



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

prise de toxiques (responsables de modifications du diaphragme de fente et de la néphrine), l'utilisation de rétinoïdes (composés dérivés de la vitamine A) peut activer la réapparition de la néphrine. Ces données expérimentales montrent que, par des mécanismes indirects, on peut améliorer un certain nombre de syndromes néphrotiques.

2. A côté des mutations connues de ces différents gènes, on connaît les variations normales des molécules selon les individus (le polymorphisme) qui pourraient entraîner des variations de l'expression de certains syndromes néphrotiques. Certains polymorphismes seraient susceptibles d'entraîner des lésions plus graves comme les lésions de hyalinose segmentaire et focale.
3. Sont aussi à l'étude les corrélations éventuelles entre le phénotype (l'expression clinique) et le génotype (la mutation). De telles recherches nécessitent la mise au

point de réseaux permettant de recueillir les cas cliniques et réunissant cliniciens, généticiens, etc.

4. L'étude des syndromes néphrotiques secondaires permet aussi d'avancer dans la compréhension. Dans une glomérulonéphrite extra-membraneuse, la perte du diaphragme de fente est moins importante que dans la néphrose. D'un point de vue clinique, le syndrome néphrotique dans les deux pathologies est identique. Ces données permettent de penser que les mécanismes d'atteinte du diaphragme de fente sont différents et que, par conséquent, les approches thérapeutiques doivent être différentes.
5. Notre manière d'appréhender le traitement peut changer. Faut-il d'emblée instituer une corticothérapie pour savoir si le patient est soit corticosensible, ce qui signifie que l'entité est classée néphrose, soit corticorésistant ce qui fait

penser à une forme génétique ? Que peut-on attendre des marqueurs des lymphocytes ? L'un, le C maf, semble être un marqueur des néphroses. Son dosage pourrait-il permettre de dire qu'il s'agit ou non d'une néphrose ?

6. L'étude des biopsies rénales avec le marquage des différentes molécules (podocine, néphrine, etc.) pourrait aussi permettre d'améliorer les connaissances.
7. Enfin, les études en biologie moléculaire, actuellement limitées aux formes corticorésistantes, vont sans doute dans l'avenir avoir une place plus importante.

Conclusion

Cette description des différents syndromes néphrotiques, bien que rapide, témoigne d'une recherche active sur la compréhension des mécanismes et les thérapeutiques qui peuvent en découler. Cependant, beaucoup d'interrogations demeurent.

Le point sur les avancées dans la recherche et le traitement de la maladie de Berger



Professeur Jacques Pourrat

Service de Néphrologie
Hôpital Purpan
Toulouse

La maladie de Berger (ou néphropathie à IgA) est la plus fréquente des maladies des glomérules dans le monde. Elle est particulièrement fréquente au Japon.

Elle est définie par la présence de dépôts d'IgA (une immunoglobuline) dans le mésangium (zone qui réunit les divers capillaires d'un glomérule entre eux).

Quelles sont les caractéristiques de la maladie ?

Le tableau clinique peut être marqué par :

- Une hématurie (présence de sang dans les urines) microscopique, isolée, parfois découverte par un examen systématique des urines.
- Ou des hématuries macroscopiques récidivantes (les urines sont rouges).
- Ou l'association d'hématurie, de protéinurie, d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale.

Le diagnostic, évoqué par la clinique, ne peut être affirmé que par l'étude en immunofluorescence de la biopsie rénale. L'immunofluorescence est une technique particulière qui étudie la fixation sur le rein de sérums qui reconnaissent diverses molécules, dont les immunoglobulines ; ces sérums sont marqués à la fluorescéine ; s'ils se fixent sur des structures du rein, ils deviennent visibles en prenant un aspect fluorescent en lumière ultraviolette.

LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



L'utilisation d'un sérum anti-IgA fluorescent permet de reconnaître des dépôts anormaux d'IgA siégeant dans le mésangium.

