

Pour la première fois sans doute en France, une réunion d'information destinée aux patients était consacrée à la maladie de Berger.

A cette réunion du Samedi 1^{er} Juin à l'hôpital Broussais à Paris ont participé les docteurs Eric Alamartine, Rémi Salomon, Philippe Lesavre et Micheline Levy. Ils ont fait part de leur expérience de la maladie et répondu aux questions de l'auditoire. Ci-dessous sont rapportés les textes de leurs conférences ainsi que les réponses aux questions posées.

Tous les problèmes concernant la maladie n'ont pu évidemment être abordés. Selon vos demandes, nous traiterons dans les numéros suivants les points qui vous intéressent.

Clinique et évolution

■ Professeur Eric Alamartine. Service de Néphrologie, Hôpital Nord, Saint Etienne.

C'est en 1968 que le Professeur Jean Berger décrivait pour la première fois cette maladie rénale. La publication princeps avait pour titre : "Les dépôts intercapillaires d'immunoglobuline A" et était signée par Jean Berger et Nicole Hinglais.

La maladie de Berger est caractérisée par la présence de dépôts d'immunoglobulines A dans le rein. Ces immunoglobulines A (en abrégé IgA) se déposent précisément au centre des glomérules, dans le mésangium. La maladie de Berger est également appelée néphropathie à IgA.

- Les immunoglobulines A font partie de la famille des anticorps ; ce sont des protéines secrétées par les lymphocytes de l'organisme pour lutter contre les maladies infectieuses.
- Les glomérules sont les parties fonctionnelles du rein, responsables de la fabrication de l'urine. Chaque glomérule est un réseau vasculaire supporté par des tuteurs nommés axes intercapillaires, ou axes mésangiaux ou encore mésangium.

Dans de rares circonstances, les IgA se déposent dans les reins et entraînent l'apparition de cette maladie rénale. Pour affirmer le diagnostic, il faut pratiquer une biopsie rénale. L'étude au microscope du fragment de rein prélevé permet de visualiser les structures du rein et notamment les glomérules. Dans la maladie de Berger, les IgA se déposent dans le mésangium. Ces dépôts d'IgA sont révélés par une technique microscopique spécifique, l'étude en immunofluorescence. Le diagnostic de maladie de Berger est parfois abusivement porté lorsque la clinique est évocatrice. Mais on ne peut porter le diagnostic avec certitude sans avoir fait une biopsie rénale et sans avoir trouvé ces dépôts d'IgA en immunofluorescence.

■ Quelques définitions générales

Les signes urinaires

- La présence de sang dans les urines est appelée hématurie
- La présence d'albumine ou de protéines dans les urines est appelée protéinurie

Hématurie et protéinurie sont les témoins de la souffrance du rein, mais ne sont pas spécifiques de la maladie de Berger.

L'insuffisance rénale

Le rein n'assume plus sa fonction de filtration.

L'insuffisance rénale peut évoluer vers un stade dit terminal : les reins sont détruits, ce qui nécessite le recours à un traitement de suppléance, dialyse ou transplantation rénale.

■ Quelle est la présentation clinique de la maladie de Berger ?

La forme typique

La maladie est découverte chez un adulte jeune, le plus souvent un homme. L'âge moyen au moment de la révélation est de 28 ans ; la maladie peut commencer dans l'enfance, elle peut aussi commencer beaucoup plus tardivement.

Ce patient présente des signes urinaires diversement associés :

- Présence de sang dans les urines. Il peut s'agir d'une hématurie microscopique seulement découverte par des tests de dépistage, ou d'une hématurie macroscopique, visible à l'œil nu. Les urines sont rouges, parfois noires. Les hématuries macroscopiques sont volontiers associées à une hématurie microscopique dans les intervalles.
- Présence d'albumine dans les urines.
- L'association hématurie et protéinurie est évocatrice.

Le plus souvent, les signes urinaires sont totalement silencieux. Seul un dépistage systématique comportant un examen d'urines peut permettre de faire le diagnostic de maladie de Berger. Il faut insister sur l'intérêt de la recherche de sang et de protéines par des bandelettes urinaires en médecine du travail, en médecine générale, en médecine scolaire, chez le pédiatre. Or ce dépistage est très insuffisamment fait, la raison invoquée étant souvent le coût des bandelettes.

Les autres possibilités de révélation

Certaines formes sont atypiques :

- Présence d'une quantité importante de protéines dans les urines, responsable d'un syndrome néphrotique. Ce terme 'syndrome néphrotique' regroupe les complications générales de la perte abondante de protéines dans les urines.
- Pousée d'insuffisance rénale aiguë à l'occasion d'une hématurie macroscopique.

Une forme particulière est bien connue des pédiatres. Il s'agit d'une atteinte plus générale, qui ne touche pas uniquement les reins, mais la peau, les articulations, l'abdomen. Aux signes urinaires s'associe une éruption cutanée ou purpura, faite de petits boutons rouges, et prédominant sur les jambes. Cette forme est appelée purpura rhumatoïde.

La maladie est souvent diagnostiquée tardivement, après plusieurs années d'évolution lorsque les complications, hypertension artérielle et insuffisance rénale, se sont installées. C'est malheureusement encore un mode de révélation fréquent de beaucoup de maladies rénales.

La présentation clinique le plus souvent insidieuse de la maladie de Berger fausse l'appréciation de sa fréquence ou de son pronostic : on peut parler d'un effet iceberg. En effet, si la politique médicale de diagnostic, de biopsie rénale est limitée aux patients ayant des manifestations bruyantes ou évoluées, les formes cliniques silencieuses "immergées" ne seront pas prises en compte.

■ Histoire naturelle de la maladie de Berger

Initialement, cette maladie rénale avec peu de symptômes et son évolution silencieuse avait une réputation de maladie bénigne. Puis les années de recul ainsi que le cumul des observations ont fait constater que le pronostic n'était pas aussi favorable qu'on ne le pensait.

On sait maintenant que la maladie est :

- **habituellement définitive**, la disparition des dépôts d'IgA dans le rein étant exceptionnelle.
- **responsable d'un nombre important de cas d'insuffisance rénale**. L'observation de cohortes suffisamment importantes a montré qu'après un certain temps, 20 ans environ, 20 à 30 % des patients développaient une insuffisance rénale. On estime que la maladie de Berger est responsable de 5 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale par an et par million d'habitants, soit en France 300 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale par an.
- **fréquente**. Les études épidémiologiques menées dans la région Rhône-Alpes et dans la région de Saint-Brieuc ont permis d'estimer sa fréquence à 25 nouveaux cas par an et par million d'habitants, soit 1.500 nouveaux

cas par an en France.

Sachant que c'est une maladie assez fréquente qui, touchant l'adulte jeune, va avoir le temps d'évoluer, on peut conclure que la maladie de Berger "fournit" à l'insuffisance rénale terminale un nombre important de cas. C'est un problème individuel, mais c'est aussi un problème collectif.

■ Son pronostic

L'évolution la plus péjorative, touchant un cinquième des patients, peut être schématisée ainsi :

- 1° apparition d'une protéinurie, qui s'installe et augmente,
- 2° puis apparition d'une hypertension artérielle,
- 3° puis apparition d'une insuffisance rénale qui évolue.

