



LA
NÉPHROPATHIE
à IgA

OU MALADIE DE BERGER

*Un livret
pour les patients
et leurs familles*

AIRG
France

www.airg-france.org

Certaines références dans le texte concernant
la législation ou des noms de médicaments
sont propres à la France.

Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées
par les médecins traitants.

Vous pouvez commander ce livret
à l'adresse suivante :

Association AIRG-France
BP 78
75261 Paris Cedex 06
01 53 10 89 98

ou le commander en ligne :
www.airg-france.org

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris
Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau.
Dépot légal : avril 2009.

Ce livret, diffusé par l'AIRG-France, a été conçu comme une aide destinée aux patients et aux parents d'enfants atteints de Néphropathie à IgA (aussi appelée maladie de Berger).

Il présente des informations sur les aspects cliniques et sur les traitements actuellement proposés. Il souligne la nécessité d'une surveillance et d'une prise en charge précoces et régulières. Ce livret vise aussi à approcher les mécanismes biologiques et immunologiques à l'origine de la maladie. Des informations fiables améliorent le dialogue et la confiance entre les patients, les familles et les médecins.

La Néphropathie à IgA se distingue des maladies rénales héréditaires habituellement prises en charge par l'AIRG-France. Bien qu'elle ne soit qu'exceptionnellement familiale, il est actuellement admis qu'elle résulte, comme beaucoup d'autres maladies, d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement.

Les auteurs

PROFESSEUR ERIC ALAMARTINE	Service de Néphrologie Hôpital Nord, Saint-Etienne
DOCTEUR GUILLAUME BOLLÉE	Service de Néphrologie Hôpital Necker Enfants malades, Paris
DOCTEUR CATHERINE BONAÏTI	Unité 535 Inserm Hôpital Paul Brousse, Villejuif
DOCTEUR MARIE-CLAIRE GUBLER	Unité 574 Inserm Hôpital Necker Enfants malades, Paris
DOCTEUR MICHELINE LÉVY	Unité 535 Inserm Hôpital Paul Brousse, Villejuif
DOCTEUR RENATO MONTEIRO	Unité 699 Inserm Hôpital Bichat, Paris
PROFESSEUR PATRICK NIAUDET	Service de Néphrologie pédiatrique Hôpital Necker Enfants malades, Paris

Sous la coordination de Micheline Lévy

Merci à Hélène, Patricia, Stella, Denis et Nicolas

S O M M A I R E

QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES SUR LES REINS 5

Le rein normal

Le glomérule normal

QU'EST-CE QUE LA NEPHROPATHIE A IgA ? 11

Ses caractéristiques cliniques

Une maladie seulement rénale ?

La biopsie rénale est-elle indispensable ?

Comment évolue la Néphropathie à IgA ?

Comment la traiter ?

Que se passe-t-il après transplantation ?

Est-elle fréquente ?

Connaît-on les causes ?

Connaît-on les mécanismes responsables ?

COMMENT EST-ELLE DECOUVERTE ? 19

La forme typique

Les tests quantitatifs

Les autres possibilités de révélation

Le bilan initial

LA MALADIE RENALE 25

Histoire naturelle

L'hypertension artérielle

L'insuffisance rénale

Peut-on identifier les patients à risque ?

LA BIOPSIE RENALE 33

Etude en immunofluorescence

Etude en microscopie optique

Les indications de la biopsie rénale

Les questions qui demeurent

LE TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE	41
Règles fondamentales	
Les moyens thérapeutiques	
La surveillance	
Propositions de schémas thérapeutiques	
La vie au quotidien	
La grossesse	
PARTICULARITES DE LA NEPHROPATHIE A IgA CHEZ L'ENFANT	63
Comment se révèle-t-elle ?	
Comment affirmer le diagnostic ?	
Son pronostic	
La prise en charge et le traitement	
Comment organiser la vie de l'enfant, puis de l'adolescent ?	
DIALYSE ET TRANSPLANTATION RENALE	71
La dialyse	
La transplantation	
La grossesse après transplantation	
QUELQUES CONNAISSANCES SUR LE PURPURA RHUMATOÏDE	81
Les manifestations cliniques	
L'évolution	
Relations entre Néphropathie à IgA et Purpura rhumatoïde	
POURQUOI ET COMMENT FAIT-ON UNE NEPHROPATHIE à IgA ?	85
L'anomalie des IgA	
Et les modèles animaux ?	
A quoi servent ces recherches ?	

LA NEPHROPATHIE A IgA, UNE MALADIE GENETIQUE ?	95
Les études génétiques	
Les études génétiques dans les familles à cas multiples	
Les études génétiques dans des séries de patients	
Conclusions	
ANNEXES	103
A. La biopsie rénale	
B. Le système rénine angiotensine et ses bloqueurs	
LEXIQUE	113
(les mots marqués d'un astérisque dans le texte)	
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	123

De nombreux sites internet sont consacrés à la Néphropathie à IgA.
Le site <http://www.igan-world.org/main.htm>
réunit les spécialistes de cette maladie rénale groupés sous le nom de
The International IgA nephropathy Network.

QUELQUES
CONNAISSANCES
INDISPENSABLES
SUR LES REINS

Le rein normal

Les reins sont normalement au nombre de deux, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, dans la partie postérieure de l'abdomen.

Quelles sont leurs fonctions ?

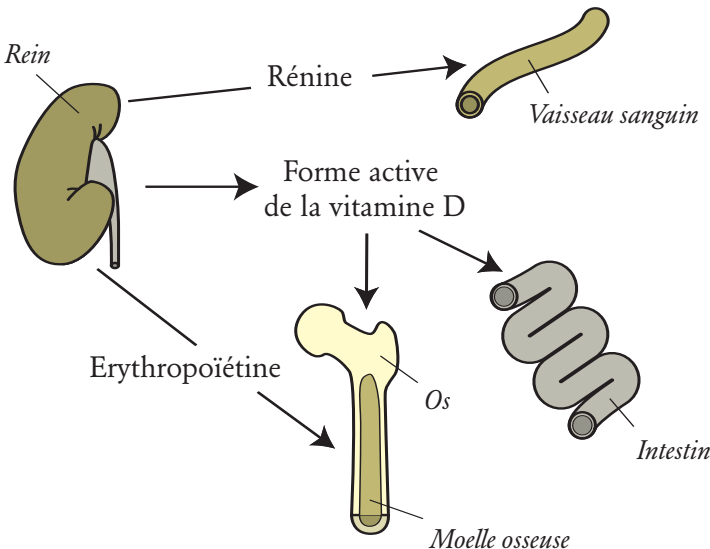
Les reins assurent différentes fonctions dans l'organisme.

Une fonction essentielle est l'élimination de substances, en particulier les déchets dont l'organisme veut se débarrasser (urée*, créatinine*, acide urique* principalement).

Les reins maintiennent aussi l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme en régulant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments (appelés électrolytes) comme le sodium, le chlore, le calcium, le phosphore, le potassium*, les bicarbonates.

Comme le montre le schéma ci-dessous, le rein est également un organe qui fabrique :

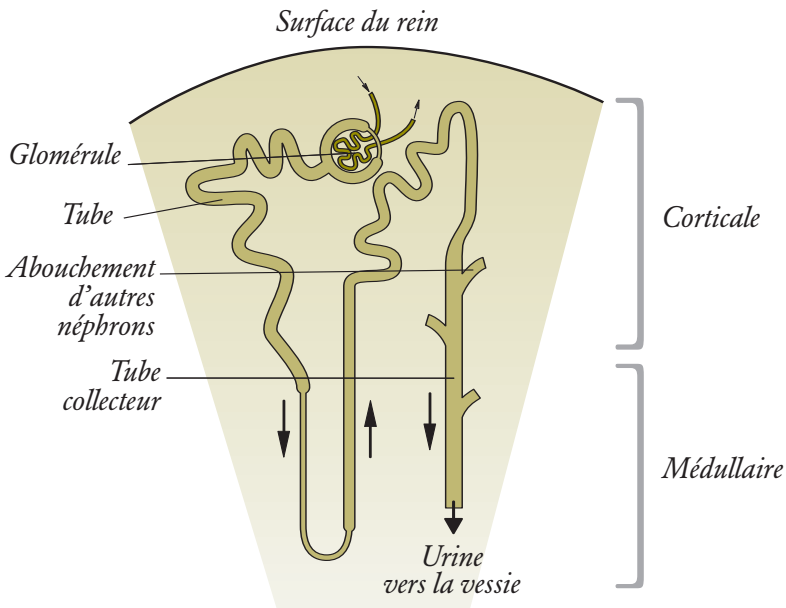
- l'érythropoïétine (EPO) qui stimule la formation des hématies du sang (ou globules rouges) dans la moelle* osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle;
- la forme active de la vitamine D qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et la solidification des os.



Quelle est leur structure ?

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont entourés par un tissu “d’emballage” (le tissu interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins.

Un néphron normal commence par un filtre, le glomérule, au travers duquel se forme l’urine dite primitive. Celle-ci s’écoule dans le tube, long et fin canal constitué de différents segments. Le volume de l’urine primitive et sa composition sont considérablement modifiés par le passage dans ces différents segments. Les tubes des différents néphrons convergent vers des tubes collecteurs qui s’ouvrent dans les cavités urinaires des reins (calices et bassinets). L’urine s’écoule ensuite dans l’uretère, un conduit qui relie le rein à la vessie.



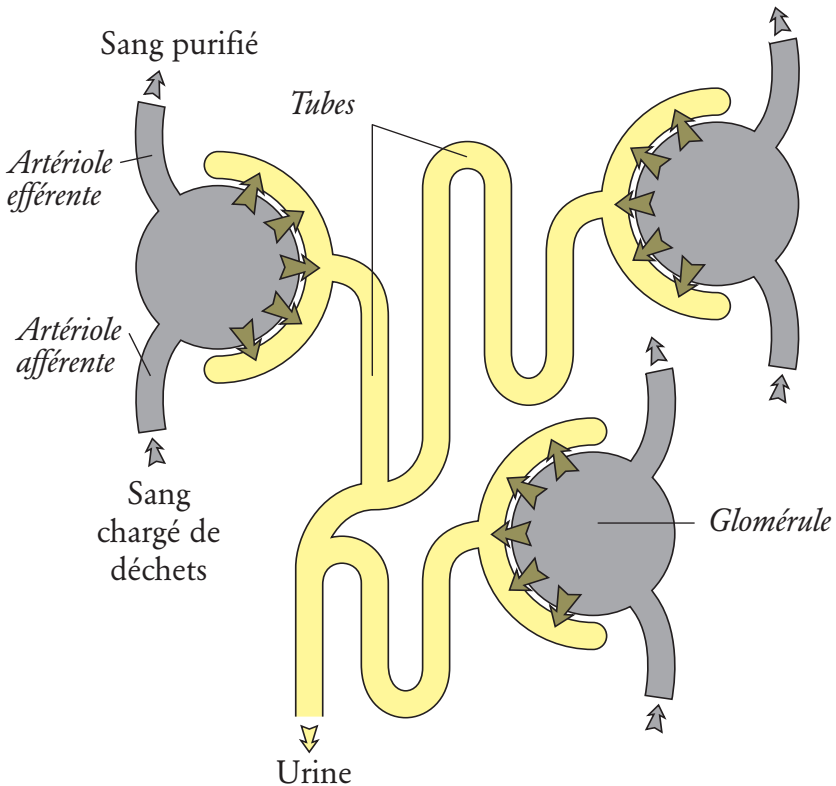
Coupe du rein, de la surface en haut à la profondeur en bas. Un seul néphron est représenté. Le glomérule est situé dans la partie externe du rein (ou corticale). Le tube qui lui fait suite a un long trajet, d'abord dans la corticale, proche du glomérule, puis dans la zone interne du rein (ou médullaire), en épingle à cheveux, avant de revenir dans la corticale et s'aboucher dans le tube collecteur.

1. Le volume du liquide filtré par le glomérule est de 150 litres par jour pour un adulte. Fort heureusement, le volume d'urine est moindre, autour de 1 litre par jour. Les tubes sont chargés de réabsorber 99% d'eau et presque le même pourcentage d'électrolytes.

Le glomérule normal

Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenus dans un espace limité par une capsule (la capsule de Bowman).

Comme le montre le schéma ci-dessous, le sang chargé de déchets pénètre dans le glomérule par une artériole appelée artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent de fins vaisseaux ou capillaires sanguins. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang purifié.



Les flèches symbolisent la formation de l'urine primitive. Le sang chargé de déchets est filtré au niveau des glomérules. L'urine primitive s'écoule ensuite dans les tubes.

Le filtre glomérulaire

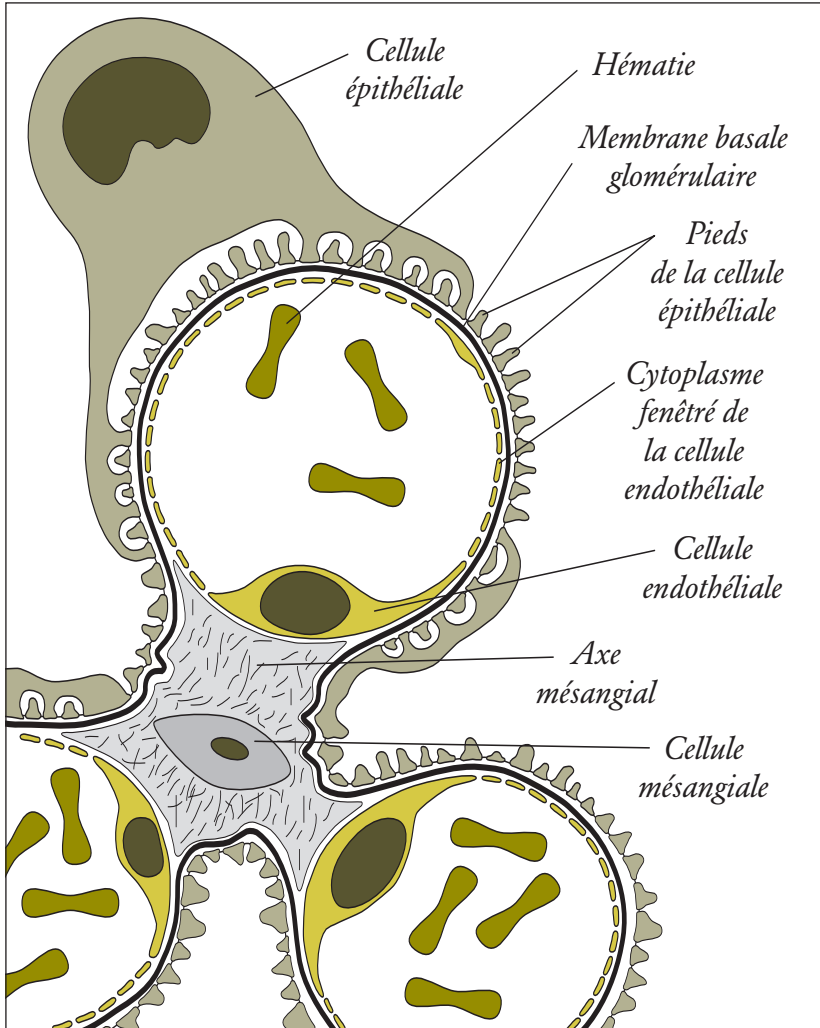
L'étude en microscopie optique*, ou mieux en microscopie électronique* montre que la paroi du capillaire glomérulaire est constituée par une membrane (la membrane basale glomérulaire) bordée par des cellules, les cellules endothéliales en dedans, et les cellules épithéliales en dehors.

Le filtre glomérulaire

C'est la paroi des capillaires sanguins qui constitue la "barrière" du filtre glomérulaire.

Les supports des capillaires sanguins

Les capillaires sanguins s'appuient sur des supports, appelés axes intercapillaires ou aussi axes mésangiaux ou mésangium, constitués par une sorte de feutrage contenant des cellules, les cellules mésangiales.



Trois coupes de capillaires glomérulaires (l'une en haut est entière et les deux en bas sont tronquées) dans lesquelles circule le sang (ici figuré par des hématies). De dedans en dehors, les trois couches de la paroi du capillaire : - le cytoplasme "fenêtré" de la cellule endothéliale qui borde en dedans la membrane basale ; - la membrane basale ; - les pieds de la volumineuse cellule épithéliale qui reposent sur le versant externe de la membrane basale. L'axe mésangial, central, sert de support aux capillaires sanguins et contient les cellules mésangiales. Le cytoplasme des cellules est clair et le noyau foncé.

QU'EST-CE QUE
LA NEPHROPATHIE
à IgA ?

C'est en 1968 que cette maladie rénale (on dit aussi néphropathie) était décrite pour la première fois. La première publication, signée par deux anatomopathologistes* français, Jean Berger et Nicole Hinglais, avait pour titre : "Les dépôts* intercapillaires d'immunoglobuline* A". Appelée parfois "Maladie de Berger", cette maladie est plus volontiers nommée "Néphropathie à IgA" (ou "IgA nephropathy" dans les pays anglo-saxons).

La Néphropathie à IgA est définie par la présence de dépôts d'immunoglobuline A (en abrégé IgA) dans les glomérules, plus précisément dans les axes intercapillaires (ou axes mésangiaux ou mésangium).

Les très nombreuses études qui ont suivi cette première publication ont permis de comprendre que la Néphropathie à IgA était une maladie des glomérules (ou glomérulonéphrite) :

- caractérisée cliniquement par la présence de sang dans les urines ;
- le plus souvent seulement rénale ;
- dont le diagnostic ne peut être affirmé que par une technique particulière, l'immunofluorescence* qui révèle des dépôts d'IgA sur un fragment de rein prélevé par biopsie* ;
- habituellement définitive ;
- d'évolution variable d'une personne à l'autre, difficile à prévoir et pouvant se faire vers l'insuffisance* rénale ;
- pour laquelle il n'y a actuellement aucun traitement spécifique, mais des traitements symptomatiques imposant une prise en charge précoce afin de protéger le rein ;
- récidivant fréquemment sur le rein greffé ;
- fréquente ;
- dont on ne connaît pas la (ou les) cause (s) ;
- complexe, les mécanismes responsables des lésions des glomérules n'étant pas encore tous compris ; ils font sans doute intervenir des facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement.

Ses caractéristiques cliniques

La Néphropathie à IgA est caractérisée le plus souvent par une hématurie, c'est-à-dire la présence d'hématies dans les urines. Classiquement, il s'agit d'hématuries visibles à l'œil nu (hématuries macroscopiques) souvent contemporaines d'infections des voies aériennes supérieures (nez, gorge). En fait, souvent, l'hématurie n'est pas visible et n'est découverte que par des examens de dépistage à l'aide de bandelettes* réactives urinaires (hématurie microscopique).

A la présence de sang dans les urines, s'associe souvent la présence anormale de protéines* dans les urines ou protéinurie.

Une maladie seulement rénale ?

Oui, dans la grande majorité des cas.

Des dépôts mésangiaux d'IgA peuvent être occasionnellement découverts chez des patients atteints d'une maladie chronique touchant la peau, ou les articulations, ou l'appareil digestif (en particulier au cours d'une maladie cœliaque*) ou le foie (en particulier au cours d'une cirrhose* alcoolique) sans que l'on puisse dire s'il s'agit de maladies ayant des causes communes ou de coïncidence.

On sait que le Purpura rhumatoïde est une maladie apparentée à la Néphropathie à IgA puisque une atteinte rénale avec dépôts d'IgA dans les glomérules peut parfois survenir. A la différence de la Néphropathie à IgA, le Purpura rhumatoïde est une maladie bruyante, aiguë, marquée par la survenue de signes cutanés (purpura*), articulaires et digestifs.

La biopsie rénale est-elle indispensable ?

Oui.

Pour affirmer le diagnostic avec certitude, il faut pratiquer une biopsie et il faut étudier un fragment de rein en immunofluorescence. Cette technique permet de mettre en évidence les dépôts d'IgA dans les glomérules.

Le diagnostic de Néphropathie à IgA peut être évoqué lorsque le tableau clinique (les hématuries) est évocateur, mais il est parfois porté abusivement. Le taux d'IgA dans le sang est souvent élevé, cette élévation n'étant cependant pas un élément suffisant pour affirmer le diagnostic.

Indispensable également est l'étude en microscopie optique qui permet d'apprécier l'intensité des lésions rénales.

Comment évolue la Néphropathie à IgA ?

La maladie est habituellement définitive, la disparition des dépôts d'IgA dans le rein n'ayant été qu'exceptionnellement démontrée.

Les très nombreuses études réalisées dans le monde et comprenant de larges séries de patients suivis pendant des années ont permis de comprendre l'histoire naturelle de la maladie.

L'évolution est variable d'un patient à l'autre.

La maladie rénale peut être cliniquement stable pendant des années. Les anomalies urinaires minimales peuvent même disparaître pour éventuellement réparaître.

On sait maintenant que la Néphropathie à IgA comporte un risque d'altération progressive du fonctionnement des reins. Différentes études ont permis d'estimer le pourcentage d'insuffisance rénale terminale* (imposant la dialyse* ou la transplantation* rénale) selon la durée d'évolution :

- 10 ans après le début apparent de la maladie : 5 à 10 % des patients ;
- 20 ans après le début : 20 à 30% des patients.

Il est essentiel de noter que ces estimations ont été établies à partir d'études faites antérieurement aux traitements actuels qui vont permettre d'améliorer le pronostic.

Comment la traiter ?

Il y a une idée fautive très répandue prétendant qu'il n'y a pas de traitement. S'il n'y a pas de traitement radical qui élimine la maladie (comme un antibiotique élimine une infection), on connaît maintenant des traitements qui protègent le rein, qui ralentissent l'évolution lorsque celle-ci paraît défavorable et qu'il faut utiliser le plus tôt possible.

2. Il peut paraître excessif de pratiquer une biopsie rénale chez une personne n'ayant plus aucun signe urinaire.

Que se passe-t-il après transplantation ?