Le devenir des patients est variable :

- Quelques-uns évoluent spontanément vers la rémission, c'est-à-dire la disparition des signes urinaires. On a pu exceptionnellement montrer la disparition des dépôts d'IgA.
- Un grand nombre ont une maladie rénale stable.
- Un certain nombre enfin développent une maladie rénale plus sévère, marquée par l'apparition d'une protéinurie permanente, d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale s'aggravant progressivement. La plupart des études mondiales indiquent qu'environ 15 à 20% des patients progressent en 10 ans vers l'insuffisance rénale nécessitant dialyse ou transplantation. Les dépôts d'IgA peuvent récidiver sur le greffon. Mais cette récurrence ne pose habituellement pas de problème clinique, la maladie évoluant très lentement.

Que sait-on des mécanismes de la maladie de Berger ?

L'immunoglobuline A est un anticorps qui, fabriqué au niveau des muqueuses, sert de première ligne de défense contre les agresseurs infectieux, en particulier les virus. Pourquoi l'IgA se dépose-t-elle anormalement au niveau du rein ? Il n'y a pas de réponse précise.

On sait cependant que :

- Les IgA sont normalement fabriquées par les muqueuses et au niveau systémique.
- Les IgA sont normalement présentes dans diverses sécrétions comme la salive, les sécrétions bronchiques, etc.
- L'IgA est répartie en deux classes d'IgA, les IgA1 et les IgA2.

- Les dépôts mésangiaux contiennent essentiellement des IgA1, sous forme de polymères (constitués par un grand nombre de molécules).
- C'est cette forme polymérique d'IgA qui est présente dans les sécrétions.
- La moelle osseuse fabrique un excès d'IgA1 polymérique.
- Les IgA1 des patients sont anormalement glycosylées dans la région charnière de l'immunoglobuline (la glycosylation est une réaction chimique consistant en l'addition d'un glucose à une molécule).

On peut imaginer qu'il y a un déséquilibre entre les IgA muqueuses et les IgA systémiques, qu'après une stimulation la fabrication d'IgA1 polymérique se fait dans la moelle osseuse, que ces molécules circulent dans le sang et que, du fait d'une glycosylation anormale, se déposent plus facilement dans le mésangium. Mais les chercheurs n'ont aucune preuve formelle de la réalité de ces mécanismes.

Quels traitements peut-on proposer ?

Nous n'avons actuellement aucun traitement spécifique à proposer puisque nous ne connaissons pas la cause de la maladie.

Les néphrologues utilisent deux sortes de traitements :

- Pour lutter contre les phénomènes inflammatoires qui abîment les reins et sont déclenchés par les dépôts d'IgA : les acides gras oméga 3 insaturés qui interfèrent avec les mécanismes de l'inflammation et dont on a pu montrer un bénéfice dans certaines formes de maladie de Berger ; les corticoïdes ; les immunodépresseurs.
- Pour lutter contre les facteurs de progression qui sont l'hypertension

artérielle qui aggrave la maladie et la protéinurie. Dès que les patients ont des indices de progression, on utilise les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (les sartans) qui ont à la fois un effet antihypertenseur et un effet antiprotéinurique.

Il pourrait être intéressant d'associer les inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec les sartans (comme l'indique un travail publié dans le journal Lancet en 2003) et peut-être aussi avec les acides gras oméga 3 insaturés.

Qui faut-il traiter ?

Comme on l'a dit, un grand nombre de patients ont une maladie stable. Et tous ces traitements peuvent avoir des effets secondaires. Il faut éviter de traiter inutilement des patients dont la maladie ne va pas évoluer. Certains éléments de gravité vont inciter à traiter. Ce sont :

- Les facteurs cliniques, c'est-à-dire une protéinurie abondante, une hypertension artérielle, un taux de créatinine déjà élevé.
- Les facteurs histologiques découverts sur la biopsie rénale, c'est-à-dire une prolifération cellulaire du glomérule, une réaction de l'interstitium.

Mais on peut se demander si la progression vers l'insuffisance rénale ne dépend pas du terrain génétique sur lequel survient la maladie.

Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques de progression

Rappelons qu'un gène peut normalement présenter des formes différentes selon les individus. C'est ce qu'on appelle un polymorphisme.



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

Prenons comme exemple le gène qui commande la couleur des yeux. Ce gène a des expressions normales différentes selon les individus (avoir des yeux noirs ou des yeux verts ou des yeux bleus sont toutes trois des situations normales). Ces variations des gènes entre individus sont différentes selon les ethnies.