La grande difficulté est d'essayer d'identifier les patients qui sont à risque d'évoluer défavorablement. Les néphrologues ont démontré qu'un certain nombre de facteurs permettaient, avec plus ou moins de certitude, de prévoir une évolution défavorable. Les facteurs de risque les plus fortement notifiés sont les suivants :

- **Le taux de protéinurie**. Il y a une relation directe entre l'évolution et la quantité d'albumine dans les urines.
- **L'hypertension artérielle**. Son apparition est souvent un tournant évolutif dans la maladie. L'hypertension artérielle doit être dépistée le plus tôt possible. Elle doit être traitée le plus tôt possible.
- **L'intensité des lésions sur la biopsie rénale**. Ce sont les lésions responsables de la fibrose des glomérules (sclérose glomérulaire, prolifération extracapillaire) et/ou du tissu de soutien du rein (fibrose interstitielle). Il a été clairement montré que la biopsie rénale était non seulement un moyen de diagnostic, mais aussi un moyen d'apprécier le pronostic.

Ces facteurs sont très forts pour apprécier le risque d'insuffisance rénale, mais ils n'ont rien de spécifique, puisqu'on les retrouve dans toutes les maladies des glomérules.

D'autres facteurs sont plus spécifiques, mais moins fortement documentés et ne font pas l'unanimité. On peut distinguer des facteurs cliniques et des facteurs génétiques.

1. Facteurs cliniques

- **L'hématurie macroscopique**. Elle serait paradoxalement plutôt un élément favorable.
- **L'épaisseur de la membrane basale glomérulaire**. La membrane basale sert de barrière à la filtration glomérulaire. Notre équipe a montré que son épaisseur avait une influence sur le pronostic. Les patients dont la membrane basale était fine avaient moins d'albumine dans les urines, moins d'hypertension artérielle, moins

d'insuffisance rénale de ceux dont la membrane basale était normale. Ces anomalies de la membrane basale sont-elles fortuites dans la maladie de Berger ? Ou bien s'agit-il d'anomalies génétiques, c'est-à-dire de mutations dans les gènes qui commandent l'épaisseur de cette membrane basale et qui seraient associées aux facteurs responsables de la maladie de Berger ?

- **Le surpoids et l'obésité.** Notre équipe a montré que le pronostic était meilleur chez les patients minces que chez les patients en surpoids. En effet, nous avons noté que le premier groupe présentait moins d'hypertension artérielle (14 % contre 39 %) et moins d'insuffisance rénale chronique (13 % contre 30 %).

(Le surpoids était défini par l'index de masse corporelle, c'est-à-dire le rapport du poids sur la taille élevée au carré. Ce rapport est inférieur à 25 chez les gens minces, supérieur à 25 lorsqu'il y a un surpoids, supérieur à 30 en cas d'obésité).

- **Le tabagisme.** C'est un facteur de risque qui intervient dans toutes les maladies rénales. Une des possibilités est que le tabagisme favorise l'hypertension artérielle. Il a été démontré qu'après avoir fumé une cigarette, la pression artérielle s'élevait et demeurait élevée. L'hypertension artérielle étant très délétère dans l'évolution d'une maladie rénale, le tabagisme pourrait influencer son évolution par ce biais.

2. Facteurs génétiques

- **Le sexe.** L'évolution est moins bonne chez l'homme.
- **Des mutations** touchant certains gènes qui commandent les protéines du système immunitaire ou ceux du contrôle de la tension artérielle pourraient modifier l'évolution.
- **Les formes familiales.** Il semble que le pronostic des patients ayant une histoire familiale de maladie de Berger soit moins favorable que celui des patients n'ayant aucun apparenté atteint. Des auteurs italiens ont montré que le doublement de la créatinine plasmatique ou la mise en dialyse après 20 ans d'évolution survenait chez 6 % des cas isolés contre 59 % des cas familiaux.

■ Comment surveiller l'évolution ?

Il est difficile d'établir un pronostic à long terme ; l'évolution est trompeuse, une accélération brutale de l'évolution peut survenir, notamment à cause de l'hypertension artérielle. L'enjeu est lourd, c'est celui de l'insuffisance rénale terminale. Si nous n'avons pas de traitement spécifique, nous avons des moyens thérapeutiques efficaces permettant de ralentir l'évolution.

- Il faut premièrement dépister la maladie assez tôt et, si les signes sont évocateurs, faire une biopsie rénale.
- Lorsque la néphropathie est constituée, il faut que la surveillance soit régulière, comportant des examens biologiques (sang et urines) et une consultation médicale, voire une consultation de néphrologie.
- La fréquence de cette surveillance doit évidemment être adaptée à la gravité de l'atteinte rénale. Lorsque la maladie est encore bénigne, il est bon que la surveillance soit annuelle afin de ne pas laisser passer le moment d'une intervention thérapeutique. Les formes graves nécessitent évidemment une surveillance fréquente.



Echanges Patients - Médecins

■ Je travaille en PMI. Nous faisons des bilans médicaux à l'école maternelle. Faut-il rechercher la protéinurie et l'hématurie chez l'enfant de 3-4 ans ?

E.A. : Trois ou quatre ans, c'est peut-être un peu tôt pour dépister la maladie.

R.S. : Ce n'est pas indispensable à cet âge. Dans des pays comme le Japon où l'utilisation des bandelettes devient systématique vers 6-7 ans, on voit alors apparaître la partie immergée de l'iceberg. Nous, pédiatres néphrologues, verrions peut-être alors un nombre plus important d'enfants ayant une hématurie microscopique. Serait-ce une bonne chose de les suivre dès la toute première enfance ? Je ne crois pas que nous ayons de réponses à cette question. Il est vrai que nous voyons arriver de temps en temps des enfants à un stade tardif, évolué.

E.A. : Il y a peut-être les populations cibles, les grands adolescents par exemple, qui sont plus prioritaires que les petits enfants. Un dépistage à 15 ans plutôt qu'à 3 ans ! Les médecins des Côtes d'Armor se sont intéressés au dépistage en faisant un travail considérable avec l'école chez les militaires. Ils nous ont montré que pour organiser un dépistage correct, il fallait se battre contre de nombreuses résistances administratives.

■ **Je travaille, j'ai eu des visites médicales à l'école, à la Fac, au travail. On ne m'a jamais fait de dépistage par bandelette.**

■ **Durant mon stage en entreprise, on a dépisté la maladie de Berger par bandelette. Je me rappelle avoir eu du sang dans les urines à l'âge de 8 ans. Personne, aucun médecin n'a réagi. Je me demande si ma maladie existait déjà dans l'enfance ou si je l'ai développé plus tard. Lors d'une visite médicale avant mon bac, je n'ai pas eu de dépistage par bandelette. Pourquoi ne pas demander de dépistage par bandelette en fin de scolarité à vos ministres de tutelle ? Ce n'est pas un examen cher !**

E.A. : Mais si c'est cher ! Tout devient cher quand un examen doit être fait à des millions de personnes.

P.L. : Bien que la bandelette urinaire ne soit plus remboursée par la Sécurité Sociale, il me semble qu'un examen d'urines est fait à l'école et en médecine du travail.