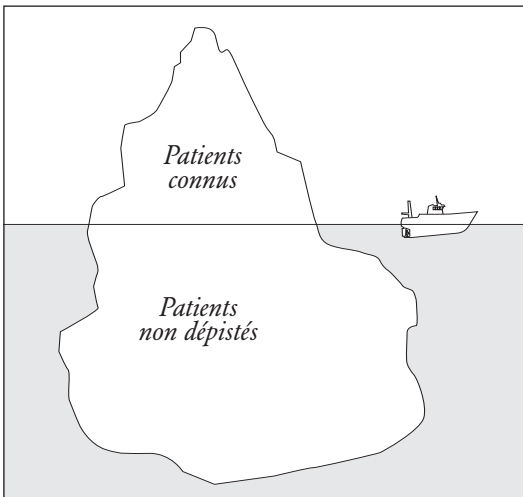
Les dépôts d'IgA réapparaissent sur le rein transplanté. Cette récidence n'est pas une limitation à la transplantation rénale.

La récidence des dépôts d'IgA sur le rein greffé, signant la présence d'un facteur persistant dans le sang circulant, est une donnée essentielle pour la compréhension du mécanisme de la Néphropathie à IgA.

Est-elle fréquente ?

La fréquence de la maladie dans la population d'une région ou d'un pays ne peut être estimée qu'à partir des registres de biopsies rénales. Ces registres permettent de comptabiliser le nombre de patients ayant une Néphropathie à IgA pendant une période donnée et de rapporter ce nombre à celui des habitants d'une région ou d'un pays.

La présentation clinique le plus souvent insidieuse complique l'appréciation de la fréquence ainsi que celle du pronostic : on peut parler d'un effet "iceberg". En effet, cette appréciation dépend de la politique médicale de dépistage des anomalies urinaires et de la politique d'indications de la biopsie rénale, les formes silencieuses "immergées" n'étant pas prises en compte.



La Néphropathie à IgA a été décrite dans tous les pays, mais sa fréquence varie selon les origines ethniques et géographiques. Elle est fréquemment rapportée chez les personnes "blanches" d'origine européenne et chez les personnes d'origine asiatique (les plus hautes fréquences étant au Japon et en Corée). Elle est rare chez les

personnes d'origine africaine que ce soit en Afrique ou aux Etats-Unis.

Dans beaucoup de pays, c'est la néphropathie glomérulaire³ la plus fréquemment dépistée sur les biopsies rénales. Des études menées dans des régions françaises (Bretagne, Rhône-Alpes) ont permis d'estimer qu'il y avait 1500 nouveaux cas par an. Elle est par conséquent responsable d'un nombre important de cas d'insuffisance rénale terminale. En France, la Néphropathie à IgA serait responsable chaque année de près de 500 nouveaux patients en insuffisance rénale terminale.

La maladie touche classiquement l'adulte jeune et est trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Ces dernières années, l'extension de la pratique de biopsies rénales à des personnes de plus de 60 ans, ou même de plus de 80 ans, a montré qu'elle était également fréquente en France dans ces tranches d'âge.

La Néphropathie à IgA touche aussi les enfants.

Connaît-on la(les) cause(s)?

Non.

Bien qu'une infection puisse être révélatrice, le plus souvent nul ne sait quel événement a déclenché l'apparition de la maladie rénale.

Connaît-on les mécanismes responsables ?

Les IgA font partie de la famille des anticorps*. Les anticorps sont fabriqués par une classe de globules* blancs, les lymphocytes* B, pour lutter contre les maladies infectieuses.

On a montré que chez les patients ayant une Néphropathie à IgA, une petite fraction des IgA avait une structure anormale et se déposait au niveau des reins. Le reste des IgA fonctionne normalement, en particulier vis à vis des infections.

Lorsque les IgA se déposent dans les reins, elles n'entraînent pas obligatoirement l'apparition d'une maladie rénale. Des dépôts d'IgA ont été découverts dans les reins de personnes n'ayant aucun signe urinaire comme par exemple des personnes décédées dont les reins avaient été prélevés pour transplantation.

3. Il y a plusieurs variétés de néphropathies glomérulaires différenciées habituellement par leurs signes cliniques et surtout par les caractéristiques de la biopsie rénale.

Les mécanismes successifs qui conduisent aux dépôts d'IgA dans les glomérules, puis à l'apparition de signes urinaires apparaissent nombreux et complexes. Ils ne sont pas encore totalement connus, mais de nombreuses étapes ont été identifiées, comme un puzzle qui commence à prendre forme. Bien que la Néphropathie à IgA ne soit qu'exceptionnellement familiale, il est admis qu'elle résulte en partie, comme beaucoup d'autres maladies dites communes⁴, d'interactions complexes des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement⁵. Il est également admis que des facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement jouent un rôle dans la progression vers l'insuffisance rénale. Enfin, il est possible aussi que des facteurs génétiques jouent un rôle dans la récurrence des dépôts d'IgA sur le rein greffé.

4. Ces maladies dites communes sont des maladies fréquentes. Citons les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les maladies allergiques comme l'asthme, les diabètes, les cancers, la maladie d'Alzheimer, certaines malformations congénitales, par exemple.

5. On désigne ainsi l'ensemble des facteurs qu'ils soient comportementaux, nutritionnels, hormonaux, infectieux, médicamenteux, toxiques ...

COMMENT EST-ELLE
DECOUVERTE ?

La forme typique

La maladie est découverte chez un adulte jeune. Elle peut aussi commencer tardivement. Les hommes, comme pour beaucoup d'autres maladies rénales, sont plus touchés que les femmes.

Découverte fortuite

Assez souvent chez l'adulte, la maladie est silencieuse. La date de début est donc imprécise. C'est un examen systématique⁶ des urines par bandelettes réactives qui fait découvrir une hématurie microscopique et parfois une protéinurie. L'analyse d'urines peut avoir été faite par le médecin de famille, ou dans le cadre de la médecine du travail, scolaire, universitaire, sportive ou dans d'autres conditions (grossesse par exemple).

Ces bandelettes, que l'on trempe dans un échantillon d'urines, virent de couleur si les urines⁷ contiennent du sang ou des protéines en quantité anormale. Le résultat de l'examen est immédiat, mais il ne s'agit que d'un dépistage qu'il faut impérativement confirmer par un test quantitatif au laboratoire.

Hématurie microscopique ou protéinurie peuvent être intermittentes pendant plusieurs années ou bien permanentes.

Découverte devant des hématuries macroscopiques

Chez certains patients, c'est la présence de sang visible à l'œil nu dans les urines, ou hématurie macroscopique, qui attire l'attention. Les urines sont rouges ou marrons, parfois noires (sans caillots) ou simplement rosées. L'hématurie ne s'accompagne habituellement pas de douleur, parfois d'une sensation d'inconfort. Certains patients se plaignent de véritables douleurs lombaires⁸.

6. En France, la recherche d'anomalies urinaires était obligatoire avant une vaccination et lors de la visite médicale avant le service militaire. L'arrêt de cette recherche avant vaccination et la suspension du service militaire font que la découverte fortuite d'anomalies urinaires est maintenant rare. Au Japon, en revanche, la recherche d'anomalies urinaires est obligatoire chez l'enfant et chez tout salarié.

7. Normalement, la barrière du filtre glomérulaire ne laisse pas passer les cellules présentes dans le sang comme les hématies et ne laisse passer qu'une petite quantité de protéines.

8. Ces douleurs sont provoquées par la mise en tension des uretères par l'hématurie.

La durée de l'hématurie macroscopique est variable, de quelques heures à 2 ou 3 jours habituellement ; elle peut persister plus longtemps.

Des poussées d'hématuries macroscopiques peuvent se répéter, séparées par un intervalle de durée variable (de quelques mois à quelques années) durant lesquels les urines ont une coloration normale.

Les hématuries macroscopiques sont souvent contemporaines d'une infection⁹ des voies aériennes supérieures : elles surviennent le jour même de l'infection, le lendemain ou 2 à 3 jours après. Ce délai très court est évocateur de la Néphropathie à IgA. Chez certains patients, elles se répètent lors de chaque infection. Plus rarement, elles surviennent après une infection d'une autre origine (urinaire, gastro-intestinale, bronchique). Elles peuvent parfois survenir après un effort (sport).

La survenue d'une hématurie, microscopique ou macroscopique, impose la recherche de protéinurie.

Que signifie la présence de protéines¹⁰ dans les urines ?

Elle traduit l'augmentation anormale de la perméabilité de la membrane basale du glomérule aux protéines présentes dans le sang circulant.

Entre les poussées, les examens d'urine peuvent redevenir normaux. Certains patients gardent une hématurie microscopique et éventuellement une protéinurie dont l'importance est variable.

9. Ces infections sont traitées par des antibiotiques si nécessaire. Il peut aussi s'agir d'infections virales ne nécessitant pas d'antibiotiques. Des angines fréquentes peuvent nécessiter une amygdalectomie.

10. Normalement, les urines contiennent des protéines en faible abondance. Que sont ces protéines urinaires normales ? Elles sont composées d'albumine*, d'une protéine formée dans le tube, de fragments d'immunoglobulines et de quelques autres protéines de petite taille. L'altération de la barrière du filtre glomérulaire va entraîner le passage de quantités importantes de protéines composées majoritairement d'albumine dans les urines.

Les tests quantitatifs

Il faut confirmer l'hématurie

La cytologie urinaire quantitative est la mesure au microscope optique du nombre d'hématies présents dans un échantillon d'urines. Normalement il y a moins de 2 hématies par millimètre cube (mm^3). Le test est positif au-delà de 10 hématies par mm^3 .

Il faut confirmer et quantifier la protéinurie.

- La protéinurie peut être dosée sur des urines recueillies pendant 24 heures. Les valeurs supérieures à 0,50 gramme par 24 heures (g/24 h) sont anormales.
- Le recueil d'urine sur une journée entière est fastidieux, imprécis, pas toujours compatible avec une vie active. Il tend à être remplacé par un dosage simultané des protéines ou de l'albumine d'une part et de la créatinine d'autre part sur un échantillon d'urines, préférentiellement les urines fraîches du matin. Le rapport du premier sur le second donne une valeur approchée fiable de la protéinurie des 24 heures. Les valeurs au delà de 0,50 gramme de protéine ou de 0,30 gramme d'albumine par gramme de créatinine sont anormales.
- Et la microalbuminurie ? Il s'agit de la détection de quantités minimales d'albumine dans les urines, entre le seuil normal de 0,03 gramme par 24 heures et le seuil pathologique de 0,30 gramme par 24 heures. La microalbuminurie témoigne de lésions rénales à un stade plus précoce.

Les autres possibilités de révélation

Les formes atypiques

L'atteinte rénale peut être révélée par :

- un syndrome néphrotique* défini par la présence d'une quantité importante (supérieure à 3 g/24 h) de protéines dans les urines, un taux abaissé d'albumine dans le sang (inférieur à 30 g par litre) et pouvant se traduire cliniquement par des œdèmes*.

- une poussée d'insuffisance rénale aiguë*, habituellement réversible, accompagnant une hématurie macroscopique, et caractérisée par la survenue brutale d'une hypertension artérielle et d'une diminution de la quantité d'urines émises (ou oligurie).

Les formes d'évolution défavorable d'emblée

Exceptionnellement la maladie rénale, dès sa découverte, évolue rapidement vers l'insuffisance rénale terminale.

Le diagnostic tardif

La néphropathie est souvent diagnostiquée tardivement, après plusieurs années d'évolution silencieuse lorsque les complications, hypertension artérielle sévère, insuffisance rénale chronique*, se sont installées. C'est malheureusement encore un mode de découverte fréquent de beaucoup de maladies rénales.

Le bilan initial

Comme devant toute maladie rénale, le bilan comporte un interrogatoire pour connaître les maladies familiales et personnelles, un examen clinique avec prise de la pression artérielle, un examen biologique sanguin et urinaire et une échographie* pour connaître la morphologie des reins. Le taux sanguin d'IgA peut être trouvé élevé. Un taux normal ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

Parfois la biopsie rénale doit s'envisager très rapidement, le plus souvent un peu à distance des premières constatations.

LA MALADIE RENALE

Histoire naturelle

Variabilité des signes urinaires et de l'évolution

Cette maladie rénale avec peu de symptômes et une évolution silencieuse, en dehors des poussées éventuelles d'hématuries macroscopiques, a d'abord eu une réputation de maladie bénigne. Puis les années de recul ainsi que le cumul des observations ont fait conclure que le pronostic n'était pas aussi favorable qu'on ne le pensait puisque un quart environ des malades progresse vers le stade terminal de l'insuffisance rénale.

Les profils évolutifs sont assez variés, toujours difficiles à anticiper. Une aggravation, lorsqu'elle survient, peut être soit brutale, soit progressive.

Evolution bénigne

Les épisodes d'hématurie macroscopique diminuent après quelques années. Persistent une hématurie microscopique et une protéinurie faible. Ces anomalies peuvent disparaître spontanément, signant une rémission clinique. Toutefois il est exceptionnel que les dépôts d'IgA disparaissent et la maladie, même silencieuse, est habituellement définitive.

La surveillance est indispensable, une aggravation pouvant survenir après des années de stabilité.

Evolution défavorable

Une évolution défavorable peut être schématisée¹¹ ainsi :

- apparition d'une protéinurie, qui persiste, augmente avec le temps, dépassant largement le gramme par 24 heures ;
- apparition d'une hypertension artérielle ;
- installation enfin d'une insuffisance rénale, qui peut rester stable pendant des années ou à son tour s'aggraver.

Plus rares sont les formes rapidement progressives dont l'évolution conduit à la destruction du rein en un petit nombre d'années.

11. Evidemment, il y a des patients dont l'histoire clinique ne correspond pas à ce schéma évolutif.

L'hypertension artérielle

Pression artérielle et hypertension artérielle

La pression artérielle résulte de la tension exercée par le sang contre la paroi des artères. Son oscillation, provoquée par les battements du cœur, permet de distinguer une valeur la plus élevée correspondant à la phase de contraction du cœur (systole), et une valeur plus basse correspondant à la phase de remplissage du cœur (diastole).

La pression artérielle varie en fonction des activités : elle s'abaisse la nuit, s'élève en cas d'effort physique ou de stress. Elle doit être mesurée en position assise ou couchée, après quelques minutes de repos, ce qui permet sa stabilisation.

Chez l'adulte, la pression artérielle est normalement inférieure ou égale à 130/80 millimètres de mercure (mmHg) (ou 13/8 centimètres de mercure).

L'hypertension artérielle est définie par élévation permanente, au repos de la composante systolique (supérieure à 140 mmHg) et/ou de la composante diastolique (supérieure à 90 mmHg). L'élévation de la pression artérielle doit être confirmée à plusieurs reprises au cours de consultations successives.

Chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), les valeurs normales sont exprimées en fonction de la taille et du sexe.

Souvent les chiffres de pression artérielle sont uniquement trouvés élevés chez le médecin : c'est l'effet du stress et parfois d'un repos insuffisant avant la mesure. Il peut être judicieux de faire l'achat d'un appareil¹² pour faire les mesures à domicile. Une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (ou MAPA) peut aussi être utile¹³.

L'hypertension artérielle est, pour partie, attribuée à la libération excessive de rénine par les reins malades. Elle est aussi favorisée par une consommation excessive de sel (le chlorure de sodium) et par l'excès de poids.

12. Il est préférable de se renseigner auprès du médecin traitant ou du néphrologue sur le type et la marque d'appareil à acheter.

13. La pression artérielle est mesurée à intervalles réguliers durant 24 heures (c'est-à-dire pendant tous les actes de la vie courante et pendant le sommeil) à l'aide d'un appareil automatique comprenant un brassard et un petit appareil d'enregistrement.

Pourquoi faut-il ramener la pression artérielle à des valeurs normales ?

L'hypertension artérielle n'entraîne habituellement aucun symptôme, parfois des céphalées.

Chez le patient atteint de Néphropathie à IgA, comme chez tout patient hypertendu, l'hypertension artérielle non traitée est responsable de complications sévères au niveau du cœur, du cerveau, de la rétine et du rein. Et comme dans toute maladie rénale, l'hypertension artérielle peut accélérer la progression de l'insuffisance rénale.

Un contrôle précoce et rigoureux de la pression artérielle contribue à ralentir la progression de la maladie rénale.

L'insuffisance rénale

C'est la complication la plus sévère de la Néphropathie à IgA. Elle est généralement d'installation progressive.

C'est l'incapacité progressive du rein à assumer ses rôles habituels, c'est-à-dire :

- éliminer dans l'urine certains déchets de l'organisme (créatinine, urée, acide urique par exemple) ;
- se débarrasser de l'eau et de différentes substances (potassium, phosphore et sodium) apportées par l'alimentation ;
- fabriquer deux substances indispensables, l'érythropoïétine et la vitamine D active.

Créatinine et fonction rénale

La créatinine est une substance produite par les muscles et éliminée par les reins. Plus la masse musculaire est importante, plus la créatinine est élevée. Son taux sanguin (créatininémie) augmente progressivement de la naissance à l'adolescence.

La créatininémie s'élève en cas d'insuffisance rénale.

Pour estimer précisément la capacité du rein à éliminer la créatinine¹⁴ (ce qu'on appelle plus communément la "fonction rénale" ou dans le langage médical "filtration glomérulaire"), des formules mathématiques, tenant compte du taux sanguin de la créatinine, ont été développées.

Les deux formules les plus utilisées chez l'adulte sont celle de Cockcroft (qui prend en compte le sexe, l'âge et le poids) et celle de l'étude américaine MDRD (qui prend en compte le sexe, l'âge et l'origine ethnique¹⁵).

Les valeurs normales chez un adulte jeune sont supérieures ou égal à 90 millilitres par minute (ml/min).

Elles s'abaissent en cas d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale chronique est dite "débutante" entre 89 et 60, modérée entre 59 et 30, sévère entre 29 et 15 et terminale en dessous de 15 ml/min.

Quelles sont les conséquences de l'insuffisance rénale chronique ?

Une insuffisance rénale chronique entraîne différents désordres :

- une anémie (responsable de fatigue) par défaut d'érythropoïétine ;
- des anomalies des os dues aux perturbations des taux sanguins de calcium, de phosphore, des bicarbonates, et de l'hormone parathyroïdienne* ;
- des complications cardiaques, en partie dues à l'hypertension artérielle ;
- éventuellement des crises de goutte* par augmentation de l'acide urique dans le sang ;
- une diminution des mécanismes de défense contre l'infection.

Ces diverses complications peuvent être pour la plupart prévenues à condition d'une surveillance attentive et de certaines précautions.

14. Il y a quelques années, la mesure de la capacité du rein à éliminer la créatinine imposait un recueil des urines de 24 heures, recueil fastidieux et entaché d'erreurs.

15. Cette formule, développée sur des séries de patients aux Etats-Unis, distingue les patients afro-américains. Elle est en cours de validation en France pour les patients originaires des Antilles et d'Afrique subsaharienne. La formule MDRD tend actuellement à remplacer la formule de Cockcroft.

Un fait important !

Tous les patients ayant une Néphropathie à IgA n'évoluent pas obligatoirement vers l'insuffisance rénale sévère.

L'insuffisance rénale terminale

L'insuffisance rénale terminale doit être traitée par dialyse et/ou transplantation.

Elle survient à un âge variable selon les patients. Il peut être difficile de prédire à quel âge un patient sera en insuffisance rénale. La rapidité de l'évolution vers l'insuffisance paraît être en relation avec l'importance de la protéinurie.

Peut-on identifier les patients à risque ?

La grande difficulté est d'essayer d'identifier précocement les patients qui sont à risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale et qui doivent par conséquent être traités sans perdre de temps.

Les néphrologues ont démontré qu'un certain nombre de facteurs permettaient, avec plus ou moins de certitude, de prévoir une évolution défavorable. Le taux de protéinurie et sa persistance, la présence d'une hypertension artérielle, une élévation de la créatinine dès le début, l'intensité des lésions sur la biopsie rénale sont des facteurs de risque très forts.

Le taux de protéinurie

De nombreuses études ont permis de prouver qu'il existait une relation directe entre la quantité de protéines (ou d'albumine) dans les urines et l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Les néphrologues considèrent actuellement que la valeur de 1 g/24 h ou de 1 g par gramme de créatinine représente un tournant :

- en dessous, la situation rénale est à peu près contrôlée,
- en dessus, la situation n'est plus contrôlée ;
- et au-delà de 3 g/24h peut s'installer le syndrome néphrotique.

En revanche, ils n'ont actuellement pas de certitude sur la signification des protéinuries les plus faibles.

L'hypertension artérielle

Son apparition est également un tournant évolutif dans la maladie. Il est par conséquent essentiel de la dépister et de la traiter le plus tôt possible.

L'intensité des lésions sur la biopsie rénale

La biopsie rénale est non seulement le moyen du diagnostic grâce à l'étude en immunofluorescence, et est aussi un moyen d'apprécier le pronostic par l'étude en microscopie optique. Elle évalue les lésions responsables de la fibrose* du rein.

Quels sont les autres facteurs de risque ?

D'autres facteurs jouent un rôle dans l'évolution, même s'ils sont moins forts :

- le fait d'avoir une hématurie macroscopique serait paradoxalement plutôt favorable ;
- à l'opposé, l'excès de poids est néfaste ;
- de même, le tabagisme est un élément défavorable.

Plusieurs études avaient montré que le sexe masculin d'une part, et les formes familiales d'autre part, étaient associées à une moins bonne évolution. Ces données sont actuellement controversées : - des études récentes ont montré que le pronostic paraissait le même chez l'homme et la femme ; - de même, l'évolution ne serait pas plus sévère chez les patients ayant d'autres membres de leur famille atteints.

LA BIOPSIE RENALE

La biopsie rénale¹⁶ consiste en un prélèvement d'un ou de plusieurs petits fragments de rein (page 104). Elle seule permet de porter le diagnostic de Néphropathie à IgA.

L'anatomopathologiste étudie le rein par deux méthodes complémentaires, l'étude en immunofluorescence et l'étude en microscopie optique.