Les patients atteints de maladie de Berger progressive ont-ils des polymorphismes différents de ceux des patients n'évoluant pas vers l'insuffisance rénale ? Les patients atteints de maladie de Berger ont-ils des polymorphismes différents des sujets normaux. De grandes séries de gènes ont été étudiées :

- Ceux qui participent au métabolisme des IgA, c'est-à-dire les gènes de la glycosylation, du récepteur des immunoglobulines polymériques, etc.
- Ceux qui pilotent les protéines des réactions inflammatoires, c'est-à-dire les gènes de l'utéroglobine qui a des propriétés anti-inflammatoires et immunorégulatrices (si on inactive le gène de l'utéroglobine chez des souris, elles développent une maladie qui ressemble à la maladie de Berger), du PAF (platelet activating factor), du tumor necrosis factor, etc.
- Les gènes des cytokines (qui permettent le dialogue entre toutes les cellules du système immunitaire) c'est-à-dire les gènes de l'interleukine 10, de l'interleukine 13, de l'interféron gamma, du TGF bêta, de l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1, etc.
- Les gènes impliqués dans la régulation vasculaire et responsables d'une hypertension artérielle, c'est-à-dire les gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, du récepteur de l'angiotensine 2, du récepteur du neuropeptide Y, de la NO synthétase des cellules endothéliales, etc.

La plupart des études ont montré une association significative entre un polymorphisme particulier et une évolution défavorable. Mais les diverses études n'ont pas retrouvé les mêmes associations. De plus, les risques relatifs (risque d'évoluer mal en fonction du polymorphisme) sont faibles et ils ne peuvent pas, par conséquent, être utilisés en pratique clinique pour prendre des décisions thérapeutiques.

Enfin les résultats dépendent souvent du groupe ethnique. Des différences de polymorphisme existent entre, d'une part le Japon et, d'autre part, l'Europe et les Etats-Unis.

L'intérêt des formes familiales dans les progrès thérapeutiques

L'étude des formes familiales pourrait amener à des progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes de la maladie. Rappelons que la maladie, décrite en 1968 par Jean Berger, a été considérée longtemps comme une maladie sporadique. En 1984 et en 1989, deux publications avaient montré que près de 4 % des patients dans l'une des études et près de 10 % des patients dans la seconde avaient un apparenté ayant une maladie rénale, mais cette maladie n'était pas toujours identifiée. C'est la publication de 40 familles françaises en 1993 qui a indiqué clairement qu'il existait bien des familles ayant plusieurs apparentés ayant une maladie de Berger prouvée par la biopsie rénale. En 2003, plus de 110 familles avaient été rapportées.

Les généticiens ont cherché si les patients atteints dans une même famille avaient des gènes en commun et s'ils avaient des gènes différents des sujets sains de la famille. Un certain nombre de gènes candidats ont été étudiés. Mais ces études ont été négatives.

Une étude par criblage systématique du génome a été réalisée par une équipe américo-italienne. Une région située sur le chromosome 6 et contenant une centaine de gènes connus a été identifiée. Comme aucun de ces gènes connus ne paraît pouvoir participer au déclenchement de la maladie, il faut penser qu'il existe dans cette région un autre gène important, encore inconnu, jouant un rôle dans le déclenchement de la maladie de Berger. Ce gène a été baptisé *IgAN1* avant sa naissance.

Une telle découverte permet d'imaginer des développements possibles : cloner le gène, identifier la protéine codée par ce gène, fabriquer des anticorps pour connaître la localisation de la protéine, trouver les partenaires de cette protéine, et enfin connaître la fonction de cette protéine. De là, il serait possible d'avoir une idée des métabolismes intermédiaires entraînant les dépôts d'IgA et les lésions du rein.

Selon l'équipe américaine, une anomalie d'un gène dans cette région n'expliquerait que 60 % des familles. D'autres gènes (*IgAN2*, etc.) seraient responsables des autres cas. Quelques laboratoires ont trouvé des associations de la maladie avec des régions situées sur d'autres chromosomes (sur le chromosome 4, sur le chromosome 7), mais ces associations sont encore à confirmer.

Conclusion

Comme pour les autres néphropathies, les chercheurs espèrent maintenant que la meilleure connaissance des étapes intermédiaires permette de trouver des cibles thérapeutiques plus accessibles que la correction du gène lui-même.