



LE SYNDROME D'ALPORT

SECONDE ÉDITION

*Un livret
pour les patients
et leurs familles*

AIRG
France

www.airg-france.org

Certaines références dans le texte
concernant la réglementation ou la législation
sont propres à la France.

Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées
par leurs 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

L'AIRG-France, qui est à l'origine de ce livret, a pour mission de promouvoir et de diffuser l'information sur les maladies rénales génétiques.

Cette publication a été conçue pour aider les patients atteints de Syndrome d'Alport et leurs familles. Elle vise à faciliter leur compréhension sur les mécanismes à l'origine du syndrome d'Alport et sur les conséquences de la maladie. Elle souligne la nécessité de la surveillance et d'une prise en charge thérapeutique régulières.

Des informations fiables améliorent le dialogue et la confiance entre familles, patients et médecins.

Les auteurs

PR CORINNE ANTIGNAC	Unité 574 Inserm Hôpital Necker Enfants malades, Paris
PR HÉLÈNE DOLLFUS	Service de Génétique médicale Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
DR MARIE-CLAIRE GUBLER	Unité 574 Inserm Hôpital Necker Enfants malades, Paris
DR LAURENCE HEIDET	Unité 574 Inserm Hôpital Necker Enfants malades, Paris
PR BERTRAND KNEBELMANN	Service de Néphrologie Hôpital Necker Enfants malades, Paris
DR MICHELINE LÉVY	Unité 535 Inserm Hôpital Paul Brousse, Villejuif
PR CHANTAL LOIRAT	Service de Néphrologie Hôpital Robert Debré, Paris
DR STÉPHANE ROMAN	Service ORL pédiatrique CHU Timone, Marseille

Sous la coordination de Micheline Lévy

Auteurs de la première édition 1999 :

Pr Michel Broyer - Pr Pierre Cochat - Dr Marie-Claire Gubler
Pr Hélène Dollfus - Pr Jean-Pierre Grünfeld - Dr Micheline Lévy
Pr Patrice Tran Ba Huy - Dr Nathalie Cynamon-Aisenberg

S O M M A I R E

QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES	5
Le rein normal	
Le glomérule normal	
Quelques éléments de génétique	
QU'EST-CE QUE LE SYNDROME D'ALPORT ?	17
Historique	
Les anomalies de la membrane basale et leurs conséquences	
Un peu de génétique	
Syndrome d'Alport dominant lié au chromosome X	
Syndrome d'Alport récessif autosomique	
Syndrome d'Alport dominant autosomique	
Une forme particulière : syndrome d'Alport et léiomyomatose	
Des syndromes différents : atteinte rénale et anomalies des plaquettes sanguines	
MANIFESTATIONS RÉNALES	29
Forme dominante liée au chromosome X chez le garçon	
Forme dominante liée au chromosome X chez la fille	
Forme récessive autosomique	
Forme dominante autosomique	
BIOPSIE CUTANÉE ET BIOPSIE RÉNALE	37
Biopsie cutanée	
Biopsie rénale	
PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RÉNALE	43
Hématurie isolée	
Hématurie et protéinurie	
Hématurie, protéinurie et hypertension artérielle	
Insuffisance rénale	
Surveillance de l'enfant	
Autres problèmes médicaux	
La grossesse	

DIALYSE ET TRANSPLANTATION	57
Dialyse	
Transplantation (ou greffe)	
MANIFESTATIONS EXTRA-RÉNALES ET PRISE EN CHARGE	63
Atteinte de l'audition	
Atteinte oculaire	
Léiomyomes	
DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUE, PRÉNATAL, PRÉIMPLANTATOIRE	73
Diagnostic génétique	
Diagnostic prénatal	
Diagnostic préimplantatoire	
LA RECHERCHE	79
Où en sommes-nous en 2007 ?	
ANNEXES	85
Estimation de la clearance de la créatinine	
Transplantation rénale	
Hormone de croissance	
Classification des surdités	
Conseil génétique	
Scolarisation	
LEXIQUE	95
(les mots marqués d'un astérisque dans le texte)	
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	107

LE SYNDROME D'ALPORT

QUELQUES
CONNAISSANCES
INDISPENSABLES

Le rein normal

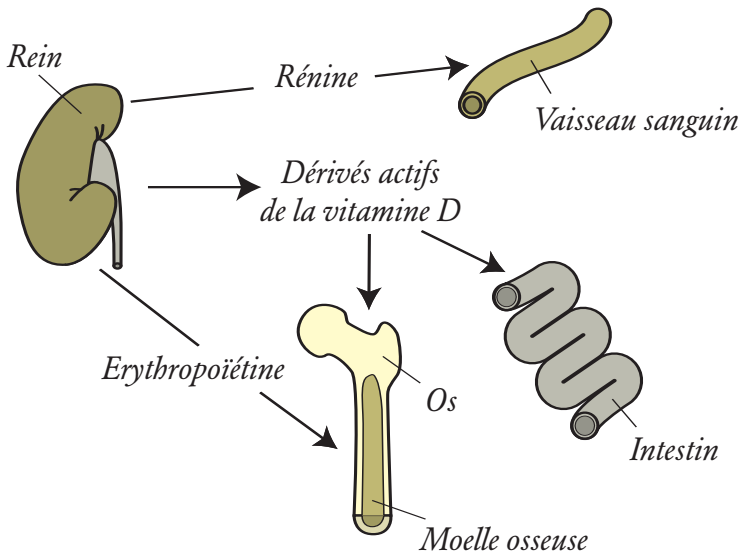
Quelles sont les fonctions des reins ?

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

Leur fonction est aussi d'éliminer les substances, en particulier les déchets, dont l'organisme veut se débarrasser.

Le rein est également un organe qui fabrique :

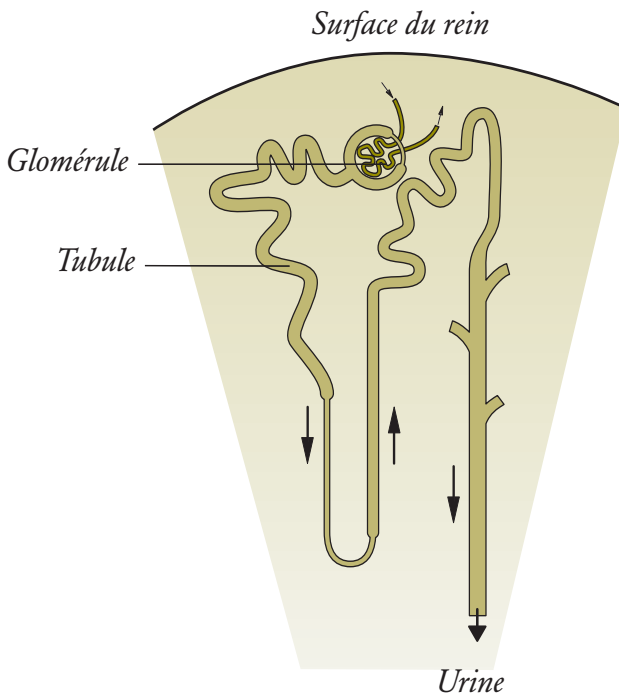
- l'érythropoïétine* (ou EPO) qui stimule la formation des globules rouges du sang ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la tension artérielle ;
- la forme active de vitamine D, qui permet la solidification des os et l'absorption du calcium par l'intestin.



Quelle est leur structure ?

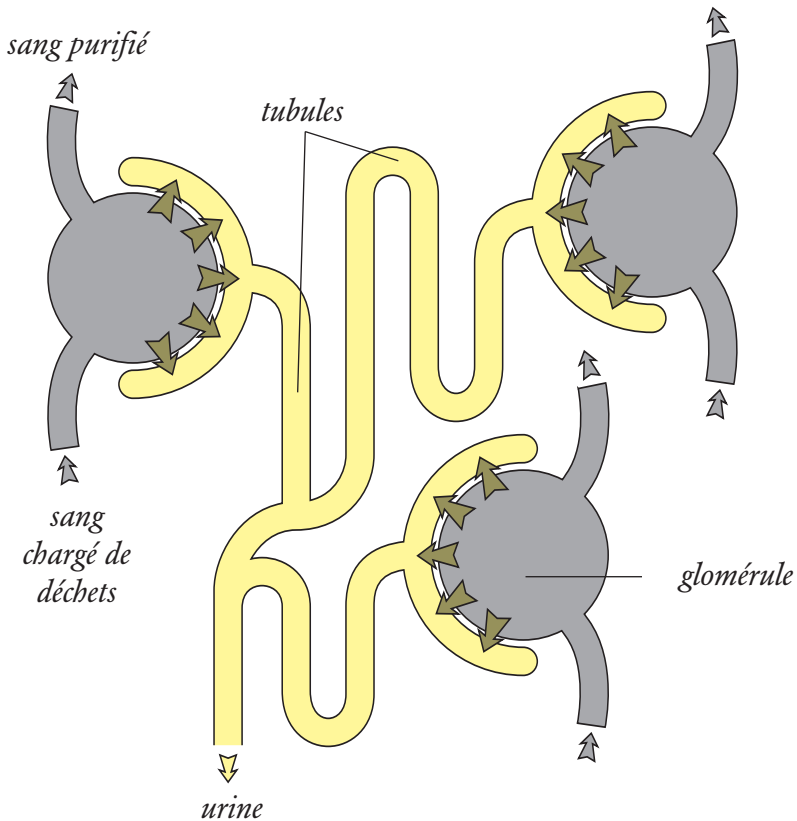
Les deux reins sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, dans la partie postérieure de l'abdomen. Chacun d'eux comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont dispersés dans un tissu* "d'emballage" (ou tissu* interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins qui apportent le sang à l'intérieur du rein.

Un néphron normal commence par un filtre, le glomérule*, au travers duquel se forme l'urine primitive. Celle-ci s'écoule dans un long tuyau, le tubule*, en subissant diverses modifications. Les tubules des différents néphrons convergent et s'ouvrent dans les cavités urinaires (calices et bassinets). L'urine s'écoule ensuite dans l'uretère, un conduit qui relie le rein à la vessie.



Le glomérule normal

Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins. Le sang chargé de déchets pénètre dans le glomérule par une artériole* afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent des capillaires* sanguins. Puis, les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole* efférente, par où sort le sang purifié. C'est la paroi des capillaires sanguins qui constitue la barrière du filtre.

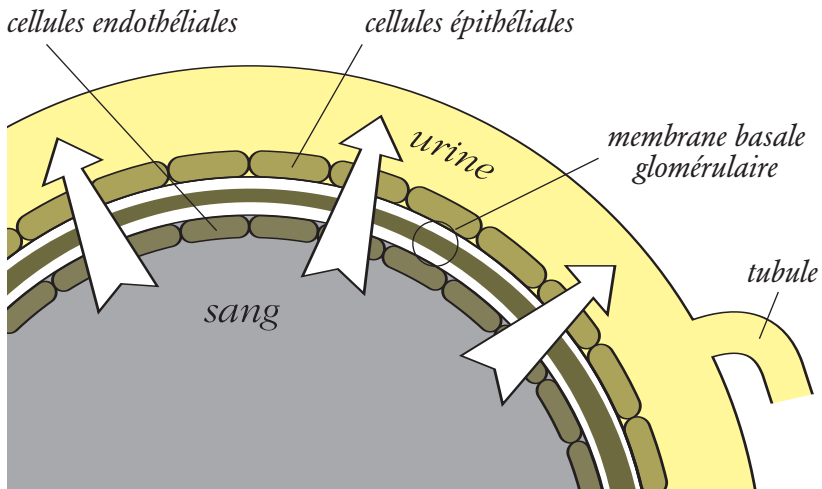


Quelle est la structure de cette paroi ?

L'étude au microscope* optique, ou mieux au microscope* électronique, montre qu'elle est constituée par :

- une membrane, appelée membrane basale, qui joue le rôle de barrière ;
- une couche de cellules situées en dedans de la membrane basale et au contact du sang (cellules* endothéliales) ;
- une couche de cellules situées en dehors de la membrane basale (cellules* épithéliales).

En microscopie optique, la membrane basale normale apparaît comme une ligne continue. La microscopie électronique montre une zone centrale, épaisse et dense (lamina densa), bordée de chaque côté par une zone claire et mince. Son épaisseur augmente progressivement avec l'âge : de 100 nanomètres* à la naissance à 350 nanomètres chez l'adulte.

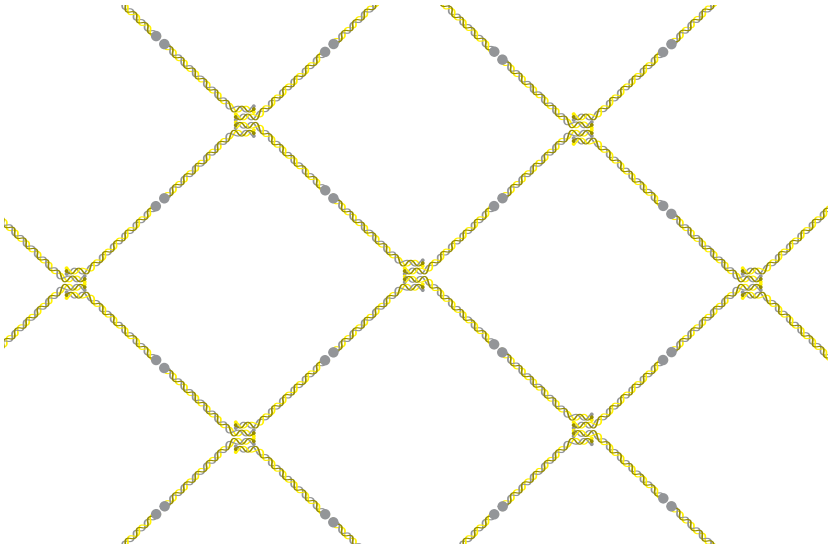


Quels sont les constituants de cette membrane basale ?

Le constituant essentiel des tissus de soutien (les os, les tendons, les membranes basales qui soutiennent les cellules) de l'organisme s'appelle le collagène. Il est organisé en un réseau complexe formé par différentes chaînes, appelées chaînes alpha. Les chaînes alpha diffèrent selon le tissu de soutien.

Le collagène présent dans les membranes basales est appelé collagène IV et est synthétisé par des cellules, les cellules épithéliales.

Dans la membrane basale glomérulaire, le réseau de collagène est formé par les chaînes alpha 3, alpha 4, et alpha 5. Ces chaînes sont également présentes dans certaines des structures de l'oreille et de l'œil.



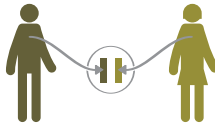
Les molécules de collagène sont formées par l'enroulement de 3 chaînes alpha. Leurs extrémités se rejoignent ce qui conduit à la formation d'un réseau bien organisé et solide.

Quelques éléments de génétique

La première cellule de l'embryon contient toutes les informations génétiques qui permettront de fabriquer les outils dont chaque cellule a besoin jusqu'à la fin de l'âge adulte. Dans une cellule, le matériel génétique se présente sous forme de filaments, ou chromosomes, que l'on peut observer au microscope.

Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Les cellules somatiques* d'un organisme humain contiennent dans leur noyau* 46 chromosomes répartis en 23 paires. Chaque paire est formée d'une copie du chromosome hérité du père et d'une copie du chromosome hérité de la mère.



Il y a 22 paires de chromosomes, identiques dans les deux sexes ; ils sont appelés autosomes et numérotés de 1 à 22.

La 23ème paire est formée par deux chromosomes dits chromosomes sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et sont différents chez la femme et chez l'homme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par 2 chromosomes X, l'un provenant de la mère et l'autre du père. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y, provenant du père.

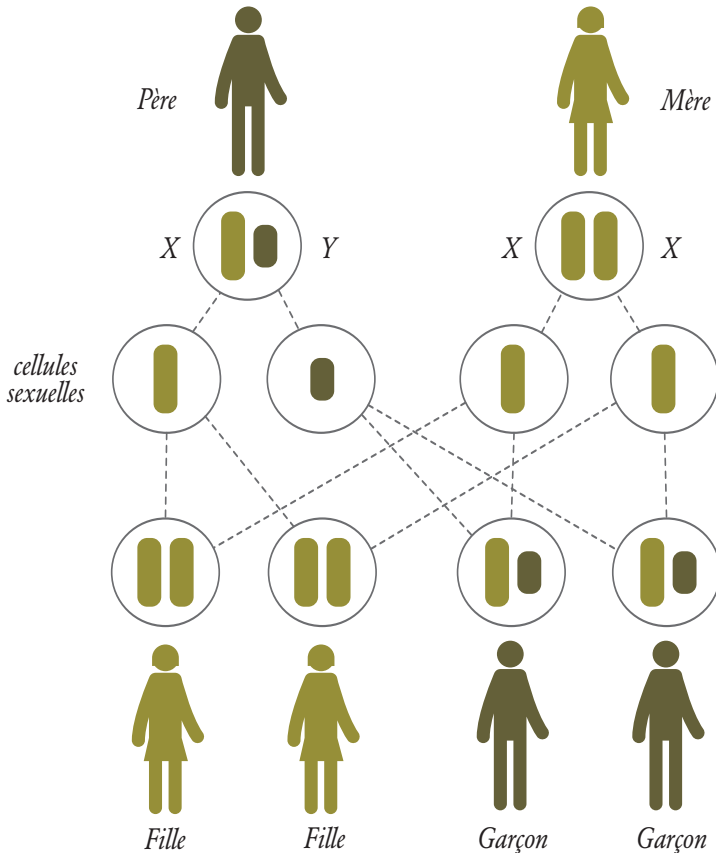
Seuls les noyaux des cellules sexuelles reproductrices (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme) possèdent un seul exemplaire de chaque paire et contiennent 23 chromosomes.

L'œuf fécondé, résultat de l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents. Cette première cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain.

Comment se détermine le sexe ?