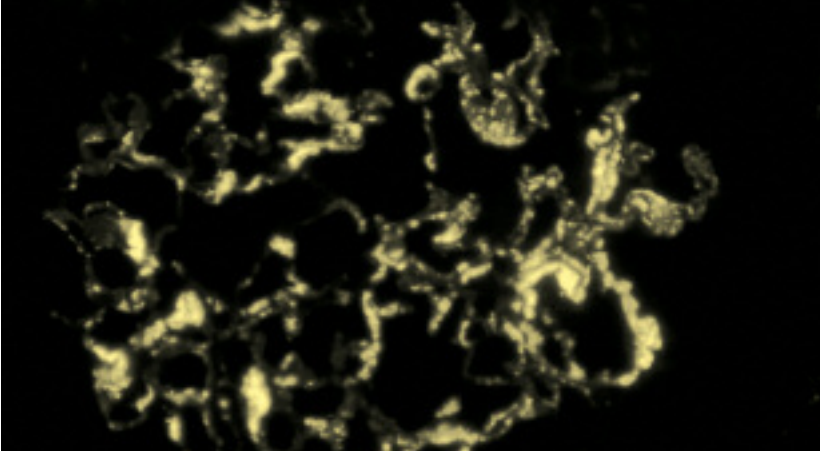
Etude en immunofluorescence

Contrastant avec l'hétérogénéité des lésions glomérulaires en microscopie optique, l'étude en immunofluorescence révèle la présence de dépôts qui fixent de façon prédominante le sérum anti-IgA, preuves de la maladie et garants d'un bon diagnostic.

Les dépôts d'IgA sont :

- présents dans tous les glomérules ;
- présents au niveau des axes mésangiaux, dessinant un aspect en "branches d'arbres" ;
- d'abondance variable d'un patient à l'autre, allant de fins dépôts filamenteux chez certains à des gros dépôts infiltrant massivement les axes mésangiaux et débordant parfois sur les parois des capillaires glomérulaires chez d'autres.

16. Comme dans toutes les formes de glomérulonéphrites, les lésions sont bilatérales, c'est pourquoi la biopsie d'un seul rein est suffisante.



Sur cette photographie, les dépôts d'IgA apparaissent fluorescents ; ils dessinent les axes mésangiaux et se détachent sur le fond noir. Normalement, le sérum anti-IgA ne se fixe pas : tout le glomérule paraît noir.

Si l'IgA est la molécule prédominante, les dépôts peuvent contenir d'autres immunoglobulines* ainsi que certaines protéines (complément*) qui jouent un rôle dans l'inflammation*.

Les dépôts d'IgA sont parfois encore visibles sur quelques glomérules lorsque l'insuffisance rénale est sévère, permettant parfois, même à ce stade le diagnostic.

Affirmer le diagnostic de Néphropathie à IgA est tout à fait indispensable avant une prise en charge qui sera logiquement pour la vie.

Etude en microscopie optique

L'étude en microscopie optique a une grande importance pour l'appréciation du pronostic dont dépendent les indications thérapeutiques.

Elle permet :

- d'analyser les lésions des glomérules en appréciant leur intensité, leur étendue, leur caractère récent ou au contraire ancien et fibreux* ;
- d'étudier les tubes, le tissu interstitiel, les artérioles et les artères.

L'atteinte des glomérules

On observe d'un patient à un autre un large éventail de lésions de types et de gravités différents¹⁷.

1. Chez certains patients, tous les glomérules apparaissent normaux, ou très discrètement modifiés en raison de l'élargissement des axes mésangiaux, mais sans augmentation du nombre de cellules situées dans ces axes.

2. Chez d'autres patients, certains glomérules présentent des lésions segmentaires : une partie du glomérule est anormale (en raison par exemple d'une augmentation du nombre des cellules), et peut devenir fibreuse alors que le reste du glomérule est normal ou subnormal. La lésion segmentaire peut aboutir à la destruction d'une portion plus ou moins importante du glomérule. Ces lésions segmentaires touchent un certain pourcentage de glomérules, pourcentage qui sera évalué avec précision, alors que les autres glomérules sont normaux ou subnormaux.

3. Chez d'autres patients enfin, tous les glomérules sont altérés. Ils présentent une augmentation plus ou moins importante du nombre de cellules (on parle de prolifération cellulaire) à laquelle s'associent des lésions segmentaires de tailles variables, touchant un nombre plus ou moins important de glomérules. Ces lésions peuvent adhérer à la capsule de Bowman par l'intermédiaire d'une lésion nommée "croissant" en raison de sa forme. Ces lésions sont souvent plus nombreuses et plus étendues que dans la forme précédente et peuvent aboutir à la destruction de grandes portions de glomérules.

4. Lorsque la biopsie rénale est pratiquée alors que l'insuffisance rénale est déjà sévère, la plupart des glomérules sont devenus fibreux.

Une remarque importante. Il n'y a habituellement pas de corrélation entre l'abondance des dépôts d'IgA et l'intensité des lésions glomérulaires. On peut observer par exemple de fins dépôts d'IgA et des lésions sévères en microscopie optique.

17. Différentes classifications et nomenclatures de ces lésions ont été proposées par les anatomo-pathologistes. En lisant le compte-rendu de sa biopsie, un patient peut avoir du mal à s'y retrouver !

L'atteinte des tubes, du tissu interstitiel et des vaisseaux sanguins

Des amas d'hématies, signant la présence de sang dans les urines, peuvent obstruer la lumière de certains tubes.

Les tubes et le tissu interstitiel sont le plus souvent normaux lorsque les lésions des glomérules sont minimales.

Si les lésions des glomérules deviennent plus sévères, des altérations du tissu interstitiel et des tubes apparaissent, leur extension étant grossièrement parallèle à celle des lésions glomérulaires. Des travées d'œdème contenant des cellules inflammatoires, puis des travées de fibrose sillonnent le tissu interstitiel. Les altérations des tubes sont plus ou moins étendues.

Des altérations touchant les artérioles et les artères peuvent aboutir à l'obstruction d'une partie de leur lumière. Elles s'observent rarement chez l'enfant, plus volontiers chez l'adulte.

A un stade tardif, lorsque l'insuffisance rénale est sévère, les altérations sont telles qu'elles ne permettent plus d'évoquer le diagnostic de Néphropathie à IgA. Cependant, l'étude en immunofluorescence permet parfois de retrouver des dépôts d'IgA sur quelques glomérules.

Corrélations entre le tableau clinique et les lésions sur la biopsie

La sévérité de l'atteinte rénale est généralement parallèle à la sévérité des lésions observées en microscopie optique.

Une situation particulière

Le plus souvent, lorsqu'il existe un syndrome néphrotique, la biopsie révèle des altérations glomérulaires diffuses, avec prolifération cellulaire et croissants. Un aspect différent, c'est-à-dire des lésions minimales des glomérules, nécessitant une prise en charge particulière peut s'observer.

Les indications de la biopsie rénale

Quand pratiquer une biopsie rénale ?

La biopsie rénale est indiquée devant des anomalies urinaires persistantes. Après la découverte des premiers signes urinaires, il est actuellement d'usage d'attendre quelques semaines ou mois pour renouveler les examens d'urines. Une poussée d'insuffisance rénale peut conduire à une indication plus rapide.

Est-elle indiquée devant des anomalies urinaires minimales ?

Actuellement, elle n'est le plus souvent pas effectuée lorsqu'il n'existe qu'une hématurie isolée.

Est-elle indiquée s'il existe une insuffisance rénale sévère ?

La biopsie est nécessaire pour affiner le traitement. Elle permet un diagnostic de Néphropathie à IgA, même à un stade tardif, ce qui sera très utile si se pose la question ultérieure d'une transplantation rénale.

Faut-il répéter la biopsie ?

Il n'y a habituellement pas lieu de renouveler la biopsie, sauf en cas d'évolution atypique (aggravation brutale inexpliquée de la fonction rénale, par exemple) ou lorsque le médecin a besoin de refaire le point sur les lésions. Des biopsies répétées peuvent être demandées dans le protocole d'un essai thérapeutique.

Et la biopsie du rein greffé ?

Quelle que soit l'indication de la biopsie rénale chez un patient transplanté, elle permet de rechercher une récurrence des dépôts d'IgA.

Les questions qui demeurent

La biopsie permet-elle d'identifier les patients à risque ?

Depuis de nombreuses années, les anatomopathologistes tentent d'identifier les patients à risque de développer une insuffisance rénale.

Sont admis classiquement comme critères de gravité :

- un grand nombre de glomérules fibreux ;
- une fibrose étendue dans le tissu interstitiel associée à des lésions des tubes ;
- une prolifération des cellules associée à de nombreux croissants ;
- d'importantes lésions des artères.

Il paraît essentiel de pouvoir distinguer les lésions qui paraissent irréversibles de celles qui peuvent régresser. Il n'y a pas actuellement de consensus véritable. C'est pour cette raison que, depuis 2004, des anatomopathologistes de plusieurs pays travaillent pour proposer une classification uniforme et reproductible. Une telle classification permettra d'identifier des groupes homogènes de patients à risque afin que ceux-ci, venant de différents centres de néphrologie, puissent entrer dans des essais thérapeutiques contrôlés*.

Peut-on identifier précocement les patients à risque ?

Les lésions décrites ci-dessus sont tardives. Certains cherchent à identifier les éléments (des lymphocytes particuliers, par exemple) qui, sur des biopsies rénales faites précocement, pourraient indiquer un risque de progression.

Comment expliquer la présence de sang dans les urines ?

Des images de rupture de la membrane basale glomérulaire¹⁸ ont parfois été mises en évidence en microscopie électronique. Il est probable que les hématies passent dans les urines à travers ces ruptures.

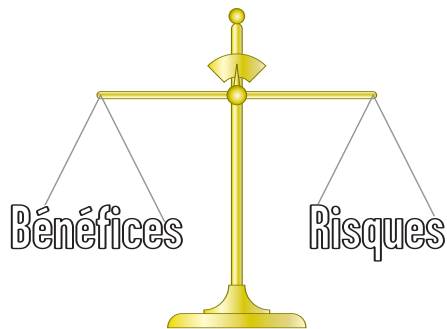
Les causes de ces ruptures ne sont pas connues.

18. Normalement, le filtre glomérulaire ne laisse pas passer les hématies.

LE TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE

Rappelons qu'il n'y a pas de traitement curatif de la maladie, c'est-à-dire qui supprime celle-ci, et encore moins de traitement préventif.

Les traitements proposés actuellement doivent servir à protéger le rein d'une aggravation ultérieure des lésions glomérulaires et à ralentir la progression lorsqu'il existe un processus d'insuffisance rénale. Les bénéfices et les inconvénients de traitements au long cours doivent être évidemment pesés pour chaque personne.



Prudence !

Méfiez-vous des thérapeutiques, des régimes, diffusés sur l'Internet ou même ayant fait le sujet de publications, qui ne reposent sur aucune preuve !

Les pilules miracles, les traitements dits naturels, sont au mieux inefficaces, au pire dangereux !

Prouver l'efficacité d'un traitement dans la Néphropathie à IgA, maladie dont la symptomatologie est très variable et dont la progression est généralement lente, impose des études concernant des cohortes de patients suivis pendant plusieurs années. La méthodologie des essais thérapeutiques doit être rigoureuse. Beaucoup d'études menées dans la Néphropathie à IgA ont été rétrospectives, non contrôlées, non randomisées* ou ne concernaient que de petits nombres de patients, ce qui rendait leurs conclusions suspectes sur l'efficacité éventuelle d'un traitement. Les propositions thérapeutiques exposées ici reposent sur des études bien conduites.

Règles fondamentales

Empêcher ou ralentir la dégradation de la fonction rénale

Un certain nombre d'objectifs sont très importants :

- contrôler la pression artérielle ;
- réduire la protéinurie ;
- arrêter le tabac ;
- adapter le régime alimentaire ;
- contrôler les lipides* sanguins ;
- corriger le surpoids et favoriser l'exercice physique ;
- éviter les médicaments néphrotoxiques*.

Les deux premiers objectifs sont fondamentaux : leur bénéfice a été prouvé au delà de toute discussion.

Le contrôle de la pression artérielle

Il faut s'attacher à, non seulement corriger l'hypertension artérielle, mais aussi à obtenir des chiffres suffisamment bas de pression artérielle : "moins on a de tension", mieux cela est.

Les objectifs actuels

Ils sont très stricts. La pression artérielle doit être maintenue à :

- 130/80 mmHg en cas de maladie rénale,
- moins si cela est possible, 125/75 mmHg, si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h.

La réduction de la protéinurie

C'est aussi un but en elle-même, car la protéinurie, conséquence de la souffrance rénale, abîme à son tour le rein dans un véritable cercle vicieux. Comme pour la pression artérielle, "moins on en a", mieux le rein est protégé.

Réduire la protéinurie

Il a été démontré que la réduction de la protéinurie à moins de 0,50 g/24 h, et que la persistance de cette réduction permettaient d'éviter la dégradation de la fonction rénale.

Tout est lié !

Le régime qui évite l'hypertension artérielle est aussi celui qui réduit la protéinurie, et donc protège le rein. Et suivre ce régime permet aussi d'éviter l'excès de poids.

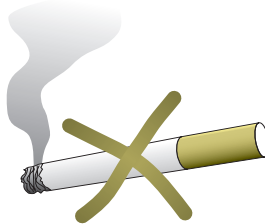
De même, certains médicaments ont une action multiple : sur la pression artérielle, sur la protéinurie et sur la protection rénale.

Les propositions thérapeutiques de base

Les néphrologues disposent actuellement d'une panoplie thérapeutique, diététique et médicamenteuse, convergente pour des objectifs indépendants, mais étroitement liés :

- Avoir une bonne hygiène de vie, une activité physique régulière, ne pas fumer, maigrir si besoin, corriger par le régime ou avec traitement les anomalies lipidiques éventuelles.
- Avoir une alimentation restreinte en sel, surtout s'il existe une hypertension artérielle, et éventuellement restreinte en protéines en cas d'insuffisance rénale. Les conseils d'un (e) diététicien (ne) sont utiles pour découvrir les erreurs alimentaires faites sans s'en rendre compte et adapter le régime.
- Avoir la meilleure pression artérielle possible.

Il n'existe pas de recettes toutes faites, car tout cet arsenal thérapeutique doit être mis en place avec l'aide du néphrologue et adapté à chaque patient.



Halte au tabac !

Faut-il parler encore de ses méfaits ? Chacun sait qu'il abîme prématurément les artères de tout l'organisme. Il accélère la progression des maladies rénales. Il est vraiment inutile d'ajouter ce facteur à l'hypertension artérielle et à l'insuffisance rénale.

Les moyens thérapeutiques

1. Les “Bloqueurs” du système rénine-angiotensine

Durant les 20 dernières années, le système rénine-angiotensine (page 108) a fait l'objet de nombreux travaux qui ont démontré qu'il jouait un rôle fondamental dans la régulation de la pression artérielle et la réabsorption du sel par le rein.

Il a été démontré que des médicaments bloquant ce système, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou IEC) et les antagonistes ou bloqueurs des récepteurs* de l'angiotensine II (ou sartans ou ARA II) :

- peuvent diminuer la pression artérielle,
- peuvent diminuer la quantité de protéines filtrées par le glomérule, d'où leur baisse dans les urines,
- ont un effet contre la fibrose.

Efficacité des IEC et ARA II

Les IEC et ARA II apportent un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres traitements hypotenseurs, car ils réduisent la protéinurie et protègent le rein.

Cet effet de “néphroprotection*” a été bien démontré dans des études incluant des patients ayant une Néphropathie à IgA. Leur introduction dans le traitement de certaines maladies rénales, et en particulier celui de la Néphropathie à IgA a été codifiée par de nombreuses recommandations nationales et internationales.

Quand prescrire IEC et ARA II ?

Lorsqu'il existe :

- une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg, associée à une néphropathie et/ou une insuffisance rénale ;
- une protéinurie supérieure à 0,50 g/24 h, quel que soit le niveau de pression artérielle.

IEC et ARA II peuvent être prescrits ensemble pour traiter l'hypertension artérielle. Mais, le bénéfice de l'association de deux médicaments est encore à démontrer si la protéinurie ne s'abaisse pas avec la prise d'un seul médicament.

Leur prescription impose une surveillance rapprochée et régulière. Le médecin peut souhaiter mesurer la créatinine et la fonction rénale et vérifier le taux de potassium dans le sang (kaliémie)¹⁹. Un des effets secondaires possibles est l'augmentation du potassium dans le sang (ou hyperkaliémie).

Ces médicaments sont habituellement bien tolérés. Un effet indésirable commun à tous les antihypertenseurs est l'apparition d'une hypotension* artérielle exagérée, surtout en position debout, ce qui peut nécessiter un changement de médicament. L'effet secondaire le plus fréquent des IEC est une toux sèche nécessitant aussi un changement.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement par ces médicaments dans la Néphropathie à IgA est définitif.

Attention, danger pendant la grossesse !

En raison de dangers pour le fœtus, IEC et ARA II sont formellement contre indiqués pendant la grossesse ainsi que pendant la période d'allaitement.

Ils doivent être impérativement remplacés par un médicament antihypertenseur d'une autre classe chez une femme ayant un projet de grossesse.

19. Par exemple, dans les 10 à 15 jours après l'introduction du traitement et 10 à 15 jours après toute modification.

20. Le néphrologue est amené à utiliser un médicament dont le mécanisme d'action sur l'hypertension artérielle est différent. Il s'agit d'antihypertenseurs classés comme diurétiques, bêtabloquants ou inhibiteurs calciques, par exemple.

2. Corticoïdes et immunosuppresseurs*

Ces médicaments agissent sur la réponse inflammatoire et s'opposent aux conséquences des dépôts d'IgA sur les glomérules.

Leur utilisation peut se discuter si :

- malgré un traitement bien conduit par les bloqueurs du système rénine-angiotensine pendant plusieurs mois, la protéinurie n'est pas suffisamment réduite,
- un syndrome néphrotique apparaît,
- l'insuffisance rénale progresse rapidement.

Il s'agit toutefois d'indications particulières qui relèvent d'une évaluation spécialisée en néphrologie. La survenue d'effets indésirables dus aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs justifie une surveillance extrêmement stricte.

Leur utilisation, fondée sur des essais thérapeutiques rigoureux ayant montré un effet bénéfique, peut être proposée dans certaines formes de Néphropathie à IgA :

- corticoïdes pendant quelques mois (par voie intraveineuse pendant quelques jours par mois) et ensuite par voie orale pendant plusieurs mois ;
- corticoïdes et immunosuppresseurs pendant une durée plus prolongée.

21. Les corticoïdes ou corticostéroïdes ou glucocorticoïdes sont largement utilisés dans de nombreuses maladies (autres que les maladies rénales) pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Les laboratoires pharmaceutiques ont développé une multitude de produits à action générale sous forme de comprimés comme la prednisonne (Cortancyl®) ou de produits injectables comme la méthylprednisolone (Solumédrol®). Un traitement au long cours doit toujours être arrêté progressivement.

22. Les immunosuppresseurs utilisés dans la Néphropathie à IgA sont plus volontiers le cyclophosphamide (Endoxan®) et l'azathioprine (Imurel®). Plus récemment, le mycophénolate mofétil (Cellcept®) a été proposé.

23. Les effets indésirables des corticoïdes dépendent de la dose donnée, de la durée du traitement et varient d'un patient à l'autre. Lorsque la dose diminue, les effets secondaires diminuent également. Diabète, perte de calcium au niveau de l'os, prise de poids, augmentation de la pression artérielle, moins grande résistance aux infections, trouble de la croissance en taille chez l'enfant sont des effets indésirables bien connus et ce d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps, à des doses élevées.

24. Les effets indésirables des immunosuppresseurs (diminution des plaquettes*, diminution des globules blancs, infections, chute des cheveux, cystite en cas de prise de cyclophosphamide) imposent un encadrement et une surveillance stricts.

3. Traitements annexes

Il est logique de tenter d'enrayer la production des IgA. L'amygdalectomie, le régime sans gluten*, et certains médicaments (maintenant abandonnés) ont fait partie de cette stratégie qui n'a toutefois pas fait la preuve de son efficacité. Les huiles de poisson sont parfois proposées.

L'amygdalectomie

Les infections rhinopharyngées sont fréquemment un évènement déclenchant des épisodes d'hématuries macroscopiques. Or les amygdales font partie du système immunitaire* et participent à la production d'IgA.

Certains néphrologues ont pensé qu'en enlevant les amygdales, on diminuerait non seulement la fréquence des angines, et ce but est évidemment atteint par l'amygdalectomie, et aussi la production des anticorps IgA, donc la quantité d'IgA fixée sur les glomérules, et par conséquent l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Des études, le plus souvent rétrospectives, faites sur des séries limitées de patients, et concernant des patients recevant simultanément d'autres médicaments, n'ont pas prouvé définitivement l'effet bénéfique de l'amygdalectomie.

Les néphrologues (à l'exception de néphrologues japonais) ne proposent pas aujourd'hui d'amygdalectomie systématique. Celle-ci est évidemment proposée à titre de confort en cas d'angines fréquentes accompagnées d'hématuries macroscopiques, puisque l'intervention permet de diminuer la fréquence des épisodes hématuriques.

Les huiles de poisson

De très nombreuses études se sont penchées sur les effets des huiles de poisson sur la résistance aux maladies cardiovasculaires.

Parce qu'il avait été aussi montré que certains acides gras* présents dans l'huile de poisson favorisaient la réduction de facteurs de l'inflammation qui jouent un rôle dans l'altération des reins, les huiles de poisson ont été introduites dans le traitement de la Néphropathie à IgA depuis près de 15 ans.

Leur efficacité initialement montrée dans une étude, n'a pas été confirmée par d'autres études. On peut se demander si ces discordances ne sont pas expliquées, d'une part par les variations des doses prescrites et d'autre part par

l'effet d'autres traitements prescrits simultanément.

Pour certains néphrologues, les huiles de poisson, onéreuses et responsables de quelques effets indésirables²⁵, n'appartiennent pas au traitement usuel de la Néphropathie à IgA. Pour d'autres, ces huiles conservent un intérêt de protection vasculaire et peuvent être pris en complément.

La prise de ce produit naturel en vente libre nécessite l'intervention d'un médecin qui doit décider s'ils ne sont pas contre-indiqués (en cas de traitement anticoagulant), ou déconseillés (pendant la grossesse, l'allaitement, chez l'enfant et chez la personne âgée). Il doit préciser la spécialité pharmaceutique²⁶ et la dose à prendre (en fonction des taux de lipides sanguins).

