

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RÉNALE DANS LE SYNDROME D'ALPORT

■ Pr Bertrand Knebelmann



Après des études de médecine à Marseille, **Bertrand Knebelmann** a fait une spécialisation en Néphrologie à Paris comme Chef de Clinique Assistant dans le service du Pr J.-P. Grünfeld à l'hôpital Necker-Enfants Malades.

Il a orienté sa recherche sur les maladies génétiques rénales, sur le syndrome d'Alport tout d'abord (en étroite collaboration avec l'unité Inserm de MC Gubler puis de C Antignac), objet de sa thèse de sciences. Puis sur la fonction du gène VHL impliqué dans la maladie de von Hippel Lindau lors d'un séjour postdoctoral aux USA à Harvard. Il a par la suite développé un thème de recherche sur la Polykystose Rénale autosomique dominante au sein de l'unité Inserm U507 dirigée par T. Drüeke puis P. Lesavre.

Professeur de Néphrologie à l'université René Descartes-Paris V depuis 2000, Bertrand Knebelmann s'occupe particulièrement des maladies rénales génétiques (Alport, Polykystoses, Lithiases urinaires héréditaires, Maladie de Fabry, etc...) au sein du service de Néphrologie.

Le syndrome d'Alport (SA) se traduit au niveau rénal par une atteinte glomérulaire, unité fonctionnelle des reins présente à 1 million d'exemplaires dans chaque rein. Les défauts de structure de la membrane basale du glomérule (MBG) dus à des mutations du collagène de type IV expliquent les symptômes présentés par les patients. Les signes rénaux sont le plus souvent révélateurs, survenant généralement dans l'enfance. L'hématurie, c'est-à-dire, la présence de sang dans les urines est constante. C'est l'émission d'urines rouges, ou hématurie macroscopique, qui peut révéler la maladie. Parfois, l'hématurie n'est pas visible ; elle est microscopique, ne pouvant être détectée que par des bandelettes réactives ou la recherche au microscope des hématies dans les urines. Il s'y associe plus tardivement une protéinurie, (présence d'albumine dans les urines) qui augmente progressivement avec l'âge. Elle peut s'associer à des œdèmes (prise de poids, gonflement des paupières, des chevilles). Une hypertension artérielle peut apparaître généralement tardivement dans la maladie.

Tous ces signes de néphropathie glomérulaire ne sont cependant pas spécifiques du SA.

Le diagnostic de SA est évoqué devant l'association d'une néphropathie glomérulaire débutant dans l'enfance, des signes oculaires et auditifs associés (mais qui peuvent manquer, notamment au stade précoce de la maladie) et d'une histoire familiale évoquant une transmission génétique liée à l'X ou plus rarement autosomique récessive ou dominante (cf article de C. Antignac). Classiquement, la biopsie rénale venait compléter cet arsenal diagnostique en montrant en microscopie optique conventionnelle des altérations de la Membrane Basale

Glomérulaire (irrégulières, amincies ou épaissies), parfois visibles seulement en microscopie électronique, technique plus lourde à utiliser. A l'aide d'anticorps dirigés contre les chaînes $\alpha 5$ et $\alpha 4$ du collagène IV, on s'est aperçu que les 3/4 des patients n'exprimaient plus ces chaînes dans leur rein (en raison de la mutation de l'un des gènes). Ceci est vrai tant dans le SA lié à l'X que dans le SA autosomique récessif.

Chaînes de collagène IV dans l'Alport

	Rein MBG	Peau
Contrôles	$\alpha 3-\alpha 4$ +	+
SA lié à l'X	$\alpha 5$ +	-
	$\alpha 5$	-
SA Autosomique Récessif	$\alpha 3-\alpha 4$ -	-
	$\alpha 3-\alpha 4$	-
	$\alpha 5$ -	+

B Knebelmann

Place de la biopsie de peau dans le diagnostic du SA

Plus récemment, l'expression de la chaîne $\alpha 5$ (IV) a été retrouvée dans la peau normale, alors que les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ (IV) n'y sont pas exprimées (cf Figure 1). Ainsi, dans le SA lié à l'X, dû à des mutations de cette chaîne $\alpha 5$ (IV),

Diagnostic et traitement de l'atteinte rénale dans le syndrome d'Alport

il y a le plus souvent une perte d'expression d' $\alpha 5$ (IV) dans la peau chez les garçons hémizygotés. Chez les filles hétérozygotes on retrouve une perte d'expression irrégulière, en mosaïque, due à l'inactivation "au hasard" du chromosome X portant la mutation. Cette absence (ou aspect en mosaïque) d' $\alpha 5$ (IV) dans la peau permet un diagnostic de certitude du SA (spécificité absolue) lorsqu'elle est retrouvée. De plus elle permet avec certitude d'affirmer que le mode de transmission de la maladie dans la famille concernée est lié à l'X, et peut ainsi grandement contribuer au conseil génétique.