■ **Quelles sont les causes de la maladie de Berger ?**

E.A. : Les causes sont multiples. Il faut d'abord rencontrer un agent infectieux, qui pénètre dans l'organisme par les muqueuses, à l'occasion d'une rhinopharyngite par exemple. Il faut ensuite que la réponse immunitaire qui se met en place dans les muqueuses ne soit pas parfaite, disons " décalée ". Il faut enfin que les IgA que l'on fabrique aient un défaut biochimique, à savoir une quantité de sucres insuffisante. Il faut donc la conjonction d'un événement extérieur, infectieux, et d'un terrain particulier.

■ **Pourquoi la maladie ne se manifeste-t-elle qu'à l'âge adulte ?**

E.A. : Je ne crois pas que nous ayons de réponse.

■ **Les infections sont-elles retrouvées fréquemment dans les antécédents ?**

E.A. : Une hématurie macroscopique au décours d'une infection ORL est très évocatrice de maladie de Berger. Mais c'est un mode de révélation qui ne touche que 20 % des patients.

■ **On parle beaucoup du Japon. Existe-t-il au Japon des facteurs particuliers ? Les Japonais sont-ils à risque ?**

E.A. : Lorsque des néphrologues décident de dépister la maladie de Berger en recherchant des anomalies urinaires, alors ils trouvent des formes minimales. Pas de dépistage, pas de formes minimales. Ces différences dans la politique de dépistage expliquent les variations de la fréquence d'un pays à l'autre. Pour savoir si des populations sont plus à risque que d'autres, il faudrait dans un premier temps harmoniser les politiques de dépistage. Ce n'est que dans un second temps que les différences entre populations pourraient être étudiées.

Les traitements actuels

■ **Docteur Rémi Salomon.**

Service de Néphrologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

■ **Comment peut-on trouver un traitement efficace ?**

Pour trouver un traitement, il y a une approche rationnelle qui consiste à essayer de comprendre les mécanismes d'une maladie et d'influer sur ces mécanismes. Actuellement, l'espoir d'avoir des traitements plus spécifiques dans la maladie de Berger repose sur les modèles expérimentaux. Une approche plus empirique consiste à tester des traitements chez l'homme, des traitements que l'on a vu être efficaces sur quelques patients, sans toujours bien comprendre les mécanismes intimes de leur action dans cette maladie.

Il est nécessaire, lorsqu'on teste un médicament, de bien déterminer les objectifs que l'on se fixe. Dans la maladie de Berger, les buts essentiels sont de diminuer la survenue de l'insuffisance rénale et de ralentir la progression de cette insuffisance rénale. Il faut aussi s'assurer que les bénéfices apportés par ce nouveau traitement dépassent largement les inconvénients de ce traitement.

Comment évaluer l'efficacité d'un traitement ?

On s'appuie sur des essais cliniques qui comparent un traitement à un autre traitement ou un traitement à l'absence de traitement

Dans la maladie de Berger :

● Le but fixé est d'éviter ou éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale.

- Deux groupes sont définis : un groupe contrôle et un groupe qui reçoit le traitement. Ces 2 groupes doivent être le plus semblables possible afin que la différence dans l'évolution puisse être rapportée au traitement.
- Le critère étudié peut être la créatinine plasmatique, bon reflet de la fonction rénale. On pourra conclure que le traitement est efficace lorsque la créatinine plasmatique sera significativement plus basse dans le groupe traité que dans le groupe contrôle. Le niveau de la protéinurie que l'on sait être directement corrélé à l'évolution pourrait aussi être choisi comme critère.
- Pour avoir un résultats significatif, la difficulté majeure est l'évolution lente de la maladie. Les différences observées de créatinine après 5 ans dans les groupes témoins et les groupes traités sont modérées, mais une étude durant 20 ans est difficile à réaliser.

Schématiquement, une production excessive d'IgA conduit à la formation de complexes circulants, ceux-ci se fixent dans le glomérule, puis par des mécanismes variés, altèrent le glomérule et entraînent l'insuffisance rénale. Celle-ci finit enfin par évoluer pour son propre compte.

Plusieurs actions peuvent donc être proposées :

1. Eliminer les complexes à IgA, de la circulation.
2. Prévenir la fixation des complexes à IgA dans le rein.
3. Eviter les effets délétères des complexes sur les glomérules.
4. Ralentir la progression vers l'insuffisance rénale.

■ Prévenir la formation des complexes à IgA

Deux approches ont été proposées, l'amygdalectomie et les régimes hypoallergéniques.

L'amygdalectomie

Les infections de la sphère ORL sont souvent un évènement déclenchant les épisodes d'hématuries macroscopiques. Or les amygdales font partie du système immunitaire et participent à la production d'immunoglobulines A. On a donc imaginé qu'en enlevant les amygdales, on diminuerait non seulement la fréquence des angines, et ce but est évidemment atteint, mais aussi la production des anticorps IgA, et par conséquent la quantité d'IgA fixée sur les glomérules, et l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Les études, faites sur des séries assez limitées de patients, n'ont pas montré jusqu'à présent de preuve définitive de l'effet bénéfique de l'amygdalectomie. Les néphrologues ne proposent pas aujourd'hui d'amygdalectomie systématique. Elle n'est effectuée qu'en cas d'angines trop fréquentes.

Les régimes hypoallergéniques

Il y a tout le long du tube digestif des organes lymphoïdes stimulés par certains allergènes alimentaires. L'idée est de diminuer cette stimulation antigénique.

Plusieurs voies ont été proposées :

- Le régime sans gluten utilisé dans certaines allergies alimentaires. Aucune étude ne permet aujourd'hui de dire que ce traitement modifie l'évolution de la maladie de Berger..
- Le cromoglycate de sodium diminue les lésions rénales dans certains modèles expérimentaux. Il n'y a aucune étude chez l'homme.

■ Eliminer les complexes à IgA

On pourrait essayer d'épurer les complexes à IgA circulants.

Avec des médicaments (dapsons, phénytoïne, danazol).
Mais aucune efficacité n'a jamais été prouvée.

Avec des échanges plasmatiques (ou plasmaphèreses).

Le sang est épuré en utilisant un circuit extracorporel. Les échanges plasmatiques sont réservés à des situations exceptionnelles, caractérisées par la destruction rapide des reins en quelques mois.

■ Eviter les effets délétères des complexes IgA sur le rein

La plupart des traitements efficaces dans la maladie de Berger ont ce type d'action. Il s'agit d'une part la corticothérapie, et d'autre part les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine). Ce sont des médicaments efficaces, mais leurs effets secondaires, leurs inconvénients sont parfois majeurs. Le néphrologue doit veiller à ne pas avoir plus d'effets secondaires que d'effets bénéfiques.

La corticothérapie seule

C'est le seul traitement qui a prouvé son efficacité sur la fonction rénale à long terme. Ce n'est pas un traitement récent, on l'utilise depuis un demi-siècle dans d'autres maladies rénales. C'est le meilleur anti-inflammatoire, largement utilisé dans les maladies inflammatoires. Les médecins connaissent bien maintenant ses effets secondaires

Dans la maladie de Berger, la corticothérapie est réservée aux patients à risque, ceux qui ont une protéinurie supérieure à 1 gramme par 24H. On s'appuie sur les résultats de l'étude italienne multicentrique menée par le Professeur Locatelli et ses collaborateurs sur un grand nombre de patients adultes et avec un long suivi.

- Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants : une protéinurie de 1 à 3,5 grammes par 24 heures et une fonction rénale normale ou très modérément altérée (créatinine sanguine inférieure à 133 micromoles par litre).
- Deux groupes de patients sont comparés : un groupe traité et un groupe témoin, ne recevant pas de corticoïdes. Le traitement comportait pendant 6 mois des corticoïdes par voie veineuse (Solumedrol® au début du premier mois, du troisième mois et du cinquième mois et par voie orale (Prednisone ou Cortancyl® 0,5 milligramme par kilogramme un jour sur deux) entre ces périodes.
- Le critère prédéfini pour d'affirmer une différence entre les patients témoins et les patients traités était la modification de la fonction rénale après 5 ans de suivi.
- Les résultats sont les suivants :
 - Réduction d'un tiers de la filtration glomérulaire chez 37 % des patients du groupe contrôle et chez 14 % des patients du groupe traité.
 - Réduction de 50 % de la filtration glomérulaire chez 21 % des patients du groupe contrôle et chez 2 % des patients du groupe traité.
- Ces résultats sont statistiquement significatifs. Il n'a pas été observé d'effet secondaire majeur et, en particulier, pas d'hypertension artérielle. Cependant, une analyse plus fine des résultats montre que l'effet sur la fonction rénale est net jusqu'à la troisième année et s'estompe par la suite.

Corticothérapie plus immunosuppresseur

C'est la raison pour laquelle d'autres schémas thérapeutiques sont aujourd'hui proposés. Une étude comparant un groupe traité par corticothérapie seule, selon le même schéma que précédemment, et un groupe traité par corticothérapie plus un immunosuppresseur, l'azathioprine (Imurel® à une dose modérée, 1,5 milligramme par kilogramme de poids) est en cours. La durée de ce traitement est de 6 mois.

■ Ralentir la progression vers l'insuffisance rénale par d'autres moyens que la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

Plusieurs possibilités sont offertes :

- les huiles de poisson,
- contrôler la pression artérielle,
- réduire la protéinurie,
- éviter le tabac,
- éviter le surpoids.

Les huiles de poisson

Leur effet bénéfique serait lié à leur teneur élevée en acides gras poly-insaturés. Il a été montré expérimentale-

ment que ces acides gras poly-insaturés favorisaient la production de certains médiateurs de l'inflammation qui jouent un rôle déterminant dans l'altération du tissu rénal induit par la production d'anticorps anti-IgA. Les huiles de poisson ont d'autres effets : réduction de l'agrégation des plaquettes et modifications de propriétés des membranes comme les membranes glomérulaires.

Leur utilisation repose sur l'étude italienne menée par le professeur Donadio et ses collaborateurs sur 106 patients.

- Les critères d'inclusion dans l'étude étaient une protéinurie supérieure à 1 gramme par 24 heures et un créatinine plasmatique inférieure à 265 micromoles par litre.
- Deux groupes étaient comparés : le groupe A recevant 12 gramme d'huile de poisson et le groupe contrôle B recevant 12 grammes d'huile d'olive (qui contient. Des acides gras mono-insaturés).
- Le critère prédéfini pour affirmer une différence entre les patients témoins et les patients recevant de l'huile de poisson était la modification de la fonction rénale.
- Les résultats sont les suivants :
 - Augmentation de la créatinine de 50 % chez 6% des patients du groupe A et 33 % du groupe B après 2 ans de traitement.
 - Proportion de patients ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale : 10 % dans le groupe A et 40 % dans le groupe B après 4 ans de traitement
- Ces différences sont significatives.

L'huile de poisson n'a pas beaucoup d'inconvénients, contrairement à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. Ces résultats sont encourageants, mais d'autres études n'ont pas toujours été aussi probantes.

Le contrôle de la pression artérielle

Ce contrôle est toujours nécessaire. Son bénéfice est parfaitement démontré. C'est un traitement fondamental de la maladie

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Plusieurs études ont bien montré que l'utilisation d'une classe particulière de médicament hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) apportait un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres traitements hypotenseurs: ils réduisent la protéinurie, et ainsi protègent plus le rein. D'autres médicaments, appartenant à une famille voisine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont à peu près le même mécanisme d'action.

Les néphrologues s'accordent actuellement à dire que, lorsque la protéinurie est supérieure à 1 gramme par 24 heures, il est important de la réduire par la prescription d'inhibiteurs d'enzyme de conversion.

► Echanges Patients - Médecins

- **Quelle est la relation entre maladie de Berger et hypertension artérielle ? Est-ce la maladie de Berger qui déclenche l'hypertension ?**

R.S. : L'hypertension artérielle dans la maladie de Berger est infiniment plus fréquente que dans la population générale.

P.L. : Les mécanismes de survenue de l'hypertension artérielle ne sont peut-être pas encore éclaircis. Les néphrologues bretons ont constaté une plus grande fréquence d'hypertension artérielle chez les apparentés des patients ayant une maladie de Berger que dans la population générale. De là, on pourrait penser qu'un sujet, ayant à la fois des dépôts d'IgA dans son mésangium et des facteurs génétiques favorisant l'hypertension, développera une maladie rénale apparente.

- **Que faire pour un enfant de 6 ans qui souffre de cette maladie, qui a des hématuries macroscopiques ? Des études permettent-elles de voir quelle est l'évolution chez l'enfant ?**

R.S. : La maladie de Berger est infiniment plus rare chez l'enfant. Elle a un meilleur pronostic que chez l'adulte. L'enfant fait plus souvent des hématuries macroscopiques et c'est un élément de bon pronostic.

- **Chez l'enfant, une activité sportive est-elle compatible avec la maladie ? Après avoir couru, le taux de protéinurie de mon fils augmente. Le docteur a supprimé toute activité sportive depuis des mois.**

R.S. : L'effort physique peut augmenter le taux de protéinurie. Mais 2 ou 3 heures de football par semaine ne modifient pas l'évolution de la maladie. Un enfant doit avoir une activité physique normale.

E.A. : Il n'y a pas lieu de rechercher la protéinurie 2 fois par jour.

- **La cyclosporine a-t-elle un effet direct sur les IgA? La cyclosporine a des effets indésirables. Pourquoi ne pas la remplacer par d'autres médicaments genre sirolimus ?**

E.A. : Nous n'avons pas beaucoup d'éléments pour savoir où agit la cyclosporine agit. Je crois qu'actuelle-

ment la cyclosporine n'est pas prescrite dans la maladie de Berger.

- **Que doit faire un patient ayant des hématuries fréquentes, n'ayant pas d'insuffisance rénale importante en dehors des conseils que vous avez données : être bien suivi, ne pas fumer, ne pas prendre de poids ?**

R.S. : Si la protéinurie inférieure à 1 gramme, on peut lui conseiller de prendre de l'huile de poisson.

E.A. : L'huile de poissons existe sous forme médicamenteuse mais son remboursement a été supprimé il y a quelques années. Le médicament coûte 400 ou 500 francs par mois et ce coût a été un arrêt important à son utilisation.