Les régimes alimentaires

Parce que des dépôts d'IgA peuvent être observés chez des patients ayant une maladie cœliaque (maladie de l'intestin grêle provoquée par le gluten), le régime sans gluten²⁷ avait été proposé dans le traitement de la Néphropathie à IgA. Aucune étude ne permet aujourd'hui de dire que ce régime modifie l'évolution et il n'est par conséquent pas indiqué.

De même, des régimes excluant non seulement le gluten, mais aussi les laitages, les œufs et la plupart des viandes sont parfois vantés. Ces régimes, supprimant de l'alimentation de grandes catégories d'aliments, sont proposés sur Internet et dans les publicités d'une presse spécialisée en diététique. Ne reposant sur aucune étude rigoureuse, ils sont inutiles et même dangereux.

25. Arrière-goût de poisson, éructations, troubles digestifs, ecchymoses (par interférence sur les mécanismes de la coagulation).

26. Elles foisonnent sur le marché, vendues aussi bien en pharmacie, magasin diététique, supermarché qu'en vente par correspondance. De nombreuses firmes promeuvent activement leurs bienfaits pour la santé et le traitement de nombreuses maladies.

27. Ce régime, qui exclut tous les aliments contenant blé, avoine, orge et seigle, est très difficile à suivre. La farine de blé par exemple entre dans la composition de tous les pains et pâtisseries, et aussi de nombreux plats préparés.

La surveillance

Il reste difficile d'établir un pronostic fiable à long terme. L'évolution est trompeuse, une accélération brutale de l'évolution vers l'insuffisance rénale peut survenir, notamment à cause de l'hypertension artérielle.

1. Il faut dépister la maladie le plus tôt possible et, si les signes sont évocateurs, assurer le diagnostic avec une biopsie rénale.

2. Lorsque la maladie est installée, il est souhaitable que la surveillance soit régulière. Cette surveillance comporte des examens biologiques (sang et urines) et une consultation médicale. La meilleure solution est d'alterner les consultations auprès du médecin spécialiste, le néphrologue, et auprès de son médecin traitant, le généraliste. La loi²⁸ en France impose à tout le monde d'avoir un médecin traitant. Au-delà de ce caractère réglementaire, il est tout à fait judicieux de garder le lien avec le médecin de famille.

3. La fréquence de la surveillance est adaptée à la sévérité 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 sévères nécessitent une surveillance plus fréquente, tous les 6 mois, voire tous les 3 mois.

Propositions de schémas thérapeutiques

La prise en charge et les traitements proposés aux patients varient selon leur situation clinique et aussi selon les lésions glomérulaires présentes sur la biopsie rénale. Par conséquent, les propositions du néphrologue pour traiter un patient donné peuvent différer de celles qui sont schématiquement exposées ci-dessous pour quelques situations cliniques choisies.

28. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 (Journal officiel du 17 Août 2004).

*L'hématurie est permanente ou intermittente,
la protéinurie absente ou inférieure
à 0,5 g par 24 h, la pression artérielle normale,
la fonction rénale normale*

A ce stade, il n'y a actuellement ni régime alimentaire, ni prise de médicaments à proposer.

La surveillance est cependant être régulière, annuelle, en collaboration avec le médecin traitant. Elle porte sur :

- la pression artérielle ;
- la protéinurie ;
- la fonction rénale par un dosage de la créatinine.

Comme il a été dit, des angines fréquentes s'accompagnant d'hématurie macroscopique peuvent faire discuter une amygdalectomie.

Les hématuries macroscopiques s'accompagnent parfois de douleurs lombaires ou abdominales qui peuvent être traitées par le paracétamol.

*La protéinurie est supérieure à 0,5 g par 24 h,
l'hématurie présente ou absente,
la pression artérielle normale,
la fonction rénale normale*

Deux mesures associées sont indiquées : le régime alimentaire et la prise de médicaments.

1. Le régime alimentaire

Les recommandations d'un (e) diététicien (ne) visant à éviter l'excès de sel (chlorure de sodium ou Na Cl) sont utiles dès cette période.

Notre alimentation est riche en sel. Il est souhaitable que le régime alimentaire n'apporte que 6 grammes de sel par jour (alors que 10 à 12 grammes, voire plus, sont consommés en



moyenne par les Français). Il faut savoir que 80% du sel consommé est déjà présent dans les aliments, mis à titre de conservateur, par exemple. Le sel de cuisson et la salière sur table ne représentent que les autres 20%.

Pour manger moins salé, il faut donc ne pas se contenter de supprimer le sel de cuisson et la salière sur la table. Il est bon de limiter l'apport en pain (qui contient beaucoup de sel), de supprimer les aliments très salés et d'utiliser les légumes frais ou conservés par le froid (congelés ou surgelés nature) au lieu de conserves. Les aliments "à teneur en sodium réduite ou très réduite" ont souvent encore des taux importants de sel. Quant aux sels de régime, différents les uns des autres, et contenant souvent du potassium, ils ne doivent pas être utilisés sans avis.

Attention aux produits très riches en sel !

- toutes les conserves (même sucrées);
- plats cuisinés du commerce, plats surgelés, plats préparés dans les charcuteries ;
- potages en sachets et bouillons déshydratés en sachets, briques ou cubes ; sauces du commerce, moutarde, levure chimique ; tomate ketchup ;
- beurre salé et demi sel ; lait en poudre écrémé ; fromages ;
- lard salé ou fumé, choucroute ; olives en saumure, cornichons ; poissons fumés ; viandes fumées ou salées ; charcuterie, jambon, tripes ; pâtés, rillettes ;
- crustacés et coquillages ;
- biscuits apéritifs, chips; céréales du petit déjeuner ;
- jus de légumes (notamment tomates); boissons gazeuses; certaines eaux minérales, notamment gazeuses (sauf l'eau Perrier) ;
- cuisine chinoise ;
- comprimés effervescents.

2. Les médicaments

Bien que la pression artérielle soit normale, le médecin peut prescrire l'une des deux classes de médicaments (les IEC ou les ARA II) bloquant le système rénine-angiotensine. Ce traitement, ayant pour but de réduire la protéinurie, est proposé dès que celle-ci est égale à 0,50 g/24 h.

Comment surveiller ?

La surveillance, effectuée 2 à 3 fois par an, porte sur :

- le dosage de la protéinurie : le traitement vise à obtenir un taux le plus bas possible, inférieur à 0,50 g/24 h ;
- la consommation de sel.

En cas de difficultés pour faire baisser la protéinurie, le néphrologue peut proposer :

- l'augmentation des doses du médicament (IEC ou ARA II) utilisé ;
- l'association des deux médicaments, IEC et ARA II.

La surveillance porte aussi sur :

- la mesure régulière de la pression artérielle afin de détecter le plus tôt possible une hypertension artérielle ;
- la recherche d'œdèmes par l'examen clinique et la surveillance du poids ;
- l'évaluation de la fonction rénale par une mesure de la créatinine (une à deux fois par an) ;
- la mesure des autres témoins du fonctionnement des reins (chlore, sodium, potassium, bicarbonates) ;
- la surveillance des lipides sanguins, et la prise de médicaments (permettant de réduire le taux de cholestérol) si des anomalies sont trouvées.

La pression artérielle est élevée, quels que soient les signes urinaires

L'hypertension artérielle doit être détectée le plus tôt possible. Son traitement doit commencer le plus tôt possible et être ininterrompu.

Les médicaments anti-hypertenseurs

Les IEC et les ARA II, cités ci-dessus, sont utilisés.

Rappelons les objectifs déjà exposés : avoir une pression artérielle égale ou inférieure si possible à 130/80 mm Hg, et même inférieure à 125/75 mm Hg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h.

Si les médicaments utilisés sont insuffisants, plusieurs médicaments antihypertenseurs peuvent s'avérer nécessaires ; un médicament antihypertenseur d'une autre classe (diurétiques*, bêtabloquants, les inhibiteurs calciques) peut être proposé. La prise de diurétiques* qui augmentent l'efficacité de ces médicaments peut être utile.

Le régime alimentaire.

Comme dans la situation précédente, le régime est modérément restreint en sel avec l'aide du (ou de la) diététicien (ne).

La surveillance.

Elle peut être assurée par le néphrologue en alternance avec le médecin généraliste qui proposent un contrôle de la pression artérielle tous les 4 mois ainsi qu'un suivi régulier de la pression artérielle par le patient lui-même.

La protéinurie est supérieure à 1 g/24 h, parfois associée à un syndrome néphrotique ; la fonction rénale normale

Si la protéinurie reste excessive malgré un traitement bien conduit par l'association d'IEC et ARA II pendant 6 mois, s'il existe un syndrome néphrotique, le néphrologue peut proposer un traitement complémentaire par les corticoïdes afin de faire diminuer la protéinurie et régresser les lésions glomérulaires.

Une situation particulière : apparition brutale d'un syndrome néphrotique

La biopsie rénale peut montrer des lésions glomérulaires minimes. On ne sait s'il s'agit de l'apparition conjointe de deux maladies rénales, une Néphropathie à IgA et un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes²⁹ ou bien s'il s'agit d'une présentation particulière de la Néphropathie à IgA.

Un traitement par les corticoïdes est indiqué. Le syndrome néphrotique régresse. Les dépôts mésangiaux d'IgA eux persistent.

29. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes est une maladie rénale fréquente, touchant plus volontiers l'enfant et répondant habituellement aux corticoïdes. L'association Néphropathie à IgA et syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes a été le plus souvent décrite chez des patients asiatiques.

L'insuffisance rénale est rapidement progressive

Habituellement, dans cette situation, la biopsie montre des lésions glomérulaires sévères (prolifération cellulaire importante, nombreux croissants).

Le néphrologue peut proposer non seulement un traitement par les corticoïdes, mais aussi l'utilisation d'un immunosuppresseur.

Mais ces traitements ne sont pas indiqués s'il existe déjà de très importantes lésions fibreuses (glomérules, tissu interstitiel) faisant penser qu'il n'y aura vraisemblablement pas de régression des lésions.

L'insuffisance rénale est chronique

Le but de la prise en charge, qui doit être la plus précoce possible, est de retarder le début du traitement de suppléance (dialyse, transplantation) tout en maintenant un état de santé satisfaisant.

Les considérations qui suivent n'ont rien de spécifique à la Néphropathie à IgA. Les principaux objectifs sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant, de corriger une anémie éventuelle, d'assurer un équilibre en eau et en sel, de maintenir normaux les taux sanguins de phosphore, de potassium, de bicarbonates.

Des mesures simples ainsi que l'éviction de certains médicaments néphrotoxiques peuvent contribuer à préserver la fonction rénale et à éviter le plus longtemps possible certaines complications de l'insuffisance rénale.

La surveillance

La fréquence des consultations dépend du degré d'insuffisance rénale. Elles deviendront de plus en plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Les boissons sont généralement libres jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale.

Des investigations biologiques sont effectuées. La numération* formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine* vérifie s'il y a ou non anémie. Le dosage de la ferritine* sanguine permet de savoir si le stock de fer* est suffisant. Les dosages sanguins (protides, sodium, potassium, bicarbonates,

calcium, phosphore, phosphatases alcalines, hormone parathyroïdienne) permettent de suivre l'évolution de l'insuffisance rénale et de vérifier s'il y a un bon équilibre des différents éléments du sang.

Le régime

Il est ajusté par un (e) diététicien (ne) qui surveille les types et quantités d'aliments consommés afin de contrôler les apports en sel, en potassium et en protéines, tout en permettant cependant une alimentation variée...

Le sel. Le régime est modérément restreint en sel.

Le potassium. Le potassium est maintenu dans des limites acceptables, des taux élevés dans le sang pouvant entraîner des complications cardiaques. Le (la) diététicien (ne) peut donner la liste des divers aliments avec leur teneur en potassium et aider à la planification des menus.

Attention aux aliments riches en potassium !

- tous les légumes secs ;
- fruits secs : abricots, bananes, raisins, pruneaux, figes, dattes, mélanges muesli ;
- fruits oléagineux : olives, noix, amandes, cacahuètes, avocats ;
- marrons, châtaignes; chocolats ;
- légumes frais et fruits frais³⁰ (bananes);
- sels de régime.

*Les protéines alimentaires**. Une alimentation riche en protéines augmente le travail des reins et favorise l'aggravation. Mais les protéines sont indispensables au maintien d'une bonne fonction musculaire. Un régime ne doit pas entraîner de dénutrition, ne doit pas être appliqué de manière prématurée à une personne jeune, en pleine activité physique. Il est recommandé de diminuer l'apport en protéines en fonction du degré

30. Attention aux légumes et aux fruits frais ! Pour diminuer le contenu des légumes frais en potassium, il faut les cuire dans de grandes quantités d'eau après trempage ou dans deux eaux ; éplucher, couper en morceaux et faire tremper les pommes de terre 2 à 3 heures avant cuisson. Éviter la cuisson à la vapeur, la cocotte minute ou le micro-ondes qui conservent le potassium. Il faut aussi contrôler la ration de fruits frais. Pour diminuer leur contenu en potassium, il faut les peler. Attention aux raisins, aux cerises et aux fraises ! Il est préférable de consommer les fruits en compotes ou cuits (mais sans le jus).

d'insuffisance rénale. Au début, le plus simple pour la vie quotidienne est de se limiter à une seule ration de protéines par jour, qu'il s'agisse de viande, de poisson ou d'œufs.

Attention !

Il faut proscrire les régimes riches en protéines prônés par certains pour perdre du poids.

Quels traitements ?

Les médicaments antihypertenseurs peuvent être renforcés, si nécessaire, par la prise de médicaments d'autres classes.

Selon les résultats des examens sanguins, des traitements peuvent être mis en route :

- Un supplément de fer et un traitement par l'érythropoïétine en cas d'anémie. La correction de l'anémie améliore la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil, la coloration de la peau.
- La vitamine D et des suppléments de calcium en prévention afin de protéger les os.
- La prise de sels de calcium ou de médicaments retenant le phosphore dans le tube digestif s'il existe une augmentation du phosphore dans le sang.
- La prise de résine échangeuse de potassium³¹ s'il existe une augmentation persistante du potassium dans le sang, malgré le régime pauvre en potassium.
- Un traitement visant à baisser le taux d'acide urique en cas de crises de goutte ou d'élévation de l'acide urique.

31. Ce sont des poudres qui fixent le potassium dans l'intestin et l'expédient dans les selles. Elles seront prises à la fin du repas pour bien fixer le potassium des aliments.

Quelles précautions prendre ?

Faire attention au risque médicamenteux

- Adapter les doses des médicaments, si cela est nécessaire, au degré d'insuffisance rénale.
- Eviter les médicaments toxiques pour le rein comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens³² et certains antibiotiques comme les aminosides³³. C'est de la responsabilité du médecin d'y prêter attention. Toutefois certains sont en vente libre, c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médicaments que tout le monde consomme ont une toxicité rénale un peu aléatoire. Il ne faut pas en consommer sans l'accord du médecin.

Attention aux médicaments !

- Dès qu'existe une insuffisance rénale, il faut se méfier de tout ce qui peut l'aggraver.
- Il ne faut prendre aucun médicament sans l'avis du néphrologue. Certains médicaments sont formellement déconseillés et d'autres ne doivent être utilisés qu'à dose réduite.

L'automédication est un vrai risque !

- Prendre des mesures de protection rénale avant tout examen radiologique avec un produit contenant de l'iode : il faut prévenir le radiologue de la maladie rénale.
- Eviter la prise régulière de laxatifs et de diurétiques sans raison médicale précise.

Contrôler les facteurs de risque vasculaire

Le taux de cholestérol peut être normalisé par un régime et éventuellement par la prise de médicament.

Le tabac doit être évidemment arrêté.

32. Ces produits qui réduisent douleur, fièvre et inflammation sont largement utilisés.

33. Ces antibiotiques ne sont pas utilisés pour les infections banales. Ils sont cependant utilisés, mais avec précautions, dans des infections graves. Ils sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

Pratiquer une vaccination contre le virus de l'hépatite B³⁴.

Préserver le capital veineux.*

Les prises de sang peuvent abîmer les veines. Des séances d'hémodialyse* seront peut être un jour obligatoires, ce qui nécessite un bon réseau veineux au niveau des avant-bras³⁵.

Il faut faire les prélèvements sanguins et les injections nécessaires, mais ne pas les multiplier excessivement.

La vie au quotidien

La Néphropathie à IgA est une maladie de toute la vie³⁶. S'il faut s'astreindre à suivre les conseils alimentaires et à prendre les médicaments prescrits, il ne faut pas que la vie soit consacrée à soigner sa maladie. Il faut conserver une vie aussi normale que possible. L'activité physique et le sport sont possibles, et même conseillés. On peut accepter une invitation à dîner ou aller au restaurant ! Une aide psychologique peut parfois être nécessaire.

Les sports

Il n'y a aucune raison de limiter l'activité sportive. En cas d'hématurie macroscopique, il est conseillé de bien boire.

Le traitement médicamenteux, l'insuffisance rénale ne sont pas des raisons d'arrêter le sport, mais dans ces situations, celui-ci peut s'avérer plus difficile.

34. En cas d'insuffisance rénale, le patient s'il est infecté par ce virus reste souvent porteur du virus, ce qui peut entraîner des complications graves (cirrhose ou cancer du foie) sous traitement immunosuppresseur.

35. Les prises de sang sont préférentiellement faites dans les veines du dos de la main. Elles doivent être faites au bras dominant. Pourquoi ? Si la personne est droitier et qu'elle soit un jour en hémodialyse, il sera bien que son bras droit soit libre. La fistule* artério-veineuse nécessaire pour les hémodialyses sera donc faite au bras gauche. C'est pourquoi, la règle sera d'éviter au maximum de piquer le bras non dominant, c'est-à-dire dans le cas présent le côté gauche.

36. Certaines maladies chroniques en France sont appelées Affections de Longue Durée (ou ALD), et bénéficient pour les soins qui y ont trait à une prise en charge à 100% par l'assurance maladie. La Néphropathie à IgA en soi n'ouvre pas les droits de l'ALD, mais peut le faire lorsque s'installe une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale.

Les vaccinations

Actuellement, on considère que le fait d'avoir une maladie rénale ne change pas l'indication d'une vaccination si celle-ci est nécessaire ou prévue par le calendrier vaccinal. La vaccination contre l'hépatite B doit être programmée avant que l'insuffisance rénale ne soit trop avancée.

Les vaccinations doivent être impérativement différées (en particulier celles avec un vaccin vivant comme fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, BCG, varicelle) si un traitement par les corticoïdes et/ ou les immunosuppresseurs est envisagé ou mis en route.

Les traitements hormonaux

La contraception peut être assurée par les moyens habituels, sauf s'il existe une hypertension artérielle. Les pilules dites "œstroprogestatives", qui contiennent une association d'œstrogènes et de progestatifs, sont contre-indiquées, car les œstrogènes accentuent les risques liés à l'hypertension. Des pilules ne contenant que des progestatifs peuvent être prescrites par le gynécologue. La pose d'un stérilet peut être proposée.

Il n'y a pas non plus d'obstacle particulier à envisager un traitement hormonal substitutif de la ménopause si celui-ci est indiqué.

La grossesse

Un projet de grossesse dans un couple dont la mère est atteinte de Néphropathie à IgA suscite souvent des questions qui concernent l'enfant et sa mère. Il est nécessaire d'en parler au médecin traitant ou au néphrologue.

La grossesse est possible et doit se dérouler sans problème. Ce n'est qu'en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale que la grossesse comporte un risque et nécessite donc une surveillance étroite. Ces préoccupations soulignent l'importance de la concertation médicale entre obstétriciens, sages-femmes, médecins généralistes et néphrologues.

La grossesse se déroulera-t-elle bien pour l'enfant ?

Oui, le plus souvent, si la future mère a une pression artérielle normale et des reins qui fonctionnent bien au moment où la grossesse est débutée. Si une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale existent avant la

grossesse, son déroulement peut être un peu plus compliqué. Avant le début de la grossesse, la pression artérielle doit être ramenée à des valeurs normales.

Attention aux médicaments pendant la grossesse !

Les médicaments utilisés pour réduire la protéinurie ou pour lutter contre l'hypertension doivent pouvoir ensuite être utilisés sans risque pour l'enfant pendant toute la grossesse.

Or, les IEC et les ARA2, risquant d'entraîner des anomalies chez le fœtus, sont contre-indiqués pendant la grossesse : le médecin doit être averti d'un projet de grossesse, ou du début de la grossesse afin qu'ils soient arrêtés et remplacés temporairement par une autre classe de médicament. De même, les huiles de poisson doivent être arrêtées.

Pour une mère atteinte de Néphropathie à IgA, quels risques comporte la grossesse ?

Si la pression artérielle et la créatininémie sont normales avant la grossesse, la grossesse est normale et doit être surveillée comme toutes les grossesses.

S'il existe une hypertension artérielle avant la grossesse, il est préférable de différer la grossesse tant que la pression artérielle n'est pas contrôlée. La pression artérielle doit être surveillée pendant toute la grossesse de façon rigoureuse.

Les néphrologues restent réticents aux projets de grossesse :

- si un grand nombre de médicaments doivent être associés pour parvenir à abaisser la pression artérielle ;
- si la fonction rénale est altérée;
- si la surveillance ne peut être envisagée dans de bonnes conditions de sécurité.

Ces circonstances coïncident en effet avec des risques accrus pour la mère et l'enfant.

Si la grossesse est entreprise à un stade avancé d'insuffisance rénale, elle peut accélérer défavorablement l'évolution.

La grossesse est-elle possible chez une femme greffée ?

Oui, c'est même l'un des grands intérêts de la greffe, avec les mêmes remarques que pour une grossesse banale.

L'enfant sera-t-il atteint de Néphropathie à IgA ?

Les formes familiales sont exceptionnelles.

Craindre d'avoir un enfant atteint est légitime, mais excessif. Une telle appréhension doit conduire à une discussion avec le néphrologue et un généticien.

PARTICULARITES
DE LA NEPHROPATHIE
à IgA
CHEZ L'ENFANT

La Néphropathie à IgA touche aussi les enfants. Elle est responsable d'environ 10% des néphropathies glomérulaires survenant à cet âge.

Les garçons sont atteints trois fois plus souvent que les filles. Les premiers signes apparaissent le plus souvent entre 7 et 13 ans et la maladie se manifeste exceptionnellement avant l'âge de 4 ans.