La répartition des chromosomes sexuels se fait au hasard dans les cellules sexuelles. Chez la femme, l'ovule contient l'un des deux chromosomes X. Chez l'homme, le spermatozoïde contient le chromosome X ou le chromosome Y.

Si la première cellule de l'embryon contient deux chromosomes X (un X venant du père, un X de la mère), l'embryon devient fille. Si cette première cellule contient un chromosome X (venant de la mère) et un chromosome Y (venant du père), l'embryon devient garçon.



Qu'est-ce que l'acide désoxyribonucléique (ADN) ?*

L'ADN est une très grande molécule composée de différents éléments chimiques, parmi lesquels des bases* qui se succèdent en ordre précis.

C'est le principal constituant des chromosomes.

L'ADN d'un organisme constitue le génome* et contient la totalité de l'information génétique. Il détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu.

Gène et protéines

Le gène est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. On estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents. Chacun d'eux occupe sur un chromosome un emplacement particulier.

Chaque gène est porteur d'une information : il dirige la fabrication (il code) d'une (ou plusieurs) protéine (s). Les protéines peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner tout l'organisme. Chaque protéine est formée à un moment précis de l'évolution de l'être vivant, et assure une fonction biologique précise dans une cellule ou dans l'organisme. Les protéines interagissent les unes avec les autres et leurs interactions évoluent au cours de la vie de l'individu.

A chaque division d'une cellule, l'information génétique nécessaire à la formation de protéine (s) est reproduite : chacune des cellules contient l'information qui était dans la cellule de départ.

ADN et protéines

Le passage du gène à la protéine est un phénomène complexe, se déroulant en plusieurs étapes. Une protéine est composée par des acides* aminés qui se succèdent en ordre précis.

C'est la succession normale des bases sur la molécule d'ADN qui détermine la succession normale des acides aminés de la protéine, ce qui assure le bon fonctionnement de cette protéine.

Transmission des gènes

Les gènes sont transmis par les cellules sexuelles d'une génération à la suivante.

Qu'est-ce qu'une mutation ?

C'est une modification accidentelle, brusque, biochimique du génome. Leurs causes sont mal connues. Ce sont les mutations qui sont responsables de l'évolution des espèces.

Elles touchent aussi bien les cellules somatiques que les cellules sexuelles. Lorsqu'une mutation se produit dans l'ADN d'un spermatozoïde ou d'un ovule, la modification de l'information génétique pourra être transmise à la descendance et est donc héréditaire¹.

Mutation et maladies héréditaires

La diversité des mutations pouvant affecter un gène est grande. Certaines n'ont aucun effet néfaste. A l'inverse, d'autres sont délétères, altérant l'information donnée par un gène.

Selon les caractéristiques² de la mutation et sa place dans le gène, une mutation pourra entraîner :

- l'absence de la protéine normalement codée par ce gène,
- ou la fabrication d'une protéine qui fonctionne mal.

Les mutations chez les patients et dans leurs familles

Les mutations délétères sont responsables de la survenue des différentes maladies héréditaires.

Maladie héréditaire dans une famille

Tous les membres d'une même famille, s'ils sont atteints, ont la même mutation dans le même gène. Cependant, les signes et la gravité de la maladie peuvent différer d'un sujet à l'autre.

D'une famille à l'autre, les caractéristiques de cette mutation et/ou sa place dans le gène peuvent être différentes. Cette diversité explique en partie les différences cliniques et évolutives observées entre les familles.

¹ La transmission obéit à des lois établies par un moine Gregor Mendel, d'où le nom de maladies mendéliennes.

² Par exemple, changement d'une seule paire de bases (mutation ponctuelle) ou bien perte (délétion) d'une ou plusieurs paires des bases, parfois même perte de milliers de paires de bases.

Comment se transmettent les maladies héréditaires dans les familles ?

On dit que qu'une maladie est autosomique lorsque le gène impliqué dans sa survenue est situé sur l'un des chromosomes 1 à 22, les autosomes. Les maladies autosomiques se transmettent aussi bien par le père que la mère et se manifestent de la même façon chez les garçons et les filles.

On dit qu'une maladie est liée au sexe (on dit aussi liée au chromosome X), lorsque le gène impliqué est situé sur un chromosome X. Les maladies liées au sexe s'expriment toujours chez les garçons et sont transmises par la mère, appelée pour cette raison conductrice ou vectrice.

Certaines maladies sont appelées dominantes : il suffit que la mutation soit présente sur l'un des deux chromosomes d'une paire pour que la maladie se manifeste. Une personne atteinte a reçu le gène muté de l'un de ses parents qui est également atteint. L'autre parent est indemne.

Souvent les mutations sont très anciennes, la maladie est connue depuis plusieurs générations dans la famille. Parfois (10% des familles), la maladie survient sans qu'aucun parent ne soit atteint. La mutation est nouvelle (néomutation ou mutation de novo). Elle vient de se produire pendant la fécondation chez une personne dont les parents n'ont pas d'anomalie génétique. Une fois la mutation apparue, elle se transmettra selon les règles de transmission vues précédemment : la personne ayant une mutation de novo risque de la transmettre à sa descendance.

D'autres maladies sont appelées récessives : la maladie ne se manifeste que si une mutation est présente sur chacun des deux chromosomes. La personne atteinte a reçu un gène muté à la fois de son père et de sa mère. Le nombre de mutations délétères étant très grand, le père et la mère peuvent avoir des mutations différentes l'une de l'autre sur le même gène. Chacun des parents n'est porteur que d'un seul exemplaire du gène muté. Les mariages entre apparentés favorisent l'union entre deux personnes ayant les mêmes gènes mutés.

QU'EST-CE QUE
LE SYNDROME
D'ALPORT ?

Caractéristiques cliniques

C'est une affection héréditaire rare³ caractérisée par :

- une atteinte rénale particulière par la présence de sang dans les urines (ou hématurie*) et une évolution progressive vers l'insuffisance rénale,
- une baisse de l'audition, également d'évolution progressive.

Historique

C'est l'étude d'une même famille par 3 générations de médecins qui a permis l'identification du syndrome* en Angleterre. A la fin du XIXe siècle, un premier médecin avait décrit une famille dont 12 membres répartis sur 2 générations présentaient une hématurie. Vingt ans plus tard, un deuxième médecin notait que l'évolution s'était faite vers l'insuffisance rénale terminale* chez plusieurs membres de cette famille. Enfin en 1927, le docteur Cecil Alport notait que plusieurs des membres de cette famille étaient sourds d'une part, et que l'atteinte rénale sévère chez les hommes contrastait avec l'atteinte rénale bénigne chez les femmes d'autre part.

La maladie reste mystérieuse jusque dans les années 1970, date à laquelle l'étude en microscopie électronique du rein révélait des anomalies caractéristiques de la membrane basale glomérulaire : un épaissement irrégulier, et parfois un amincissement. Dès lors, la démonstration de ces anomalies sur un fragment de rein chez un patient permettait de porter le diagnostic de syndrome d'Alport.

Les anomalies de la membrane basale et leurs conséquences

Ces anomalies ont fait suggérer que la composition biochimique de la membrane basale glomérulaire était anormale. C'est ce qui a été démontré dans les années 1990.

³ Sa fréquence est estimée à une sur 50 000 naissances.

Les chaînes alpha du collagène IV

Normalement.

Le collagène IV, constituant essentiel de la membrane basale glomérulaire, est organisé en un réseau formé des chaînes alpha 3, alpha 4, alpha 5 (page 10).

Dans le syndrome d'Alport, l'une des chaînes est anormale.

L'anomalie peut toucher :

- la chaîne alpha 3 ;
- la chaîne alpha 4 ;
- la chaîne alpha 5.

Lorsque l'une de ces chaînes est anormale, tout le réseau de collagène IV est anormal, ce qui entraîne l'altération progressive de la membrane basale glomérulaire.

Ce sont ces anomalies biochimiques de la membrane basale glomérulaire qui, perturbant la filtration du sang au niveau des glomérules, entraînent l'apparition des signes urinaires, hématurie et protéinurie*. Elles sont responsables de l'altération progressive des glomérules qui deviennent fibreux* et incapables d'assurer le bon fonctionnement des reins. L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance rénale terminale qui nécessite un traitement par dialyse* ou transplantation* rénale.

Ces chaînes alpha sont présentes également dans l'oreille interne et l'œil. Leurs anomalies sont responsables des atteintes de l'oreille et de l'œil qui peuvent s'associer à l'atteinte rénale.

Un peu de génétique !

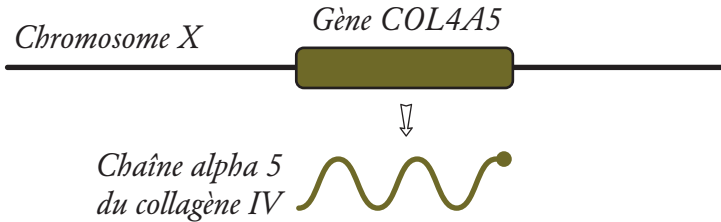
Pendant des années, la transmission du syndrome d'Alport dans les familles était mal perçue.

Puis les généticiens ont montré que le syndrome d'Alport pouvait se transmettre selon différents modes de transmission, qui ont été compris

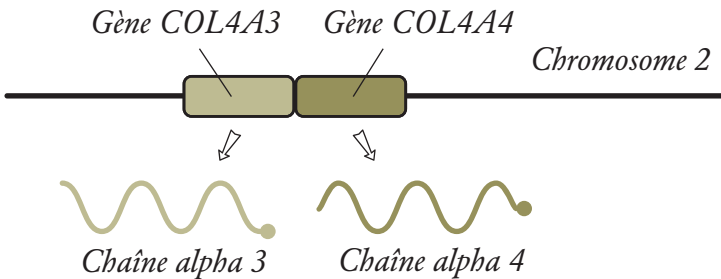
LE SYNDROME D'ALPORT

lorsque les gènes conduisant à la fabrication des chaînes alpha 3, alpha 4 et alpha 5 ont été localisés sur les chromosomes.

En 1990, le gène dirigeant la fabrication de la chaîne de collagène alpha 5 a été localisé sur le chromosome X. Ce gène a été nommé *COL4A5* (c'est-à-dire collagène IV, chaîne alpha 5).



En 1994, les 2 gènes, déterminant respectivement la fabrication des chaînes alpha 3 et alpha 4 du collagène IV, ont été localisés sur le chromosome 2, l'un à côté de l'autre. Ils ont été nommés *COL4A3* et *COL4A4*.



Actuellement, il ne suffit pas de dire qu'une personne présente un syndrome d'Alport. Il faut s'efforcer de préciser quel est le mode de transmission dans sa famille.

Modes de transmission du syndrome d'Alport

Il peut se transmettre selon le mode : dominant lié au chromosome X, récessif autosomique, ou dominant autosomique.

Le mode de transmission dépend de la mutation.

L'évolution de la maladie rénale ainsi que son association à des manifestations extra-rénales varient selon le gène muté. Par conséquent, la prise en charge, les décisions à prendre ne sont pas identiques dans toutes les formes.

Syndrome d'Alport dominant lié au chromosome X

Ce sont les mutations du gène *COL4A5*, qui, conduisant à la fabrication d'une protéine anormale ou absente, en sont responsables.

C'est la forme la plus fréquente de syndrome d'Alport, touchant environ 85% des familles. En raison de cette grande fréquence, les manifestations cliniques et l'évolution sont bien connues.

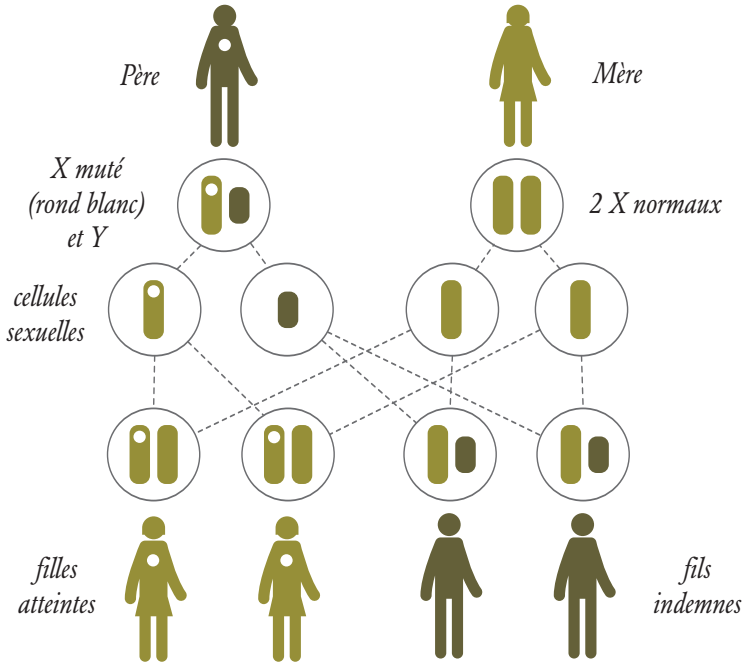
Plus de 300 mutations ont été identifiées. On peut presque dire que chaque famille a une mutation particulière. Mais en raison des difficultés dues à la très grande taille du gène et malgré les progrès techniques considérables, les mutations ne sont pas encore identifiées dans quelques familles.

Quel est le risque de transmission de la maladie aux enfants ?

Dans cette forme, il suffit que l'un des parents soit porteur du gène muté sur le chromosome X pour que la maladie apparaisse. Deux types possibles d'union sont à considérer.

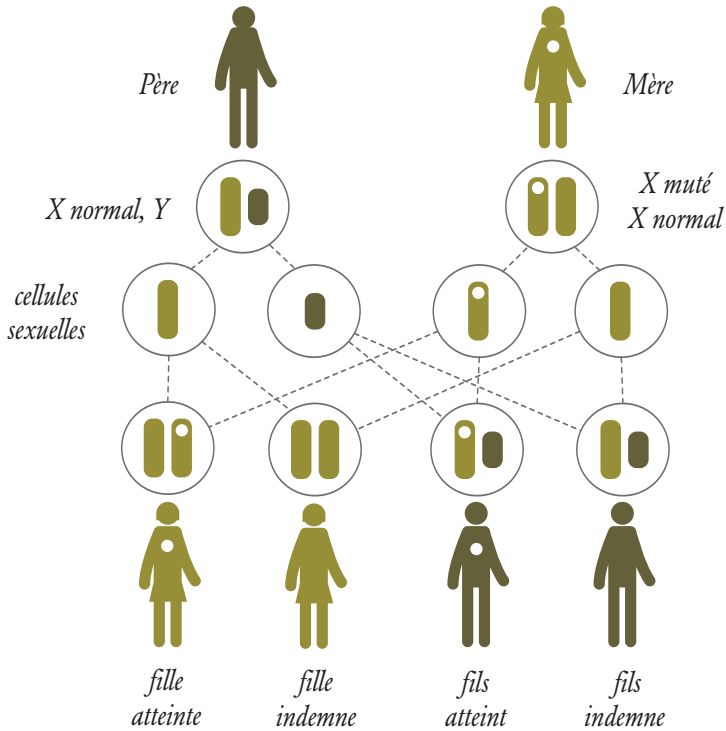
LE SYNDROME D'ALPORT

Union d'un père atteint et d'une mère indemne



Chez ce père, le chromosome X porte le gène muté. Chaque enfant hérite au hasard de l'un des chromosomes sexuels du père et de la mère. Les filles reçoivent toutes le chromosome X du père : elles sont toutes atteintes. Les garçons reçoivent le chromosome Y : ils sont tous indemnes.

*Union d'une mère atteinte
et d'un père indemne*



Chez cette mère, l'un des chromosomes X porte le gène muté et l'autre porte le gène normal. La moitié des filles et la moitié des garçons reçoivent le chromosome X porteur du gène normal : ils sont indemnes. La moitié des garçons et la moitié des filles reçoivent le chromosome X porteur du gène muté : ils sont atteints. Mais ces pourcentages sont théoriques. Le hasard peut faire que dans une famille de 3 enfants, par exemple, on trouve 0, ou 1 ou 2 ou 3 enfants atteints.

Pourquoi note-t-on des différences d'évolution d'une femme à l'autre ?

Alors que beaucoup de femmes n'ont pas de signes rénaux, la maladie rénale peut évoluer chez certaines vers l'insuffisance rénale.

Ces différences sont expliquées par un processus⁴ complexe et non encore totalement élucidé, l'inactivation du chromosome X. Chez les femmes, à l'intérieur de chaque cellule, un seul chromosome X est actif. Le second chromosome X est inactif, ce qui signifie que les produits des gènes de ce chromosome ne sont pas fabriqués.

Cette inactivation survient au cours de la vie embryonnaire*. Dans une cellule donnée, l'inactivation de l'un des chromosomes X est entièrement due au hasard. Une fois établie, l'inactivation se transmet aux cellules-filles au cours de la division des cellules.

Dans le rein, la proportion de cellules synthétisant du collagène IV normal nécessaire au bon fonctionnement de la membrane basale varie d'une femme à l'autre, même chez des femmes d'une même famille. Ces cellules sont en général en nombre suffisant pour que les femmes n'aient généralement que peu de signes, parfois une hématurie* microscopique traduisant une certaine fragilité de la membrane basale glomérulaire. Mais lorsque la majorité des chromosomes porteurs du gène normal est inactivée, la maladie évolue vers l'insuffisance rénale.

Syndrome d'Alport récessif autosomique

Cette forme, plus rare, touche environ 15% des familles. Les manifestations cliniques et l'évolution sont maintenant connues.

