DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME D'ALPORT

Pr Yves Pirson

1970 : Docteur en Médecine de l'Université Catholique de Louvain.
1975 : Spécialisation en Médecine Interne / Néphrologie.

Activités cliniques et recherches cliniques :
Aspects médicaux de la transplantation rénale.
Néphropathies héréditaires (en particulier : polykystose rénale, syndrome d'Alport, maladie kystique de la médullaire).

Enseignement :
Professeur ordinaire clinique à l'UCL, responsable d'enseignement dans le Secteur Uro-Néphrologie et du DES en néphrologie.

Introduction

Les patients atteints de syndrome d'Alport savent que bon nombre d'entre eux auront recours à une technique de suppléance rénale. Dans la forme liée à X, l'insuffisance rénale est constante chez les hommes atteints : elle survient avant l'âge de 30 ans chez 75% d'entre eux, entre 30 et 40 ans chez 20% et au-delà de l'âge de 40 ans chez les 5% restant ; en revanche, seuls 15 à 20% des vectrices de la forme liée à X atteindront le stade de l'insuffisance rénale, conduisant une minorité d'entre elles au stade terminal, le plus souvent au-delà de l'âge de 40 ans.

Dans la forme autosomique récessive, l'atteinte rénale est aussi sévère chez les hommes que chez les femmes, le stade terminal survenant généralement avant l'âge de 25 ans.

Dans la rare forme dominante l'insuffisance rénale apparaît au-delà de l'âge de 40 ans, ici encore sans distinction de sexe.

La dialyse

N'importe quelle modalité de dialyse peut être choisie. Les patients atteints étant généralement jeunes, ils choisiront le traitement de suppléance rénale leur offrant la plus grande autonomie.

Le traitement de suppléance rénale n'empêche pas, bien entendu, l'évolution des autres atteintes du syndrome d'Alport, à savoir l'atteinte auditive et l'atteinte oculaire.

La transplantation rénale

Comme chez n'importe quel patient atteint d'insuffisance rénale chronique, a fortiori lorsqu'il est jeune, la transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale.

Chez les patients atteints de syndrome d'Alport, les résultats de la transplantation rénale sont globalement excellents, tant en termes d'espérance de vie et de qualité de vie que de survie du greffon.

Chez les patients atteints de syndrome d'Alport qui envisagent une transplantation rénale, il y a pourtant deux questions spécifiques qui se posent : c'est à celles-ci que je vais essayer de répondre durant cet exposé :

- le recours éventuel à un donneur familial est-il envisageable ?
- quel est le risque de développer une glomérulonéphrite due à des anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire (MBG), complication tout à fait particulière au syndrome d'Alport ?

Peut-on accepter le rein d'un donneur familial susceptible d'avoir hérité du gène muté ?

Pour répondre à cette question, il faut s'en poser deux autres préalablement :

- quelle est la forme de transmission de la maladie dans la famille en question ?
- le donneur est-il ou non porteur de la mutation ?

AIRG France

Une fois qu'on a répondu à ces deux questions, la règle de bon sens qui doit nous guider est qu'il ne paraît licite d'accepter l'offre du donneur que si celui-ci ne va pas lui-même évoluer vers l'insuffisance rénale, même tardivement.

Si la donneuse est vectrice de la forme liée à X

Il faut garder à l'esprit deux notions :

- une vectrice a un risque de l'ordre de 15 à 20 % d'évolution tardive vers l'insuffisance rénale (chiffre établi par une étude européenne menée par Marie-Claire Gubler)
- cette évolution, chez une vectrice, dépend d'un phénomène bien particulier qui est l'inactivation d'un des deux chromosomes X : ce phénomène étant aléatoire ou à tout le moins très mal connu dans ses mécanismes, on ne peut se baser sur l'évolution d'une vectrice plus âgée de la famille pour prédire l'évolution de la vectrice qui se propose aujourd'hui comme donneuse.

Les éléments sur lesquels il faut se baser sont l'âge de la donneuse au moment du don et un bilan clinique détaillé (débit de filtration glomérulaire, analyse d'urines, audiogramme, examen oculaire).

Si la donneuse est âgée de moins de 35 ans il ne nous paraît pas raisonnable d'accepter le don de rein, même en l'absence d'une autre anomalie qu'une micro hématurie car nous n'avons pas la garantie qu'elle n'évoluera pas ultérieurement vers l'insuffisance rénale.

Si la donneuse est âgée de plus de 35 ans, il nous paraît raisonnable d'accepter le don de rein s'il n'y a comme seule anomalie qu'une micro hématurie (en d'autres termes sans protéinurie pathologique, avec un débit de filtration glomérulaire normal et sans anomalie auditive ou oculaire) ; dans ce cas, en effet, le risque d'évolution ultérieure vers l'insuffisance rénale est vraiment minime.
Dans tout autre cas de figure, il ne paraît pas raisonnable d'accepter un don de rein.

Comme toujours, cette limite d'âge a quelque chose d'un peu arbitraire : elle se fonde en tout cas sur les données disponibles de la littérature et correspond à notre pratique actuelle.

Si le donneur (la donneuse) est porteur (porteuse) sain(e) de la forme autosomique
S'il s'agit d'un enfant atteint de la forme récessive, le don de rein d'un des deux parents (par définition hétérozygote et porteur sain) peut être accepté, la probabilité qu'un de ces donneurs évolue vers l'insuffisance rénale étant pratiquement inexistante.

