baylis C, et al. Effects of estradiol and its metabolites on glomerular endothelial nitric oxide synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 2001;37:645-50.
- 20 Aufhauser DD, Wang Z, Murken DR, et al. Improved renal ischemia tolerance in females influences kidney transplantation outcomes. *J Clin Invest* 2016;126:1968-77.
- 21 Quan A, Chakravarty S, Chen JK, et al. Androgens augment proximal tubule transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F452-9.
- 22 Verzola D, Villaggio B, Procopio V, et al. Androgen-mediated apoptosis of kidney tubule cells: Role of c-Jun amino terminal kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;387:531-6.
- 23 Dubej RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F365-88.
- 24 * Seppi T, Prajczar S, Dorler MM, et al. Sex Differences in Renal Proximal Tubular Cell Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3051-62.
- 25 Ahmed SB, Culleton BF, Tonelli M, et al. Oral estrogen therapy in postmenopausal women is associated with loss of kidney function. *Kidney Int* 2008;74:370-6.
- 26 Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, et al. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2001;161:2000-5.
- 27 Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int* 1999;55:278-85.
- 28 Pechere-Bertschi A, Maillard M, Stalder H, et al. Blood pressure and renal haemodynamic response to salt during the normal menstrual cycle. *Clinical Science* 2000;98:697-702.
- 29 Oudar O, Elger M, Bankir L, et al. Differences in rat kidney morphology between males, females and testosterone-treated females. *Ren Physiol Biochem* 1991;14:92-102.
- 30 Miletic D, Fuckar Z, Sustic A, et al. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in adults. *J Clin Ultrasound* 1998;26:185-9.
- 31 Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Heritability, determinants and reference values of renal length: a family-based population study. *Eur Radiol* 2013;23:2899-905.
- 32 Hayman JM, Johnston SM. Experiments on the Relation of Creatinine and Urea Clearance Tests of Kidney Function and the Number of Glomeruli in the Human Kidney Obtained at Autopsy. *J Clin Invest* 1933;12:877-84.
- 33 Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201.
- 34 McLachlan MS, Gaunt A, Fulker MJ, et al. Estimation of glomerular size and number from radiographs of the kidney. *Br J Radiol* 1976;49:831-5.
- 35 Samuel T, Hoy WE, Douglas-Denton R, et al. Determinants of glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3102-9.
- 36 Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis* 1982;1:310-4.
- 37 Inada A, Inada O, Fujii NL, et al. Adjusting the 17beta-Estradiol-to-Androgen Ratio Ameliorates Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3035-50.
- 38 Takaoka M, Yuba M, Fujii T, et al. Oestrogen protects against ischaemic acute renal failure in rats by suppressing renal endothelin-1 overproduction. *Clin Science* 2002;103(Suppl. 48):434S-7S.
- 39 * Agarwal M, Selvan V, Freedman BI, et al. The relationship between albuminuria and hormone therapy in postmenopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1019-25.
- 40 Szekeacs B, Vajo Z, Varbiro S, et al. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BJOG* 2000;107:1017-21.
- 41 Maric C, Sullivan S. Estrogens and the diabetic kidney. *Gen Med* 2008;5(Suppl. A):S103-13.

* à lire
** à lire absolu