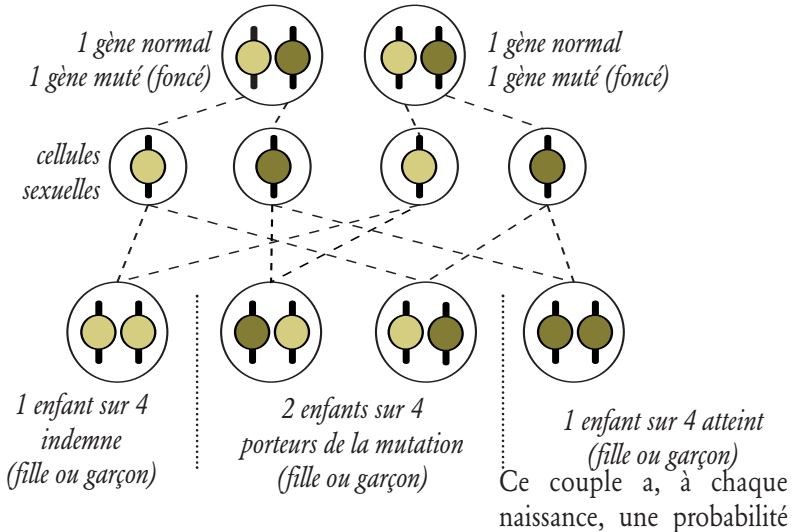
Ce sont les mutations de l'un ou l'autre des 2 gènes *COL4A3* ou *COL4A4* qui sont responsables de la maladie.

⁴ Ce processus n'est pas particulier au syndrome d'Alport, mais il est physiologique.

Quel est le risque de transmission de la maladie aux enfants ?

La maladie apparaît chez l'enfant qui, quelque soit son sexe, a reçu le gène muté à la fois de son père et de sa mère.

Union de 2 parents qui sont porteurs du gène muté.



Syndrome d'Alport dominant autosomique

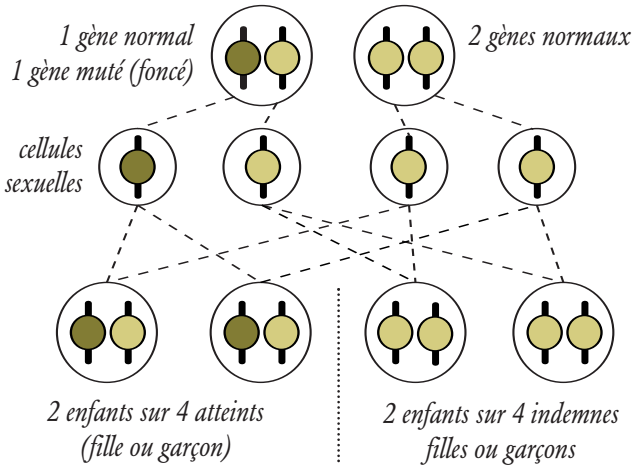
Cette forme de syndrome d'Alport n'a été reconnue que dans quelques familles et n'est pas encore bien décrite sur le plan clinique.

Ce sont également les mutations de l'un ou l'autre des 2 gènes *COL4A3* ou *COL4A4* qui sont responsables de la maladie.

Quel est le risque de transmission de la maladie aux enfants ?

La maladie apparaît chez l'enfant qui, quelque soit son sexe, a reçu le gène muté du parent atteint.

*Union d'un parent porteur du gène muté
et d'un parent indemne*

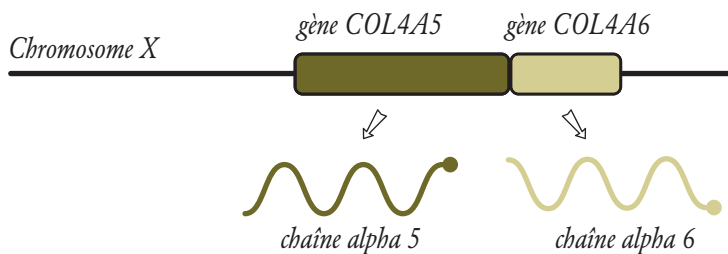


Chaque enfant, quelque soit son sexe, hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels. Ce couple a, à chaque naissance, une probabilité de 50% d'avoir un enfant atteint et une probabilité de 50% d'avoir un enfant indemne.

*Une forme particulière :
syndrome d'Alport
et léiomyomatose*

Un gène, le gène *COL4A6* est situé à côté du gène *COL4A5* sur le chromosome X. Il détermine la fabrication d'une protéine qui n'entre pas dans la constitution d'une chaîne de collagène de la membrane basale

glomérulaire, mais qui est présente dans la membrane basale des cellules musculaires lisses* de certains tissus.



Chez les patients ayant une léiomyomatose, la mutation est particulière : il s'agit d'une délétion* qui enlève non seulement une partie du gène *COL4A5*, ce qui explique les manifestations rénales du syndrome d'Alport, mais aussi une partie du gène *COL4A6*. La transmission est dominante liée au chromosome X.

Des syndromes différents : atteinte rénale et anomalies des plaquettes sanguines

Historiquement, devant l'association d'anomalies des plaquettes* sanguines (en nombre réduit, de grande taille et présentant des anomalies fonctionnelles) à une atteinte rénale d'évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale, et à une baisse de l'audition, et dont la transmission était dominante autosomique, on parlait de syndrome d'Alport.

En réalité, cette maladie⁵ n'est pas un syndrome d'Alport. Elle n'est pas liée au collagène de type IV. Le gène responsable, appelé *MYH9*, a été identifié sur le chromosome 22. Il gouverne la fabrication d'une petite protéine, une chaîne de myosine. Cette chaîne s'exprime dans le rein, au niveau de la cellule épithéliale du glomérule, adjacente à la membrane basale glomérulaire, dans l'oreille interne et dans les plaquettes.

⁵ Il s'agit des syndromes de Fechtner ou d'Epstein. Les patients atteints de syndrome de Fechtner présentent une cataracte.

MANIFESTATIONS
RÉNALES

L'évolution de la maladie rénale diffère selon :

- le mode de transmission;
- le sexe dans la forme dominante liée au chromosome X.

Forme dominante liée au chromosome X

Forme dominante liée au chromosome X

- La maladie touche les sujets des deux sexes.
- Les hommes, qui n'ont qu'un seul chromosome X, ont une maladie rénale sévère.
- Les femmes qui ont deux chromosomes X n'ont, en raison du phénomène de l'inactivation de l'X, souvent que peu de signes rénaux, mais peuvent aussi présenter des atteintes sévères.
- Les hommes atteints transmettent la mutation à toutes leurs filles ; ils ne la transmettent jamais à leurs fils.
- Les femmes porteuses de la mutation la transmettent à un enfant sur deux : chaque enfant, fille ou garçon, a un risque de 50% d'être atteint.

Chez le garçon

L'âge de début

Les anomalies urinaires, hématurie le plus souvent, sont découvertes en général vers l'âge de 10 ans, parfois dès la première année. Cependant, il n'est pas rare de ne porter le diagnostic qu'à l'âge adulte.

L'hématurie

L'hématurie est le plus souvent la première manifestation. Elle est présente en cours d'évolution chez tous les hommes.

Elle est généralement d'abord microscopique, les urines conservant une couleur normale. La présence d'hématies* est décelée par une bandelette* urinaire et confirmée par l'examen* cytologique des urines au microscope⁶. La quantité d'hématies varie, mais l'hématurie est permanente.

Des épisodes d'hématurie* macroscopique (le sang colore l'urine en rouge ou brun plus ou moins foncé) peuvent survenir spontanément ou à l'occasion d'une infection rhinopharyngée ou bronchique ou d'un effort physique important. Rarement, l'hématurie macroscopique est permanente.

La protéinurie (ou albuminurie)

La protéinurie apparaît habituellement après l'hématurie. Comme l'hématurie, la présence de protéines dans les urines est détectée par une bandelette urinaire. La quantification de cette protéinurie est réalisée par un dosage*. La présence à un faible taux de l'albumine (constituant des protéines urinaires) ou microalbuminurie* traduit une anomalie précoce de la barrière de filtration glomérulaire.

De minime, la protéinurie peut devenir plus importante, ce qui indique une aggravation des lésions des glomérules et justifie une surveillance étroite et la mise en route d'un traitement.

La protéinurie peut atteindre plusieurs grammes par 24 heures. Elle peut s'accompagner d'un syndrome néphrotique*, cause possible d'œdèmes.

Ces phénomènes se déroulent habituellement sur plusieurs années.

Les œdèmes

Ils font partie du syndrome néphrotique et traduisent la rétention d'eau et de sodium. Dans le syndrome d'Alport, ils sont précédés d'une simple prise de poids et deviennent ensuite apparents dans les parties les plus basses du corps, c'est-à-dire au niveau des pieds et des chevilles en position debout, et au niveau du dos et du visage en position couchée. Ils sont rarement importants, généralement limités à un œdème des chevilles en fin de journée (marques des chaussettes).

⁶ Les sujets normaux éliminent aussi des hématies dans les urines, mais en quantité peu importante.

L'hypertension artérielle

La surveillance régulière de la tension (pression artérielle dans le langage médical) des personnes atteintes de syndrome d'Alport, montre souvent une élévation modérée. Elle est habituellement contemporaine de l'installation de l'insuffisance rénale.

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, mais 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.

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.

Chez l'adulte, la pression artérielle normale doit être inférieure à 140/90 millimètres de mercure (ou 14/9 centimètres).

L'hypertension artérielle est une élévation anormale et permanente, au repos, de la composante systolique (supérieure à 14) et/ou de la composante diastolique (supérieure à 9).

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

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

L'hypertension artérielle peut n'entraîner pendant longtemps aucun symptôme*, ce qui ne la rend pas moins grave.

Chez le patient atteint de syndrome d'Alport, 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.

L'insuffisance rénale

C'est la complication la plus sévère du syndrome d'Alport. Elle est d'installation généralement progressive. L'insuffisance rénale terminale doit être traitée par dialyse et/ou transplantation.

Qu'est-ce que l'insuffisance rénale ?

C'est l'incapacité progressive du rein à assumer ses rôles habituels, à savoir :

- éliminer dans l'urine certains déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme: urée*, créatinine* et autres substances ;
- se débarrasser de l'excès d'eau et des sels minéraux apportés par l'alimentation (sodium, phosphore, potassium) ;
- fabriquer des substances indispensables pour l'organisme: l'érythropoïétine et les dérivés actifs de la vitamine D.

Créatinine et clairance de la créatine*

La créatinine est produite par les muscles et éliminée par les reins.

Elle augmente progressivement de la naissance à l'adolescence.

Son taux dans le sang s'élève en cas d'insuffisance rénale.

Plus la masse musculaire est importante, plus la créatinine est élevée : sa

valeur doit être interprétée en fonction de la masse musculaire.

L'estimation de la clairance de la créatinine (Annexe A) évalue mieux la fonction des reins que le dosage de la créatinine.

Les valeurs normales de la clairance de la créatinine chez un adulte jeune sont de 80 à 120 millilitres par minute (ml/min). Elle s'abaisse en cas d'insuffisance rénale.

Quelles sont les conséquences cliniques de l'insuffisance rénale chronique ?

L'insuffisance rénale peut entraîner différents désordres :

- une anémie par défaut d'érythropoïétine ;
- des lésions osseuses dues aux perturbations des taux sanguins de calcium, de phosphore, des bicarbonates, de l'hormone* parathyroïdienne ;
- une croissance anormale chez l'enfant ;
- des complications cardiaques, en partie dues à l'hypertension artérielle qui l'accompagne ;
- la possibilité de développer 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.

A quel âge l'insuffisance rénale terminale survient-elle ?

Elle survient à un âge variable, entre 15 et 70 ans selon les patients. Chez les trois quarts d'entre eux, elle survient avant 30 ans.

La rapidité d'évolution est également variable selon les familles. L'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale chez les hommes d'une même famille est généralement le même à quelques années près.

Chez la fille

Dans le syndrome d'Alport dominant lié au chromosome X, l'atteinte rénale est habituellement considérée comme peu sévère.

Les anomalies urinaires sont souvent découvertes plus tardivement que chez le garçon.

L'hématurie microscopique est présente en cours d'évolution chez la plupart des femmes. Elle est détectée en médecine de travail, à l'occasion d'une grossesse ou lors d'une enquête familiale. Elle peut être intermittente, présente lors d'un examen d'urines, absente lors d'un autre examen.

La protéinurie survient plus rarement que chez le garçon. Elle est rarement abondante.

L'hypertension artérielle, également moins fréquente que chez le garçon, est d'installation tardive et généralement modérée.

Mais l'évolution de la maladie rénale chez la femme peut également être sévère. L'insuffisance rénale survient chez 20 % des femmes, plus tardivement que chez l'homme, généralement vers 40 ans ou parfois plus tard. La vitesse d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est variable.

Forme récessive autosomique

- La maladie touche les sujets des deux sexes.
- L'évolution de la maladie rénale est aussi sévère chez les filles que chez les garçons.
- Les sujets atteints naissent de parents n'ayant pas de signes rénaux le plus souvent.
- Les parents sont parfois apparentés.
- Le couple a, à chaque naissance, une probabilité de 25% d'avoir un enfant atteint.

La gravité de l'atteinte rénale est la même chez les garçons et les filles. Les manifestations rénales sont identiques à celles présentées par les garçons ayant une forme liée au chromosome X, mais sont souvent beaucoup plus précoces et plus sévères.

Les patients présentent dans l'enfance une hématurie microscopique avec des épisodes d'hématurie macroscopique. La protéinurie, absente initialement, progresse et peut s'accompagner d'un syndrome néphrotique.

L'insuffisance rénale terminale est généralement précoce, pouvant survenir avant l'âge de 15 ans, quel que soit le sexe, mais parfois plus tardivement jusqu'à 30-35 ans.

Dans ce type de famille, les sujets qui n'ont qu'un seul gène muté, c'est-à-dire les parents, les frères ou les sœurs, n'ont généralement aucune manifestation de la maladie. Il peut arriver que certains d'entre eux présentent une hématurie microscopique ; l'atteinte rénale n'évolue qu'exceptionnellement vers l'insuffisance rénale.

Forme dominante autosomique

- La maladie touche les sujets des deux sexes.
- L'évolution de la maladie rénale est variable, généralement moins sévère que les autres formes.
- Les sujets atteints ont l'un de leurs parents (le père ou la mère) atteints.
- Les parents atteints transmettent la mutation à un enfant sur deux : chaque enfant a un risque de 50% d'être atteint.

En raison du petit nombre de patients, les données cliniques sont rares et la description encore peu précise.

La maladie rénale est identique dans les deux sexes.

L'évolution est moins sévère que dans la forme récessive autosomique. La progression vers l'insuffisance rénale est inconstante et survient après 50 ans, en général.

BIOPSIE CUTANÉE
ET BIOPSIE
RÉNALE

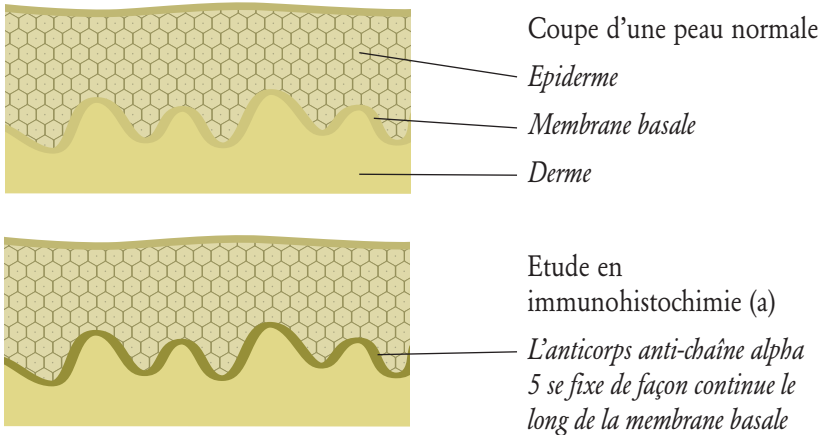
Biopsie cutanée*

Le réseau de collagène IV présent dans la membrane basale de la peau est complexe, constitué par les chaînes alpha 1, alpha 2, alpha 5 et alpha 6. Les chaînes alpha 3 et alpha 4, elles, ne sont pas exprimées.

Technique d'étude et résultats

Normalement

L'étude en immunohistochimie* d'un fragment de peau est réalisée avec les anticorps* spécifiques permettant de révéler les différentes chaînes alpha du collagène IV. La chaîne alpha 5 est présente sur la membrane basale normale alors que les chaînes alpha 3 et alpha 4 sont absentes (a).

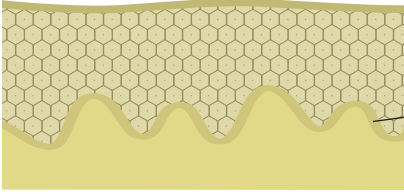


Chez un homme atteint d'un syndrome d'Alport lié au chromosome X

L'étude d'une biopsie de peau peut montrer :

- chez les trois quarts des hommes, l'absence de la chaîne alpha 5, ce qui permet d'affirmer que cet homme présente bien un syndrome d'Alport lié au chromosome X (b).
- chez un quart des hommes, la présence normale de la chaîne alpha 5 ce qui ne permet ni d'exclure, ni de confirmer le diagnostic de syndrome d'Alport (a).

LE SYNDROME D'ALPORT



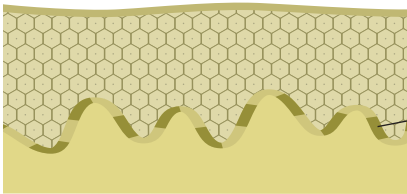
Etude en immunohistochimie (b).

L'anticorps anti-chaîne alpha 5 ne se fixe pas le long de la membrane basale

Chez une femme atteinte d'un syndrome d'Alport lié au chromosome X

L'étude d'une biopsie cutanée peut montrer :

- parfois, l'absence de la chaîne alpha 5, ce qui permet d'affirmer que cette femme présente bien les anomalies du syndrome d'Alport lié au chromosome X (b).
- le plus souvent, une fixation discontinue de l'anticorps anti-chaîne alpha 5, ce qui permet également d'affirmer que cette femme présente bien les anomalies du syndrome d'Alport (c).
- la présence normale de la chaîne alpha 5, ce qui ne permet alors ni d'exclure, ni de confirmer le diagnostic (a).



