



## LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

La ciclosporine pourrait protéger contre les enzymes les chaînes alpha 1 et alpha 2 présentes dans la membrane basale des sujets atteints et ainsi renforcer sa solidité.

*Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.*

L'étude faite par des néphrologues pédiatres belges a concerné 7 enfants traités précocement par l'Enalapril® pendant 2 ans. La réponse n'est pas uniforme. On observe chez certains une réduction significative de la protéinurie, mais à 18 mois de traitement une remontée de la protéinurie (remontée non expliquée). Chez d'autres, il n'y a pas d'action sur la protéinurie.

Les souris transgéniques (des souris fabriquées), dépourvues du gène COL4A3, ont une protéinurie qui s'élève rapidement et ne vivent pas longtemps.

Traitées tôt, avant l'apparition de la protéinurie, on note clairement un retard dans l'apparition de la protéinurie, un retard dans l'apparition de l'insuffisance rénale et leur espérance de vie est doublée. Traitées tard, le traitement n'a que peu d'effet.

Ce traitement a pour but de diminuer la protéinurie. On a démontré dans d'autres néphropathies chroniques que la résorption des protéines au niveau du rein entraînait la fibrose du rein, c'est-à-dire sa destruction.

### Quelles conclusions ?

Les néphrologues ont, semble-t-il, assez d'arguments actuellement pour recommander un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dès qu'apparaît la protéinurie. On peut aussi utiliser des sartans, antagonistes de l'angiotensine.

Ce traitement, s'il n'est pas efficace chez tous, n'est pas dangereux. Par analogie à la conduite thérapeutique dans d'autres néphropathies, il faut essayer de réduire la protéinurie à moins de 1 gramme par 24 heures, moyennant l'escalade thérapeutique tolérable. Il faut en effet que ce patient, qui a une pression artérielle normale, puisse tolérer ces médicaments.

Il faut sans doute réserver la ciclosporine à un échec du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il nous faudra attendre qu'un essai contrôlé emporte la conviction.

*(NdIE. Un livret sur le syndrome d'Alport, destiné aux patients et à leurs familles, a été édité par l'AIRG en 1999.)*

# Le point sur les avancées dans la recherche et le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques ou Néphroses et des syndromes néphrotiques d'origine génétique.



### ■ Docteur François Bouissou

Service de Néphrologie pédiatrique  
Hôpital des Enfants  
Toulouse

La dénomination "syndrome néphrotique" recouvre plusieurs entités :

1. Les syndromes néphrotiques idiopathiques, de cause (s) inconnue (s), appelés aussi néphroses. Ils représentent 90 % des syndromes néphrotiques et sont le plus souvent curables grâce à la cortisone.
2. Les syndromes néphrotiques d'origine génétique dus à différentes

anomalies de structure de la barrière de filtration glomérulaire. Leurs signes cliniques peuvent être comparables à ceux de la néphrose.

3. Les syndromes néphrotiques secondaires à des néphrites acquises qui entraînent également une fuite d'albumine.

Les progrès considérables dans la connaissance des syndromes néphrotiques génétiques ont permis d'identifier les protéines constituant la barrière de filtration, de mieux appréhender les mécanismes de la filtration glomérulaire et de bien préciser la sélectivité de filtration.

# LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



## La fréquence des syndromes néphrotiques

Ce sont des maladies rares, mais les plus fréquentes des maladies glomérulaires chez l'enfant. Leur fréquence est relativement stable. Les études épidémiologiques ont démontré la survenue d'environ 2 nouveaux cas par an et pour 100.000 enfants (ce qui donne 15 à 20 nouveaux cas par an dans la région Midi-Pyrénées). La prévalence (le nombre total de sujets atteints) est de 20 cas pour 100.000 enfants. La fréquence est à peu près stable dans les populations d'origine européenne. La maladie est plus fréquente dans les populations asiatiques

## Les mécanismes de la filtration glomérulaire et leurs anomalies

Rappelons que le rein est fait d'un ensemble de néphrons, environ 1.000.000 par rein. Ces néphrons sont constitués par un filtre, le glomérule, suivi du tubule. Dans le glomérule arrive le sang artériel. Une ultrafiltration à ce niveau entraîne la formation d'une urine primitive, qui parcourt le tubule dans lequel elle subit des modifications. Le sang épuré sort du glomérule.