Ne pas fumer, faire attention à son poids, ne pas avoir une alimentation trop riche en sel sont des éléments très importants de la surveillance. Lorsque la protéinurie devient importante, le néphrologue prescrira des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Et dans les formes sévères, on passe à une troisième phase qui est celle du traitement corticoïde.

Hygiène de vie et surveillance régulière sont obligatoires à toutes les phases de la maladie.

NdIE. Un article du Docteur Guillaume Bobrie dans le Néphrogène n°30 de Décembre 2001 détaille les précautions permettant de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

- **Pouvez-vous me donner quelques conseils pour suivre un régime sans sel, c'est-à-dire plus de conserves, plus de pain, plus de charcuterie, plus de crustacés, pas trop de protéines, et ne prenez pas de poids. Mon régime (4 grammes de sel par jour) est un régime difficile à suivre quand on est étudiant. On perd le goût de manger, on perd du poids. J'ai remanqué un peu de sel et mon néphrologue n'était pas content !**

E.A. : Nous sommes soumis malgré nous à une alimentation trop riche en protéines et en sel. L'objectif est de réduire sa consommation. Le régime sans sel strict des sujets âgés, cardiaques est de 2 à 4 grammes. Consommer 6 à 10 grammes de sel par jour est un objectif raisonnable. Quatre grammes est un objectif très difficile !

■ **Je suis cycliste amateur avec un entraînement de 15 à 20 heures par semaine, une protéinurie élevée. Cette activité très intense peut-elle avoir un effet sur l'évolution ?**

P.L. : Cette question doit être résolue avec votre médecin en tenant compte de votre situation exacte (fonction rénale, pression artérielle, degré de protéinurie). Cependant, on peut conseiller la pratique d'une activité sportive chez les patients atteints d'une maladie de Berger.

■ **Quelle est l'évolution de la maladie de Berger en transplantation ?**

E.A. : Avec le recul, avec les observations qui s'accumulent, les néphrologues ont constaté que la récurrence des dépôts d'IgA sur le rein transplanté était plus fréquente et que la réapparition des dépôts d'IgA n'était pas aussi bénigne que l'on ne le pensait initialement. Nous savons qu'il y a un risque à long terme pour les greffons rénaux, mais ce risque ne doit pas certainement être considéré comme un frein à la transplantation rénale.

■ **Je veux me faire le porte parole de mes contacts après mon article dans la Dépêche du Midi. Premier patient. Un jeune homme m'a dit être dialysé après 3 ans d'évolution et greffé au bout d'un an. Une récurrence de la maladie de Berger est apparue sur le greffon, mais ne s'est pas installée. Il est greffé depuis 5 ans.**

Second patient. Une jeune fille, 23 ans, malade depuis 1 an est très inquiète par cette maladie qu'elle découvre. Elle souhaite avoir des enfants.

E.A. : Si cette jeune femme a une hypertension artérielle contrôlée et n'a pas d'insuffisance rénale avancée, elle peut mener une grossesse normale. Mais sa grossesse nécessitera un suivi plus strict qu'en l'absence de maladie rénale. Il y a un risque de voir la maladie s'accélérer un peu.

■ **J'ai entendu qu'il valait mieux avoir des enfants après avoir été transplantée, puisque le fait d'avoir eu des enfants facilitait les rejets.**

E.A. : Si l'insuffisance rénale est avancée, que la patiente soit atteinte ou non de maladie de Berger, la grossesse devient un problème. Si l'insuffisance rénale est modérée, il n'y a pas de raison de ne pas avoir d'enfant.

Il est vrai que la grossesse entraîne une immunisation qui peut éventuellement modifier certaines données de la transplantation. Mais on n'attend pas d'être transplantée pour avoir des enfants !

■ **Quels sont les chiffres de créatinine qui empêchent d'avoir des enfants ?**

P.L. : Schématiquement, on peut dire qu'il n'y a pas de problème lorsque la créatinine est en dessous de 150 micromoles par litre. Lorsque la créatinine est entre 150 et 200, la décision dépend d'autres facteurs, et en particulier de l'hypertension artérielle. Au delà de 200, mener une grossesse devient très difficile et le fœtus va en souffrir.

NdlE. Voir l'article du Docteur Gaudry dans le Néphrogène n°26 de Septembre 2000 'Avoir une maladie rénale et devenir parent' qui discute de la faisabilité d'une grossesse selon la fonction rénale.

Si vous appartenez à une famille dans laquelle une autre personne que vous-même est atteinte de la maladie de Berger et si votre famille souhaite participer à l'étude menée en France par le professeur Jérôme Rossert, vous pouvez contacter Madame le docteur Florence Barba au laboratoire de génétique de l'hôpital Tenon :



01 56 01 69 29

E-mail :

florence.barba@tnn.ap-hop.paris./fr

Comment agir sur les mécanismes responsables de la maladie de Berger ?

■ Professeur Philippe Lesavre. Service de Néphrologie. Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

La recherche actuelle sur la maladie de Berger, très sophistiquée, permet de comprendre pourquoi les IgA se déposent et pourquoi elles sont délétères pour le rein. Ces progrès dans la compréhension n'ont cependant pas encore abouti à proposer de traitement très efficace.

Les IgA sont des anticorps répartis en 2 sous-classes, les IgA1 et les IgA2.

- Ils sont essentiellement associés aux muqueuses et exportés dans les sécrétions (sécrétions respiratoires, salivaires, digestives..., lait)..
- Mais il y a aussi des anticorps qui circulent dans le plasma.
- On peut dire schématiquement que les IgA1 circulent dans le plasma et que les IgA2 sont exportés.

■ Les dépôts d'IgA et leurs conséquences sur le rein

Les IgA déposées dans le rein sont de type IgA1.

Après transplantation, les dépôts d'IgA réapparaissent dans un cas sur deux dans le mésangium, et sont souvent sans conséquence. Cette observation est très importante, car elle signifie que les IgA circulent et se déposent.

D'où viennent-elles ? Cette question n'a pas encore de réponse claire. Il y a des arguments pour penser qu'elles sont fabriquées dans les ganglions, la rate, c'est-à-dire dans l'appareil immunitaire habituel. D'autres arguments suggèrent que ces IgA proviennent des muqueuses (amygdales, tube digestif).

Dans la maladie de Berger, les IgA se déposent dans le mésangium et le rein peut en souffrir. Non seulement les glomérules, mais également et surtout l'appareil tubulaire ainsi que le tissu interstitiel avec ses capillaires sanguins souffrent d'inflammation chronique. Nous savons que les lésions des tubes, du tissu interstitiel, et des capillaires vues au microscope reflètent la gravité de la maladie.

Les dépôts d'IgA ont comme conséquences d'entraîner une inflammation aiguë et une inflammation chronique. Qu'est-ce qu'une inflammation aiguë ? Lorsque des cellules souffrent (une petite plaie cutanée, par exemple), elles ont la capacité de faire venir sur place des globules blancs. Dans la maladie de Berger, ce sont les cellules mésangiales qui souffrent. Elles secrètent, comme toute cellule souffrant dans l'organisme, des chimiokines, molécules qui, créant un gradient chimique, attirent les cellules inflammatoires.