La fréquence plus grande de la Néphropathie à IgA chez l'enfant dans certains pays est probablement en rapport avec la pratique d'examen d'urines systématiques en milieu scolaire. Au Japon, un examen d'urines est effectué chaque année chez tous les enfants entre 6 et 18 ans. Ceux qui présentent une hématurie microscopique ou une protéinurie, même faible, sont adressés dans un service de néphrologie pour investigations. Rappelons qu'en France, la pratique des examens d'urines systématique avant vaccination a été abandonnée il y a plus de 30 ans.

Comment se révèle-elle ?

Les circonstances de découverte sont variables, semblables à celles rencontrées chez l'adulte, mais la fréquence des différents tableaux diffère.

- Il s'agit de poussées d'hématurie macroscopique durant un à trois jours chez près de 80% des enfants³⁷. Ces épisodes sont souvent déclenchés par un épisode infectieux rhino-pharyngé.
- Comme chez l'adulte, mais moins fréquemment, les anomalies urinaires peuvent n'être détectées qu'à l'occasion d'un examen systématique des urines.
- Rarement, la maladie se présente sous la forme d'une insuffisance rénale progressant rapidement, en rapport avec des lésions rénales sévères sur la biopsie.

Quel que soit le mode de présentation, il est rare chez l'enfant de constater d'emblée un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle contrairement à ce qui est observé chez l'adulte. Dans les pays où le recours à la biopsie rénale est restreint, seuls les cas sévères ou vus tardivement sont diagnostiqués.

37. Au Japon, la fréquence des hématuries macroscopiques ne dépasse pas 25%.

Comment affirmer le diagnostic ?

Le rôle du généraliste ou du pédiatre qui suit un enfant ayant des épisodes d'hématurie macroscopique ou chez qui ont été découvertes des anomalies urinaires est de l'adresser au néphrologue pédiatre. Les examens, comme chez l'adulte, comprennent un dosage de la protéinurie et éventuellement la recherche d'une microalbuminurie. La protéinurie peut être dosée dans les urines de 24 heures ou bien sur une miction par le rapport protéines sur créatinine.

La biopsie rénale, qui seule permet d'affirmer le diagnostic, n'a pas de caractère d'urgence s'il n'existe pas de protéinurie permanente, persistant à distance de l'hématurie macroscopique, car il n'y a actuellement aucun traitement à proposer chez ces enfants. Si les examens, faits au décours de l'épisode d'hématurie macroscopique, révèlent la persistance d'une protéinurie supérieure à 0,3-0,5 g par 24h, une biopsie rénale est effectuée. Elle s'impose sans attendre s'il existe des signes d'insuffisance rénale ou un syndrome néphrotique.

Son pronostic

Comme chez l'adulte, l'évolution de la Néphropathie à IgA est variable.

On a longtemps pensé que le pronostic de la Néphropathie à IgA était meilleur chez l'enfant que chez l'adulte.

Le suivi d'enfants, antérieurement à la prise en charge thérapeutique actuelle, a montré que : - chez un certain nombre d'entre eux les anomalies urinaires avaient disparu ; - chez d'autres, des anomalies urinaires minimales persistaient ; - chez certains enfin, la maladie rénale était marquée par une protéinurie persistante et importante, voire une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale. Environ 25% des enfants suivis plus de 20 ans avaient développé une insuffisance rénale terminale.

Un fait important

Même si la maladie a commencé dans l'enfance, le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint le plus souvent à l'âge adulte, parfois à l'adolescence, exceptionnellement à l'âge pédiatrique.

Les néphrologues pédiatres ont montré que, comme chez l'adulte, certains éléments cliniques étaient associés à une détérioration plus fréquente et plus rapide de la fonction rénale : protéinurie persistante entre les épisodes d'hématurie macroscopique, absence d'épisodes d'hématurie macroscopique, hypertension artérielle, altération de la fonction rénale lors de la découverte de la maladie. De même, le pronostic est lié à la sévérité des lésions observées sur la biopsie rénale : le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale étant plus élevé s'il existe une prolifération des cellules avec de nombreux croissants.

La prise en charge et le traitement

Cette surveillance comporte un contrôle du poids, de la taille, de la pression artérielle (avec un brassard de taille appropriée au bras), et des contrôles sanguins (créatinine) et urinaires (protéinurie).

Le diagnostic étant affirmé, la surveillance est régulière et prolongée, assurée en collaboration d'une part par le pédiatre ou le médecin traitant en ville, et d'autre part par le néphrologue pédiatre, puis par le néphrologue d'adultes, car il s'agit d'une maladie évoluant sur de nombreuses années.

Pression artérielle chez l'enfant

La pression artérielle est plus basse chez l'enfant que chez l'adulte. Elle augmente progressivement au fur et à mesure que l'enfant grandit³⁸.

Créatinine et fonction rénale chez l'enfant

De la même façon, les taux normaux de créatinine sanguine varient selon l'âge. La fonction rénale peut être évaluée à partir du taux de créatinine sanguine selon une formule spéciale à l'enfant, la formule de Schwartz (qui tient compte de la taille de l'enfant), ou mieux avec une analyse d'urines recueillies pendant 24 heures.

38. Les valeurs normales de pression artérielle ont été établies en France dans des populations de filles et garçons d'âges différents et des courbes ont été dressées en fonction du sexe et de la taille. L'utilisation de ces courbes permet de déterminer si un enfant a ou non une hypertension artérielle.

Traitements et régimes

Les indications de l'amygdalectomie sont les mêmes (hématuries macroscopiques apparaissant lors d'angines) que chez l'adulte. La prise d'huiles de poisson n'est pas indiquée.

Aucun traitement n'est prescrit actuellement aux enfants qui ne présentent pas de protéinurie.

La fonction des reins est normale

Comme chez l'adulte, le régime est restreint en sel s'il existe une protéinurie persistante, importante avec syndrome néphrotique et/ou une hypertension artérielle.

A cet âge vivre avec un régime n'est pas facile au quotidien. Le (la) diététicien (ne) donnera des conseils pour que l'enfant prenne un régime bien équilibré, apportant les quantités de calories, de protides recommandés pour les enfants du même âge. La réduction de la consommation des aliments riches en sel s'associe à la pratique régulière d'un exercice physique et une lutte contre l'excès de poids éventuel.

Les traitements par les "bloqueurs" du système rénine-angiotensine sont réservés aux enfants qui présentent une protéinurie permanente supérieure à 0,30 g/24 h.

Comme chez l'adulte, leur effet bénéfique sur la protéinurie et sur la fonction rénale a été démontré. Le traitement prescrit est un IEC, éventuellement un ARA II. Ces médicaments³⁹ doivent être donnés à des doses adaptées au poids, de façon prolongée.

Ces mêmes médicaments sont prescrits si l'enfant présente une hypertension artérielle de façon à maintenir la pression artérielle dans les limites des valeurs normales. Il peut être nécessaire d'associer la prise de deux médicaments antihypertenseurs.

L'insuffisance rénale apparaît

Les consultations avec le néphrologue pédiatre ont lieu deux ou trois fois par an. Elles deviennent de plus en plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

39. Des forme pédiatriques sont connues.

Le régime alimentaire, restreint en protéines et en potassium, est ajusté régulièrement par le (la) diététicien (ne). L'alimentation doit apporter suffisamment de calories.

Les différentes conséquences de l'insuffisance rénale (anémie, complications osseuses, ralentissement de la croissance) doivent être corrigées pour garder un bon état général, obtenir la meilleure taille possible et une bonne intégration scolaire et sociale.

Comme chez tous les patients en insuffisance rénale, certains médicaments doivent être utilisés avec prudence et d'autres, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens⁴⁰ sont à éviter.

Formes sévères

L'utilisation de corticoïdes peut être indiquée lorsque une protéinurie permanente importante est notée ou persiste malgré un traitement bien conduit par les médicaments précédents. Dans les formes les plus sévères avec insuffisance rénale, un traitement immunosuppresseur peut être proposé. La sévérité de ces formes nécessite une prise en charge dans des services spécialisés en néphrologie pédiatrique. Ces traitements, dont les effets indésirables sont fréquents, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique stricte.

Comment organiser la vie de l'enfant, puis de l'adolescent ?

La vie quotidienne, même si une insuffisance rénale apparaît, doit être normale. Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie, les médicaments, et l'avenir les aide à agir ensemble pour que les contraintes de régime et les médicaments soient acceptés sans vraies difficultés. A l'approche de l'adolescence, l'information doit être reformulée afin que cet adolescent devienne petit à petit responsable de lui-même. Le transfert de la néphrologie pédiatrique à la néphrologie adulte doit être bien préparé.

40. Advil®, Niflurex®, etc. si couramment utilisés dans les états fébriles de l'enfant sont à éviter.

Les vaccinations

Elles sont faites normalement, comme chez les enfants bien portants.

La scolarité

La scolarité doit être conduite normalement.

S'il existe des contraintes médicamenteuses et un régime alimentaire, il peut être bon d'organiser avec l'école un Projet⁴¹ d'Accueil Individualisé qui permet le lien entre le pédiatre néphrologue, le médecin scolaire, les enseignants et la famille.

En cas de difficultés plus grandes dues à l'insuffisance rénale, des dispositifs introduits par la loi⁴² garantissent la scolarisation, la continuité du parcours scolaire, et l'aménagement des examens.

A-t-il besoin d'un psychologue ?

L'aide d'un psychologue qui aidera l'adolescent à exprimer ses difficultés et à faire face peut être indiquée pendant les périodes difficiles.

41. Ce projet, résultant d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la vie de l'enfant, est simplement passé entre l'école et la famille, avec l'aide du médecin de santé scolaire afin de déterminer les aménagements susceptibles d'être mis en place. Il doit faire l'objet d'un document écrit (Circulaire n° 2003-135 du 9 Septembre 2003- Décret n°2005-1752 du 30 Décembre 2005).

42. Loi n°2005-102 du 11 Février 2005 (Journal officiel du 12 février 2005) applicable depuis le 1er janvier 2006 (Décret n°2005-1752 du 30 Décembre 2005. Journal officiel du 31 Décembre 2005).

LA DIALYSE ET LA TRANSPLANTATION

Lorsque l'insuffisance rénale progresse, des informations claires et complètes doivent être données par le néphrologue et son équipe au patient afin de lui permettre de se préparer à la nécessité future de la dialyse, de planifier ses activités, et de prendre les décisions les mieux adaptées.

Lorsque la dialyse est débutée, elle est définitive à moins qu'une transplantation ne soit effectuée. Dialyse et transplantation ne sont pas concurrentes, mais plutôt complémentaires pour le traitement de l'insuffisance rénale sévère. La première est immédiatement disponible et peut être utilisée durablement. La transplantation est proposée à toute personne qui arrive en dialyse si son état le permet.

Actuellement, après environ 16 ans de greffe, 50% des patients ont un greffon fonctionnel. Une deuxième greffe est devenue courante. Une troisième greffe peut être proposée.

La succession des événements médicaux comme la préparation à la dialyse, sa mise en route, la préparation à la greffe, la greffe elle-même, le suivi de la greffe, les éventuelles complications, et l'anxiété du futur entraînent des perturbations émotionnelles, parfois une dépression, en tout cas une grande anxiété. Une aide psychologique peut être nécessaire à chacune de ces étapes.

Les progrès considérables dans les techniques de dialyse permettent souvent aux patients, malgré des contraintes non négligeables, de conserver une activité familiale, professionnelle, sociale, sportive.

La dialyse

La dialyse est une technique d'épuration du sang. Elle permet l'élimination des déchets et l'élimination de l'eau.

Les deux techniques de dialyse sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale*. L'hémodialyse se pratique en dérivant le sang vers un filtre d'épuration grâce à une machine. Elle nécessite la mise en place d'un abord* vasculaire permettant l'accès à la circulation sanguine sous forme d'une fistule artérioveineuse le plus souvent. Le développement de cette fistule prenant plusieurs semaines, il est nécessaire de la créer assez tôt. L'hémodialyse peut s'effectuer à domicile et dans une unité d'autodialyse (le patient est autonome) ou en centre de dialyse en milieu hospitalier ou en clinique (le patient est pris en charge par une équipe).

La dialyse péritonéale utilise les propriétés naturelles de filtre du péritoine et est réalisable après la pose d'un cathéter*. Elle s'effectue à domicile. Il n'existe en France aucune limite d'âge à l'acceptation d'un patient en dialyse ; les seules contre-indications sont médicales.

Quel type de dialyse choisir ?

En fonction de l'âge, de l'état clinique et du mode de vie (autonomie, impératifs professionnels, entourage) du patient, le néphrologue et son équipe spécialisée en dialyse d'une part, et le patient et sa famille d'autre part, choisissent ensemble, après plusieurs entretiens, la méthode de dialyse, hémodialyse ou dialyse péritonéale, ainsi que la structure dans laquelle s'effectuera l'hémodialyse.

Quand commencer la dialyse ?

Chez un patient régulièrement suivi en néphrologie, la décision de commencer la dialyse s'appuie en général sur la diminution de la fonction rénale autour de 10 ml/min. L'apparition de symptômes liés à l'insuffisance rénale (nausées, perte de l'appétit, fatigue) peut accélérer la mise en dialyse. Auparavant, le patient aura été régulièrement suivi en néphrologie et préparé par des mesures non seulement médicales (vaccination contre l'hépatite B, création de la fistule si l'hémodialyse est choisie) mais aussi psychologiques.

La dialyse peut parfois être commencée brutalement, sans préparation médicale ni psychologique, en urgence chez des patients présentant des signes sévères d'altération de l'état général liés à l'insuffisance rénale sévère. Il peut s'agir de patients n'ayant bénéficié d'aucune surveillance néphrologique antérieure, ou bien de patients ayant eu une évolution rapide vers l'insuffisance rénale.

D'autres traitements sont-ils nécessaires ?

Ce sont les traitements communs à toutes les personnes dialysées, quelle que soit la maladie initiale.

Le régime alimentaire obéit à des contraintes spécifiques à la dialyse et doit être rigoureusement suivi. Les boissons sont limitées, en fonction de la diurèse* résiduelle. La fragilisation du squelette peut être efficacement prévenue par un traitement associant du calcium et de la vitamine D. Le contrôle du potassium est parfois insuffisant par la seule diététique et il faut alors avoir recours à la prise de

médicaments spécifiques. Il est généralement nécessaire de corriger l'anémie par l'érythropoïétine et de donner un supplément en fer.

La pression artérielle est généralement mieux contrôlée qu'auparavant, mais il faut parfois poursuivre le traitement antihypertenseur.

La transplantation (ou greffe) rénale

La transplantation rénale consiste à greffer un seul rein dans l'abdomen. Elle est particulièrement indiquée chez les patients ayant une Néphropathie à IgA, patients qui n'ont généralement pas d'autres manifestations cliniques associées. Elle donne d'excellents résultats.

Elle s'envisage habituellement après que la dialyse ait été mise en route. Il peut arriver que la greffe ait lieu sans avoir à commencer la dialyse.

Les patients doivent être informés de la façon la plus objective possible des avantages, et aussi des risques de la transplantation. La collaboration doit être étroite avec le médecin responsable et son équipe ainsi qu'avec les autres

Une transplantation réussie permet de retrouver une autonomie remarquable.

intervenants, chirurgien et psychologue.

Qui peut-on transplanter ?

Actuellement, en France, la plupart des patients, même âgés (70-75 ans), peuvent bénéficier d'une greffe rénale. Une évaluation complète de l'état clinique est nécessaire, des contre-indications pouvant être posées en fonction de la condition physique et psychologique.

Comment s'organise la transplantation rénale ?

Deux possibilités sont à discuter avec le patient et sa famille.

- La transplantation par rein de personne décédée (en état de mort

43. En France, l'inscription du patient receveur sur la liste nationale d'attente, faite par une équipe médicochirurgicale de greffe autorisée, est un préalable nécessaire. L'attente avant transplantation peut être longue, en raison du nombre limité de greffons disponibles. La répartition des greffons est organisée en fonction de règles définies par un texte réglementaire : arrêtés du 6 Novembre 1996 (Journal officiel du 10 Novembre), et arrêtés modificatifs du 30 août 2002 (Journal officiel du 10 septembre) et du 2 juin 2004 (Journal officiel du 17 juin).

encéphalique) est la plus fréquente⁴³. Si le patient a moins de 18 ans, la répartition prioritaire⁴⁴ des greffons en France permet la réalisation rapide de la transplantation.

- La transplantation de rein de donneur vivant ou transplantation familiale⁴⁵. Au cas où un membre de la famille veut donner son rein, l'accord ne peut être donné qu'après une étude approfondie réunissant néphrologues et éventuellement des généticiens. Le don de rein ne peut être envisagé qu'en l'absence d'anomalies rénales pouvant faire suspecter chez le donneur potentiel une Néphropathie à IgA. Il faut aussi que son état de santé le permette et qu'il (elle) accepte de se soumettre à un suivi clinique et biologique rigoureux. La néphrectomie* chez le donneur est réalisée par coelioscopie* plutôt que par chirurgie classique.

Quelles sont les précautions à prendre avant la transplantation ?

Qu'il s'agisse du rein d'une personne décédée ou d'un donneur vivant, il y a des impératifs :

- L'état de santé du patient qui doit être transplanté (le receveur) est évalué par une série d'examen (sanguins, radiologiques, cardiovasculaires, gynécologiques, urologiques) dont les résultats peuvent contre-indiquer la transplantation.
- La compatibilité des groupes sanguins (ABO) du donneur et le receveur est vérifiée.
- Il faut s'assurer que le receveur n'a pas d'anticorps contre le rein qui va lui être greffé. Pour cette raison, un test appelé cross match* est nécessaire avant la transplantation.

44. En France, les receveurs de moins de 18 ans bénéficient d'une priorité. Ils sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez des donneurs de moins de 18 ans, et à l'échelon interrégional chez les donneurs de moins de 30 ans (Arrêté du 26 Février 2008, Journal Officiel du 8 mars).

45. En France, non seulement le père ou la mère, les frères et sœurs, les fils et filles, mais aussi les grands-parents, les oncles ou tantes, les cousins germains et cousines germaines ainsi que les conjoints ou personnes apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur, peuvent être donneurs (Décret, 2005-420 Journal officiel du 5 mai 2005).

Quand peut-on faire la transplantation ?

On pense actuellement qu'il n'y a aucun bénéfice à attendre longtemps avant d'être greffé.

Laisse-t-on en place les reins⁴⁶ ?

Généralement, oui.

Quelles sont les chances de succès de la transplantation ?

Les chances de succès sont comparables à la plupart des autres indications de transplantation rénale. La durée espérée de la greffe n'est pas modifiée par le fait d'avoir une Néphropathie à IgA.

Que le patient soit encore un enfant ou devenu un adulte, le bon fonctionnement du rein transplanté nécessite la prise scrupuleuse, régulière d'un traitement immunosuppresseur⁴⁷ qui a pour but de prévenir le rejet et de maintenir ensuite le greffon en état stable.

Le rejet est une réaction du système immunitaire, qui peut être le plus souvent traitée efficacement par une réadaptation du traitement. Le risque est plus important au cours de la première année de greffe, mais ce risque existe même au delà de ce délai. Le fonctionnement du rein doit être surveillé étroitement afin de détecter une telle réaction le plus tôt possible. Il existe différents types de rejet qui ne peuvent être diagnostiqués que par une biopsie du greffon.

Le traitement antirejet

Il est définitif et ne doit pas être interrompu tant que le rein fonctionne. En l'absence de traitement, le rejet de la greffe est inéluctable.

46. Dans certaines maladies rénales, il peut être nécessaire d'enlever les reins propres du patient.

47. Le traitement, indispensable tout au long de la vie de la greffe, comporte l'association de plusieurs médicaments. Les protocoles d'immunosuppression varient en fonction de l'état immunologique du receveur, de la période après la greffe, et de l'éventualité d'épisodes de rejet aigu. Chaque receveur doit être clairement informé des particularités du traitement choisi et des effets secondaires liés aux médicaments utilisés.

Le succès de la transplantation nécessite :

- un suivi médical spécialisé et régulier appréciant l'efficacité du traitement immunosuppresseur et le fonctionnement du rein ;
- des règles hygiéno-diététiques précises ;
- la poursuite d'un traitement complémentaire éventuellement (hypertension artérielle, anémie, anomalies osseuses, etc.).

La Néphropathie à IgA peut-elle récidiver sur le rein greffé ?

Oui. Le risque de récurrence des dépôts d'IgA augmente avec le temps.

Quelle que soit la maladie rénale initiale, la biopsie du rein greffé se pratique :

- à titre systématique, à dates fixes, dans certains centres de transplantation ;
- dans certains protocoles thérapeutiques afin de juger de l'efficacité ou non du traitement anti-rejet ;
- en cas d'apparition de protéinurie ou de dégradation de la fonction rénale.

Ces biopsies permettent de rechercher aussi l'apparition de dépôts glomérulaires d'IgA en immunofluorescence et de lésions des glomérules en microscopie optique.

En cas de Néphropathie à IgA, il n'est pas habituel de pratiquer des biopsies systématiques dans le seul but de rechercher les dépôts d'IgA. Cependant certains centres peuvent proposer un protocole de surveillance (à la fois clinique, immunologique, génétique) comprenant en outre une biopsie du greffon si des anomalies urinaires apparaissent. Le patient doit être bien informé de ce protocole avant la greffe.

Bien que les circonstances de suivi ne soient pas uniformes d'un centre de transplantation à l'autre, l'accumulation de données permet de penser que des dépôts d'IgA sur le rein transplanté sont rares si la biopsie est faite moins de 3 ans après la transplantation, sont présents chez une minorité d'entre eux 5 ans après la transplantation, chez environ 50 % d'entre eux à 10 ans et chez la majorité des patients à 20 ans.

Des lésions glomérulaires de sévérité variable sont associées à ces dépôts.

Quelles sont les conséquences cliniques de la récurrence ?

L'évolution clinique est variable.

20 à 25% des patients, ayant des dépôts d'IgA, présentent des anomalies urinaires (souvent hématurie microscopique et protéinurie, rarement hématurie macroscopique) ressemblant à celles de la maladie initiale.