Les anomalies responsables de l'apparition de syndrome néphrotique touchent les filtres, en entraînant un trouble de la perméabilité de la barrière de filtration. Cette barrière a normalement un tamis très fin qui laisse passer des protéines de très petit poids moléculaire. Lorsque la barrière devient trop poreuse, avec de grosses mailles, elle laisse passer des grosses molécules, d'où une fuite massive d'albumine. Une protéinurie importante est le maître symptôme de l'ensemble de ces syndromes néphrotiques.

La structure du filtre glomérulaire est complexe. Il est constitué par trois étages :

- Les cellules endothéliales bordant les capillaires glomérulaires.
- La membrane basale glomérulaire faite de collagène.
- Des cellules appelées podocytes.

L'étude des syndromes néphrotiques génétiques a permis de démontrer que les podocytes jouaient un rôle pivot dans les processus de filtration. La membrane basale ne représente que le premier filtre. Les podocytes, situés sur le versant externe de la membrane basale, adhèrent à cette membrane par des prolongements appelés pieds ou pédicelles. Ces pieds sont normalement séparés et l'espace entre eux comblé par une mince membrane ou diaphragme de fente. La surface des podocytes contient une charge anionique (charge négative). Normalement, peu de molécules, surtout des molécules cationiques (chargées positivement) passent. Dans les syndromes néphrotiques, les pieds des podocytes sont accolés, il y a perte de la barrière anionique et beaucoup de molécules peuvent passer.

Des études récentes ont montré que les syndromes néphrotiques génétiques étaient liés à des anomalies de structures de podocytes alors que les syndromes néphrotiques idiopathiques, eux, étaient liés à des facteurs circulant dans le sang.

## Les conséquences de la protéinurie

La fuite massive de protéines dans les urines entraîne une baisse de l'albumine dans le sang et c'est cette hypoalbuminémie qui est responsable de la survenue d'un ensemble de réactions dont la plus classique cliniquement est l'apparition d'œdèmes.

Cette fuite a, de plus, des conséquences désastreuses, en entraînant :

- Une réactivité du foie qui va essayer de pallier la perte d'albumine par une augmentation de l'ensemble des synthèses hépatiques.
- Des modifications considérables dans le sang : augmentation des lipides (des graisses), baisse des facteurs de la coagulation ayant pour conséquence un risque d'hypercoagulabilité, c'est-à-dire un risque de thrombose.
- Des modifications de la réponse immunitaire au moment des poussées, d'où un risque d'infection.
- La destruction progressive du rein par une fibrose de l'interstitium (le tissu de soutien qui entoure les glomérules et les tubes) dû au passage permanent de l'albumine à travers le filtre vers les tubules et à sa réabsorption permanente par le tubule.

## Les syndromes néphrotiques idiopathiques ou néphroses

*Leur mécanisme.*

Ces syndromes néphrotiques idiopathiques sont dus à un trouble de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire. Ce trouble est secondaire à la présence d'un facteur circulant dans le sang, d'origine immunitaire.

Plusieurs arguments suggéraient l'existence d'un facteur circulant. Le plus démonstratif est la récurrence quasi immédiate d'un syndrome néphrotique après la transplantation chez certains patients atteints de néphrose sévère et qui ont eu une insuffisance rénale secondaire. On a aussi montré que le plasma de patients, injecté à l'animal, pouvait induire une protéinurie. On a montré également que les échanges plasmatiques, en enlevant ce facteur, pouvaient être efficaces.

Les chercheurs ont démontré que la maladie rénale était due à un défaut



## LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

d'adaptation du système de défense et plus précisément des lymphocytes (cellules du sang). En effet, le surnageant de cultures de lymphocytes de sujets malades est capable d'entraîner des modifications des podocytes. Des anomalies de la régulation du lymphocyte T ont été démontrées, mais non encore complètement comprises. Le lymphocyte, activé par des mécanismes encore mal connus, secrète des substances, les lymphokines, qui vont entraîner l'apparition du syndrome néphrotique en modifiant la fonction des podocytes. Le traitement par la cortisone, qui a des effets immunosuppresseurs, est efficace dans la plupart des cas de néphrose, ce sont les formes corticosensibles. Cette corticosensibilité permet de rattacher de manière formelle le syndrome néphrotique à l'entité néphrose. La néphrose est alors guérissable, mais après un délai variable qui parfois se prolonge au-delà de l'enfance. Les mécanismes de guérison sont inconnus. Les traitements proposés n'ont qu'un effet suspensif.