Si l'inflammation s'arrête, les tissus peuvent se réparer. Mais si l'inflammation se prolonge, l'architecture des tissus peut être détruite ; une phase chronique de cicatrisation s'installe. L'architecture étant détruite, cette cicatrisation est en fait une fibrose destructive qui abîme le rein.

■ Pourquoi les IgA se déposent-elles dans le mésangium ?

Deux études (une en Scandinavie, une autre à Singapour) sur les reins de sujets jeunes morts accidentellement ont montré qu'il existait des dépôts d'IgA dans le mésangium chez 2,5 % d'entre eux. Ces études permettent de conclure que le fait d'avoir des dépôts IgA dans le mésangium est assez banal dans la population générale, mais que ces dépôts ne suffisent pas à déclencher la maladie. Seul un petit pourcentage des sujets ayant des dépôts d'IgA sera malade : ceux qui ont des facteurs de risque. Quels facteurs ? Peut-être des cellules mésangiales qui "crachent" trop de chimiokines, ou des globules blancs trop "costauds", ou des mécanismes de fibrose trop importants, ou des mécanismes vasculaires particuliers responsables d'une hypertension artérielle et d'une maladie plus sévère...

Le mécanisme responsable de la déposition de l'IgA est maintenant bien compris. Ce sont les études portant sur la structure des immunoglobulines qui ont permis de faire des progrès impressionnants dans la compréhension de ce mécanisme.

- Une IgA se présente avec une queue et deux branches dont les extrémités sont les sites sur lesquels se fixent les antigènes. Cet anticorps a pour fonction de fixer 2 antigènes, en général des antigènes de bactéries.
- Au milieu de la molécule d'IgA (entre la queue et les sites fixant les bactéries) existe une région charnière dans laquelle se trouvent des sucres. Certains sucres (appelés O-linked glycans) sont très spécifiques de l'IgA1 : on ne les trouve ni dans les IgA2, ni dans les IgG (une autre classe d'immunoglobuline).
- Ces sucres ne sont pas cachés dans l'immunoglobuline, mais sont au contraire très apparents.
- Tous les auteurs s'accordent pour dire que cette grande quantité de sucres O-linked glycans apparents dans la région charnière protège les anticorps contre les attaques des enzymes qui, présents dans les sécrétions digestives, bronchiques, détruiraient l'IgA.

- Enfin, on a montré que le fait que cette région soit sucrée était sous la dépendance d'enzymes (la 13 galactosyl-transferase).

Dans la maladie de Berger, il a été démontré qu'il existait une diminution de la galactosylation responsable par conséquent d'un défaut de sucres. Ce "sucrage" anormal des IgA1 aura plusieurs conséquences. Certaines sont bien démontrées.

- Les IgA1 s'agrègent entre elles (elles font des paquets)
- Elles forment aussi des complexes avec d'autres anticorps, les IgG.
- Elles se collent anormalement avec le mésangium ; il est frappant de constater que les IgA1 se déposent dans le mésangium et nulle part ailleurs ; cette affinité pour les constituant du mésangium est probablement due à ce déficit en sucres.
- Ce déficit en sucres explique aussi le défaut d'élimination des IgA1 de la circulation. En effet, les taux d'IgA1 dans le sang atteignent, chez 50 % des patients, 2 à 3 fois les taux normaux. Il s'agit plus d'un défaut d'élimination qu'une production excessive, quoique les deux jouent peut être un rôle.

■ Que se passe-t-il après le dépôt d'IgA1 dans le mésangium ?

Une phase d'amplification

Les dépôts d'IgA1 entraînent la fabrication par les cellules mésangiales de chimiokines qui vont attirer les globules blancs (les polynucléaires et les monocytes) et entraîner le passage des protéines à travers la membrane basale glomérulaire.

Les 2 principales chimiokines, IL-8 (interleukine-8) et MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1), sont fabriquées non seulement par les cellules mésangiales, mais aussi par les cellules infiltrantes qui sont attirées sur place. Un phénomène d'amplification s'ensuit, provoquant une fabrication de plus en plus importante d'IL-8 qui attire les polynucléaires (c'est l'inflammation aiguë) et de MCP-1 qui attire les monocytes (c'est l'inflammation plus chronique).

Dans la maladie de Berger, il a été clairement démontré que la prolifération des cellules mésangiales et l'apparition des lésions tubulo-interstitielles étaient sous la dépendance de ces chimiokines.

Une phase de progression

D'une part, la protéinurie elle-même est toxique pour les tubes. Elle entraîne au niveau des cellules tubulaires la fabrication de ces chimiokines. Elle entraîne aussi la

fabrication par les cellules tubulaires, par les cellules mésangiales, par les cellules infiltrantes d'autres médiateurs, les cytokines.

Cet ensemble de facteurs aboutit à une cicatrisation anarchique si le rein a été abimé, ou à la réparation si l'architecture du rein a été respectée par le phénomène initial. Des travaux expérimentaux ont clairement montré que les deux facteurs principaux responsables de la sclérose étaient le PDGF (platelet-derived growth factor) et le TGF (transforming growth factor).

Le fait d'évoluer vers la réparation ou la progression repose sur des facteurs (importance de la réponse de la cellule mésangiale, sensibilité des la cellule tubulaire à la protéinurie) qui font que les patients sont différents les uns des autres.

Des pistes de traitements sont proposées par des travaux expérimentaux.

- Un groupe allemand utilisant des molécules de synthèse (des aptamères) contre le PDGF a montré chez le rat une diminution considérable de la protéinurie et une diminution des lésions rénales.
- Un autre groupe allemand utilise chez le rat et chez le chien de substances qui inhibent les chimiokines MCP1 et l'effet expérimental est brillant. (Mais ces molécules données de façon continue ne vont-elles pas interférer avec d'autres phénomènes de cicatrisation ? Il n'est pas sûr qu'à long terme on puisse les utiliser.)
- Un travail actuel au Japon essaie de trouver une forme de délivrance de corticoïdes particuliers directement dans le mésangium, permettant de donner des doses faibles.

■ En conclusion

On ne peut que constater une grande discordance entre les énormes succès de la pathologie expérimentale, la connaissance parfaite de la structure de l'IgA chez l'homme et l'absence de grande modification dans l'approche du traitement de la maladie de Berger.

Deux éléments ont cependant changé son pronostic. Nous pensons que dans 20 ans 10%, et non plus 20 % des patients seront en insuffisance rénale terminale.

Ces deux éléments sont la surveillance de la pression artérielle afin de dépister le plus tôt possible une hypertension et l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

► Echanges Patients - Médecins

■ Ne peut-on pas empêcher les dépôts d'IgA ?

P.L. : Comme je l'ai dit, on trouve des dépôts d'IgA chez 2 à 3 % de la population générale. Ces dépôts ne sont sans doute pas dus à une anomalie de l'IgA, mais à une particularité : elles se collent entre elles, et elles collent au rein. Pouvoir modifier les sucres des IgA me paraît inaccessible.

Utiliser comme médicament un sucre de synthèse qui viendrait limiter cette agrégation est une possibilité, mais je ne connais pas de travail sur ce sujet. Cependant, dans une autre maladie, l'amylose, due au dépôt anormal de protéines dans l'organisme, des chercheurs viennent de montrer qu'une molécule permettait d'éviter l'auto agrégation de molécules d'amylose..