Assurons-nous bien néanmoins qu'il s'agit de la forme autosomique récessive et non pas de la forme autosomique dominante (bien plus rare mais bien réelle). En d'autres termes, faisons la preuve que le patient atteint a bien une mutation portant sur les deux allèles et qu'il ne s'agit pas, dans cette famille, d'une forme dominante (due à la mutation d'un seul allèle), situation dans laquelle il ne nous paraît pas licite d'accepter un don de rein d'un autre hétérozygote, quel que soit son âge. En pratique, cette question ne devrait se poser que très rarement (nous n'avons jamais rencontré le cas), cette forme étant très rare et les patients ainsi que leur donneur potentiel étant souvent âgés.

Risque de développer une glomérulonéphrite du greffon due à des anticorps dirigés contre la MBG

Cette complication, tout à fait spécifique des patients atteints de syndrome d'Alport, guette 3% des patients greffés à la suite d'un syndrome d'Alport. Il s'agit toujours de patients atteints d'une forme sévère de la maladie, à savoir, soit des hommes atteints de la forme liée à X, dite juvénile (insuffisance rénale généralement avant l'âge de 30 ans et existence d'une surdité) soit de patients, hommes ou femmes, atteints de la forme autosomique récessive.

La maladie que ces patients développent dans le greffon est une glomérulonéphrite décrite par les anatomopathologistes comme étant "à croissants" car des cellules inflammatoires et épithéliales s'accumulent à la périphérie des glomérules en prenant une forme de croissant. Il s'agit d'une des formes de glomérulonéphrite les plus sévères et le plus rapidement évolutives (d'où les synonymes cliniques : "glomérulonéphrite subaiguë", "glomérulonéphrite rapidement progressive").

Ce type de glomérulonéphrite est toujours dû à la rupture de la MBG, rupture qui entraîne l'afflux, dans l'espace urinaire, des cellules inflammatoires qui forment le croissant.

Pourquoi la MBG s'est-elle rompue ?
L'examen de la biopsie rénale en immunofluorescence le révèle : on voit un dépôt linéaire d'anticorps le long de la MBG. Ces anticorps, qui peuvent être détectés dans le sérum, sont dirigés spécifiquement contre la MBG.

La présentation clinique est assez éloquente et le diagnostic aisé à porter : cette complication, qui apparaît au cours des premiers mois suivant la greffe, est toujours annoncée par une micro hématurie glomérulaire et signée par la mise en évidence, dans le sérum, d'anticorps dirigés contre la MBG. On voit ensuite apparaître une protéinurie puis une élévation du taux de créatinine sérique. La biopsie du greffon permettra de poser le diagnostic sans équivoque.

Quel est le mécanisme de formation de ces anticorps ?
Les patients atteints ont toujours une mutation sévère, qui empêche l'expression de l'extrémité d'une des trois chaînes de collagène impliquées (α3 α4 ou α5). Si on se rappelle qu'au cours de l'embryogenèse, notre système immunitaire développe une tolérance contre nos propres protéines (heureusement !), on comprendra que les patients atteints n'ont pas eu l'occasion de développer cette tolérance contre l'extrémité manquante de la chaîne de collagène correspondant au gène muté. Cette partie manquante est dès lors considérée comme "non-soi", ce qui signifie que, lorsque nos cellules immunitaires la rencontrent lors de la transplantation d'un greffon (qui est lui bien pourvu de cette protéine manquante chez le receveur), elle fabrique tout naturellement des anticorps contre cette protéine "hors catalogue", considérée dès lors comme étrangère. Ces anticorps vont alors s'attaquer à leur cible dans la MBG.

Peut-on prédire la survenue d'une glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG dans le greffon ?
Elle ne survient, comme on l'a dit, que chez les patients qui ont une mutation sévère, amputant l'extrémité de chaîne α3 α4 ou α5. Mais attention (et fort heureusement), une fraction seulement des patients ayant cette mutation sévère souffriront de cette complication s'ils sont greffés. Dans l'étude européenne dont je vous ai déjà parlé, seulement 15% des patients qui ont une telle mutation en seront affectés. Bien sûr, ceci veut dire qu'ils ont un risque 5 fois plus élevé que les autres patients atteints de syndrome d'Alport de développer cette complication, mais aussi, a contrario, que 85% des patients ayant une telle mutation en seront indemnes.

Qui plus est, on sait aujourd'hui que d'autres facteurs que le type de mutation doivent intervenir, puisqu'il est arrivé d'observer, dans une même famille, le développement de cette complication chez un homme atteint et pas chez son frère, lui aussi atteint...
Ces autres facteurs ne nous sont pas encore bien connus.

Peut-on traiter cette complication lorsqu'elle survient ?
Oui, mais avec un succès très limité. Le principe du traitement est d'éliminer le plus vite possible ces anticorps en combinant leur élimination physique par des plasmaphérèses et la suppression chimique de leur formation par un médicament approprié. Force est de reconnaître que ces traitements échouent souvent, la glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG conduisant dans la grande majorité des cas à la destruction du greffon.
Une retransplantation expose malheureusement à un risque élevé de voir se répéter le même phénomène. Des recherches se font actuellement pour essayer de désensibiliser ces patients contre la portion de chaîne de collagène contre laquelle ils se sont immunisés.

Résumé

1. La transplantation rénale est le traitement de choix du patient atteint de syndrome d'Alport en insuffisance rénale terminale.
2. Un donneur vivant familial hétérozygote peut être accepté si le bilan indique qu'il restera porteur sain.
3. Aucun patient atteint de syndrome d'Alport ne doit se voir refuser une transplantation rénale sur base de la sévérité du phénotype ou de la mutation.
4. Il faut en revanche aujourd'hui déconseiller une deuxième greffe aux rares patients chez lesquels la première a été perdue en raison d'une glomérulonephrite par anticorps anti-MBG.

CONSULTEZ LE SITE DE L'AIRG :

http://www.airg-france.org