Comme il existe quelques familles dans lesquelles plusieurs apparentés présentent une néphrose, certains chercheurs ont soupçonné l'existence de facteurs génétiques. On a ainsi pu montrer des associations de néphrose avec certains marqueurs du système HLA.

### *Les manifestations cliniques*

Les garçons sont plus souvent atteints que les filles (2/3). Le pic de fréquence se situe vers l'âge de 3 ans, mais est parfois décalé. Des néphroses authentiques ont été décrites chez l'adulte.

La maladie est corticosensible dans 90 % des cas, mais seulement 15 % guérissent après la poussée initiale. La plupart des patients font des rechutes. La survenue de ces

rechutes peut durer très longtemps, voire plusieurs années. L'évolution peut alors être marquée par des complications liées à la corticothérapie elle-même. Le but du traitement est de maintenir les patients sans rechutes, mais avec les médicaments les moins dangereux. Or, la corticothérapie à fortes doses est souvent mal supportée. Les néphrologues utilisent alors les médicaments que l'on connaît en transplantation comme la ciclosporine, l'Endoxan®, le Prograf®, le MMF®. Ces traitements permettent d'améliorer la tolérance à la maladie. Dans 85 % des cas, avec l'âge, l'enfant va lui-même adapter son système de défense et finir par guérir.

Un certain nombre de patients ne répondent pas au traitement : on dit qu'ils sont corticorésistants. D'autres le deviennent secondairement. Pour certains, le syndrome néphrotique répond à la ciclosporine. En cas de non-réponse au traitement, la protéinurie permanente, et l'hypoalbuminémie permanente ont sources de complications vasculaires, de retard de croissance et la maladie peut aboutir dans des délais variables à l'insuffisance rénale.

### **Les syndromes néphrotiques d'origine génétique**

Ils sont d'une grande complexité et dus à des anomalies de structure de la barrière glomérulaire. C'est grâce à l'étude des différents syndromes néphrotiques génétiques soit chez l'homme, soit chez l'animal, qu'un certain nombre des constituants de la membrane basale et des podocytes ont pu être mis en évidence. Pour la plupart des syndromes néphrotiques génétiques, on connaît maintenant la séquence du gène, ainsi que le facteur synthétisé et la cible. Ce sont en fait des anomalies liées aux diaphragmes de fente, ces petits ponts situés entre les pieds

des podocytes et les anomalies liées aux podocytes qui sont principalement responsables des syndromes néphrotiques génétiques.

### *Les constituants du diaphragme de fente et des podocytes.*

Le diaphragme de fente est fait d'un ensemble de molécules dont la principale est la néphrine. D'autres molécules sont également présentes comme les cadhérines, néphrines 1, néphrines 2, filtrine, C2AP. La podocine siège sur les pieds de podocytes.

Ces molécules sont responsables de la fonction de filtration et ont un rôle important dans l'assemblage des pieds de podocytes. En pathologie humaine, des mutations du gène *NPHS1*, codant pour la néphrine, sont responsables de la survenue de syndrome néphrotique finlandais, et celles du gène *NPHS2*, codant pour la podocine, entraînent des syndromes néphrotiques corticorésistants isolés. Enfin, les modèles animaux ont permis de mieux relier les mutations aux anomalies de structure. Il y a beaucoup d'autres molécules qui semblent avoir des rôles secondaires.

### *Les autres gènes*

● Le podocyte peut aussi être atteint de manière indirecte dans sa maturation par des processus de différenciation. Un facteur suppresseur de tumeur, *WT1*, joue un rôle dans la différenciation du podocyte. C'est un facteur de croissance du podocyte et des capillaires glomérulaires. En pathologie, on connaît des modifications de ce gène qui entraînent des syndromes néphrotiques souvent associées à d'autres pathologies, en particulier les tumeurs rénales, les tumeurs de Wilms. Citons aussi le syndrome de Denys-Drash qui entraîne un syndrome néphrotique particulier, précoce ainsi que le

# LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



syndrome de Frasier qui donne un syndrome néphrotique plus tardif.