■ Pouvez vous donner des précisions sur le métabolisme des IgA ?

P.L. : Les IgA comme les autres anticorps (IgG, IgM) ont chez l'homme un métabolisme particulier. Des récepteurs dans le foie sont chargés de capter et de détruire assez rapidement les IgA. La demi-vie des IgA est assez courte : tous les 7 jours, elles sont entièrement renouvelées. Les IgG (anticorps anti-tétaniques, par exemple) se renouvellent tous les 21 jours.

Beaucoup de modèles expérimentaux développés chez les rongeurs (lapin, souris, rat) ne s'appliquent pas à la situation home parce que leur métabolisme de l'IgA est différent : les IgA du plasma sont extraites puis éliminées par les voies biliaires chez les rongeurs.

Chez l'homme, à cause de ce défaut de sucres, l'IgA interagit mal avec le récepteur hépatique. Il est possible que cette particularité explique la survie prolongée des IgA.

■ J'ai entendu parler des ANCA. Faut-il les doser ?

P.L. : Les ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibody) sont des anticorps dirigés contre les globules blancs neutrophiles. Ces anticorps activent les polynucléaires neutrophiles qui vont se coller sur les petits vaisseaux, les trouser et entraîner une "vascularite". Certaines maladies rénales sont caractérisées par la présence de ces trous dans les capillaires des glomérules ou dans des plus gros vaisseaux et par la présence de ces anticorps.

Nous avons observé des formes sévères de maladie de Berger avec des lésions de vascularite sur la biopsie et nous nous sommes demandés si ces formes s'accompagnaient d'ANCA. La réponse est non dans toutes les séries. Il existe cependant quelques patients exceptionnels chez qui des ANCA de type IgA ont été détectés.

■ Lorsqu'un reflux urinaire est responsable de cicatrice, de fibrose, peut-on penser que cette fibrose puisse être un facteur responsable du dépôt d'IgA ?

P.L. : Le reflux et l'inflammation, puis la fibrose étendue qui en découlent ont très bien étudiés chez l'animal. Je pense que l'on peut rejeter l'idée que la fibrose favorise les dépôts d'IgA.

■ Je suis traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le Coversyl. Je voulais savoir s'il y a une dose à ne pas dépasser. On m'a augmenté les doses et je reçois actuellement 8 milligrammes. Je me suis rendu compte que ma fonction cardiaque était altérée et je suis gêné dans le sport que je pratique (le cyclisme). A l'épreuve d'effort avant le traitement, ma pression artérielle était de 202 et maintenant à 180.

P.L. : Ces médicaments ont la propriété de faire baisser la protéinurie. Chez des patients diabétiques, nous voyons maintenant une stabilisation de la fonction rénale. De la même façon, nous cherchons à obtenir une diminution de la protéinurie chez les patients ayant une maladie de Berger. Nous sommes amenés à augmenter les doses d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) pour essayer de "gagner" sur la protéinurie. Il sera peut-être conseillé d'associer aux IEC les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II qui agissent de concert, mais à un autre niveau moléculaire.

Mais le Coversyl est un anti-hypertenseur. Il vous manque maintenant 20 % de pression artérielle. Je pense que le cyclisme tel que vous pratiquez n'est pas malheureusement le meilleur sport dans votre situation.

E.A. : Je rappelle que ces médicaments sont également donnés contre l'insuffisance cardiaque et qu'on pourrait en attendre un certain bénéfice.

La maladie de Berger est-elle une maladie génétique ?

■ Dr Micheline Levy, Unité 535 Inserm, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Lorsque Jean Berger a rapporté ses premières observations, il ne pensait pas que cette maladie glomérulaire serait aussi fréquente dans le monde et que, 30 ans plus tard, certaines des discussions et des travaux de recherche porteraient sur la possibilité d'une composante génétique. Actuellement, cette possibilité est discutée dans la plupart des maladies communes.

■ Rappel de quelques notions de génétique Qu'est-ce qu'un gène ? A quoi sert-il ?

- C'est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. Selon le dictionnaire Larousse, le patrimoine est un bien qui vient du père et de la mère.
- Combien de gènes chez l'homme ? Leur nombre a été revu à la baisse : non pas 80.000, mais 30.000.
- A quoi servent-ils ? Leur ensemble détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce, et les caractéristiques propres à chaque individu. Ils contiennent toutes les informations nécessaires à un organisme pour se développer, pour fonctionner, pour se reproduire. Chaque gène comme de la fabrication d'une protéine. Les protéines sont des machines outils qui servent à faire marcher notre organisme. Chaque protéine va être formée à un moment précis, en quantité déterminée et va assurer une fonction précise dans une cellule et dans l'organisme. De plus, certaines vont interagir entre elles.
- Un gène normal peut prendre des formes un peu différentes qui aboutissent cependant à un caractère normal. Un gène, par exemple, va diriger la formation des bandes de la coquille de l'escargot de même espèce. De même des formes différentes d'un gène déterminent le pelage des chats de même espèce, les couleurs des fleurs, la couleur bleue ou marron des yeux. Un gène chez l'homme (situé sur le chromosome 9) va être responsable des groupes sanguins (A ou B ou AB ou O).
- Un gène peut être altéré par une mutation qui "enlève" une partie du gène ou en change une partie. La protéine ne sera pas fabriquée ou sera défectueuse et sa fonction normale ne sera plus assurée.

Où sont situés les gènes

Ils sont situés sur les 46 chromosomes, des filaments que l'on peut observer au microscope dans toutes les cellules

de l'organisme et plus précisément dans les noyaux des cellules. Ces 46 chromosomes sont répartis en 23 paires, chaque paire étant formée d'une copie du chromosome hérité du père et d'une copie du chromosome hérité de la mère. Il y a 22 paires de chromosomes identiques dans les 2 sexes, numérotés de 1 à 22. La 23^{ème} paire est formée de chromosomes différents : 2 chromosomes X chez la femme, un chromosome X et d'un chromosome Y chez l'homme. Seuls les noyaux des cellules sexuelles, l'ovule et le spermatozoïde, n'ont qu'un exemplaire de chaque paire de chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, contient le matériel génétique des 2 parents. Cette première cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain.

La transmission dans les familles

Les médecins ont depuis longtemps reconnu des maladies qui étaient familiales et qui se transmettaient d'une génération à l'autre. Les maladies déterminées pas la mutation d'un seul gène, sont dites monogéniques. Elles obéissent à des lois établies par un moine, Gregor Mendel (1822-1884), d'où le nom également utilisé de maladies mendéliennes. Selon leur transmission et la localisation du gène responsable, on distingue les maladies liées au chromosome X, le gène responsable étant sur le chromosome X (exemples : l'hémophilie, la myopathie), et les maladies autosomiques dominantes (exemple : l'achondroplasie) ou récessives (exemple : la mucoviscidose), le gène responsable étant sur l'un des chromosomes 1 à 22.