Malheureusement, dans 1/4 des cas, on peut avoir un authentique SA lié à l'X, une mutation du gène COL4A5, et quand même une expression normale de $\alpha 5$ (IV) dans la peau (comme dans le rein). Ainsi une biopsie de peau normale n'élimine pas la diagnostic de SA.

Lorsque l'on suspecte un SA autosomique récessif, bien plus rare, la biopsie de peau n'a pas d'intérêt. En effet, les gènes concernés codent pour les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ (IV) qui ne sont pas exprimées dans la peau normale. La chaîne $\alpha 5$ (IV) elle sera toujours exprimée normalement dans la peau. Devant un cas "sporadique", sans antécédents familiaux, le mode de transmission est impossible à affirmer et l'étude de la biopsie cutanée doit être entreprise.

La biopsie cutanée est ainsi devenue un outil diagnostique capital dans le SA. Elle est facile à réaliser (peau de la fesse, de l'aisselle), peu douloureuse, sans aucun danger, et ne laissant qu'une minime cicatrice. Elle a sa place en première intention, avant la biopsie rénale. Si elle s'avère normale, le diagnostic de SA ne peut être éliminé et une biopsie rénale peut alors être proposée. Par ailleurs, une technique plus performante d'analyse de l'expression de la chaîne $\alpha 5$ (IV) sur la biopsie cutanée, la microscopie confocale, semble permettre d'augmenter sa puissance diagnostique. Le Dr Natacha Patey, anatomopathologiste à l'hôpital Necker, a débuté grâce au soutien de l'ARG une étude sur un grand nombre de biopsies de peau pour préciser l'avantage de cette technique.

Evolution-Traitement

Dans la forme liée au chromosome X, l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale survient chez tous les hommes atteints entre 20 et 50 ans (mais la rapidité d'évolution est variable selon les familles) et chez environ 15 % des femmes atteintes. Dans la forme récessive autosomique, l'évolution est aussi sévère chez les filles que chez les garçons.

La surveillance régulière par le néphrologue comporte une mesure de la tension artérielle, un dosage de la protéinurie et une étude de la fonction rénale (créatinine dans le sang). La persistance d'une protéinurie abondante est un facteur de mauvais pronostic (comme dans d'autres maladies du glomérule). Comme il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique du SA, le traitement vise à limiter les facteurs de progression que sont l'Hypertension et la protéinurie.

Deux classes d'antihypertenseurs qui bloquent le système Rénine-Angiotensine permettent à la fois de faire baisser la pression artérielle et ont des propriétés "anti-protéinuriques". Ils ont peut-être d'autres effets bénéfiques pour freiner l'apparition de la fibrose rénale. C'est pour cela que ces médicaments doivent être préférentiellement utilisés. Ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou sartans). Il est possible que l'association de ces deux classes de médicaments exerce un effet synergique sur la baisse de la protéinurie et protège ainsi mieux le rein. Cette association sera proposée en deuxième intention.

De plus, la diminution des apports en sel dans l'alimentation renforce l'effet "antiprotéinurique" de ces médicaments. Le régime restreint en sel préconisé a donc pour but d'aider à diminuer la pression artérielle, mais également à diminuer la protéinurie. C'est pour cette raison qu'au cours du suivi, le néphrologue attachera beaucoup d'importance à la surveillance de la protéinurie (visant un taux $< 0,5g/24h$) et de la consommation de sel (NaCl), en mesurant le taux de Sodium (Na^+) éliminé dans les urines de 24h. Un apport de 4 à 5g de sel par jour est recommandé (comparé aux 10 à 12g consommés en moyenne par les français !). Un des effets secondaires possibles de ce traitement antiprotéinurique est l'apparition d'une hyperkaliémie. Le risque existe surtout si il y a déjà une insuffisance rénale. Celle-ci ne contre-indique pas cette classe de médicaments mais impose de faire un régime restreint en potassium et parfois d'y associer un chélateur du potassium (Kayexalate).

L'aide d'une diététicienne est indispensable à ce stade pour aider à contrôler les apports en sel et en potassium. Le bénéfice à long terme de ces médicaments dans le SA est encore inconnu.

D'autres traitements ont été essayés. La ciclosporine, qui avait montré des effets bénéfiques dans une étude espagnole, ne saurait être recommandée à ce jour. Notre expérience à Necker, avec les néphrologues pédiatres,

montre que le risque de toxicité pour le rein dépasse les bénéfices attendus. Ainsi, si un traitement "non spécifique" bien conduit retarde très certainement l'évolution vers l'insuffisance rénale, un traitement radical de l'atteinte rénale du SA reste à trouver. Seule la recherche, à la fois "fondamentale" (en utilisant les

modèles de SA chez la souris par exemple) et "clinique", l'une nourrissant l'autre, permettra un jour que nous espérons prochain, de découvrir un traitement efficace pour cette maladie. C'est l'espoir commun que nous formulons, avec les patients et leurs familles à l'AIRG-France.