Etude en immunohistochimie (c)

L'anticorps anti-chaîne alpha 5 se fixe de façon discontinue le long de la membrane basale

Chez des patients ayant un syndrome d'Alport récessif ou dominant autosomique

L'étude en immunohistochimie ne montre pas d'anomalie (a).

Indications

Etant donné la simplicité et la rapidité de l'étude immunohistochimique, l'étude d'une biopsie de peau est actuellement le premier examen réalisé pour faire le diagnostic de syndrome d'Alport.

Les différences d'expression de la chaîne alpha 5, en particulier chez les femmes, peuvent cependant rendre le diagnostic difficile.

Biopsie rénale*

Indications

Il y a quelques années une biopsie rénale était pratiquée chez tous les patients. Actuellement, on considère que la biopsie rénale est à faire lorsque le diagnostic n'est pas certain, c'est-à-dire lorsque le résultat de la biopsie cutanée n'a pas permis d'affirmer le diagnostic. En effet, en l'absence d'une histoire familiale évocatrice, les manifestations rénales (hématurie, protéinurie, insuffisance rénale) ne sont pas spécifiques du syndrome d'Alport et s'observent dans d'autres maladies du glomérule.

En revanche, si le diagnostic est évident, la biopsie rénale peut être discutée. Mais dans la mesure où elle apporte des éléments importants, elle est pratiquée dans certains centres.

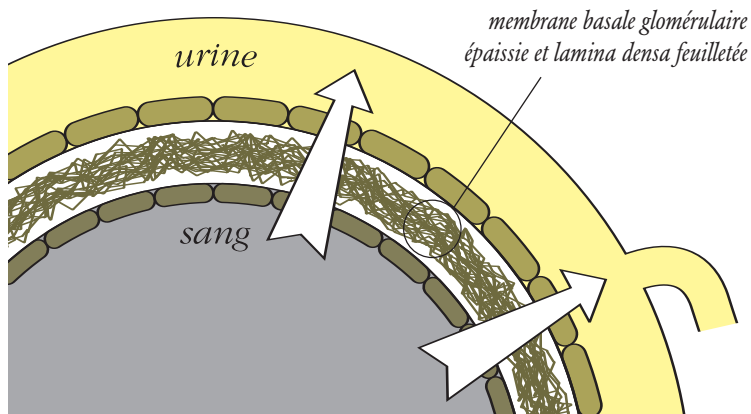
Techniques d'étude et résultats

La microscopie optique

Elle évalue la sévérité des lésions. L'aspect du rein dépend du moment auquel est fait la biopsie.

Au début, le rein paraît souvent normal ; la présence d'hématies dans les lumières des tubes traduit la présence de sang dans les urines. Plus tard, des lésions des glomérules, des tubes et du tissu interstitiel apparaissent. Elles augmentent avec le temps et la progression de l'insuffisance rénale.

LE SYNDROME D'ALPORT



La microscopie électronique

Elle met en évidence les anomalies de la membrane basale glomérulaire caractéristiques du syndrome d'Alport. Il s'agit d'un épaissement de la membrane basale glomérulaire (dont l'épaisseur peut atteindre 1.200 nanomètres). Cet épaissement est irrégulier et s'associe à un aspect feuilleté de la lamina densa, la zone centrale de la paroi (à comparer avec rein normal page 9).

Chez l'enfant, quelques segments de parois présentent les anomalies caractéristiques alors que d'autres segments de la paroi sont anormalement minces. Affirmer le diagnostic dans l'enfance peut être difficile.

Chez le patient adulte, dans la majorité des cas, la plupart des parois des capillaires glomérulaires présentent les anomalies caractéristiques. Cependant, dans 10 à 20% des cas, les parois sont anormalement minces (l'épaisseur ne dépasse pas 250 nanomètres) et le restent tout au long de l'évolution⁷.

Ces altérations de la membrane basale glomérulaire (épaissies avec un aspect feuilleté ou anormalement minces) sont observées dans les trois formes de syndrome d'Alport.

⁷ Les membranes basales glomérulaires minces sont aussi observées chez des patients présentant une hématurie microscopique, d'évolution favorable, sans atteinte extra-rénale et se transmettant selon le mode dominant autosomique. Cette atteinte rénale est également due à une mutation de l'un des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

Immunohistochimie

Comme pour l'étude de la peau, les anticorps dirigés contre les différentes chaînes alpha du collagène IV sont utilisés. Il existe une bonne corrélation entre les anomalies observées dans la peau et dans le rein.

La constatation d'anomalies en immunohistochimie sur la biopsie rénale permet bien souvent d'affirmer le diagnostic et d'orienter vers le mode de transmission. Mais un résultat normal n'exclut pas le diagnostic.

PRISE EN CHARGE
ET TRAITEMENT
DE L'ATTEINTE RÉNALE

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement spécifique de la maladie, c'est-à-dire de médicament capable d'empêcher les altérations de la membrane basale glomérulaire.

Cependant, la progression de l'insuffisance rénale peut être ralentie par la correction de deux facteurs :

- la protéinurie ;
- l'hypertension artérielle.

La prise en charge et les traitements (schématiquement proposés ci-dessous) varient en fonction des stades de la maladie rénale. La conduite thérapeutique chez l'enfant est sensiblement semblable.

Hématurie isolée

Le régime alimentaire est normal.

La surveillance doit être régulière, portant sur :

- la mesure annuelle de la pression artérielle en collaboration avec le médecin traitant ;
- la recherche annuelle de protéinurie, ou mieux de microalbuminurie ;
- l'estimation de la fonction rénale par un dosage de la créatinine tous les 3 ou 4 ans, tant qu'il n'y a pas de protéinurie.

Hématurie et protéinurie Pression artérielle normale

Il est établi⁸ que la persistance d'une protéinurie abondante est un facteur de sévérité, c'est-à-dire d'évolution vers l'insuffisance rénale. Réduire la protéinurie est l'un des objectifs du traitement.

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

Quel régime alimentaire ?

Les recommandations d'une diététicienne visant à éviter l'excès de sel et de protéines* sont utiles dès cette période.

Il est souhaitable que le régime alimentaire n'apporte que 4 à 5 grammes de sel par jour (alors que 10 à 12 grammes sont consommés en moyenne par les Français).



Quels médicaments ?

Par analogie avec d'autres maladies touchant les glomérules, il serait sans doute utile de débiter un traitement ayant pour but de réduire la protéinurie dès qu'elle est égale à 0.50 g par 24 heures) et (peut-être) même dès l'apparition d'une microalbuminurie pathologique (supérieure à 300 mg par 24 heures)⁹ chez l'adulte.

Médicaments utilisés

Deux classes de médicaments, connus pour faire baisser la pression artérielle¹⁰, ont également la propriété de faire baisser la protéinurie. Ce sont :

- les inhibiteurs¹¹ de l'enzyme de conversion (ou IEC) ;
- les antagonistes¹² des récepteurs de l'angiotensine II (ou sartans ou ARA II).

L'une de ces deux classes de médicaments pourrait être prescrit à un patient présentant une protéinurie, même s'il n'existe pas d'hypertension artérielle.

⁸ Ces faits ont été démontrés par plusieurs études concernant différentes maladies glomérulaires. Plusieurs essais cliniques en cours ont pour but de démontrer l'utilité des IEC dans le syndrome d'Alport.

⁹ Comme cela est recommandé dans la néphropathie diabétique.

¹⁰ Il existe de nombreuses marques de médicaments.

¹¹ Comme leur nom l'indique, ils bloquent une enzyme : l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Celle-ci participe de manière naturelle à la formation de composés qui contractent les vaisseaux sanguins comme l'angiotensine II. Le blocage limite la production de ces composés et permet une diminution de la pression artérielle.

¹² À la différence des IEC, ces médicaments n'empêchent pas la formation de l'angiotensine II, mais son action. Or l'angiotensine II est une substance parmi les plus hypertensives connues.

Comment surveiller ?

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

- le dosage de la protéinurie ; le traitement vise à obtenir un taux le plus bas possible, inférieur à 0.50 grammes par 24 heures ;
- la consommation de sel (chlorure de sodium ou Na Cl) en mesurant le taux de sodium (Na) éliminé dans les urines de 24 heures.

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

- l'augmentation des doses du médicament utilisé ;
- l'association à une autre classe de médicaments ;
- la prise de diurétiques* qui augmentent l'efficacité de ces médicaments.

La surveillance portera aussi sur :

- la mesure régulière de la pression artérielle afin de détecter le plus tôt possible une hypertension artérielle ;
- l'estimation 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, bicarbonates, etc.)
- la recherche d'œdèmes par l'examen clinique et la surveillance du poids.

Un traitement par un diurétique, et le régime pauvre en sel permettent en général d'éliminer l'eau et le sodium retenus en excès et les font disparaître.

Attention aux aliments très salés !

- conserves, plats cuisinés du commerce, plats surgelés, plats préparés dans les charcuteries ;
- potages en sachets, bouillons de viande, sauces du commerce, moutarde, levure chimique ;
- beurre salé, fromages ;
- lard salé ou fumé, choucroute ; olives, cornichons ; poissons fumés ; viandes fumées ou salées; charcuterie, jambon, tripes ;
- biscuits apéritifs, chips ;
- jus de tomates, jus de légumes ; certaines eaux minérales, notamment gazeuses (comme l'eau de Vichy).

Hématurie, protéinurie et hypertension artérielle

L'hypertension artérielle doit être détectée le plus tôt possible.

Son traitement doit commencer le plus tôt possible et être ininterrompu. Les médicaments déjà cités sont utilisés.

Le régime alimentaire modérément restreint en sel est poursuivi.

La surveillance, faite par le néphrologue en alternance avec le médecin généraliste, impose un contrôle de la pression artérielle tous les 4 mois ainsi qu'un suivi régulier par le patient lui-même¹³. L'objectif est d'avoir une pression artérielle égale ou inférieure si possible à 130/80 millimètres de mercure. Si les médicaments utilisés sont insuffisants, un médicament anti-hypertenseur d'une autre classe¹⁴ peut être prescrit.

Insuffisance rénale

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 le patient dans un état de santé satisfaisant. Les principaux objectifs sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant, de corriger l'anémie, d'assurer un équilibre en eau et en sel, de maintenir les taux sanguins de phosphore, de potassium, de bicarbonates. Des mesures simples ainsi que l'éviction de certains médicaments peuvent contribuer à préserver la fonction rénale et à éviter le plus longtemps possible certaines complications.

Comment surveiller ?

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.

¹³ Le médecin guidant ce traitement peut conseiller d'acquérir un appareil à tension afin d'avoir un relevé régulier des chiffres mesurés. On accorde de plus en plus d'importance à ces automesures dans la surveillance de la pression artérielle.

¹⁴ Diurétiques, bêtabloquants ou inhibiteurs calciques.

Le régime alimentaire est nécessairement réajusté par la diététicienne qui contrôle les apports en sel, en potassium et en protides. Le régime est modérément restreint en sel et il est restreint en potassium¹⁵.

Attention aux aliments riches en potassium !

- tous les légumes secs ;
- fruits secs : raisins, pruneaux, dattes, mélanges muesli ;
- fruits oléagineux : noix, amandes, cacahuètes, avocats, olives ;
- marrons, châtaignes, chocolats ;
- certains sels de régime ;
- légumes et fruits frais (bananes)¹⁶.

Lorsque l'insuffisance rénale est avancée, le régime doit être restreint en protéines, mais il ne doit pas entraîner de dénutrition.

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

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, etc.) permettent de suivre l'évolution de l'insuffisance rénale et de vérifier s'il y a un bon équilibre des différents éléments du sang.

Quels traitements ?

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

Selon les résultats de ces examens, des traitements sont mis en route :

- Un supplément de fer et un traitement par l'érythropoïétine¹⁷ sont prescrits en cas d'anémie. La correction de l'anémie vise à une hémoglobine supérieure à 11 grammes par litre. Cette correction 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.

¹⁵ Un des effets secondaires possibles du traitement réduisant la protéinurie est l'apparition d'une augmentation du potassium dans le sang (ou hyperkaliémie) surtout lorsqu'il existe une insuffisance rénale.

¹⁶ Pour diminuer leur contenu en potassium, faire tremper les légumes et peler les fruits.

- Une hyperkaliémie persistante, malgré le régime pauvre en potassium, impose la prise de résine échangeuse de potassium¹⁸. Des taux élevés de potassium dans le sang peuvent entraîner des complications cardiaques sévères.
- Une augmentation du phosphore dans le sang impose la prise de sels de calcium ou de médicaments retenant le phosphore dans le tube digestif.
- La vitamine D sera proposée en cas d'anomalies des taux sanguins de calcium et ou de la vitamine D. Elle sert à protéger les os et à freiner une hyperparathyroïdie*.
- En cas de crises de goutte ou d'hyperuricémie* importante, un traitement visant à baisser l'uricémie est proposé.

Quelles précautions prendre ?

- 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 stéroïdiens, certains antibiotiques comme les aminosides¹⁹.

Attention aux médicaments²⁰ !

Dès qu'existe une insuffisance rénale, 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.

¹⁷ Un immense progrès, qui date des années 1990, a été la fabrication de l'érythropoïétine par les techniques de génie génétique*. L'érythropoïétine est administrée par une injection sous-cutanée une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours. La réserve d'érythropoïétine doit être conservée à 4°C au frigidaire. Pendant les vacances ou les voyages, cette chaîne du froid doit être respectée en mettant l'érythropoïétine dans une glacière.

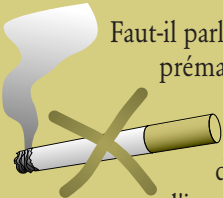
¹⁸ Ce sont des poudres qui fixent le potassium dans l'intestin et l'expédient dans les selles. Elles seront prises à la fin du repas pour bien fixer le potassium des aliments. Mais elles ont un goût et une consistance désagréables !

¹⁹ Ces antibiotiques ne sont pas utilisés pour les infections banales, mais sont utilisés avec précaution dans des infections graves. Ils sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

LE SYNDROME D'ALPORT

- Prendre des mesures de protection rénale (hydratation) avant tout examen radiologique avec un produit contenant de l'iode.
- Contrôler les facteurs de risque : normalisation du taux de cholestérol par un régime en évitant les graisses qui viennent des animaux (en particulier des bovins, qui apportent le mauvais cholestérol) et éventuellement en prescrivant un médicament diminuant le taux de lipides* (les graisses) ; évidemment l'arrêt du tabac.

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 de certaines maladies rénales. Il est vraiment inutile d'ajouter ce facteur de risque à l'hypertension artérielle et à l'insuffisance rénale !

- Pratiquer une vaccination contre le virus de l'hépatite B²¹.
- Préserver le capital veineux. Il faut faire les prélèvements sanguins nécessaires, mais il ne faut pas les multiplier excessivement. Les prises de sang peuvent abîmer les veines. Or, la personne aura peut être besoin un jour de séances d'hémodialyse* ce qui nécessite un bon réseau veineux au niveau des avant-bras²².

²⁰ D'autres médicaments pouvant avoir une action toxique pour l'oreille sont à proscrire (page 67).

²¹ En cas d'insuffisance rénale, le patient s'il est infecté par ce virus reste souvent porteur du virus qui peut entraîner des complications graves (cirrhose ou cancer du foie) sous traitement immunosuppresseur.

²² Les prises de sang doivent être faites au bras dominant, sur les veines du dos de la main. 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* artérioveineuse nécessaire pour les hémodialyses sera donc faite au bras gauche. C'est pourquoi, la règle sera d'éviter au maximum de piquer les veines du bras non dominant, c'est-à-dire dans le cas présent le bras gauche.

Autres problèmes médicaux

Les vaccinations

Les vaccinations et leurs rappels peuvent et doivent être effectués. Il faut suivre le calendrier vaccinal standard.

Afin que la protection contre l'infection soit meilleure, certains vaccins spécifiques (tel celui contre l'hépatite B) sont programmés avant que l'insuffisance rénale ne soit trop avancée.

Les traitements hormonaux

La contraception peut être assurée par les moyens habituels, sauf s'il existe une hypertension artérielle. Dans ce cas, 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. Mais des pilules ne contenant que des progestatifs peuvent être prescrites par le gynécologue.

Il n'y a pas non plus d'obstacle particulier à envisager un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Surveillance et traitement chez l'enfant

La surveillance d'un enfant ayant un syndrome d'Alport est assurée en consultation par un néphrologue pédiatre à l'Hôpital, en collaboration avec le pédiatre de l'enfant en ville.

Elle comporte un contrôle régulier du poids, de la taille, de la tension artérielle, et des contrôles sanguins et urinaires si nécessaire.

L'hématurie peut apparaître tôt dans l'enfance, parfois dès la naissance. La surveillance se limite alors à une consultation par an. Dans l'intervalle des consultations, une analyse d'urines est faite deux ou trois fois par an pour rechercher l'apparition d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie.

La forme récessive autosomique est particulièrement sévère, marquée par l'apparition d'une protéinurie importante avec syndrome néphrotique, d'une

hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale dans les années précédant l'adolescence ou à l'adolescence, ce qui est exceptionnel dans la forme liée au chromosome X.

Lorsqu'il y a une insuffisance rénale, les consultations ont lieu deux à trois fois par an. Elles deviennent de plus en plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Le régime alimentaire

Il obéit aux mêmes règles que chez l'adulte lorsque apparaît une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale. Il doit être ajusté par une diététicienne. L'alimentation doit apporter suffisamment de calories à l'enfant.

Les traitements

L'apparition d'une protéinurie discrète (autour de 0.25 à 0.50 grammes par litre) ou d'une microalbuminurie (de l'ordre de 200 à 300 milligrammes par litre) peut entraîner la mise en route d'un traitement visant à réduire la protéinurie. Le traitement prescrit est un inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement associé à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Le traitement des œdèmes est le même que chez l'adulte.