Mais chez 5% des patients, la maladie finit par détruire le greffon comme elle avait détruit les reins propres. Toutefois ce processus est habituellement lent. Il peut exister parallèlement un rejet chronique⁴⁸ du greffon rénal, lui-même responsable de la perte de la fonction rénale.

Comme pour les autres maladies rénales, une deuxième, puis une troisième greffe peuvent être proposées.

Connaissant le risque de récurrence, faut-il transplanter un patient ayant une Néphropathie à IgA ?

Oui, bien sûr. Le risque de récurrence ne constitue en rien une limitation à envisager la transplantation.

Deux remarques

1. Les dépôts d'IgA s'installent dans le rein transplanté malgré le traitement antirejet. Aucun des traitements utilisés jusqu'à présent n'a permis d'éviter la récurrence.
2. Dès qu'apparaît une protéinurie, le traitement obéit aux mêmes règles que celui de la maladie initiale. Les IEC et/ou ARA II et un régime sans sel seront associés aux autres mesures thérapeutiques.

Connaît-on les facteurs responsables ?

Plusieurs études dans le monde tentent d'analyser le rôle de facteurs pouvant influencer la survenue de la récurrence et l'évolution de la greffe comme l'âge, le sexe, les lésions glomérulaires de la maladie initiale, les groupes HLA, le donneur (vivant ou décédé), la durée de dialyse. Leurs conclusions ne sont pas uniformes.

Il semble cependant qu'une récurrence soit à craindre si :

- la Néphropathie à IgA initiale a évolué très rapidement vers l'insuffisance rénale terminale ;
- une récurrence a déjà provoqué la perte d'une première greffe.

48. Les lésions glomérulaires du rejet chronique sont bien connues et se distinguent des lésions glomérulaires dues à une récurrence de la Néphropathie à IgA.

Des études concernant les anomalies des IgA ainsi que les différentes protéines impliquées dans les mécanismes d'inflammation sont en cours afin de déterminer si des facteurs génétiques jouent un rôle dans la survenue de la récurrence.

La grossesse après transplantation rénale

Une grossesse peut-elle être envisagée ?

Oui. Les femmes en insuffisance rénale chronique ou en dialyse souffrent d'une fertilité basse. La transplantation restaure une fertilité presque analogue à celle de la population générale.

Comment surveiller la grossesse ?

La transplantation rénale permet aux femmes de mener une grossesse à terme. Cependant la connaissance des risques possibles (l'altération de la fonction du greffon rénal, une élévation sévère de la pression artérielle, une infection, un accouchement avant terme et un petit poids de naissance) impose des conditions très strictes de surveillance.

Il est souhaitable que la grossesse soit planifiée. Des études ont montré qu'un délai, idéalement d'environ 24 mois après la transplantation, était l'un des critères de bon pronostic de la grossesse. La plupart des équipes demandent aux femmes, si possible d'attendre au moins 6 mois, voire un an avant de débiter une grossesse.

Par conséquent, une contraception efficace doit être reprise assez vite après la transplantation. Si une contraception orale est choisie, il est conseillé d'éviter les œstrogéniques et de prendre des progestatifs.

Le suivi. La surveillance doit être assurée étroitement et conjointement par l'obstétricien et le néphrologue et il faut prévoir l'accueil du nouveau né par un pédiatre. La fréquence des consultations néphrologiques et obstétricales est rapprochée (par exemple, tous les mois pendant 4 mois, puis tous les 15 jours). Le nombre d'échographies peut être augmenté. Enfin, une surveillance stricte doit être poursuivie plusieurs mois après l'accouchement.

La grossesse se déroule bien :

- si la pression artérielle est contrôlée ;
- si la protéinurie est peu importante ;
- si la fonction rénale est stable et la créatinine sanguine inférieure à 125 $\mu\text{mol/l}$;
- s'il n'existe pas de signes de rejet ;
- si la surveillance peut être envisagée dans de bonnes conditions de sécurité.

Attention, danger pour le fœtus !

Non seulement les IEC et ARA II doivent être arrêtés, mais également le Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le Sirolimus (Rapamune®), médicaments anti-rejet.

Ces médicaments doivent être impérativement remplacés.

Comment s'effectue l'accouchement ?

Une césarienne est fréquemment faite. Cependant la présence du greffon n'est pas un obstacle à un accouchement par les voies naturelles.

Et l'allaitement ?

La poursuite du traitement immunosuppresseur est une contre-indication à l'allaitement.

QUELQUES
CONNAISSANCES
SUR LE PURPURA
RHUMATOÏDE

Des dépôts d'IgA dans les glomérules peuvent s'observer lors d'une maladie générale, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, le Purpura rhumatoïde, également appelé purpura de Schonlein Henoch du nom des deux médecins qui l'ont décrite.

Alors que l'atteinte n'est que rénale dans la Néphropathie à IgA, le Purpura rhumatoïde est une maladie plus diffuse, plus aiguë, plus bruyante, associant de façon variable purpura, douleurs articulaires, douleurs abdominales et éventuellement une atteinte rénale.

Les manifestations cliniques

Le Purpura rhumatoïde survient plus volontiers chez l'enfant, souvent entre les âges de 3 et 15 ans et plus souvent chez le garçon. La maladie est plus rare chez l'adulte.

La maladie est souvent précédée d'une infection respiratoire ; sa plus grande fréquence en automne et en hiver font penser au rôle déclenchant de ces infections.

La maladie est caractérisée par l'association d'un purpura (plus de 95% des cas), de douleurs articulaires (60% des cas) et de douleurs abdominales (60% des cas). Chacune des manifestations peut inaugurer la maladie.

Le purpura

Il est défini par l'apparition de petites taches cutanées rouges violacées que l'on retrouve surtout sur les membres inférieurs, de façon symétrique, et qui sont absentes sur la face et le tronc. Leur nombre augmente en position debout. Le taux des plaquettes dans le sang est normal⁴⁹.

Le repos au lit limite leur intensité, mais n'influe pas sur la maladie et n'est plus actuellement justifié.

Des poussées successives de purpura sont fréquentes lors des premières semaines ; chez certains patients elles peuvent se succéder pendant plusieurs mois ou même années.

49. Le purpura, provoqué par une diminution du nombre des plaquettes dans le sang, peut s'observer dans d'autres maladies.

Les douleurs articulaires

Elles touchent plutôt les articulations des extrémités (chevilles, poignets) qui peuvent être gonflées. Ces douleurs sont fugaces et migrent d'une articulation à l'autre. Elles sont habituellement traitées par des antalgiques (paracétamol).

Les douleurs abdominales

Elles sont habituelles, parfois associées à des vomissements. Elles sont souvent intenses, pouvant simuler une urgence chirurgicale (appendicite, par exemple). Dans certains cas, l'atteinte intestinale peut se compliquer d'une invagination* intestinale aiguë qui nécessite une hospitalisation d'urgence.

L'atteinte rénale

Elle n'est pas constante (50% des cas). Lorsqu'elle survient, c'est en général dans les premières semaines qui suivent l'apparition du purpura. Comme dans la Néphropathie à IgA, elle est caractérisée par la présence de sang (hématurie macroscopique ou microscopique) et de protéines dans les urines.

Hématurie et protéinurie doivent être recherchées systématiquement par des bandelettes urinaires, dès le début. La surveillance des urines doit être poursuivie régulièrement tant que persistent purpura, douleurs articulaires ou abdominales.

La maladie rénale peut être sévère, marquée par une protéinurie importante et un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale avec hypertension artérielle.

Une biopsie rénale est généralement effectuée dès que la protéinurie devient supérieure à 0,50 g par 24 h ou lorsque existe une insuffisance rénale.

Les lésions rénales ressemblent à celles observées dans la Néphropathie à IgA :

- l'examen en immunofluorescence montre des dépôts d'IgA dans les axes mésangiaux ;
- l'examen en microscopie optique révèle une grande variété d'altérations glomérulaires selon les patients, allant de modifications minimales à une prolifération cellulaire associée à des croissants en grand nombre. Le pronostic dépend de l'intensité de l'atteinte glomérulaire.

L'évolution

La maladie est en règle générale moins sévère chez l'enfant que chez l'adulte. Le plus souvent, l'évolution se fait vers la guérison en quelques semaines sans séquelles.

Elle est le plus souvent marquée par une seule poussée. Chez certains patients, plusieurs poussées, avec réapparition de purpura, ou de douleurs articulaires, ou de douleurs abdominales, se succèdent pendant quelques mois. L'absence de nouvelles poussées dans les 6 mois après le début permet en général d'affirmer la guérison. La survenue de poussées pendant des années est exceptionnelle.

Le pronostic est fonction de la sévérité de l'atteinte rénale. Le plus souvent, les signes urinaires disparaissent. Certains patients gardent des anomalies urinaires (hématurie, protéinurie) imposant une surveillance identique à celle de la Néphropathie à IgA (pression artérielle, protéinurie, créatinine sanguine). Rarement, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale, parfois rapidement, parfois en plusieurs années. Plusieurs études ont permis d'estimer que 2 à 5% des patients ayant une atteinte rénale progressent vers l'insuffisance rénale terminale en 20 ans.

Comme dans la Néphropathie à IgA, les dépôts glomérulaires d'IgA peuvent récidiver après greffe rénale.

Relations entre Néphropathie à IgA et Purpura rhumatoïde

Plusieurs arguments font penser que ce sont des maladies apparentées :

- l'élévation fréquente du taux d'IgA dans le sang ;
- la présence de dépôts d'IgA dans les axes mésangiaux, et la ressemblance des lésions glomérulaires en microscopie optique ;
- les familles dans lesquelles une personne est atteinte de Néphropathie à IgA et une autre du Purpura Rhumatoïde ;
- les anomalies biochimiques des IgA connues chez les patients ayant une Néphropathie à IgA et retrouvées chez les patients ayant une néphropathie de Purpura rhumatoïde.

POURQUOI
ET COMMENT FAIT-ON
UNE NEPHROPATHIE
à IgA ?

Bien que depuis 40 ans la Néphropathie à IgA ait mobilisé un très grand nombre de cliniciens et de chercheurs, beaucoup de questions demeurent sans réponses. Les processus qui entraînent la formation et la persistance des dépôts mésangiaux d'IgA ne sont pas encore tous élucidés. La compréhension des différents mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie est cependant essentielle pour mettre au point des stratégies thérapeutiques innovantes et performantes. Des progrès, fruits du travail de nombreuses équipes dans le monde, ont été récemment réalisés. Ces équipes se réunissent régulièrement pour échanger et faire le point sur leurs avancées.

Les recherches se sont orientées principalement vers l'étude de l'IgA1, puisqu'elle constitue la sous-classe essentiellement déposée dans le mésangium, et sur l'étude des différents récepteurs pour les IgA au niveau des cellules mésangiales et des cellules présentes dans le sang circulant.

L'anomalie des IgA

Quelle est l'origine de la Néphropathie à IgA ?

Deux constatations tirées de l'étude des reins greffés indiquent que c'est, non une anomalie du rein, mais un facteur présent dans le sang circulant qui est à l'origine de la maladie.

Une observation fréquente : c'est la récurrence des dépôts d'IgA dans le rein greffé.

Une observation exceptionnelle : c'est la disparition rapide de dépôts d'IgA présents dans un rein de donneur (sans anomalie urinaire) greffé chez un patient atteint d'une autre maladie rénale.

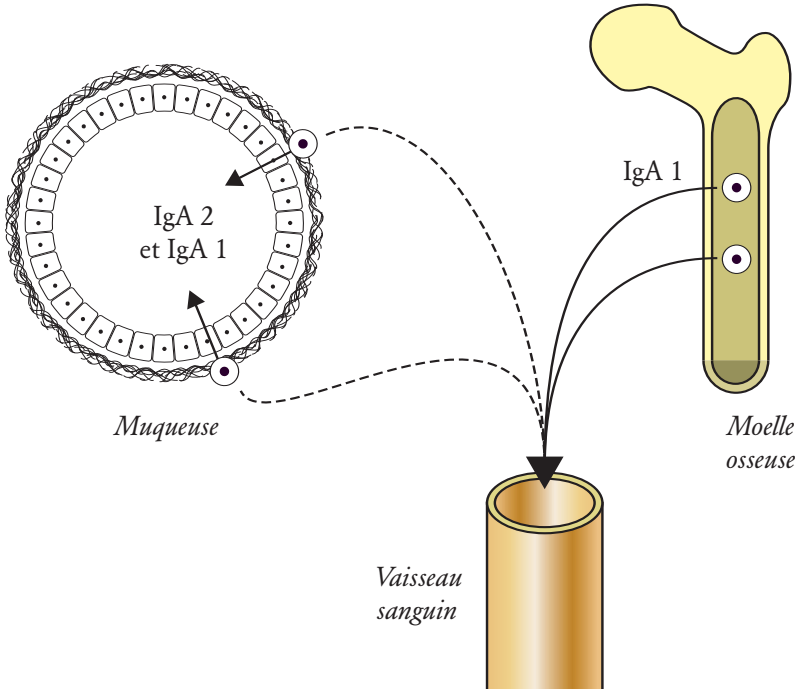
Les reins ne sont, par conséquent, que spectateurs !

Normalement que font les IgA ?

Les IgA sont un élément majeur dans la défense de l'organisme contre les antigènes se présentant au niveau des muqueuses*. Elles permettent de lutter contre l'exposition continue aux infections. Après une infection des voies respiratoires, par exemple, une bonne réponse de l'organisme permet l'élimination de l'agent infectieux.

Normalement que sont les IgA ?

Comme le montre le schéma, l'organisme humain fabrique des IgA, qui sont de deux sous-classes différentes, les IgA1 et les IgA2.



Des cellules spécialisées de la moelle osseuse fabriquent les IgA1, constituant la majorité des IgA présentes dans le sang circulant. Des cellules spécialisées des muqueuses des voies aériennes et digestives fabriquent les IgA2 constituant la majorité des IgA présentes dans les sécrétions (salive, sécrétions de la trachée et des bronches, larmes).

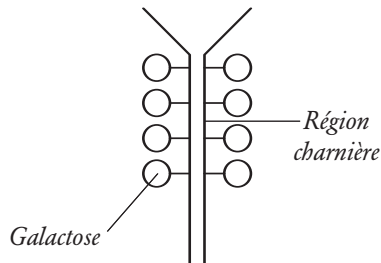
Comment sont les IgA dans la Néphropathie à IgA ?

Une observation clinique ancienne. On sait depuis longtemps que près de la moitié de patients ont un taux élevé d'IgA1 dans le sang.

Une observation tirée des études en immunofluorescence. Les dépôts mésangiaux sont constitués d'IgA1.

Une découverte récente et fondamentale. Une anomalie des IgA1 a été démontrée chez les patients atteints de Néphropathie à IgA.

Quelle est la structure normale des IgA1 ?

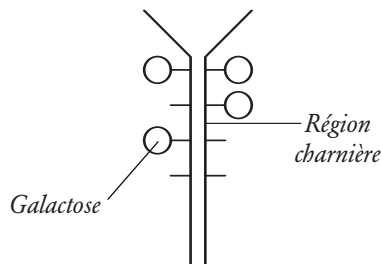


La molécule d'IgA1 normale se présente avec une queue et deux branches dont les extrémités (en haut du schéma) sont les sites sur lesquels se fixent les antigènes*. Elle a une particularité remarquable: en son milieu existe une "région charnière" sur laquelle se fixent normalement des molécules de sucre contenant du galactose* indispensables au fonctionnement normal de l'IgA1.

Ce phénomène de galactolysation est compliqué, il se déroule en plusieurs étapes et fait intervenir plusieurs enzymes*.

Quelle est la structure des IgA1 dans la Néphropathie à IgA ?

Les IgA1 présentent une anomalie caractérisée par un défaut de leur teneur en sucres, plus précisément un défaut de galactolysation des IgA1 : on dit que la molécule est "hypogalactosylée".



Chez un patient atteint de Néphropathie à IgA, le nombre de molécules de galactose fixées au niveau de la région charnière est diminué.

C'est une découverte essentielle !

Le défaut de galactolysation des IgA1 joue un rôle clé dans la formation des dépôts glomérulaires.

Les questions qui demeurent

1. A quel étape du processus de galactolysation survient l'anomalie ?
2. Pour quelles raisons ces IgA1 anormales apparaissent-elles ? Seraient-elles fabriquées par la moelle osseuse ? Seraient-elles fabriquées à cause d'un déficit de production des IgA2 dans les muqueuses après une infection ?
3. Pour quelles raisons, des IgA1 anormalement sucrées apparaîtraient-elles chez certaines personnes après des infections apparemment communes ?

Normalement, que deviennent les IgA1 ?

En permanence, de nouvelles IgA1 sont synthétisées et les anciennes sont dégradées. Ces phénomènes permettent le maintien d'un pool stable d'IgA dans le sang.

Les cellules du foie, grâce à des récepteurs spécifiques, peuvent capter les IgA1 lorsqu'elles sont normalement galactolysées. Les IgA1 sont ensuite éliminées.

Conséquences du défaut de structure sur le devenir des IgA1 ?

1. Ces molécules se comportent de manière anormale. Elles forment des complexes (des paquets). Ces complexes ne sont plus reconnus par les récepteurs spécifiques du foie (ces récepteurs sont connus), et échappent alors aux processus normaux d'élimination. La destruction des IgA1 étant diminuée, le sang se retrouve riche de molécules d'IgA1 anormalement sucrées pendant une durée prolongée.

La constitution de ces complexes est actuellement discutée. Des études sont menées depuis des années chez les patients et les sujets sains ainsi que chez l'animal. Pour certains chercheurs, ces complexes sont constitués par les IgA1 hypogalactolysées et par des anticorps (il s'agit d'immunoglobuline G) dirigés contre les IgA1 anormales. Pour d'autres équipes, l'hypogalactolysation des IgA1 est aussi responsable de leur interaction anormale avec des récepteurs présents à la surface de cellules du sang circulant, les monocytes, résultant dans la libération de fragments de ces

récepteurs ; des complexes sont alors formés par les IgA1 anormales, des fragments de ces récepteurs et des anticorps anti-IgA1.

2. Quoiqu'il en soit, il a été démontré que les complexes contenant des IgA1 anormales avaient la propriété de se fixer sur les cellules mésangiales et que cette fixation se faisait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents sur ces cellules.

Conséquences de la fixation des complexes d'IgA aux cellules mésangiales ?

Comme le montrent les quatre parties du diagramme, la fixation des IgA1 anormales aux cellules mésangiales entraîne :

- une augmentation du nombre des cellules mésangiales (c'est la prolifération) ;
- la sécrétion par ces cellules d'un grand nombre de différentes protéines provoquant l'activation de cellules impliquées dans les défenses immunitaires, et attirant également des cellules du sang elles-mêmes fabriquant des substances responsables de l'inflammation. La barrière du filtre glomérulaire est alors altérée.

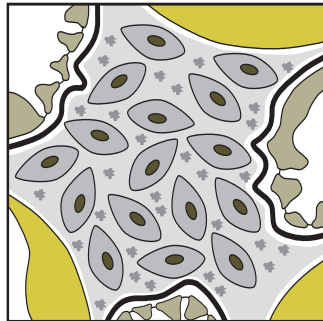
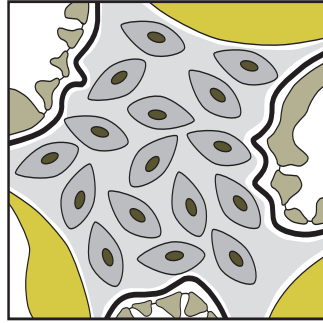
Ce sont ces protéines qui sont responsables des lésions glomérulaires, et de leur aggravation éventuelle jusqu'aux lésions définitives et irréversibles.

Une remarque. Les mécanismes responsables des dépôts d'IgA dans le mésangium sont spécifiques à la Néphropathie à IgA alors que certains des événements qui conduisent à la progression de la maladie, c'est-à-dire la progression de la fibrose dans le rein, sont communs aux autres maladies glomérulaires chroniques.

Fixation de l'IgA 1 anormale
sur les cellules mésangiales



Prolifération
des cellules mésangiales



Fibrose

Sécrétion de substances
favorisant l'inflammation
et attraction de cellules sanguines

Et les modèles animaux ?

Habituellement, les modèles animaux apportent une aide à la compréhension des mécanismes responsables des maladies et aux essais de nouveaux traitements.

La maladie rénale chez l'animal diffère de la maladie humaine :

- les signes rénaux ne sont pas identiques chez l'Homme et l'animal (absence d'hématurie, par exemple) ;
- les caractéristiques de l'IgA ne sont pas identiques chez l'Homme et chez l'animal.

La Néphropathie à IgA a cependant été étudiée chez l'animal (le plus souvent des souris):

- qui développent spontanément des lésions rénales ressemblant à celles observées dans la Néphropathie à IgA chez l'Homme ;
- ou chez qui on a reproduit expérimentalement la maladie rénale par un toxique par exemple;
- ou chez qui on a manipulé le génome* (animaux dits génétiquement modifiés). On peut insérer un ADN* étranger ou bien remplacer ou neutraliser certains gènes*. Plusieurs études concernent des animaux chez qui l'IgA1 humaine a été introduite dans le génome de l'animal.

A quoi servent ces recherches ?

Trouver un test non invasif de diagnostic*

Actuellement, le diagnostic repose sur la biopsie rénale.

Utilisant les techniques les plus récentes appliquées aux connaissances sur les IgA, certains recherchent des moyens de diagnostic non invasifs. Si ces techniques devenaient utilisables, il faudra prouver qu'elles permettent non seulement de distinguer les patients ayant une Néphropathie à IgA de ceux ayant une autre maladie rénale mais aussi d'identifier tous les patients ayant une Néphropathie à IgA.

Un test non invasif permettrait aussi de pouvoir facilement analyser l'effet d'un traitement sur les lésions rénales.

Répondre à de multiples questions

Ces recherches permettront par exemple de comprendre :

- pour quelles raisons se produisent des hématuries contemporaines des infections ;
- les mécanismes moléculaires conduisant aux évolutions cliniques si différentes d'un patient à l'autre;
- les différences moléculaires entre Néphropathie à IgA et Purpura rhumatoïde.

Trouver de nouvelles pistes thérapeutiques ?