■ Les maladies communes

On différenciait autrefois ces maladies héréditaires des maladies provoquées par un agent infectieux (tuberculose, lèpre, varicelle, ...) ou un toxique (plomb). Entre ces deux pôles (le pôle génétique et le pôle environnemental) se situait un groupe de maladies, appelées communes, dont le déterminisme était incompris. Ces maladies communes comprennent les malformations (comme la division palatine, la luxation congénitale de hanche), les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les maladies psychiatriques, les maladies allergiques, le diabète, les cancers, etc. Si les patients se présentent le plus souvent comme des cas isolés dans les familles, on

connait des observations de familles à cas multiples, la transmission dans ces familles n'obéissant pas aux lois établies par Mendel.

Les généticiens ont alors suggéré que la transmission dans ces familles s'expliquait par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement, d'où leur nom de maladies multifactorielles. Prenons l'asthme, par exemple. Nous connaissons des familles dans lesquelles plusieurs apparentés sont atteints. Et nous savons aussi que la maladie est déclenchée par des facteurs de l'environnement (pollens, plumes, moisissures, etc) variant d'un sujet à l'autre.

Il est essentiel de comprendre que les facteurs génétiques jouant un rôle dans l'apparition de ces maladies communes ne sont pas des mutations délétères d'un gène, comme celles qui sont responsables des maladies mendéliennes. Ce sont des variations normales d'un gène. Supposons les versions normales du gène G appelées g1, g2, g3, ...et les multiples facteurs d'environnement appelés e1, e2, e3,.... On peut penser que, dans une population, la rencontre de e2 avec g1 déclenche la maladie alors que, dans une autre région, dans une autre population, c'est le facteur d'environnement e3 interagira avec le facteur génétique g2.

■ Tout se complique !

Dans les maladies à déterminisme environnemental (maladies dues à des infections, des toxiques)

Nous savons que les individus ne réagissent pas tous de la même manière devant les agents infectieux (responsables de la tuberculose, de la varicelle ou du sida, par exemple), ou les toxiques. On étudie maintenant les facteurs génétiques rendant certains sujets plus ou moins prédisposés à développer une maladie.

Dans les maladies à déterminisme génétique (maladies mendéliennes)

Des facteurs d'environnement jouent un rôle dans quelques unes des maladies mendéliennes. L'exemple est la phénylcétonurie, une maladie autosomique récessive. La phénylalanine dans l'alimentation est le facteur d'environnement responsable de l'apparition de la maladie ; la restriction stricte en phénylalanine prévient cette maladie, pourtant génétiquement déterminée.

Dans les maladies communes

Les études concernant des maladies communes comme la maladie d'Alzheimer, le cancer du sein, ont permis d'isoler un faible contingent de familles dans lesquelles la maladie se transmettait selon les lois de Mendel. On montrait alors que des gènes étaient impliquées dans ces

familles. Ces gènes ont été parfaitement identifiées. Il est par conséquent logique d'envisager actuellement ces maladies communes comme étant

- multifactorielles (facteurs génétiques plus facteurs d'environnement) dans la grande majorité des familles,
- et mendéliennes (déterminisme génétique) dans un très petit pourcentage de familles.

■ Que se passe-t-il dans la maladie de Berger ?

Première question. Des facteurs génétiques sont-ils impliqués dans l'initiation de la néphropathie ?

La maladie de Berger est-elle une maladie commune, résultat de l'interaction de facteurs d'environnement (infections ?) et de facteurs génétiques ? Existe-t-il un pourcentage de patients chez qui la maladie est mendélienne ?

Si la maladie de Berger est très fréquente dans le monde entier, les familles à cas multiples sont très rares. Une étude collaborative menée en France en 1989 avait permis de reconnaître une quarantaine de familles dans lesquelles deux apparentés (ou plus) étaient atteints (parent et enfant, frère et sœur, cousins éloignés,...).

De plus, des grandes généalogies, avec beaucoup d'apparentés atteints sur plusieurs générations, étaient rapportées dans certaines régions comme l'état du Kentucky aux Etats-Unis et un canton de Brescia du sud de l'Italie. Dans les années 1980, deux néphrologues américains avaient noté que deux patients étaient des cousins éloignés et descendaient d'un ancêtre commun lointain. L'étude ultérieure de la descendance de cet ancêtre et de sa famille (faite par des généalogistes) révélait une quarantaine apparentés atteints de maladie de Berger. Du point de vue historique, ces ancêtres étaient des colons, venant de Virginie, occupant le Kentucky après en avoir chassé les Indiens à la fin du 18^{ième} siècle. Ces colons auraient été porteurs de gènes de prédisposition à la maladie de Berger.

Deux études sont actuellement menées sur ce sujet. Une étude est menée par des chercheurs américains sur ces familles du Kentucky ainsi que sur des familles italiennes. Une région du chromosome 6 paraît impliquée. Aucun gène n'a été identifié jusqu'à présent. En France, une étude sur les facteurs génétiques dans les familles à cas multiples recrutées par les néphrologues français est menée par le professeur Florent Soubrier (unité Inserm 526, centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris), Maria Martinez (EMI 6 Inserm, Evry) et le centre national de génotypage.

Seconde question. Des facteurs génétiques jouent-ils un rôle dans la progression de la maladie ?

C'est le but de l'enquête menée en France par le professeur Jérôme Rossert (unité 489 Inserm, hôpital Tenon, Paris), Bénédicte Stengel (unité Inserm 170, Hôpital Paul Brousse, Villejuif) et Florent Soubrier qui cherchent à mettre en évidence des facteurs qui pourraient influencer sur la progression :

- facteurs de l'environnement (toxiques, médicaments, tabac, alcool, régime alimentaire).
- facteurs liés au patient lui-même (âge, sexe, origine ethnique, maladies associées, en particulier diabète ou hypertension artérielle).
- facteurs génétiques (ceux de la réponse immunitaire, ceux de l'hypertension artérielle).

Ces recherches, comme celles menées dans quantité de maladies communes, ont pour but de déterminer des facteurs génétiques impliqués dans l'initiation et / ou la progression de la néphropathie ce qui permettra de trouver dans un second temps des pistes de traitement.



■ Dr Micheline Levy. Unité 535 Inserm, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.



■ Docteur Rémi Salomon. Service de Néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.



■ Professeur Philippe Lesavre. Service de Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.



■ Professeur Eric Alamartine. Service de Néphrologie, Hôpital Nord, Saint Etienne.

► Echanges Patients - Médecins

■ Un patient risque-t-il d'avoir un enfant également atteint ?

M.L. : La maladie de Berger est très fréquente. Nous avons vu que le nombre de nouveaux cas par an en France serait de 1.500. Or les cas familiaux sont extrêmement rares. C'est l'un des difficultés majeures de l'étude sur les facteurs génétiques. Le risque pour un patient d'avoir un enfant atteint est infime, mais on ne peut pas affirmer que ce risque n'existe pas.

Vous nous dites que nous sommes nombreux en France. Cependant la maladie de Berger n'est pas tellement connue.

M.L. : Tous les néphrologues et les néphrologues pédiatres connaissent parfaitement la maladie.

E.A. : Les généralistes pourraient s'investir dans la surveillance des maladies rénales chroniques comme la maladie de Berger. Mais l'expérience prouve que le néphrologue est souvent tenu à l'écart trop longtemps de la surveillance.