Le traitement de l'hypertension artérielle est le même que chez l'adulte, mais à des doses adaptées au poids corporel.

Les différentes conséquences de l'insuffisance rénale doivent être compensées pour amener l'enfant ou l'adolescent à la greffe :

- en bon état général,
- avec la meilleure taille possible,
- et une bonne intégration scolaire et sociale.

²³ L'hormone de croissance, utilisée en France, depuis 1988 est d'origine bio-synthétique. L'hormone est fabriquée par des techniques de génie génétique. Son efficacité dans la correction des troubles de croissance de l'enfant insuffisant rénal est bien reconnue. Le traitement consiste en une injection sous-cutanée (bras, cuisses, fesses, abdomen) quotidienne. Il est important de changer les sites d'injection. Le résultat sur la croissance est d'autant meilleur que les injections sont faites régulièrement et sans interruption. Les doses sont adaptées au poids de l'enfant. Un ajustement des doses peut être nécessaire si la vitesse de croissance n'est pas satisfaisante. Le produit doit être conservé au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Il existe plusieurs marques d'hormone de croissance indiquées dans le traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale.

Le ralentissement de la croissance nécessite un traitement par hormone de croissance recombinante humaine²³ (Annexe B). Ce traitement permet d'accélérer la vitesse de croissance et d'éviter que l'enfant n'ait une taille insuffisante à l'âge adulte.

Le traitement des autres conséquences de l'insuffisance rénale est le même que chez l'adulte : correction de l'anémie par l'érythropoïétine, de l'hyperkaliémie, de l'hyperphosphorémie.

Les complications osseuses²⁴ secondaires à l'insuffisance chronique doivent être prévenues par la prise de vitamine D et de supplément de calcium. Les doses de médicaments sont adaptées aux taux sanguins (calcium, phosphore, phosphatases alcalines, hormone parathyroïdienne) et des radiographies osseuses de contrôle peuvent être demandées.

Comme chez tous les patients en insuffisance rénale, certains médicaments doivent être utilisés avec prudence et d'autres, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens²⁵ sont à éviter.

Comment organiser la vie de l'enfant ?

La vie de l'enfant, même s'il existe une insuffisance rénale, 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.

La scolarité doit être conduite normalement, comme le prescrit la loi (Annexe F)²⁶.

Aucune activité sportive, aucun métier ne sont contre-indiqués par les anomalies urinaires, ou par l'insuffisance rénale. Mais l'atteinte de l'audition peut limiter la pratique de certaines activités sportives et certains métiers (page 67).

²⁴ Les extrémités des os peuvent être mal calcifiées et les os longs des jambes se déformer.

²⁵ Advil®, Niflurex®, etc. si couramment utilisés dans les états fébriles de l'enfant.

²⁶ Les parents ou le représentant légal d'un enfant ayant un trouble de santé chronique doivent se renseigner sur les différentes possibilités offertes par les nouvelles politiques de scolarisation.

La grossesse

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

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 sartans, risquant d'entraîner des anomalies chez le fœtus, sont contre-indiqués pendant la grossesse : le médecin doit être averti d'un désir de grossesse ou dès son tout début afin qu'ils soient arrêtés et remplacés temporairement par une autre classe de médicament.

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

Oui, le plus souvent, car la majorité des futures mères ont une pression artérielle normale et des reins qui fonctionnent bien au moment où la grossesse est envisagée. C'est notamment le cas avant l'âge de 30 ans.

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.

La surveillance régulière de la grossesse doit être organisée avec un obstétricien travaillant dans une maternité familière des "grossesses à risque".

Pour une mère atteinte de syndrome d'Alport, quels risques comporte la grossesse ?

Si la pression artérielle et la créatininémie sont normales avant la grossesse, le plus souvent aucune anomalie ne survient. Entre le 5^{ème} et le 9^{ème} mois, une

élévation de la pression artérielle est parfois constatée. Elle nécessite souvent du repos, l'usage de médicaments antihypertenseurs et une surveillance à l'hôpital. Rarement, il faudra déclencher l'accouchement ou effectuer une césarienne.

S'il existe une hypertension artérielle avant la grossesse, il est préférable de différer la grossesse tant qu'elle n'est pas contrôlée.

Les néphrologues restent réticents aux projets de grossesse :

- si un grand nombre de médicaments doivent être associés pour parvenir à abaisser la pression artérielle ;
- s'il existe une protéinurie abondante ;
- si la créatinine sanguine est supérieure à 200 $\mu\text{mol/l}$;
- 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 trop tardif, elle peut accélérer défavorablement l'évolution de la maladie rénale.

La grossesse est-elle possible chez une femme greffée ?

Oui

Au total,

Le syndrome d'Alport est rarement un obstacle à un projet de grossesse. Chez quelques femmes, au-delà de 30-35 ans, la constatation d'une insuffisance rénale précoce ou d'une hypertension artérielle sévère mérite réflexion. Ces préoccupations soulignent l'importance de la concertation médicale entre obstétriciens, sages-femmes et néphrologues

DIALYSE ET
TRANSPLANTATION

Lorsque l'insuffisance rénale progresse et que les reins n'assurent que 10 à 15% de leur activité normale, les préparatifs en vue de la dialyse deviennent nécessaires et sont expliqués au patient. Lorsque la dialyse est débutée, elle est habituellement définitive à moins qu'une transplantation ne soit effectuée.

En fait, dialyse et transplantation ne sont pas concurrentes, mais plutôt complémentaires pour le traitement de l'insuffisance rénale grave. La première est immédiatement disponible et peut être effectuée durablement. Chez les sujets jeunes, la transplantation doit être préférée.

Une transplantation réussie permet de retrouver une autonomie remarquable. Cependant, à l'heure actuelle, environ 40% des patients transplantés retournent en dialyse dans les 10 ans qui suivent la greffe. Une deuxième greffe peut être proposée.

Les progrès considérables dans les techniques de dialyse et de transplantation permettent souvent aux patients traités, malgré des contraintes non négligeables, de conserver une activité familiale, professionnelle, sociale, proches de la normale.

Dialyse

Quel type de dialyse choisir ?

En fonction de l'âge, de l'état clinique et du mode de vie du patient, le médecin, le patient et sa famille choisissent ensemble la méthode de dialyse, hémodialyse ou dialyse péritonéale* ainsi que la structure dans laquelle s'effectuera la dialyse (à l'hôpital, en centre de dialyse, dans une unité d'autodialyse*, parfois à domicile).

D'autres traitements sont-ils nécessaires ?

Ce sont les traitements communs à toutes les personnes dialysées, quelle que soit la maladie initiale. La diététique est parfois contraignante, mais doit être soigneusement suivie. Les boissons sont limitées, en fonction de la diurèse* résiduelle.

Quelle est l'évolution du syndrome d'Alport en dialyse ?

La dialyse remplace la fonction rénale, mais n'influence pas les atteintes

oculaires et auditives. En revanche, la tension artérielle est généralement mieux contrôlée, mais sans que l'on puisse en général interrompre le traitement anti-hypertenseur.

Transplantation (ou greffe)

Qui peut-on transplanter ?

La très grande majorité des patients arrivent en insuffisance rénale terminale à un âge relativement jeune leur permettant d'espérer pouvoir bénéficier d'une greffe. Mais certaines contre-indications peuvent être posées en fonction de l'état général.

Les patients doivent être informés de la façon la plus objective possible des avantages, mais aussi des risques de la transplantation. La collaboration doit être étroite avec le médecin responsable.

Comment s'organise la transplantation rénale ?

Deux possibilités (Annexe C) sont à discuter avec le patient et sa famille.

- La transplantation par rein de personne décédée (en état de mort encéphalique) est la plus fréquente. Si le patient a moins de 16 ans, la répartition prioritaire des greffons* en France permet la réalisation rapide de la transplantation.
- La transplantation de rein de donneur vivant. Il faut que l'état de santé de la personne qui souhaite donner son rein le permette et il est souhaitable qu'elle accepte de se soumettre ensuite à un suivi clinique et biologique rigoureux. Au cas où un membre de la famille, susceptible d'avoir hérité du gène muté, veut donner son rein, l'indication de la transplantation ne peut être donnée qu'après une étude approfondie réunissant néphrologues et généticiens. Dans le syndrome d'Alport lié à l'X, le don de rein par une femme porteuse de la mutation et n'ayant que peu ou pas de signes rénaux doit être discuté au cas par cas.

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 dont les résultats peuvent contre-indiquer la transplantation.
- Le donneur et le receveur doivent avoir des groupes sanguins (ABO) compatibles.
- Il faut s'assurer que le receveur n'a pas d'anticorps contre le rein qui va lui être greffé (anticorps* anti-HLA).

Laisse-t-on en place les reins ?

Généralement, oui. Une néphrectomie* est cependant parfois nécessaire.

Quelle est l'évolution après transplantation ?

L'anomalie de la membrane basale glomérulaire ne récidive pas sur le rein greffé. Les chances de succès sont comparables à la plupart des autres indications de transplantation rénale.

Un très petit nombre (2 à 3%) de patients développent une maladie liée au développement d'anticorps* qui sont dirigés contre le collagène IV de la membrane basale glomérulaire dans l'année qui suit la transplantation. Ces anticorps surviennent chez les patients dont la mutation touchant l'une des chaînes alpha 3, alpha 4 ou alpha 5 est responsable de modifications sévères ou de l'absence des protéines correspondantes.

Ces patients peuvent être :

- des hommes atteints de la forme dominante liée au chromosome X ;
- des hommes ou des femmes, ayant une forme autosomique récessive.

L'apparition de ces anticorps est variable selon les personnes dans une même famille.

Ces anticorps peuvent être responsables de la perte du greffon. Le but du traitement actuellement proposé est de les éliminer le plus vite possible en combinant leur élimination physique par plasmaphérèse* et la suppression de leur production par des médicaments immunosuppresseurs. Mais les résultats de ces traitements ne sont pas toujours bons. Une nouvelle transplantation expose au risque de répétition du même phénomène.

ATTEINTES
EXTRA-RENALES
PRISE EN CHARGE ET
TRAITEMENT

L'atteinte auditive et l'atteinte oculaire sont les atteintes extra-rénales les plus fréquemment observées. Elles s'associent, mais non constamment à la maladie rénale, quelle que soit la transmission. Dans quelques familles, des tumeurs bénignes, ou léiomyomes, s'associent à l'atteinte rénale.

L'atteinte auditive

L'oreille et l'audition

L'oreille est formée de dehors en dedans par :

- l'oreille externe comprenant le pavillon et le conduit auditif ;
- l'oreille moyenne constituée du tympan et d'une chaîne de trois osselets ;
- l'oreille interne renfermant la cochlée*, organe de l'audition, et des organes qui contrôlent l'équilibre.

La baisse de l'audition dans le syndrome d'Alport

- Elle est due à une atteinte exclusive²⁷ de la cochlée : c'est une surdité de perception.
- Elle est bilatérale et souvent symétrique.
- Elle prédomine sur les sons aigus (ou fréquences* élevées).
- Son évolution est progressive.
- Elle n'est pas présente à la naissance.

Est-elle fréquente ?

La baisse de l'audition touche environ 30 à 50% des sujets ayant une atteinte rénale. Elle n'est pas proportionnelle à l'importance de l'atteinte rénale.

Sa fréquence dépend des caractéristiques de la mutation et du sexe :

- dans la forme liée au chromosome X, elle se développe avant l'âge de 40 ans chez environ 80% des hommes et chez 10% des femmes.

²⁷ Les structures de l'oreille externe et de l'oreille moyenne sont parfaitement fonctionnelles. De même, le nerf auditif et tous les centres auditifs sont indemnes.

- dans la forme récessive autosomique, elle se développe chez les deux tiers des garçons et des filles avant l'âge de 40 ans ;
- dans la forme dominante autosomique, elle n'apparaît qu'inconstamment et tardivement.

La baisse de l'audition peut être absente dans certaines familles. L'âge auquel le déficit auditif devient apparent peut varier d'un sujet à l'autre dans une même famille.

Son évolution

Chez le garçon atteint d'une forme liée au chromosome X, chez les filles et garçons atteints d'une forme récessive, la baisse de l'audition peut débuter dans l'enfance, vers l'âge de 10 ans ou à l'adolescence. Elle apparaît donc après l'acquisition du langage. Mais elle peut être responsable d'une gêne scolaire. Elle peut apparaître avant ou après les premières manifestations rénales. La baisse de l'audition porte d'abord sur les fréquences élevées, puis elle s'étend aux zones conversationnelles*.

Elle s'aggrave progressivement. A plus ou moins brève échéance, tous les niveaux de surdités peuvent être rencontrés, même si le plus souvent l'atteinte demeure légère à moyenne (Annexe D).

Dans certains cas, surtout chez les femmes dans la forme liée au chromosome X, elle reste latente pendant toute la vie et elle peut être de découverte fortuite à l'audiogramme.

Quels examens pratiquer ?

- L'audiométrie* tonale liminaire permet d'établir le type de surdité, de quantifier la perte auditive et d'en suivre l'évolutivité.
- L'impédancemétrie*, en complément de l'otoscopie*, permet de s'assurer de l'absence d'atteintes de l'oreille moyenne (otite moyenne aiguë, otite sérumuqueuse...) qui aggravent l'état auditif, mais sont curables médicalement ou chirurgicalement.
- L'audiométrie* vocale permet de mesurer l'intelligibilité, critère fondamental pour la prescription d'un appareillage auditif.
- Des audiométries de dépistage (de type Audioscan®)²⁸ sont à mener chez les frères et sœurs d'une personne atteinte de forme liée à l'X. Cet examen

²⁸ Système semi-automatique balayant les différentes fréquences, en partant de "non entendu" vers "entendu".

permet de dépister des femmes conductrices. Certaines présentent des pertes auditives localisées (ou scotomes) sur quelques fréquences moyennes.

Autres troubles de l'oreille ?

Chez certaines personnes, des acouphènes* et/ou des épisodes vertigineux peuvent être associés à la baisse de l'audition.

Prise en charge

Dépistage et suivi

Chez l'enfant, la baisse de l'audition doit être dépistée précocement, car négligée, elle peut être cause de retard scolaire. Lorsque le diagnostic est suspecté, un examen audiolgique de dépistage doit être fait dès l'âge de 3 ans, puis avant l'entrée au cours préparatoire, avant l'entrée en sixième, puis au lycée.

Chez l'adulte, les examens de dépistage peuvent être espacés tous les 5 à 10 ans.

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, une fois le diagnostic de surdité établi, une surveillance annuelle doit être instaurée.

Appareillage auditif

L'oto-rhino-laryngologiste doit évaluer les répercussions de la déficience auditive.

Un appareillage auditif²⁹ stéréophonique* doit être prescrit dès que l'intelligibilité est altérée, associé si nécessaire à une rééducation orthophonique*. Les surdités de perception sont améliorables par les appareillages en conduction* aérienne.

En cas d'atteinte bilatérale, les deux oreilles doivent être appareillées³⁰. L'appareillage doit être porté en continu, de façon à permettre une bonne adaptation et une accoutumance.

Si la surdité est profonde et les prothèses conventionnelles inefficaces, une implantation* cochléaire peut être proposée.

Quelles précautions prendre ?

De nombreuses précautions sont à prendre en vue de limiter l'aggravation de la surdité. Le patient doit prévenir tout médecin de sa pathologie, car des médicaments toxiques pour l'oreille ne doivent être prescrits que dans des circonstances bien précises³¹.

Tous les sports ou activités exposant à un environnement sonore intense sont contre-indiqués en cas de surdité de perception (tirs, ball-trap, discothèque, baladeurs,...). Mais ces contre-indications peuvent être discutées au cas par cas, notamment pour les activités dites culturelles (concerts, discothèque). Il existe des moyens de se protéger (bouchons, casque anti-bruit).

La plongée sous marine est contre-indiquée.

L'aviation en qualité de pilote est contre-indiquée en fonction de l'intelligibilité de la personne. L'autorisation est donnée par des médecins habilités de la médecine aéronautique. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de l'avion.

La surdité constitue une cause d'incapacité dans les métiers où la sécurité individuelle ou collective repose sur la perception auditive de signaux sonores. Certains métiers exposant à des postes bruyants peuvent être des contre-indications à l'affectation d'une personne malentendante. L'évaluation du risque doit tenir compte du niveau de surdité, de l'âge et de la possibilité de protection sonore individuelle.

Scolarité

Lorsqu'un enfant présente une baisse de l'audition, il faut avertir les enseignants³². L'étudiant a droit à un aménagement des examens (Annexe F).

²⁹ Il est vendu par un audioprothésiste* qui assure le suivi.

³⁰ La surdité ne figure pas sur la liste des affections de longue durée* (maladies prises en charge à 100%), mais le médecin peut demander l'exonération du ticket modérateur à titre d'ALD hors liste. Selon un arrêté paru au Journal officiel (4 mai 2002), la prise en charge est maintenant assurée pour les deux oreilles quelque soit l'âge. Attention, les tarifs de l'appareillage varient en fonction du type d'appareillage et le remboursement varie en fonction de l'âge. Jusqu'au vingtième anniversaire, l'appareillage est pris en charge. Il sera judicieux de refaire l'appareillage juste avant l'anniversaire des 20 ans. Après 20 ans, le remboursement est plus faible (65% du tarif de responsabilité de la Sécurité Sociale d'une somme forfaitaire).

³¹ Certains diurétiques, les antibiotiques aminosides et les médicaments à base d'aspirine et de quinine.

³² En classe, l'enfant doit être placé dans les premiers rangs, et si possible de face.

L'atteinte oculaire

L'œil

Ses différents éléments peuvent être comparés à un appareil photographique comportant :

- en avant, un objectif constitué par la cornée* et le cristallin*, structures transparentes permettant de focaliser l'image sur la rétine ;
- en arrière, un film photographique constitué par la rétine qui tapisse le fond d'oeil sur lequel se forme l'image ;
- l'image est ensuite transmise au cerveau, notamment par le nerf optique.