Il est logique de tenter de bloquer l'évolution de la néphropathie à tous les stades :

- Empêcher la formation des complexes d'IgA.
- Dégrader ces complexes.
- Bloquer l'activation du récepteur des IgA1 sur les cellules mésangiales et sur les monocytes.
- Bloquer la prolifération des cellules mésangiales.
- Bloquer la fabrication ou l'action des protéines secrétées par les cellules mésangiales.
- Bloquer la fabrication ou l'action des protéines responsables de la fibrose.

Certaines de ces pistes sont ou vont être étudiées chez l'animal. Il faut bien comprendre que, avant toute utilisation chez l'homme, les nouvelles molécules devraient être validées sur un plan pharmacologique et toxicologique.

Enfin une remarque. Si, dans le futur, ces nouvelles molécules pouvaient être un élément du traitement chez l'homme, il est probable qu'elles devraient être prescrites avant que la maladie rénale ne s'aggrave.

LA NEPHROPATHIE
à IgA,
UNE MALADIE
GENETIQUE ?

Une personne ayant une Néphropathie à IgA est, dans la très grande majorité des cas, la seule atteinte dans sa famille.

Les familles “à cas multiples”.

Cependant les néphrologues ont observé occasionnellement des familles dans lesquelles deux personnes, ou parfois de manière exceptionnelle, plusieurs personnes (hommes et femmes) sur plusieurs générations, sont atteintes de Néphropathie à IgA.

Ils connaissent également des familles dans lesquelles une personne présente une Néphropathie à IgA et une autre un Purpura rhumatoïde.

Connaît-on la fréquence de ces familles à cas multiples ?

On ne la connaît pas avec certitude. Pour certains néphrologues, elle serait de l'ordre de 6 à 8%.

Il faut rappeler que les anomalies urinaires (hématurie, protéinurie) peuvent être intermittentes et que le diagnostic ne peut être affirmé sans une biopsie rénale. Ces données font que les familles ne sont peut-être pas toujours reconnues.

Une situation particulière.

Les néphrologues avaient remarqué que la fréquence de la Néphropathie à IgA était plus élevée dans certaines régions (le Kentucky aux États-Unis ou certaines provinces du nord de l'Italie, par exemple) que dans le reste du pays. Ils ont entrepris des recherches généalogiques poussées, remontant sur plusieurs générations, dans les familles des patients. Ces recherches leur ont permis de découvrir des liens de parenté entre des patients qui étaient apparemment seuls dans leurs familles, et de démontrer que ces personnes avaient en fait de très lointains ancêtres communs.

Trois remarques

1. Dans les familles dans lesquelles plusieurs personnes de la famille sont atteintes, les manifestations cliniques (comme par exemple l'âge de découverte, la survenue d'hématuries macroscopiques, l'apparition d'une insuffisance rénale) peuvent varier d'un membre de la famille à l'autre.

2. Aucune des caractéristiques cliniques (l'âge au début, les hématuries macroscopiques, l'insuffisance rénale) ne permet de différencier les patients seuls atteints dans leurs familles de ceux appartenant à une famille à cas multiples.
3. D'après des observations récentes, et contrairement à ce que l'on pensait auparavant, il semble que la maladie ne soit pas plus sévère chez les patients ayant des apparentés atteints que chez les patients isolés.

Les hypothèses de travail

Les différentes données familiales, recueillies par de nombreuses équipes dans le monde entier, ont fait penser que des facteurs génétiques pouvaient jouer un rôle dans la survenue de la maladie. En outre, les observations cliniques faisaient également suggérer que des facteurs génétiques pourraient intervenir dans la survenue et la progression de l'insuffisance rénale. Plus récemment aussi, certains se demandent aussi si des facteurs génétiques n'interviennent pas dans la récurrence des dépôts d'IgA sur le rein transplanté.

Le rôle des facteurs présents dans "l'environnement" était également souligné. Il faut avouer que ce terme "environnement" cache en fait notre ignorance du (ou des) facteur (s) pouvant influencer la survenue de la Néphropathie à IgA et la progression de la maladie (infections ? aliments ?, toxiques ?). Il ne faut pas exclure la possibilité que la coexistence de plusieurs cas dans une même famille puisse être due à une exposition commune à ces facteurs environnementaux supposés.

Il semble néanmoins probable que, comme beaucoup de maladies dites communes, la Néphropathie à IgA soit provoquée par l'action conjointe de facteurs génétiques et de facteurs de l'environnement.

Les études génétiques

Les études dans la Néphropathie à IgA ont bénéficié de la meilleure connaissance du génome et des avancées technologiques⁵⁰ au cours des deux dernières décennies. Elles ont aussi bénéficié des connaissances provenant des études génétiques menées dans d'autres maladies communes.

50. Citons en particulier les progrès faits dans l'utilisation de marqueurs*, ces gènes dont la localisation sur le génome est parfaitement connue et qui servent de "balises" pour localiser d'autres gènes.

Ces études demeurent cependant complexes. Elles nécessitent des stratégies qui doivent être préalablement, soigneusement discutées par les généticiens et qui diffèrent selon les situations familiales.

Les généticiens peuvent choisir d'étudier :

- l'ensemble du génome ;
- ou des gènes dont la fonction est connue et que l'on pense pouvoir jouer un rôle dans les processus biologiques conduisant à la maladie (on les appelle gènes "candidats").

Quelques définitions

Prédisposition et susceptibilité. En Français, ces termes ont la même signification. Cependant, par convention, les généticiens utilisent :

- le terme "prédisposition" pour les gènes dont les mutations* (ces événements rares) confèrent un risque élevé de maladie,
- et le terme "susceptibilité" pour les gènes dont certains allèles* augmentent seulement légèrement le risque de maladie. Il faut savoir que les gènes présentent tous des variations normales⁵¹, que chaque gène peut exister sous plusieurs formes qu'on appelle allèles⁵² et que de nombreux allèles peuvent exister dans une même population.

Les études génétiques dans les familles à cas multiples

But des recherches

Identifier un "gène de prédisposition".

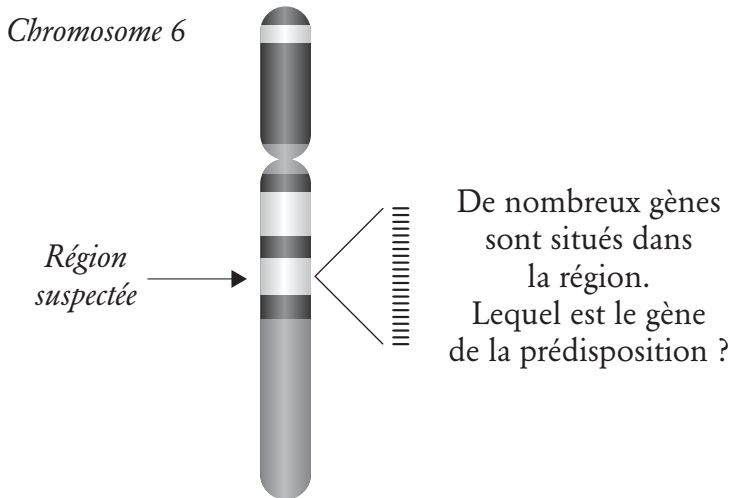
La première étude

En 2000, une équipe de chercheurs entreprenait l'étude de l'ensemble du génome dans plusieurs familles (italiennes et américaines). Ils montraient

51. Ces variations normales sont responsables de la variabilité génétique des humains.

52. Citons par exemple les trois allèles A, B et O du gène déterminant les groupes sanguins A, B, O et AB. Le nombre d'allèles d'un gène peut être plus important, atteignant plusieurs dizaines. L'un des gènes du système HLA a plus de 200 allèles identifiés. Précisons aussi que chaque individu a deux exemplaires de chaque gène : l'un est hérité de sa mère, l'autre de son père. Par conséquent, chez un individu, les deux allèles peuvent être identiques ou différents l'un de l'autre.

qu'une région (qu'ils ont appelée IgAN1), située sur le chromosome*6, pourrait contenir un "gène de prédisposition" à la Néphropathie à IgA. Cependant, malgré de nombreux travaux, ce gène n'a pu être jusqu'à présent identifié.



En outre, les chercheurs suggéraient que, si ce "gène de prédisposition" existait, il ne pouvait être à lui seul responsable de la survenue de la maladie dans ces familles et que des facteurs supplémentaires étaient nécessaires : d'autres facteurs génétiques, et lesquels ? des facteurs dépendant de l'environnement, et lesquels ?

Les études ultérieures

Utilisant les mêmes stratégies, d'autres équipes dans le monde ont entrepris l'étude de familles d'origines géographiques variées.

Leurs résultats sont différents : les régions paraissant pouvoir contenir un "gène de prédisposition" sont situées sur les chromosomes 2 (dans des familles canadiennes) ou 4 ou 17 (dans des familles européennes).

Identifier les gènes en cause paraît très difficile. Pourra-t-on les identifier ?

Quelles seraient les conséquences pour ces familles ?

Supposons que, dans le futur, un “gène de prédisposition” puisse être identifié dans une famille à cas multiples.

Il sera alors possible de distinguer :

- les sujets “porteurs” qui risquent de développer une Néphropathie à IgA. Mais il est très important de comprendre qu’il sera impossible de prédire l’âge de début de la maladie, son évolution, sa sévérité ;
- les sujets “non porteurs” qui, eux, ne risquent pas de développer la maladie.

Les études génétiques sur des séries de patients

La maladie chez ces patients ne serait-elle pas provoquée par l’action simultanée de plusieurs “gènes de susceptibilité”, chacun contribuant pour une très faible part au risque de développer la maladie ? Une combinaison particulière deviendrait pathologique, comme peut être pathologique l’association de plusieurs médicaments, sans danger lorsqu’ils sont pris isolément. Qui plus est, ces gènes pourraient interagir entre eux et avec des facteurs de l’environnement. Un tel mécanisme permettrait d’expliquer l’existence occasionnelle d’autres membres de la famille atteints.

But des recherches

Identifier des “gènes de susceptibilité”.

Les études

Néphrologues et généticiens dans le monde ont mené un grand nombre d’études concernant de grandes séries de patients atteints de Néphropathie à IgA et de témoins. Ils ont étudié de très nombreux gènes⁵³. Ils ont parfois obtenu des résultats positifs (un allèle étant plus fréquent chez les patients que chez des personnes non atteintes). Mais ces résultats sont le plus souvent contradictoires,

53. Cette longue liste, non exhaustive, montre la quantité d’études effectuées : les gènes jouant un rôle dans la réponse de l’organisme à des substances étrangères (comme les groupes HLA*) ; le métabolisme des IgA dans l’organisme; les mécanismes de défense ; le dialogue entre les cellules participant à la défense de l’organisme ; les mécanismes d’adhésion entre les cellules elles-mêmes ; la régulation de la contraction des vaisseaux sanguins.

pouvant dépendre des origines géographiques des patients : ce qui est constaté dans une population n'est généralement pas transposable ailleurs.

Une difficulté supplémentaire. Comme cela a été montré pour d'autres maladies rénales, la progression vers l'insuffisance rénale paraît elle aussi dépendre de facteurs génétiques et de facteurs de l'environnement.

Distinguer les facteurs qui agissent sur la survenue de la Néphropathie à IgA de ceux qui interviennent dans la progression de la maladie rénale est impératif, mais difficile !

Quelles seront les conséquences pour les familles ?

Supposons que dans le futur, l'intervention de différents "gènes de susceptibilité" dans la survenue de la maladie soit démontrée.

Chacun d'eux n'ayant qu'un petit effet, aucun test ne permettrait de distinguer dans une famille les sujets à risque de développer la maladie et les sujets sans risque.

Conclusions

Il ressort clairement de tous ces travaux que la Néphropathie à IgA est une maladie complexe, et que des facteurs génétiques sont suspectés mais non identifiés.

Mais alors, à quoi servent ces recherches ?

Elles complètent utilement les recherches développées dans le chapitre précédent. Une meilleure compréhension peut permettre d'identifier des cibles thérapeutiques.

Leur but est d'une part, de parvenir à déterminer les protéines fabriquées par les gènes suspectés de jouer un rôle dans la survenue et dans la progression vers l'insuffisance rénale et de connaître leurs fonctions et, d'autre part, de définir la part de l'environnement afin de comprendre les mécanismes intimes de la maladie.

Que répondre à des parents inquiets pour leurs enfants ?

Actuellement, il n'y a aucun test génétique⁵⁴ à proposer. Une consultation auprès d'un généticien, prenant en compte toutes les données familiales, peut être utile.

54. Un marché de tests génétiques est en train de se développer sur Internet. Attention aux tests commerciaux proposés sans aucun conseil génétique et dont l'utilité médicale est nulle !

ANNEXES

A. La biopsie rénale

La biopsie rénale consiste en un prélèvement d'un ou de plusieurs petits fragments de rein. Les fragments biopsiés seront ensuite examinés au microscope. Un certain délai est donc nécessaire pour obtenir les résultats. Le but est de préciser le diagnostic (cause et/ou catégorie de maladie rénale), le pronostic (évolution future et surveillance à prévoir) et de participer au choix du traitement.

La biopsie du rein natif

Seule la ponction biopsie du rein dite « percutanée* » est détaillée ci-dessous. Il existe d'autres techniques de biopsie du rein dont les indications sont exceptionnelles.

Les pratiques et techniques mises en jeu peuvent varier d'un service à l'autre. Un seul rein est biopsié, car dans les maladies des glomérules (comme la Néphropathie à IgA), les lésions touchent les deux reins. Pour des raisons anatomiques et de commodité, la biopsie est généralement réalisée au pôle inférieur du rein gauche.

Le consentement

La biopsie rénale est un acte invasif. Le patient doit savoir ce qu'on va lui faire, pourquoi on va le faire, comment on va le faire, qui va le faire, et quelles complications "normalement prévisibles" peuvent survenir. Le patient ne doit pas hésiter à se faire préciser les points qui ne lui paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires.

La législation française est exigeante pour protéger le malade. Selon la loi⁵⁵ relative aux droits des malades, une information orale claire doit être délivrée au cours d'un entretien (cet entretien doit être mentionné dans les dossier) et éventuellement complétée par un consentement signé. En cas de patient mineur, l'information doit être donnée au(x) titulaire(s) de l'autorité parentale. Mais une information bien adaptée au degré de maturité doit également être donnée à l'enfant.

55. Article L1111-2 du Code de la santé publique modifié par la loi n°2005-370 du 22 avril 2005 (Journal officiel de la république française du 23 avril 2005).

Quelle préparation préalable ?

Avant de réaliser la ponction biopsie, des examens sanguins seront réalisés pour s'assurer de l'absence d'anomalie de la coagulation et déterminer le groupe sanguin.

Si le traitement comprend des médicaments qui modifient la coagulation du sang (anticoagulants ou antiagrégants⁵⁶ plaquettaires), ceux-ci seront peut-être interrompus ou modifiés avant la ponction biopsie, selon les recommandations du médecin.

Dans certains cas, des médicaments pourront être administrés en perfusion pour normaliser la coagulation.

L'hypertension artérielle doit être contrôlée au moment de la biopsie et il est parfois nécessaire d'administrer des traitements antihypertenseurs avant la biopsie. Celle-ci ne sera pas réalisée si la pression artérielle est élevée.

Une prémédication* pourra être administrée dans l'heure qui précède l'examen.

Comment se déroule l'examen ?

La biopsie rénale est généralement réalisée au lit du malade. Le patient est installé à plat ventre. La ponction s'effectue sous anesthésie locale.

Le repérage du rein à biopsier s'effectue habituellement sous contrôle échographique, éventuellement complété par des radiographies.

La ponction est effectuée habituellement à l'aide d'un "pistolet* automatique". Il est souvent nécessaire de prélever un ou deux fragments de rein supplémentaires.

L'examen dure environ 15 à 30 minutes.

Quelles sont les suites immédiates ?

Après la ponction, le patient reste au repos au lit de façon stricte en position allongée ou semi-allongée sur le dos.

Il est habituellement gardé en surveillance à l'hôpital pendant 24 heures après la biopsie.

56. Les antiagrégants plaquettaires, empêchant les caillots de se former, comprennent plusieurs catégories de substances dont l'aspirine. Leur mécanisme d'action est différent de celui des anticoagulants.

Au cours des 12 premières heures, les urines sont recueillies afin d'en surveiller la coloration et la pression artérielle et le pouls sont surveillés. Il est recommandé de boire abondamment juste après la biopsie, surtout en cas d'hématurie.

Les incidents ou les complications sont rares :

- pendant l'examen, la survenue d'un malaise vagal* est possible ;
- après l'examen peuvent survenir :
 - une hématurie,
 - un saignement autour du rein.

Le plus souvent, l'hématurie s'arrête spontanément. En cas de persistance d'un saignement et/ou de saignement abondant, l'hospitalisation peut être prolongée de quelques jours.

En cas de douleurs ou de difficultés pour uriner, des antalgiques peuvent être donnés.

Rarement, une complication hémorragique sévère peut nécessiter une transfusion de sang, une intervention radiologique ou chirurgicale.

Quelles précautions après le retour à domicile ?

Pendant les dix jours qui suivent, il est conseillé d'éviter toute activité physique intense ou susceptible de provoquer des traumatismes (port de charge lourde, sports tels que rugby, judo, moto, équitation...). Il est conseillé d'éviter tout long voyage. Il est recommandé d'éviter toute prise d'anticoagulants ou antiagrégants (même l'aspirine) pendant 7 à 10 jours.

En cas d'apparition ou de récurrence de douleurs dans la région de la biopsie ou d'urines rouges, il faut rapidement prendre contact avec le médecin traitant ou avec un médecin du service dans lequel a été réalisée la ponction.

La biopsie du rein transplanté

La technique, le matériel et les pratiques mises en jeu sont similaires à la biopsie de rein natif, à quelques différences près.

La biopsie est réalisée dans la majorité des cas au lit du malade dans le service de transplantation.

Compte tenu de la situation du greffon (qui n'est pas implanté en position anatomique mais sous la paroi abdominale), le patient est positionné sur le dos lors de la biopsie. La durée de surveillance à l'hôpital dépend des

habitudes du médecin et surtout du risque hémorragique estimé pour un patient donné, et est donc à l'appréciation du médecin réalisant la biopsie. Certaines équipes, considérant le risque de saignement plus faible que pour la biopsie de rein natif, proposent une surveillance à l'hôpital plus courte, le patient regagnant son domicile le soir d'une biopsie faite le matin même.

B. Système rénine-angiotensine et ses “bloqueurs”

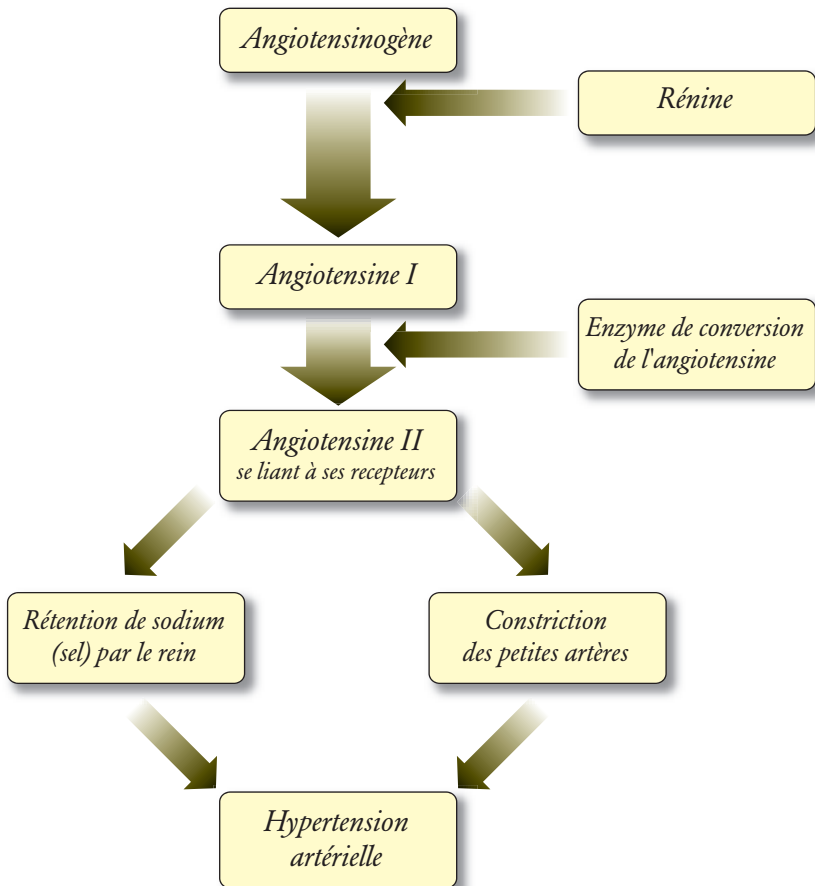
Le système rénine-angiotensine

La rénine est produite par le rein.

Comme le montre le schéma, la rénine coupe l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine I ; l'angiotensine I sera lui-même transformé en angiotensine II par une enzyme*, l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II agit ensuite sur des récepteurs. Elle semble jouer le rôle principal dans les événements, étant responsable de :

- l'augmentation de la pression dans les capillaires glomérulaires ;
- l'augmentation de la perméabilité de la paroi des capillaires des glomérules à l'albumine ;
- la production de facteurs jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose.

Toutes ces actions conduisent à la fibrose des glomérules. Ceci indique que la prévention de l'insuffisance rénale va reposer sur des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine.