- Pour que le podocyte adhère à la membrane, il a besoin de molécules d'adhésions. Des anomalies de ces molécules peuvent jouer un rôle dans la survenue de certains syndromes néphrotiques ou de leur aggravation par des lésions de hyalinose segmentaire et focale.
- Des mutations des gènes codant pour des molécules présentes, comme l'apha-actinine, dans le cytosquelette de la cellule peuvent aussi être responsables de syndromes néphrotiques.

*Les mutations du gène codant pour la podocine.*

Elles ont été mises en évidence par l'équipe de Corinne Antignac à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. Un tiers des cas de syndromes néphrotiques familiaux sont liés à ces anomalies. C'est donc la plus fréquente cause de syndromes néphrotiques familiaux. Mais il existe aussi des cas sporadiques (un seul cas dans une famille) qui représentent 8 à 10 % des syndromes néphrotiques corticorésistants.

Elles sont responsables de syndromes néphrotiques dont la transmission dans les familles est autosomique récessive. Leur début est précoce. La protéinurie apparaît dans les premières années de vie, mais souvent le syndrome néphrotique est progressif. Il résiste à la cortisone. Le néphrologue évoque le diagnostic lorsqu'il y a plusieurs cas dans la famille. Le diagnostic ne peut pas être évoqué d'emblée s'il s'agit du premier cas. L'insuffisance rénale est progressive. Il n'y a aucun traitement. Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de récurrence après la greffe. Les causes des récurrences exceptionnelles sont à l'étude.

*Les mutations du gène NPHS1 codant pour la néphrine.*

Elles ont été décrites par les auteurs finlandais, car il y a en Finlande un foyer de mutations. La fréquence dans ce pays est de 1 cas pour 10.000. Il existe en Pennsylvanie (Etats-Unis) une communauté dans laquelle la fréquence plus élevée atteint 1 cas sur 500. Ces données montrent bien l'hétérogénéité géographique en fonction des origines génétiques des populations.

On connaît une trentaine de mutations du gène *NPHS1* responsables de l'apparition de syndrome néphrotique. Il s'agit le plus souvent de la même mutation (la même délétion touchant la même région du gène, l'exon 2).

Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome néphrotique congénital. Le début est anténatal. L'échographie pendant la grossesse montre des reins fœtaux échogènes. Il peut s'y associer une anasarque (œdèmes généralisés) et un gros placenta, responsables souvent d'accouchement prématuré. Le syndrome néphrotique est intense dès la naissance, souvent évolutif. Le taux d'albumine dans les urines est très important et l'hypoalbuminémie considérable. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale. Il n'y a pas de récurrence après transplantation.

Le traitement est très difficile. On est dans une situation complexe imposant :

- Des mesures de nutrition, fondamentales, comprenant des perfusions d'albumine pour essayer de compenser les pertes.
- Un traitement symptomatique pour éviter les infections et les thromboses.
- L'évolution rapide vers l'insuffisance rénale impose un programme thérapeutique de dialyse et transplantation en moyenne autour de la troisième année.

*D'autres syndromes néphrotiques génétiques.*

- Les mutations du gène codant pour l'actinine 4 sont responsables de syndromes néphrotiques, autosomiques dominants, survenant souvent chez le sujet adulte, souvent tardivement. Les aspects histologiques sont marqués par des lésions de hyalinose segmentaire et focale.
- Une forme familiale d'aspect histologique semblable est liée au chromosome 11. On ne connaît pas encore la cible.
- Les mutations du gène *WT1* sont autosomiques dominantes.
- Des anomalies des mitochondries peuvent être responsables d'affections appelées cytopathies mitochondriales. Les mitochondries sont considérées comme les "piles" des cellules ; elles ont un génome particulier. Ces cytopathies mitochondriales peuvent être caractérisées par un syndrome néphrotique, mais sont en général marquées par l'association de plusieurs anomalies telles que surdité, atteinte hépatique, diabète.
- Il y a des néphroses familiales (5 % des cas). L'identification des gènes dont les mutations sont responsables permettra d'avancer dans leur connaissance.

## Les voies de recherche

1. Parmi les mutations de la podocine, la plus fréquente est la mutation R 138 q. La molécule podocine est alors fonctionnelle, mais elle est retenue dans le réticulum endoplasmique. Des études expérimentales ont montré que l'administration de molécules chaperonnes (des médicaments comme le glycérol ou le DMSO) permettait de faire re-exprimer cette molécule. On a peut-être là une piste de traitement. Dans des syndromes néphrotiques expérimentaux secondaires à la



## 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.