Dans le syndrome d'Alport, une atteinte du cristallin (lenticône, cataracte*), une atteinte de la rétine (taches rétinienues) et une atteinte de la cornée (érosions) peuvent survenir.

Le lenticône

Le lenticône antérieur est une anomalie du cristallin dont la courbure antérieure devient progressivement anormale avec une saillie en avant lui donnant un aspect en goutte d'huile. Le lenticône postérieur est exceptionnel.

Lenticône antérieur, caractéristique du syndrome d'Alport

Sa découverte doit faire évoquer le diagnostic de syndrome d'Alport. Il s'associe habituellement à une baisse de l'audition et une évolution rapide vers l'insuffisance rénale.

Le lenticône antérieur est observé chez environ 10% des hommes et 4% des femmes ayant une forme dominante de syndrome d'Alport liée au chromosome X, chez environ 30% des hommes et femmes ayant une forme récessive et n'a pas été noté dans la forme dominante autosomique.

La lésion, qui peut progressivement s'aggraver, entraîne une myopie à laquelle peut s'ajouter un astigmatisme. La correction optique du patient va se modifier, d'où l'importance de faire des examens ophtalmologiques complets.

La cataracte

Certains patients développent une cataracte, mais cette complication est moins fréquente que le lenticône. Elle survient dans le syndrome d'Alport plus tôt que la cataracte dans la population générale, mais son traitement est identique.

Les taches rétiniennes

L'examen du fond d'œil révèle fréquemment la présence de petits points blancs jaunâtres se détachant sur le fond rose de la rétine normale, parfois concentrés sur la partie postérieure de la rétine ou dispersés en périphérie.

Cette atteinte n'entraîne que peu de conséquences sur la vision. Elle n'est pas caractéristique du syndrome d'Alport et peut se retrouver dans d'autres maladies.

Les érosions cornéennes

Des érosions de la cornée peuvent survenir spontanément et se traduisent par des douleurs oculaires aiguës, une photophobie* et des larmes. Elles sont favorisées par les conditions extérieures (vent) ou le port de lentilles de contact.

Prise en charge

L'âge du premier examen ophtalmologique dépend souvent de l'âge du diagnostic. L'ophtalmologue voit généralement les patients lorsque le diagnostic est suspecté.

Le rythme du suivi dépend du degré d'atteinte. Deux consultations par an peuvent être nécessaires.

Chez l'enfant, on peut proposer, comme pour tout suivi ophtalmologique classique, un examen avant l'âge de 3 ans, un avant l'entrée au cours préparatoire, puis des examens réguliers.

Comment traiter un lenticône antérieur ?

Il est possible que, même avec une paire de lunettes adaptée, l'acuité visuelle reste basse. La vision de loin et de près peut être diminuée.

Lorsque l'acuité visuelle est jugée trop basse et la gêne trop importante pour mener une vie normale et assurer une activité professionnelle, une intervention chirurgicale³³ remplaçant le cristallin par un cristallin artificiel peut être proposée.

Comment traiter la cataracte ?

L'intervention (remplacement du cristallin) est indiquée si l'acuité visuelle est abaissée.

Et en cas de douleurs oculaires aiguës ?

Il faut consulter rapidement un ophtalmologue. Les érosions de la cornée se traitent par des produits cicatrisant la cornée et des lentilles de contact thérapeutiques. Des lunettes protectrices permettant d'éviter des traumatismes dues aux poussières pouvant être responsables de la survenue d'autres épisodes d'ulcérations de cornée sont indiquées dans certaines circonstances (bicyclette).

Pronostic visuel ?

Il est globalement favorable puisque :

- l'atteinte du cristallin peut être traitée par un geste chirurgical ;
- l'atteinte de la rétine n'entraîne habituellement pas de conséquences au niveau de la vision.

²⁹ Le principe et la technique opératoire sont les mêmes que ceux de la chirurgie classique de la cataracte. En général, le patient devra porter des lunettes pour la vision de près, pour lire et parfois pour voir de loin. Les lunettes se font sur ordonnance classique.

Les leiomyomes

Ce sont des tumeurs bénignes (non cancéreuses) qui peuvent se développer au niveau des fibres musculaires de l'œsophage, de la trachée et des bronches, et des organes génitaux externes féminins. Les patients présentent habituellement plusieurs léiomyomes : on parle de léiomyomatose.

L'association de léiomyomes à une atteinte rénale et parfois à une cataracte congénitale* n'est observée que chez de rares patients. La léiomyomatose est aussi sévère chez la fille que chez le garçon.

L'organe le plus fréquemment atteint est l'œsophage : le patient présente une gêne à la déglutition des aliments solides, puis des liquides, ainsi que des douleurs et des régurgitations. Lorsque ce sont la trachée et bronches qui sont le siège d'une tumeur, la maladie peut se manifester par de la toux, une gêne respiratoire.

Ces symptômes imposent des examens radiologiques et endoscopiques* spécialisés.

Les léiomyomes importants doivent être enlevés chirurgicalement.

CONSEIL GÉNÉTIQUE
DIAGNOSTICS
GÉNÉTIQUE, PRÉNATAL,
PRÉIMPLANTATOIRE

La consultation de conseil génétique (Annexe E) a pour but d'aider les patients, les parents d'un sujet atteint, un couple, les apparentés dans une famille touchée par une affection génétique, en leur communiquant les informations concernant :

- la nature et la cause de la maladie, et son mode de transmission ;
- le risque de la transmettre ;
- le risque pour une personne de développer la maladie lorsque cette maladie est connue dans la famille ;
- les possibilités de dépistage pour un individu à risque ;
- la fiabilité et les limites des tests génétiques ;
- les moyens de prévention, de prise en charge ;
- les moyens de diagnostic* prénatal et de diagnostic* préimplantatoire.

Tests diagnostiques génétiques

Ce sont les manifestations cliniques (hématurie, insuffisance rénale, baisse de l'audition, lenticône) présentées par une personne et ses apparentés qui font évoquer le diagnostic de syndrome d'Alport. Le mode de transmission est souvent évoqué devant l'arbre généalogique de la famille. Il peut être confirmé par la mise en évidence des anomalies immunohistochimiques dans la peau ou le rein. Cependant, des tests diagnostiques génétiques peuvent s'imposer dans plusieurs situations.

Les indications

Les situations qui peuvent mener à leur demande sont diverses.

1. Le diagnostic est suspecté dans une famille.
2. Le diagnostic est certain, mais :
 - un patient, seul atteint dans une famille, veut connaître le risque pour ses enfants ;
 - il y a plusieurs patients dans la famille, mais les données familiales ne permettent pas de préciser le mode de transmission ;
 - une femme sans manifestations cliniques veut savoir si elle est porteuse de l'anomalie génétique trouvée dans la famille, parce qu'elle désire avoir des enfants ou bien qu'elle souhaite donner son rein ;
 - un couple s'inquiète pour les enfants à venir.

Les méthodes

Deux types de méthodes sont possibles. Elles ne peuvent être réalisées que dans des laboratoires très spécialisés.

La recherche de l'anomalie génétique s'effectue :

- soit dans le gène *COL4A5*, si la forme dominante liée au chromosome X est suspectée ;
- soit dans les gènes *COL4A3* et *COL4A4*, si la forme autosomique récessive ou la forme autosomique dominante sont suspectées.

Méthode indirecte

Ce type d'étude est facile à réaliser.

Il peut être proposé lorsque le mode de transmission est connu et lorsqu'on peut disposer de l'ADN d'au moins deux personnes atteintes de la famille (ce qui n'est pas toujours possible).

Cette méthode consiste à étudier, non la mutation elle-même, mais la transmission du chromosome portant le gène muté, en le pistant à l'aide de marqueurs* génétiques proches du gène.

Recherche directe de la mutation

Cette méthode, qui permet la démonstration directe de la mutation est difficile, longue et coûteuse en raison des différents gènes à explorer, de la grande taille des trois gènes et du grand nombre de mutations à rechercher (une par famille !). Elle est encore parfois infructueuse.

Diagnostic prénatal

Le but de la consultation de conseil génétique est d'informer un couple ou une personne sur leur risque d'avoir un enfant atteint. Il doivent s'en préoccuper avant même le début de la grossesse. Lors de la consultation, le généticien leur apporte les éléments permettant de bien comprendre la situation afin qu'ils puissent prendre les décisions qui leur conviennent le mieux.

Ils sont informés sur les moyens possibles de diagnostic, du risque pour le fœtus, de la fiabilité de la méthode de diagnostic et de la nécessité de prendre

contact avec le généticien et l'obstétricien dès le début de la grossesse s'ils souhaitent un diagnostic prénatal.

À faire avant la grossesse

Au moment où les prélèvements nécessaires chez le fœtus seront faits,

- les informations familiales doivent avoir été rassemblées par le néphrologue ;
- l'étude génétique permettant de préciser le mode de transmission du syndrome d'Alport dans la famille doit avoir été faite.

La complexité du diagnostic prénatal

Ses indications dépendent en effet du mode de transmission.

Syndrome d'Alport dominant lié au chromosome X

On considère que tous les garçons ont une maladie sévère et que la plupart des filles ont une maladie bénigne. En France, le diagnostic prénatal n'est proposé qu'aux couples dont la femme est porteuse de l'anomalie génétique et qui risquent d'avoir un garçon atteint.

C'est en premier lieu un diagnostic de sexe qui est réalisé à 8-9 semaines d'aménorrhée* sur un prélèvement du sang de la mère. Si le fœtus est un garçon, le diagnostic génétique est réalisé. Il n'est pas réalisé si l'enfant attendu est une fille.

Syndrome d'Alport récessif autosomique

Un couple, ayant eu un premier enfant atteint, peut souhaiter un diagnostic prénatal avant la naissance d'un second enfant. Filles et garçons ayant une forme sévère, le diagnostic génétique est réalisé quel que soit le sexe.

Syndrome d'Alport dominant autosomique

La maladie, étant jugée peu sévère, ne justifie habituellement pas l'indication d'un diagnostic prénatal.

Le diagnostic génétique

Il nécessite un prélèvement de villosités choriales* vers la 11-12ème semaine d'aménorrhée. Habituellement, les 2 méthodes, méthode indirecte et méthode directe, sont réalisées.

Le laboratoire³⁴ donne une réponse en quelques jours. Ceci permet en France, au cas où le fœtus serait atteint et si les parents le souhaitent, une interruption de grossesse faite précocement.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire est une alternative au diagnostic prénatal. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférés dans l'utérus.

Il ne peut être proposé que dans certaines conditions particulières . C'est une démarche complexe et difficile à réaliser, très lourde pour la mère³⁵. Sa pratique est très encadrée par la loi. En France, seuls quelques centres de génétique sont habilités.

³⁴ Les laboratoires habilités pour le diagnostic prénatal doivent disposer d'une autorisation ministérielle, renouvelable tous les 5 ans.

³⁵ C'est une démarche extrêmement contraignante, fortement médicalisée, qui demande beaucoup de patience, de constance et de motivation.

LA RECHERCHE

Où en sommes nous en 2007 ?

Les années 1990 avaient vu l'éclosion d'informations directement utiles pour les patients puisque la maladie est bien comprise sur le plan clinique, les modes de transmission sont éclairés, les gènes sont identifiés permettant le diagnostic génétique.

Les données qui figurent dans ce livret proviennent en grande partie d'une étude (European Community Alport Syndrome Concerted Action dirigée par Marie-Claire Gubler) qui a regroupé néphrologues, anatomopathologistes* et généticiens de 12 groupes appartenant à 12 pays européens. Cette étude publiée avait permis de recueillir des informations sur les patients de 330 familles atteintes de syndrome d'Alport. L'histoire naturelle des femmes atteintes de syndrome d'Alport lié au chromosome X a été particulièrement étudiée, ce qui a permis de montrer que certaines avaient une atteinte rénale sévère et que, par conséquent, une surveillance régulière et stricte, s'imposait.

Plusieurs équipes dans le monde (France, Suède, Hollande, Allemagne, Etats Unis, Canada) tentent actuellement de démêler les mécanismes moléculaires du syndrome d'Alport en vue de trouver des pistes thérapeutiques par l'utilisation des modèles animaux. On connaissait des chiens (chiens samoyèdes³⁶) qui développent spontanément une maladie rénale. La création de souris³⁷ génétiquement modifiées a été un progrès considérable.

³⁶ Ils présentent une protéinurie à 2 mois, une insuffisance rénale à 5 mois entraînant la mort.

³⁷ Elles sont normales à la naissance ; à 8 semaines, elles développent une protéinurie et des lésions des reins semblables à celles notées chez l'homme et meurent vers 14 semaines.

LE SYNDROME D'ALPORT

On conçoit que des mutations de types différents aboutissent à des anomalies biochimiques différentes des membranes basales. Les généticiens et cliniciens ont montré que le pronostic de l'atteinte rénale et celui de l'atteinte auditive dépendaient en partie des caractéristiques des mutations dans chaque famille. On commence à connaître les mutations responsables d'une insuffisance rénale ou d'une surdité précoces.

Les efforts actuels portent dans plusieurs directions :

- Comprendre à quel niveau de la chaîne de production (qui va du gène à l'assemblage final des chaînes de collagène) et de quelle manière une mutation de l'un des gènes altère la structure et la fonction de la membrane basale.
- Comprendre pourquoi une anomalie de la structure de la membrane, sans effet sur la fonction rénale à la naissance, entraîne une destruction progressive des reins.



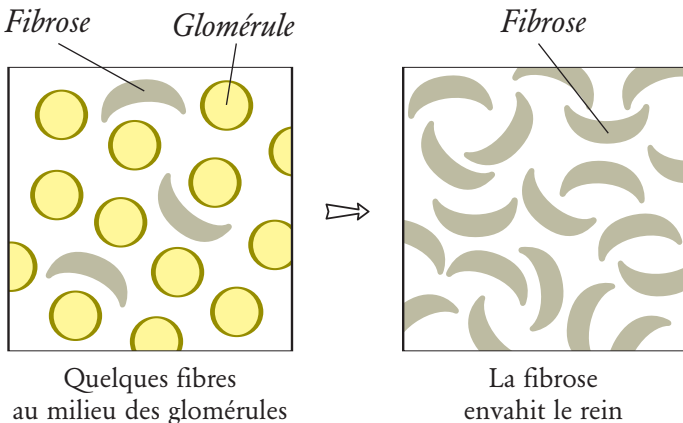
- Comprendre pourquoi une mutation de l'un des gènes *COL4A3* ou *COL4A4* peut soit entraîner des maladies rénales de sévérités différentes comme une insuffisance rénale chez les patients atteints de syndrome d'Alport dominant autosomique ou une hématurie microscopique d'évolution bénigne chez des patients ayant des membranes basales minces, soit n'entraîner aucun symptôme chez les parents d'enfants ayant un syndrome d'Alport autosomique récessif.
- Comprendre mieux l'influence de l'inactivation du chromosome X.
- Améliorer les techniques de recherche des mutations.

Quelles sont les pistes thérapeutiques explorées ?

1. La ciclosporine ? Des néphrologues ont rapporté il y a quelques années une stabilisation de l'atteinte rénale chez quelques patients traités par ciclosporine. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études chez l'homme. On ne peut pas actuellement la recommander. Chez le chien samoyède, la ciclosporine n'a pas d'effet sur l'abondance de la protéinurie, mais paraît retarder les lésions des glomérules.

2. Le blocage du système* rénine-angiotensine par les IEC pour retarder la progression de la maladie rénale, comme cela se fait dans d'autres maladies rénales ? Des IEC donnés à des souris avant l'apparition de la protéinurie ont pour effet d'augmenter la survie et de réduire la fibrose des glomérules et du tissu interstitiel. Un effet bénéfique des IEC a été rapporté chez quelques patients. Des études contrôlées ayant pour but d'évaluer l'efficacité de ces médicaments sont indispensables. Des essais cliniques (dont l'un soutenu par l'AIRG) sont actuellement en cours.

3. Empêcher la formation de la fibrose qui détruit progressivement les glomérules et le rein ? Plusieurs travaux récents (Allemagne, Etats-Unis) ont montré que certaines molécules³⁸ données à des souris génétiquement modifiées avant l'apparition de la protéinurie entraînaient ultérieurement une amélioration de la survie. Les études comparant les reins de ces souris à ceux des souris non traitées montrent dans le premier groupe une fibrose moins importante et une diminution des cellules présentes dans la fibrose. Ces études permettront de connaître les composants de la fibrose et les cellules



participant à sa formation. Si ces molécules pouvaient être prescrites chez l'homme, il faudrait, pour qu'elles soient efficaces, les donner très tôt.

4. Une nouvelle voie de recherche, pleine de promesses, vient d'être ouverte par l'utilisation de cellules souches dérivées de la moelle osseuse. La transplantation de moelle osseuse de souris normale a des souris génétiquement modifiées a entraîné non seulement une amélioration de la fonction rénale, mais aussi une réparation de la membrane basale glomérulaire. Les cellules souches migrent vers la membrane basale anormale, se transforment en cellules épithéliales (celles qui assurent la synthèse de la membrane basale glomérulaire), ce qui permet une restauration du collagène IV dans la membrane basale.

5. Quant à la thérapie génique, c'est-à-dire l'introduction du gène normal dans les cellules malades, elle n'est malheureusement pas envisageable tout de suite dans les maladies rénales. Les difficultés à résoudre sont considérables : comment faire parvenir le gène dans les cellules déficientes ? quelles seront les réactions de l'organisme à l'introduction de telles substances ? comment faire parvenir le gène dans les cellules sans danger pour l'organisme ?