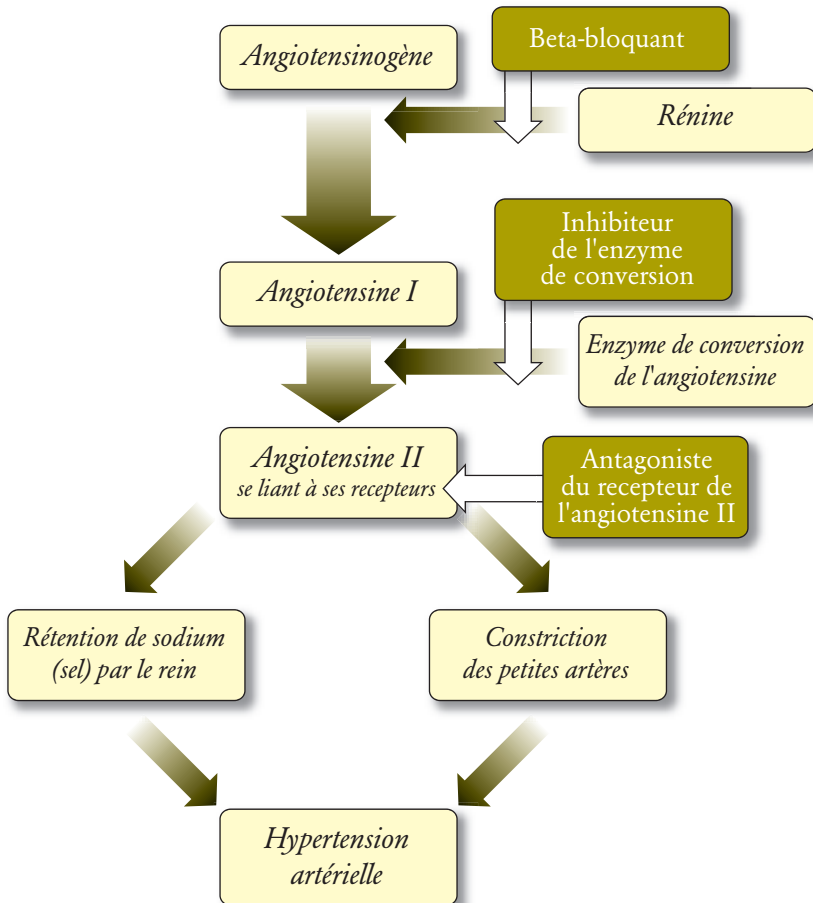
Les médicaments antihypertenseurs

Sur le schéma ci contre, différents médicaments antihypertenseurs apparaissent dans les encadrés.

Ceux qu'on appelle "bloqueurs" du système rénine-angiotensine sont :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou IEC) qui bloquent l'action de l'enzyme de conversion.
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ou sartans ou ARAII) bloquent l'action de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants, qui bloquent l'action de la rénine, sont une autre classe d'antihypertenseurs.



LEXIQUE

Abord vasculaire. Région du corps où le sang est prélevé pour être mis en circulation dans le circuit d'hémodialyse.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglosaxons). C'est le principal constituant des chromosomes. C'est une très longue molécule qui porte les gènes.

Aiguë (insuffisance rénale). Détérioration brutale de la fonction rénale survenant sur une période de quelques heures à quelques jours et aboutissant à l'incapacité par le rein d'éliminer les déchets. La fonction rénale revient habituellement à la normale, mais il peut être nécessaire d'avoir recours à la dialyse jusqu'à ce que les reins recommencent leur travail.

Albumine. Constituant principal des protéines sanguines.

Alimentaires (protéines). Viande, poissons, fromages et œufs fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore éliminés par le rein.

Allèles. Différentes formes possibles d'un gène. De nombreux allèles peuvent exister dans une même population. Mais les chromosomes sur lesquels ils se situent allant par paires (l'un hérité du père et l'autre de la mère), chaque individu possède deux allèles qui peuvent être identiques ou différents.

Amygdalectomie. Ablation des amygdales, ces formations arrondies situées au fond de la bouche qui interviennent dans la défense de l'organisme contre les infections.

Anatomopathologiste. Spécialiste d'anatomopathologie, discipline médicale consistant à identifier et étudier des lésions afin d'établir un diagnostic, rechercher une cause, préciser un pronostic, fournir des indications utiles au choix d'une thérapeutique adaptée, juger de l'effet bénéfique ou néfaste des traitements.

Anticorps. Molécule de défense fabriquée par l'organisme. Elle apparaît lorsqu'une substance étrangère, un antigène, pénètre dans l'organisme.

Antigène. Substance étrangère qui pénètre dans l'organisme.

Bandelette réactive. Bandelette faite de papier réactif très sensible. Elle est brièvement trempée dans l'urine fraîchement émise, recueillie dans un récipient indemne de tout détergent. Grâce à la modification de la couleur du papier, les substances dont la présence est anormale dans l'urine sont immédiatement détectées. La bandelette donne une information approximative, mais utile sur l'intensité de l'anomalie : nombre d'hématies, ou quantité d'albumine ou d'autres protéines. Toute anomalie (la présence d'au moins une +) impose une confirmation et des précisions par des examens

appropriés obligatoirement réalisés au laboratoire. Ces bandelettes ont un coût non négligeable. En France, elles ne sont pas remboursées par la Sécurité sociale et leur utilisation s'en trouve malheureusement réduite.

Biopsie. Prélèvement sur un sujet vivant d'un fragment de tissu en vue d'un examen anatomopathologique.

Capital veineux. Sites de ponction veineuse utilisables pour l'hémodialyse.

Cathéter. Tube souple introduit à travers la peau dans un vaisseau sanguin ou une cavité dans le but de prélever ou injecter un liquide.

Chromosomes. Filaments présents dans la cellule que l'on peut observer au microscope. Ce sont les supports de l'information génétique. Chaque chromosome contient des gènes, porteurs d'informations transmises des parents au futur enfant lors de la fécondation. Toutes les cellules d'un organisme humain, sauf les cellules sexuelles reproductrices (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme), contiennent dans leur noyau 46 chromosomes répartis en 23 paires : 22 paires (numérotées de 1 à 22) identiques dans les deux sexes ; une paire de deux chromosomes différents chez l'homme et chez la femme (2 chromosomes X chez la femme, un chromosome X et un chromosome Y chez l'homme). L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents. Chaque paire de chromosomes sera formée d'une copie d'un chromosome hérité du père et d'une copie d'un chromosome hérité de la mère.

Chronique (insuffisance rénale). Perte progressive des fonctions rénales.

Cirrhose alcoolique. Complication grave de l'alcoolisme chronique caractérisée par une fibrose qui désorganise l'architecture du foie.

Cœliaque (maladie). Maladie intestinale chronique provoquée par une intolérance au gluten.

Cœlioscopie (néphrectomie par). Technique utilisant un appareil d'optique qui, introduit dans l'abdomen par une courte incision, permet de voir et de prélever le rein.

Complément. Ensemble d'une vingtaine de protéines jouant un rôle dans le système de défense qui protège l'organisme contre tout élément étranger (bactéries, virus) ou anormal (cellules cancéreuses).

Contrôle (essai). Etude dans laquelle le médicament expérimental est comparé, soit à un placebo*, soit à un médicament d'efficacité connue.

Créatinine. Substance provenant de la destruction normale des cellules musculaires de l'organisme et éliminée par les urines. La concentration dans le sang (créatininémie) dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine (créatininurie), ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale.

Cross match. Test réalisé avant transplantation et mettant en présence les lymphocytes du donneur et le sérum du receveur. Un cross match positif, traduit par la destruction des lymphocytes du donneur, indique la présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur et contre-indique la transplantation.

Dépôts. Accumulation anormale d'une substance organique ou minérale dans un tissu ou dans un organe.

Dialyse. Processus de nettoyage artificiel des déchets du sang. En cas de dysfonctionnement des reins, c'est l'un des traitements de suppléance. La dialyse permet de maintenir l'équilibre de l'eau et de la composition du sang. Les deux techniques majeures de dialyse sont la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage d'une technique à l'autre est possible.

Diurèse. Elimination urinaire de l'eau et des déchets.

Diurétiques. Médicaments qui augmentent le volume des urines.

Echographie. Technique d'imagerie, simple, indolore et sans danger, utilisant des ultrasons.

Electronique (microscopie). Appareillage optique utilisant des électrons pour la formation des images et des lentilles magnétiques pouvant grossir jusqu'à 200.000 fois.

Enzyme. Protéine accélérant les réactions chimiques dans les organismes vivants.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine présente dans les hématies.

Ferritine. Protéine permettant le stockage du fer.

Fibreux (glomérules). Glomérules détruits, leurs constituants ayant été remplacés progressivement par de la fibrose.

Fibrose. Remplacement d'un tissu normal ou d'un organe par des constituants fibrillaires ayant perdu les propriétés d'un tissu sain.

Fistule artérioveineuse. Communication directe entre une artère et une veine créée chirurgicalement, le plus souvent au niveau de l'avant-bras. L'intervention permet de dilater la veine et de la rendre accessible aux ponctions.

Galactose. Variété de sucre.

Gène. Unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. Chaque gène est porteur d'informations, c'est-à-dire d'instructions lui permettant de diriger la fabrication d'une protéine. On estime qu'il y a chez l'Homme 20 à 30.000 gènes différents. Chacun occupe un emplacement particulier sur un chromosome. A chaque fois qu'une cellule se divise en deux, l'information nécessaire à la formation de la protéine est reproduite intégralement : chacune des deux cellules contient l'information qui était dans la cellule de départ.

Génome. Ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une espèce.

Globules blancs (ou leucocytes). Cellules du sang impliquées dans les mécanismes de défense de l'organisme. On distingue plusieurs classes : les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes.

Gluten. Constituant d'environ 80% des protéines contenues dans le blé et dans la plupart des céréales.

Goutte. Douleurs des articulations, le plus souvent du gros orteil, dues à des dépôts de sels d'acide urique.

Gras (acides). Éléments qui composent les matières grasses (ou lipides).

Groupe HLA (Human leucocyte antigen ou antigène leucocytaire humain) (ou système majeur d'histocompatibilité).

Système regroupant des molécules présentes sur les cellules de l'organisme et caractéristiques d'un individu. Ces molécules jouent un rôle dans la tolérance à une greffe : elles sont à l'origine d'une réaction immunologique conduisant au rejet de l'organe greffé, en l'absence de traitement immunosuppresseur. Leur rôle a été également démontré dans la survenue de différentes maladies.

Hémodialyse. Technique de dialyse utilisant un dispositif constitué d'une membrane séparant un compartiment sanguin et un compartiment de liquide de dialyse, dans lesquels les deux fluides circulent à contre-courant. Les propriétés de la membrane autorisent les échanges entre le sang du patient et liquide de dialyse. Le dispositif doit être stérile et à usage unique. La technique nécessite d'avoir un abord au sang. Le sang est transporté jusqu'au dialyseur, puis après épuration, est restitué au patient. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum. D'autres modalités peuvent cependant être proposées.

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des hématies et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène.

Hypotension artérielle. Pression trop faible du sang sur les parois artérielles. Elle peut être provoquée par des doses trop élevées d'antihypertenseurs. Dans l'hypotension orthostatique, la chute de la tension se produit après qu'on se soit levé trop rapidement.

Immunofluorescence. Technique de microscopie appliquée sur un fragment de rein congelé et utilisant des anticorps marqués avec un fluochrome (la fluorescéine par exemple). Des dépôts anormaux deviennent visibles en prenant un aspect fluorescent avec une source lumineuse ultraviolette.

Immunoglobuline A (ou IgA). Immunoglobuline située à la surface des muqueuses respiratoires, digestives, génitales féminines, des glandes salivaires et lacrymales. Leur fonction est de capturer et de neutraliser des micro-organismes avant ou pendant leur entrée au travers de celles-ci. Les IgA sont un élément majeur dans la défense de l'organisme contre les antigènes se présentant au niveau des muqueuses : elles permettent de lutter contre l'exposition continue aux infections.

Immunoglobulines. Aussi appelées anticorps, ce sont les protéines fabriquées par les lymphocytes pour lutter contre les agents infectieux. On distingue plusieurs classes d'immunoglobulines : IgA, IgG, IgM, IgE et IgD.

Immunitaire (système). Système de défense qui protège l'organisme contre tout élément étranger (virus, bactéries, et aussi greffon) ou anormal (cellules cancéreuses).

Immunosuppresseurs. Médicaments capables de diminuer ou supprimer les réponses naturelles du système immunitaire. Ils sont utilisés chez le patient transplanté afin d'éviter un rejet d'organe ainsi que dans le traitement de certaines maladies.

Inflammation. Ensemble des phénomènes (œdème, infiltration par des cellules) déclenchés dans un organisme vivant par un agent pathogène.

Insuffisance rénale. Altération de la fonction rénale.

Invagination intestinale aiguë. Pénétration d'un segment de l'intestin dans le segment sous-jacent par un mécanisme de retournement en doigt de gant et responsable d'occlusion intestinale.

Invasif (examen). Investigation médicale nécessitant plus qu'une simple ponction veineuse. La biopsie rénale est un examen invasif.

Lipides. Matières grasses.

Lymphocytes B. Variété de globules blancs capables de reconnaître un antigène et de sécréter un anticorps.

Marqueur (généétique). Gène dont la localisation sur le génome est parfaitement connue et dont les allèles sont facilement identifiables. En recherchant s'il se transmet au sein d'une même famille en même temps que le gène supposé jouer un rôle dans la maladie, on peut s'en servir de repère pour localiser ce gène.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant la majeure partie des différentes cellules du sang : hématies, globules blancs (ou leucocytes) et plaquettes.

Monocytes. Cellules sanguines de la famille des globules blancs. Ils se multiplient et s'activent en cas d'infection chronique afin de détruire et digérer les corps étrangers.

Muqueuses. Minces couches de cellules qui tapissent les cavités de l'organisme ouvertes vers le milieu extérieur : tube digestif, voies respiratoires, voies urinaires et génitales.

Mutation. Modification soudaine, accidentelle de la molécule (l'acide désoxyribonucléique) constituant les chromosomes. Il existe des mutations utiles qui permettent de répondre efficacement aux agressions d'organismes pathogènes comme des virus : ces mutations participent à l'évolution des espèces. D'autres mutations sont délétères.

Néphrectomie. Ablation chirurgicale de la totalité ou d'une partie du rein.

Néphroprotection. Série de mesures ayant pour but de protéger les reins.

Néphrotique (syndrome). Tableau clinique bien individualisé comprenant une protéinurie abondante, une baisse des taux sanguins des protéines et d'albumine et souvent des œdèmes.

Néphrotoxicité. Ensemble de phénomènes liés à l'action toxique de médicaments ou de substances chimiques pour les reins.

Néphrotoxiques (médicaments). Médicaments dont l'action toxique sur les reins peut provoquer une insuffisance rénale.

Numération formule sanguine. Examen du sang permettant de compter les cellules sanguines (hématies, globules blancs ou leucocytes et plaquettes) ainsi que la répartition des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes).

Œdème. Gonflement dû à la présence anormale de liquide.

Optique (microscopie). Appareillage optique utilisant la lumière et des lentilles optiques pouvant grossir jusqu'à 1000 fois.

Parathyroïdienne (hormone) ou parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (situées au niveau du cou).

Percutanée (biopsie rénale). Prélèvement d'un fragment de rein au travers de la peau, sans ouverture chirurgicale.

Péritonéale (dialyse). Technique de dialyse reposant sur des échanges à travers le péritoine (membrane semi perméable située dans l'abdomen et tapissant les intestins). Une solution de dialyse est injectée dans la cavité abdominale grâce un cathéter implanté chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation et laissé à demeure. Les liquides et les déchets sont "piégés" dans la solution de dialyse qui est ensuite drainée hors de l'abdomen. La dialyse péritonéale se fait à domicile. Les techniques proposées sont : - la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) nécessitant les échanges manuels quotidiens des "poches" de liquides de dialyse ; - la dialyse péritonéale automatisée (DPA) nécessitant une machine et permettant de réaliser des échanges pendant la nuit (d'où une liberté pendant la journée).

Pistolet à biopsie automatique. Dispositif à usage unique permettant d'actionner l'aiguille et de recueillir un petit fragment de rein

Placebo. Préparation dépourvue de principe actif, utilisée à la place d'un médicament.

Plaquettes. Cellules du sang circulant impliquées dans la coagulation.

Potassium. Substance qui aide au bon fonctionnement des nerfs et muscles. Il faut une certaine quantité pour se maintenir en bonne santé, mais une quantité excessive peut être dangereuse pour le cœur.

Prémédication. Traitement donné avant une intervention afin de diminuer l'angoisse.

Protéine. Une des plus importantes classes de molécules présentes chez les êtres vivants. Elles assurent l'essentiel des fonctions de la cellule et peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner l'organisme. On les retrouve sous différentes formes : enzymes, hormones, récepteurs. Elles sont produites par les cellules. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Purpura. Petites taches hémorragiques de couleur pourpre dues au passage des hématies sous la peau.

Randomisée (étude). Etude dans laquelle les participants sont répartis dans différents groupes par tirage au sort soit, par exemple, dans un groupe prenant le médicament A, dans un groupe prenant le médicament B et dans

un groupe ne prenant ni A ni B, mais un placebo.

Récepteur. Protéine généralement située à la surface d'une cellule et dont le rôle est de recevoir un message spécifique émis par une autre cellule, puis de convertir ce message en un signal. Ce signal a des effets variés et peut entraîner des changements de la cellule qui le reçoit. Il y a de nombreux récepteurs par cellule, de natures différentes, adaptées aux messages reçus. On compare les récepteurs à une serrure et les substances qui agissent par leur intermédiaire à une clé.

Urée. Produit final de la dégradation des protéines.

Urique (acide). Déchet provenant de la dégradation des protéines. Son augmentation dans le sang est généralement liée à une altération de la fonction des reins.

Terminale (insuffisance rénale). Insuffisance rénale irréversible nécessitant le recours à la dialyse ou à la transplantation, car le rein ne fait plus face aux besoins de l'organisme.

Transplantation. Transfert d'un organe ou d'un fragment d'organe d'un individu à un autre.

Vagal (malaise). Malaise caractérisé par des sueurs, une brusque pâleur, parfois une perte de connaissance et n'ayant pas de gravité.

ASSOCIATION
AIRG FRANCE

AIRG FRANCE - LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRÉSIDENT

Pr Dominique Chauveau CHU Rangueil, Toulouse

PRÉSIDENT D'HONNEUR

Pr Jean-Pierre Grünfeld Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

MEMBRES

Pr Eric Alamartine CHU Nord, Saint Etienne

Dr Ginette Albouze Paris

Pr Corinne Antignac Inserm U 423,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Dr François Bouissou CHU Rangueil, Toulouse

Dr Georges Brillet Centre d'hémodialyse, Châteauroux

Pr Michel Broyer Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Pr Jacques Chanard CHU Maison Blanche, Reims

Pr Pierre Cochat Hôpital Femme mère enfant, Lyon

Pr Michel Fontes Inserm U 491, UFR Médecine, Marseille

Pr Thierry Hannedouche Hospices civils, Strasbourg

Pr Bertrand Knebelmann Hôpital Necker- Enfants malades, Paris

Dr Micheline Lévy Courbevoie

Pr Chantal Loirat Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Patrick Niaudet Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Pr Hubert Nivet Hôpital Bretonneau, Tours

Pr Yves Pirson Clinique Saint Luc, Bruxelles

Dr Rémi Salomon Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Dr Pierre Simon Hôpital la Beauchée, Saint-Brieuc

Pr Michel Tsimaratos Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Philippe Vanhille Centre hospitalier, Valenciennes

AIRG FRANCE - LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

BUREAU

Présidente	Ghislaine Vignaud
Trésorière	Marianne Worbe
Trésorière Adjointe	Béatrice Sartoris
Secrétaire	Jacques Vignaud
Secrétaire Adjointe	Françoise Couppey

ADMINISTRATEURS DÉLÉGUÉS

Ginette Albouze	Fondatrice
Marie Berry	Relations publiques

DÉLÉGATIONS RÉGIONALES

Catherine Cabantous	Aquitaine
Claude Chevalier	Rhône
Marylise Clanet	Ile-de-France
François Couppey	Languedoc - Roussillon
Anne Graftiaux	Bretagne
Rémy Grebot	Bourgogne
Nicolas Mullier	Nord - Pas de Calais
Valérie Slama	Bouches du Rhône
Aimé Verlaque	P.A.C.A.
Raphaël Vite	Rhône - Alpes

Contact : airg.permanence@orange.fr



BULLETIN D'ADHÉSION ET DE DON À L'AIRG-FRANCE

En devenant adhérent, vous recevrez trois fois par an
Néphrogène, le bulletin d'information de l'Association.

Vous désirez soutenir les efforts de l'AIRG dans son action d'aide
et d'information aux personnes atteintes d'une maladie rénale génétique
en tant que :

- Membre actif de 20 à 35 €
- Membre bienfaiteur de 36 à 80 €
- Membre donateur au-delà de 80 €

Vous désirez soutenir la recherche médicale
sur les maladies rénales génétiques :

- Sur toutes les maladies rénales ?
- Ou sur une maladie rénale particulièrement. Laquelle ?

.....
Don de €

Année :

Nom :

Prénom :

Adresse postale :

Courriel :

Téléphone :

Date : Signature

Merci de faire un chèque pour chaque rubrique.
Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France
et à renvoyer avec ce bulletin à
Marianne Worbe, AIRG-France
Boite postale 78
75261 Paris cedex 06

Editions AIRG
Livrets déjà parus

La polykystose rénale
autosomique dominante

Le syndrome d'Alport
(seconde édition)

La cystinose
(seconde édition)

La maladie de Fabry

La néphronophtise

Ce livret a été réalisé avec le soutien
de la fondation d'entreprise MACSF
et le laboratoire SHIRE

AIRG France

Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

www.airg-france.org

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a pour missions d'informer les patients et leurs familles sur les progrès réalisés dans la connaissance des maladies rénales génétiques et de leur apporter un soutien moral. Avec l'aide de son conseil scientifique, l'AIRG-France contribue également au financement de nombreux projets de recherche.

Ce livret présente les informations récentes sur la Néphropathie à IgA, sur ses aspects cliniques et sur les traitements actuellement proposés. Il souligne la nécessité d'une surveillance et d'une prise en charge précoces et régulières. Il vise aussi à approcher les mécanismes à l'origine de la maladie.

Ce livret fait partie d'une série concernant les maladies rénales génétiques. La Néphropathie à IgA se distingue des maladies rénales héréditaires habituellement prises en charge par l'AIRG-France. Bien qu'elle ne soit qu'exceptionnellement familiale, il est actuellement admis qu'elle résulte, comme beaucoup d'autres maladies, d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement.

Ce livret a été réalisé
avec le soutien de :


Human Genetic Therapies


FONDATION
POUR UNE MEILLEURE
RELATION SOIGNANTS-PATIENTS