La recherche sur l'audition

Les modèles animaux, en particulier les souris, sont des modèles précieux pour étudier les processus qui interviennent dans les diverses formes de surdité humaine. Les efforts actuels menés portent dans plusieurs directions :

- Comprendre les mécanismes de la progression de la perte de l'audition c'est-à-dire comprendre pourquoi se développe une fibrose progressive de certaines structures de l'oreille interne.
- Empêcher la progression de la surdité, ou même la faire régresser, en utilisant des approches diverses et en développant des systèmes pour administrer des médicaments et pour transférer des gènes ou des cellules spécifiquement dans l'oreille interne.
- Développer des stratégies thérapeutiques alternatives aux prothèses auditives utilisées actuellement.

³⁸ Inhibiteurs des vasopeptidases, métalloprotéinases bloquant les cellules inflammatoires.

ANNEXES

A. Calcul de la clairance de la créatinine

Chez l'adulte

La clairance de la créatinine peut être calculée selon la formule de Cockcroft et Gault qui tient compte de la créatininémie, de l'âge, du poids, et du sexe.

$$\text{Clairance de la créatinine (millilitres par minute)} = \frac{140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)} \times k}{\text{Créatininémie (micromoles par litre)}}$$

$k = 1$ chez la femme et $1,25$ chez l'homme

Certains néphrologues calculent maintenant la clairance selon la formule MDRD (Modification of the diet in renal disease) utilisée aux Etats-Unis et qui tient compte de la créatininémie, de l'âge et du sexe.

$$\text{Clairance de la créatinine (millilitres par minute par } 1,73\text{m}^2) = \frac{186 \times \text{Créatininémie (micromoles par litre)}}{88,4} \times \text{âge (ans)} \times c$$

$c = 1$ chez l'homme et $0,742$ chez la femme et $1,21$ chez une personne noire

Chez l'enfant

C'est la formule de Schwartz, tenant compte de la créatininémie et de la taille, qui est utilisée jusqu'à la fin de la croissance.

$$\text{Clairance de la créatinine (millilitres par minute par } 1,73\text{m}^2) = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (micromoles par litre)}}$$

$K = 29$ (nouveau-né) ; 40 (nourrisson) ; 49 (enfant jusqu'à 12 ans) ;
 53 (fille de 12 à 21 ans) ; 62 (garçon de 12 à 21 ans)

Sévérité d'une maladie rénale

Chez un sujet ayant une maladie rénale chronique reconnue, les valeurs de la clairance permettent de distinguer cinq stades (1 à 5) :

1. supérieure à 90 ml/min : maladie rénale sans insuffisance rénale ;
2. 60 – 90 ml/min : insuffisance rénale débutante ;
3. 30 – 60 ml/min : insuffisance rénale modérée ;
4. 15 – 30 ml/min : insuffisance rénale sévère ;
5. inférieure à 15 ml/min: insuffisance rénale terminale. Il est nécessaire d'envisager une dialyse ou une transplantation.

B. Le traitement par hormone de croissance

En France, ce traitement est autorisé chez les enfants :

- de plus de 2 ans ;
- ayant une insuffisance rénale chronique avec fonction rénale diminuée de 50 % par rapport à la normale ou dialysés ;
- ayant un retard de croissance ;
- n'ayant pas débuté leur puberté ou étant au début de la puberté.

Quelle que soit leur taille, les enfants transplantés ne peuvent recevoir le traitement. La décision du traitement est prise par un médecin spécialiste hospitalier en accord avec les parents. La prescription est soumise au contrôle du Médecin Conseil de la Sécurité sociale.

La demande est faite par un spécialiste en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Elle doit être renouvelée au moins une fois par an par ce même médecin. Entre temps, un autre médecin peut renouveler l'ordonnance. En général, c'est le médecin qui a initié le traitement qui assure le suivi de l'enfant, à raison de trois ou quatre consultations par an par moyenne. La décision de poursuivre le traitement dépend de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural. Le traitement est prescrit sur une ordonnance dite "ordonnance pour médicament d'exception", valable 6 mois à partir de la date de prescription. Avec cette ordonnance, la famille se procure l'hormone de croissance dans n'importe quelle pharmacie. Le pharmacien délivre le traitement pour une période de 1 mois. C'est un traitement cher, pris en charge à 100% par la caisse de Sécurité sociale après accord.

C. La transplantation rénale

L'activité de prélèvement et de greffe en France s'inscrit, depuis 1994, dans le cadre juridique des lois de bioéthique qui ont été intégrées dans le code de la Santé Publique. Ces textes sont à l'origine de la création de l'Etablissement français des Greffes, agence sanitaire de l'État qui avait pour mission de réguler cette activité de soins.

Les structures autorisées à prélever et les équipes autorisées à greffer sont soumises à des contrôles rigoureux avant la délivrance de leur autorisation.

La nouvelle loi de bioéthique du 6 août 2004 (Loi n° 2004-800, Journal officiel n°182 du 7 août 2004) a modernisé ce dispositif. Elle a modifié le code de la santé publique en matière de greffe, notamment en associant tous les établissements de santé à l'activité de recensement et de prélèvement, par l'intermédiaire des réseaux. La loi a élargi également le cercle des donneurs vivants.

Par ailleurs, la loi a créé l'Agence de la biomédecine, qui a repris les missions de l'Etablissement français des Greffes, et assure également des missions d'évaluation, de suivi et de contrôle dans les domaines de la procréation, l'embryologie et la génétique humaine.

Ces nouvelles dispositions sont entrées en vigueur depuis mai 2005 (Décret 2005-420 du 4 Mai 2005, Journal officiel du 5 Mai 2005).

La greffe par rein de personne décédée

L'organisation générale du prélèvement et de la transplantation d'organes, comprenant en particulier la gestion de la liste d'attente, la répartition des greffons, la vigilance sanitaire, l'évaluation des résultats de la transplantation, est définie par des textes réglementaires en conformité avec les lois de bioéthique.

Les lois de bioéthique garantissent que les activités de prélèvement et de greffe sont réalisées dans les meilleures conditions d'égalité et sécurité pour le patient en attente de greffe, tout en respectant l'anonymat du donneur et la gratuité du don.

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, parfois plusieurs années en raison du nombre limité de greffons disponibles. Elle est différente entre les receveurs en fonction notamment de leur âge et de leur profil biologique (groupe sanguin ou degré d'immunisation). Elle n'est pas directement liée à la date d'inscription sur la liste d'attente.

La répartition des greffons est organisée en fonction de règles définies par un texte réglementaire. Les procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personnes décédées dépendent des arrêtés du 6 novembre 1996 (J.O. du 10 novembre 1996) et des arrêtés modificatifs du 30 août 2002 (J.O. du 10 septembre 2002) et du 2 juin 2004 (J.O. du 17 juin 2004).

Certains patients bénéficient d'une priorité nationale, c'est le cas des receveurs de moins de 16 ans. Ils sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez des donneurs de moins de 16 ans, et à l'échelon interrégional chez les donneurs de moins de 30 ans. Certains patients de 16 à 18 ans, en attente de greffe rénale, notamment ceux présentant un retard de développement staturo-pondéral en raison de leur maladie rénale peuvent être assimilés à la catégorie prioritaire des enfants de moins de 16 ans. Cette dérogation est accordée sur demande individuelle et soumise à l'approbation d'experts.

En dehors de ces priorités, les greffons sont répartis en fonction de nombreux critères, notamment le degré de compatibilité et la concordance d'âge entre le donneur et le receveur. L'attribution définitive de l'organe est sous la responsabilité des équipes, en fonction de l'état de santé du receveur et de l'évaluation de l'organe proposé.

La greffe par rein de personne vivante

La greffe de donneur vivant étant un projet familial, il faut que tout le monde soit d'accord, et en priorité le receveur, même s'il est encore un enfant, et le donneur potentiel.

La nouvelle loi de bioéthique autorise la greffe à partir d'un proche qui n'est pas nécessairement un parent. Non seulement le père ou la mère, les frères et sœurs, les fils ou filles, mais aussi les grands-parents, les oncles ou tantes, les cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père ou de la mère peuvent être donneurs. Le donneur peut également être toute personne

apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. Le donneur, préalablement informé par un comité d'experts des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement, doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé et que le don est conforme aux conditions prévues. Le comité d'experts peut ne pas autoriser le don. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Le consentement est révocable sans forme et à tout moment. Lorsque le donneur n'est pas l'un des parents, une autorisation de prélever doit être délivrée par le comité d'experts.

Le prélèvement d'organes sur un mineur en vue d'un don est interdit. L'Agence de la biomédecine doit être informée, préalablement à sa réalisation, du prélèvement de rein sur une personne vivante.

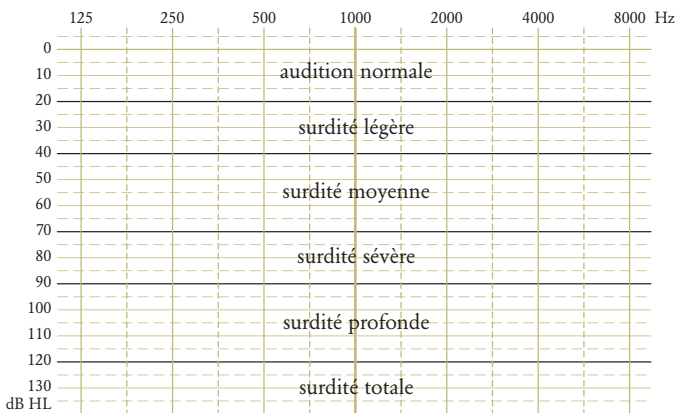
D. Classification de la surdité

L'intensité des sons perçus par l'oreille varie de 0 décibel* (dB), niveau au dessous duquel nous n'entendons aucun son, à 120 dB, limite supérieure des sons de notre environnement. Les spécialistes distinguent plusieurs types de surdité selon l'importance de la perte auditive et classés selon les critères définis par le Bureau International d'AudioPhonologie.

Comme le montre la figure, plusieurs niveaux de surdités sont définis :

- La surdité est légère quand la perte auditive est comprise entre 21 dB et 40 dB. La parole est perçue à voix normale, mais plus difficilement à voix basse ou lointaine.
- La surdité est moyenne quand la perte est comprise entre 41 et 70 dB. La parole est perçue si on élève la voix. Le sujet comprend mieux en regardant parler.
- La surdité est sévère quand la perte est comprise entre 71 et 90 dB. La parole est perçue à voix forte près de l'oreille. Les bruits forts sont perçus.
- La surdité est profonde quand la perte est comprise entre 91 et 120 dB. Seuls les bruits très puissants peuvent être perçus.
- La perte est de 120 dB. La surdité est totale et aucun son n'est perçu.

LE SYNDROME D'ALPORT



E. Tests génétiques

Tests génétiques diagnostiques

Le code de la Santé Publique, le décret du 23 juin 2000 et la loi de bioéthique révisée en août 2004 (Loi n°2004-800 du 6 août 2004) définissent le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques génétiques. Il est précisé que :

- le recueil du consentement libre et éclairé est obligatoire ;
- le droit de “ne pas savoir” doit être respecté à tout moment ;
- seul le médecin prescripteur est autorisé à en communiquer les résultats ;
- pour une personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à “une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques”;
- chez le mineur, le diagnostic génétique ne peut être prescrit que “si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates”.
- en cas de diagnostic d’une anomalie génétique grave, les patients ont le devoir d’en informer les membres de la famille potentiellement concernés.

Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire.

La loi (Loi de bioéthique n°2004-800 et décret n° 2006-1661, Journal officiel du 23 décembre 2006) précise que :

- Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne peuvent être pratiqués que pour détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus (diagnostic prénatal) ou dans une cellule (diagnostic préimplantatoire) "une affection d'une particulière gravité."
- Le diagnostic prénatal doit être précédé d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée.
- Les analyses génétiques ne peuvent être effectués que dans des laboratoires autorisés

Diagnostic prénatal

Tout couple, dont l'un ou les deux membres sont porteurs d'une mutation, inquiet de la transmission génétique de la maladie à leurs enfants, peut évoquer la possibilité d'un diagnostic prénatal. Leur demande dépend du vécu de la maladie (pour lui-même ou dans sa famille), de l'appréciation par chacun de la notion de maladie et de handicap, de la personnalité propre de chaque individu et de ses convictions philosophiques ou religieuses.

La consultation médicale dans un centre de génétique spécialisé est rendue obligatoire par la loi (article L.162.16 du Code de santé publique). Des consultations sont organisées dans toutes les régions.

Ce couple reçoit les éléments leur permettant de pouvoir prendre les décisions qui leur conviennent le mieux. En fonction de ces divers éléments, le couple va devoir prendre la décision d'avoir ou non un enfant. Si le choix du couple est celui du diagnostic prénatal, la demande est examinée dans un centre de diagnostic pluridisciplinaire.

Diagnostic préimplantatoire

En France, la pratique du diagnostic préimplantatoire est très encadrée par la loi n° 94-645 du 29 juillet 1994 et le décret d'application (Journal Officiel du 27 mars 1998). Il ne peut actuellement être pratiqué que dans trois centres. Il est effectué depuis plus longtemps dans certains pays (Belgique, Grande-Bretagne) où la législation est plus libérale.

F. Scolarisation

Nouveaux dispositifs

La loi n° 2005-102 du 11 Février 2005 (Journal officiel du 12 Février 2005) pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées affirme le droit des enfants présentant un handicap ou un trouble de santé invalidant à l'éducation ainsi que la responsabilité du système éducatif français comme garant de la continuité du parcours de formation de chacun. Cette loi est applicable depuis le 1er Janvier 2006 (décret n° 2005-1752 du 30 Décembre 2005. Journal officiel du 31 Décembre 2005).

Les obligations de la loi :

- assurer à l'élève, le plus souvent possible, une scolarisation en milieu ordinaire au plus près de son domicile ;
- associer étroitement les parents à la décision d'orientation de leur enfant et à toutes les étapes ;
- garantir la continuité d'un parcours scolaire, adapté aux compétences et aux besoins de l'élève ;
- garantir l'égalité des chances entre les candidats handicapés et les autres candidats en donnant une base légale à l'aménagement des conditions d'examen.

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Lorsque la situation d'un élève présentant un trouble de santé n'a pas de répercussions notables sur la poursuite de la scolarité, la mise en œuvre d'un PAI peut suffire. 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).

Projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Mais lorsque la situation le nécessite, l'évaluation des besoins (pédagogiques, psychologiques, éducatifs, sociaux, médicaux et paramédicaux) est réalisée par une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Chaque enfant élève dispose d'un enseignant spécialisé, référent pour l'accueil, l'information, le relais et l'évaluation.

Aménagement des examens et concours

La loi décrit les aménagements dont doivent bénéficier les personnes handicapées : conditions des déroulements des épreuves, majoration du temps imparti, conservation pendant cinq ans des notes, étalement sur plusieurs sessions du passage des épreuves, adaptations ou dispenses d'épreuves (décret n° 2005-1617 du 21 Décembre 2005. Journal officiel du 23 décembre 2005).

LEXIQUE

Acide aminé. Constituant important des protéines. C'est la succession normale de trois bases sur le gène qui détermine la succession normale des acides aminés dans la protéine correspondante, permettant à cette protéine d'assurer sa fonction normale dans l'organisme. Cette correspondance entre un groupe de trois bases d'une part et un acide aminé d'autre part est appelée code génétique. Ce code est le même chez tous les organismes, ce qui est une illustration de l'unicité du monde vivant.

Acouphène. Sensation auditive anormale à type de bourdonnements ou sifflements.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). C'est le principal constituant des chromosomes. Très longue molécule constituée par une double chaîne, formée de sucres, d'acide phosphorique sur laquelle sont branchées des bases. Cette molécule porte les gènes.

Affection de longue durée (ALD). Affection donnant droit à l'exonération du ticket modérateur, communément appelée 100 %. La liste des 30 affections répertoriées comprend « néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif », « hypertension artérielle sévère » et « suite de transplantation d'organe ».

Aménorrhée. Absence de règles.

Anatomopathologiste. Médecin qui étudie les lésions des différents organes.

Anticorps. Protéines fabriquées par l'organisme en réponse à l'introduction d'une molécule étrangère à laquelle elles se lient spécifiquement pour l'inactiver ou permettre son élimination.

Anticorps anti-membrane basale des glomérules. Anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire. Ils peuvent apparaître spontanément. Ils peuvent apparaître après transplantation chez des patients ayant une mutation particulière de l'un des gènes *COL4A5*, *COL4A4* ou *COL4A3*, les protéines correspondantes (chaîne alpha 5, ou alpha 4 ou alpha 3) étant très modifiées ou même absentes. Lorsqu'un rein normal est greffé chez un tel patient, le système immunitaire de ce patient considère la chaîne alpha (alpha 5 ou alpha 4 ou alpha 3) comme étrangères et fabrique des anticorps dirigés contre cette chaîne. Les anticorps s'attaquent à leur cible, la membrane basale glomérulaire, ce qui entraîne des lésions sévères des glomérules. Ils peuvent être détectés d'une part dans le sang et d'autre part sur le greffon par l'étude immunohistochimique d'un fragment biopsique.

Anticorps anti-HLA. Protéines qui circulent dans le sang et dont le rôle est de détruire les substances ou tissus d'origine étrangère portant tel ou tel groupe HLA différent de celui du patient greffé.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Médicaments utilisés pour lutter contre l'inflammation et la douleur et qui ne sont pas des dérivés de la cortisone.

Artériole glomérulaire afférente. Petite artère qui amène le sang dans le glomérule.

Artériole glomérulaire efférente. Petite artère qui conduit le sang hors du glomérule.

Audiométrie tonale. Examen fait à l'aide d'un appareil (audiomètre) envoyant des sons dont la fréquence (qui détermine si un son est grave ou aigu et qui est mesurée en Hertz) et l'intensité (qui détermine si un son est faible ou fort et qui est mesurée en décibels) sont parfaitement définies. Le sujet reçoit une série de sons dont l'examineur fait varier la fréquence. Les fréquences explorées le plus couramment sont les fréquences de 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 Hertz (de son grave à son aigu). Le seuil auditif pour une fréquence donnée est obtenu en diminuant progressivement l'intensité (80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 décibels). On demande au sujet de signaler précisément quand il commence à percevoir le son. Le seuil est donné par la plus faible intensité de son perçue par le sujet.

Audiométrie vocale. Test à la voix chuchotée ou forte plaçant l'exploration de l'audition dans des conditions de fonctionnement social et permettant de tester l'intelligibilité de la parole. Lorsque l'on teste avec un mot à intensité croissante, trois seuils se succèdent : - seuil de détectabilité : on perçoit un son, mais on ne le reconnaît pas comme mot ; - seuil d'audibilité : on reconnaît le mot, mais on ne le comprend pas ; - seuil d'intelligibilité : on comprend le mot. Le pourcentage de mots reconnus est noté en fonction de l'intensité.

Audioprothésiste. Professionnel de la correction auditive n'intervenant que sur prescription d'un ORL.

Autodialyse. Prise en charge par le patient lui-même de la technique de dialyse. La technique peut se faire dans une unité d'autodialyse assistée, avec une infirmière spécialisée, ou dans une unité d'autodialyse simple, le patient étant autonome après une période de formation.

Bandelette urinaire. Bandelette faite de papier réactif très sensible. Grâce à la modification de la couleur du papier, les substances dont la présence est anormale dans les urines sont détectées. La bandelette donne une information approximative, mais utile sur la quantité de globules rouges ou sur la quantité d'albumine.

Bases. Eléments chimiques azotés. Les bases entrant dans la constitution de la molécule d'ADN sont au nombre de 4 : Cytosine, Thymine, Adénine ou Guanine. Comme l'ADN est formé de 2 chaînes, les bases vont par paires, une sur chaque chaîne. On considère qu'il y a plus de 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Basilaire (membrane). Membrane de l'oreille interne située dans la cochlée. Les sons impriment des oscillations à cette membrane sur laquelle sont situées des cellules qui détectent les vibrations et qui vont envoyer un message au cerveau.

Biopsie. Prélèvement d'un fragment d'organe ou de tissu chez un individu vivant.

Biopsie de peau. Prélèvement d'un fragment de peau (fesse, aisselle éventuellement) sous anesthésie locale. Facile à réaliser, peu douloureuse, sans aucun danger, ne laissant qu'une minime cicatrice.

Biopsie de rein. Prélèvement d'un fragment de rein. Le prélèvement ne s'effectue que d'un seul côté, car les lésions sont bilatérales. Il s'effectue sous anesthésie locale. Quelques précautions qui seront détaillées par le néphrologue (comme éviter une activité physique intense, un long voyage, prise d'aspirine) sont à suivre pendant trois semaines.

Capillaires sanguins. Très fins vaisseaux sanguins.

Cataracte. Diminution de la transparence du cristallin.

Cellules endothéliales. Cellules qui tapissent la surface interne des vaisseaux et sont en contact avec le sang.

Cellules épithéliales (ou podocytes). Cellules qui tapissent les surfaces internes (cavités) et externes.

Choriales (villosités). Membranes entourant l'œuf. Le prélèvement des villosités est effectué par voie basse (col de l'utérus). Les cellules recueillies contiennent les mêmes gènes que les cellules du fœtus. A partir de ces cellules, les examens génétiques peuvent être effectués.

Clairance de la créatinine. Permet d'évaluer la filtration au niveau des glomérules. La clairance d'une substance est le volume de sang totalement débarrassé de cette substance par unité de temps. Elle était calculée à partir de dosages dans le sang et dans les urines de 24 heures de la créatinine. Compte tenu de possibles erreurs dans le recueil des urines, la clairance de la créatinine est estimée par plusieurs formules (Annexe A).

Cochlée. Canal de forme spiralée, de la taille d'un petit pois, situé dans l'oreille interne. Il contient un liquide et est tapissé de cellules sensorielles disposées le long d'une membrane (membrane basilaire). Les vibrations sonores traversent l'oreille externe, puis l'oreille moyenne et mettent en mouvement les liquides contenus dans la cochlée. Les cellules sensorielles transforment ces vibrations en impulsions électriques qui sont transmises au nerf auditif, puis au cerveau qui les interprète comme des sons. Dans le syndrome d'Alport, les impulsions électriques ne parviennent pas aux fibres nerveuses du nerf auditif et, par conséquent, l'information ne parvient pas au cerveau.

Conduction aérienne (appareillage en). Appareillage délivrant un signal fait de vibrations aériennes transmises au conduit auditif pour agir directement sur les structures de l'oreille interne.

Congénital. Qui existe à la naissance.

Conversationnelles (fréquences). Zones de fréquences (500 à 4.000 Hertz) correspondant à la voix.

Cornée. Membrane fibreuse et transparente, en avant de l'œil.

Créatinine. Substance produite par les muscles et exclusivement éliminée par les urines, ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale. Sa concentration dans le sang dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine.

Cristallin. Lentille transparente responsable de la mise au point et de la formation d'une image nette sur la rétine .

Décibel. Unité d'intensité du son permettant d'apprécier la différence entre deux niveaux sonores.

Délétion. Type de mutation caractérisée par la perte d'un segment ou de la totalité du gène.

Diagnostic génétique moléculaire. Diagnostic reposant sur une recherche sur la structure de l'ADN.

Diagnostic préimplantatoire. Diagnostic génétique ayant pour objectif de vérifier si un embryon est porteur ou non de la mutation à l'origine de la maladie, avant même son implantation dans l'utérus lors d'une procédure de fécondation in vitro. Ce n'est pas un diagnostic prénatal. L'anomalie génétique, cause de la maladie dans la famille, doit être impérativement connue. Plusieurs ovules prélevés chez la future mère sont fécondés avec les spermatozoïdes du futur père. Le diagnostic s'effectue à partir d'une cellule prélevée sur l'embryon au stade de huit cellules. La recherche de l'anomalie génétique est effectuée sur l'ADN de cette unique cellule. Seuls les embryons indemnes seront réimplantés chez la mère pour poursuivre la grossesse.

Diagnostic prénatal. Diagnostic génétique ayant pour but de déterminer si l'enfant à naître est porteur ou non d'une anomalie génétique. Il repose sur des analyses génétiques effectuées sur des prélèvements de tissus qui possèdent le même patrimoine génétique que le fœtus : villosités chorales (cellules qui forment l'enveloppe placentaire), liquide amniotique, sang. La stratégie de détection de l'anomalie doit être réfléchie à l'avance et les enjeux du diagnostic bien pesés, car ils posent la question de l'interruption de grossesse. Le diagnostic prénatal doit être anticipé pour le couple à risque bien avant la grossesse. Il doit obligatoirement être précédé d'une consultation médicale dans un centre de génétique spécialisé (article L.162.16 du Code de santé publique).

Dialyse. L'un des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale. La dialyse permet d'éliminer les toxines qui s'accumulent dans l'organisme et de maintenir l'équilibre de l'eau et de la composition du sang. Il existe deux techniques de dialyse, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage d'une technique à l'autre est possible.

Diurèse. Volume des urines.

Diurétiques. Substances augmentant l'élimination urinaire d'eau et de sel (Na Cl ou chlorure de sodium).

Dosage de la protéinurie. Quantification de la protéinurie-albuminurie. Elle peut s'effectuer sur : - le recueil des urines de 24 heures et est exprimée en grammes par 24 heures ; - un recueil des urines au matin ou lors d'une consultation et est exprimée par millimoles de créatinine dans les urines.

Embryon. Nom donné à l'être humain durant les trois premiers mois de la grossesse.

Endoscopie. Examen des cavités naturelles pratiqué à l'aide d'un instrument d'optique.

Erythropoïétine. Protéine sécrétée en majeure partie par le rein. Elle stimule l'érythropoïèse, c'est-à-dire la formation des globules rouges (ou hématies). Le défaut d'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale.

Examen cytologique des urines. Examen en microscopie optique permettant de compter les hématies de l'urine.

Fibreux (glomérules). Glomérules détruits, leurs constituants ayant été remplacés progressivement par des fibres.

Fibrose. Remplacement d'un tissu normal par des fibres.

Fistule artério-veineuse. Communication réalisée chirurgicalement entre une artère et une veine, à l'avant-bras le plus souvent ou au bras. Elle permet de dilater la veine, de la rendre plus accessible aux ponctions et d'obtenir un débit sanguin suffisant pour une dialyse de qualité.

Fœtus. Nom donné à l'embryon après le 3ème mois de la grossesse.

Fréquence d'un son. Détermine si un son est aigu ou grave.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant les caractères génétiques des cellules ou des organes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas. Citons par exemple la production d'hormone de croissance, d'érythropoïétine ou d'insuline.

Génome. Ensemble de l'ADN de l'organisme contenant la totalité de l'information génétique.

Glomérule. Peloton de vaisseaux sanguins dans lequel le plasma sanguin est filtré pour former l'urine primitive qui s'écoule dans le tubule (qui fait suite au glomérule).

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

Greffe. Mot synonyme de transplantation. On peut greffer (ou transplanter) un organe (le rein, ...) ou un tissu (une artère,..).

Greffon. Organe ou tissu greffé.

Groupes HLA (Human Leucocyte Antigen). Molécules présentes à la surface de tous les tissus. Il en existe de très nombreux groupes, mais en pratique 6 sont déterminés. Si, par exemple, deux personnes ont 2 groupes en commun, on dit qu'elles ont 2 compatibilités (ou identités) ou 4 incompatibilités (ou mismatches).

Hématies. Globules rouges

Hématurie. Présence de sang dans les urines.

Hématurie macroscopique. Présence de sang dans les urines en assez grande quantité pour les colorer en rouge ou brun plus ou moins foncé.

Hématurie microscopique. Présence d'hématies dans les urines, décelées par l'examen au microscope des urines ou par une bandelette urinaire réactive.

Hémodialyse. Technique de dialyse utilisant un rein artificiel à l'intérieur duquel se trouve une membrane synthétique permettant de séparer le sang du liquide de dialyse et autorisant les échanges thérapeutiques recherchés entre sang et liquide de dialyse. La technique nécessite d'avoir un abord au sang par une fistule artério-veineuse. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum. Cette technique se fait dans des structures appropriées (centre, unité de dialyse médicalisée, unité d'autodialyse assistée, unité d'autodialyse simple), éventuellement à domicile.

Hertz. Unité de fréquence des sons. Les fréquences aiguës sont de 4.000 Hertz et les fréquences graves de 250 Hertz.

Hormone parathyroïdienne (ou parathormone). Substance produite par les glandes parathyroïdes et participant à la régulation du calcium et du phosphore.

Hyperkaliémie. Elévation du taux de potassium dans le sang.

Hyperparathyroïdie. Hypersecrétion d'hormone parathyroïdienne.

Hyperuricémie. Elévation du taux d'acide urique dans le sang.

Immunohistochimie. Examen utilisant des anticorps reconnaissant différentes molécules, ce qui permet d'analyser les constituants d'un tissu ou d'une cellule. Les biopsies cutanées ou rénales d'une personne suspectée d'avoir un syndrome d'Alport sont étudiées avec des anticorps reconnaissant les différentes chaînes du collagène IV.

Impédancemétrie auditive. Exploration du fonctionnement de l'appareil de transmission des vibrations perçues par le tympan à l'oreille interne. Elle comporte deux examens : l'examen de l'ensemble tympan et osselets et l'examen du muscle fixé sur l'un des osselets (l'étrier).

Implant cochléaire. Appareil captant les sons extérieurs et les transforment en impulsions électriques stimulant directement le nerf cochléaire. L'implant cochléaire, dont le faisceau d'électrodes est introduit dans la cochlée, remplace la fonction des cellules qui sont détruites et stimule électriquement les fibres du nerf auditif.

Lipides. Grossièrement, les graisses.

Lisses (cellules musculaires). Muscles ne se contractant pas sous l'effet de la volonté. Ils se trouvent dans le tube digestif, les bronches, la vessie, etc.

Marqueurs génétiques. Segments normaux d'ADN, dont les caractéristiques génétiques sont connues. Ils sont utilisés comme de véritables points de repères, car ils jalonnent l'ensemble des chromosomes humains. Grâce au Généthon, on peut utiliser actuellement plus de 5.000 marqueurs qui permettent de localiser des gènes. Ces marqueurs se transmettent au sein d'une famille en même temps que le gène situé à côté.

Microalbuminurie. Excrétion urinaire d'albumine, principale protéine des urines, en quantité faible, détectable par des techniques ultrasensibles. Des traces d'albumine sont détectables dans les urines de sujet sains à des taux n'excédant pas 20 milligrammes par jour. Une excrétion urinaire supérieure à 30 milligrammes par jour traduit une anomalie précoce de la barrière de filtration glomérulaire.

Microscopie électronique. Appareillage optique utilisant des électrons pour la formation des images et des lentilles magnétiques. Il peut grossir jusqu'à 200.000 fois. Le grossissement utilisé pour l'examen des tissus est de 5 à 20.000 fois.

Microscopie optique. Appareillage optique utilisant la lumière extérieure et des lentilles optiques et pouvant grossir jusqu'à 1000 fois.

Nano... Préfixe signifiant un milliard de fois plus petite.

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

Néphrotique (syndrome). Syndrome comportant l'association d'œdèmes, de protéinurie abondante (supérieure à 3 grammes par 24 heures) et d'un taux abaissé d'albumine dans le sang (inférieur à 30 grammes par litre).

Noyau. Constituant indispensable de la cellule assurant la transmission des caractères héréditaires et jouant un rôle important dans la synthèse des protéines.

Numération formule sanguine. Examen du sang permettant la quantification des globules rouges, globules blancs et plaquettes ainsi que la répartition des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes).

Orthophonique (rééducation). Méthode thérapeutique visant à corriger les troubles de l'élocution et du langage.

Otoscopie. Examen permettant de visualiser le tympan et le conduit auditif externe.

Parathyroïdes. Glandes au nombre de quatre, situées à la face antérieure du cou.

Péritonéale (dialyse). Technique reposant sur des échanges à travers le péritoine (membrane située dans l'abdomen et tapissant les intestins). Un liquide, ou dialysat, est injecté dans la cavité abdominale grâce à un tuyau souple implanté chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation, et laissé à demeure. Plusieurs techniques pourront être proposées : dialyse péritonéale continue ambulatoire nécessitant trois ou quatre changements manuels quotidiens des poches de dialysat ou dialyse péritonéale automatisée nécessitant une machine. Ces techniques se font à domicile, le patient peut se faire assister par une infirmière.

Photophobie. Sensation pénible produite par la lumière.

Plaquettes. Éléments du sang jouant un rôle dans la coagulation du sang.

Plasmaphérese (ou échange plasmatique). Technique ayant pour but de débarrasser le sang de ses anticorps.

Protéine. Molécule produite par les cellules et formée d'acides aminés. Toute protéine exerce une fonction spécifique dans l'organisme.

Protéines alimentaires. Éléments (viande, poissons, fromages, oeufs) apportés par l'alimentation et qui fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore éliminés par le rein. La plupart des Européens consomment spontanément trop de protéines. Un excès peut contribuer à l'augmentation des chiffres d'urée et de créatinine. Inversement, une carence peut être néfaste, surtout chez l'enfant.

Protéinurie. Présence de protéines en quantité notable dans les urines. La présence de très petites quantités de protéines dans l'urine est normale. Le constituant le plus important des protéines urinaires est l'albumine.

Rejet. Réaction immunitaire normale de l'organisme qui tend à éliminer un organe greffé.

Sérum. Partie liquide du sang.

Signe. Manifestation découverte par le médecin, s'oppose à un symptôme perçu par le patient.

Somatiques (cellules). Cellules qui constituent l'immense majorité des cellules de l'organisme et qui ne sont pas transmises aux enfants.

Stééréophonique (appareillage). Qui permet d'équilibrer l'audition des deux oreilles.

Symptôme. Manifestation due à la maladie et perçue par le patient.

Syndrome. Ensemble de symptômes ou de signes constituant un tableau clinique bien individualisé, mais dû à des causes différentes. En fait, la distinction avec le terme maladie est souvent arbitraire.

Système rénine angiotensine. Système de régulation de la pression artérielle constitué par une cascade d'enzymes.

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.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisés dans une même fonction. On distingue le tissu épithélial, le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux. Dans un organe comme le rein, on trouve différents types de tissus.

Tissu interstitiel. Tissu de soutien.

Traitement antirejet. Médicaments permettent à l'organe greffé de ne pas être rejeté par l'organisme qui le reconnaît comme étranger.

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

Urée. Substance produite par la dégradation des protéines apportées par l'alimentation. La concentration d'urée dans le sang dépend non seulement de la fonction des reins, mais aussi de l'apport en protéines et du débit de l'urine.

Tubule. Fin canal de 50 millimètres de long qui fait suite au glomérule et qui conduit l'urine aux cavités urinaires. Au niveau du tubule, 95 pour cent de l'eau constituant l'urine primitive est réabsorbée et de nombreux déchets sont éliminés.

Editions AIRG

Livrets déjà parus

La polykystose rénale
autosomique dominante

Le syndrome d'Alport
(première édition)

La cystinose
(seconde édition)

La maladie de Fabry

La néphronophtise

Une carte de soins et d'informations
pour les personnes atteintes de maladies rénales,
éditée par le Ministère de la Santé, est accessible
sur le site www.sante.gouv.fr

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 mission d'informer les patients et leurs familles sur les progrès réalisés dans la connaissance des différentes maladies rénales génétiques et de leur apporter un soutien moral.

L'AIRG-France, avec l'aide de son Conseil scientifique, contribue également au financement de nombreux projets de recherche.

Ce livret, qui présente les informations actuelles sur le Syndrome d'Alport, a été conçu pour aider les patients et leurs familles. Il vise à leur permettre de mieux comprendre les mécanismes et les conséquences de la maladie ainsi que la nécessité d'une surveillance et d'une prise en charge régulières.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.

**L'AIRG-France
est parrainée
par Richard Berry**



Ministère de la Santé
et des Solidarités