



Le point sur les avancées dans la recherche sur la Néphronophtise



■ Professeur Chantal Loirat

Service de Néphrologie pédiatrique
Hôpital Robert Debré
Paris

Dans l'expérience de notre service, les malformations des voies urinaires et les hypoplasies rénales (reins trop petits, mal développés) d'une part, et les maladies héréditaires rénales d'autre part représentent chacune 39 % des causes d'insuffisance rénale terminale (nécessitant un traitement par dialyse et greffe rénale) avant l'âge de 16 ans. Parmi ces affections, la néphronophtise, qui représente 8 % des causes d'insuffisance rénale terminale à cet âge, est la plus fréquente des maladies rénales héréditaires. Les maladies rénales acquises représentent 21 % des causes.

Sur quels signes faire le diagnostic ?

Les signes cliniques

Le premier signe est une soif excessive, qui apparaît vers l'âge de 4 à 6 ans. Avant cet âge, l'enfant est bien portant. Puis il éprouve une soif de plus en plus importante et boit de grandes quantités d'eau (polydipsie). Son entourage remarque en particulier qu'il se lève la nuit pour boire. Il urine 10 à 15 fois par jour (polyurie) et une énurésie nocturne (pipi au lit) réapparaît parfois chez un enfant qui avait acquis la propreté. Ces symptômes sont liés au fait que les reins ont perdu leur capacité à concentrer l'urine. Heureusement, la soif est là pour compenser la perte d'eau urinaire et empêcher que l'enfant ne se déshydrate. Ces signes doivent faire penser à une

maladie rénale. Mais le diagnostic est souvent retardé, parce que la soif est mal interprétée (on évoque à tort le diagnostic de potomanie ou de problèmes psychologiques) et le lien avec une maladie rénale n'est pas encore bien connu des généralistes. Une perte de sel (sodium) dans les urines est associée à la perte d'eau.

Un autre symptôme très important est le ralentissement progressif de la croissance, auquel il n'est souvent pas prêté attention.

L'association de la polyurie, de la polydipsie et du ralentissement de la croissance doivent faire penser au diagnostic. Mais la maladie peut aussi être découverte à l'occasion d'une déshydratation, survenue lors d'une gastro-entérite, de vomissements, d'une mise à jeun pour une intervention, ou de fortes chaleurs. Dans ces situations, l'enfant ne boit pas et ne s'alimente pas suffisamment pour compenser les pertes urinaires d'eau et de sel.

Une insuffisance rénale s'installe inéluctablement. Le taux de créatinine sanguine commence à augmenter vers l'âge de 5 à 6 ans. Le stade d'insuffisance rénale terminale nécessitant dialyse et greffe est atteint en moyenne vers l'âge de 13 ans (parfois plus tôt vers 5 à 6 ans, ou plus tard vers 15 ou 16 ans). La maladie n'est parfois découverte qu'au stade

d'insuffisance rénale terminale. Mais on note alors que l'enfant était fatigué depuis 2 ou 3 ans, qu'il avait moins d'appétit, que sa courbe de croissance sur le carnet de santé indiquait un ralentissement progressif, et qu'il était anémique en raison de l'insuffisance rénale.

On peut noter que les enfants atteints de néphronophtise n'ont pas d'hypertension artérielle et pas de protéinurie.

L'échographie rénale

Elle permet d'éliminer le diagnostic d'hypoplasie rénale (reins trop petits) et les malformations des voies urinaires. Dans la néphronophtise, les reins sont de taille normale ou un peu diminuée. Ils sont hyperéchogènes et différenciés (normalement, l'aspect de la partie superficielle du rein est différent de celui de la partie profonde). Des kystes peuvent être visibles dans la partie profonde du rein (médullaire), souvent à un stade tardif.

La biopsie rénale

Autrefois, la biopsie rénale était pratiquée pour préciser le diagnostic. Actuellement, l'étude génétique permet de faire le diagnostic de néphronophtise sans biopsie rénale.

L'aspect du tissu rénal en microscopie optique permettait d'affirmer le diagnostic, en montrant une "néphropathie tubulo-interstitielle chronique"



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

caractérisée par les anomalies suivantes :

- Anomalies des membranes basales qui entourent les tubes, trop épaisses et feuilletées.
- Anomalies des tubes rénaux, atrophiques (ratatinés) ou, au contraire, dilatés.
- Présence d'une fibrose dans le tissu de soutien (appelé tissu interstitiel) qui entoure les néphrons.

Ces lésions aboutissent à une atrophie du tissu rénal, d'où le nom de néphronophytose (en grec, phytosis = dépérissement).

Le mode de transmission génétique

La néphronophytose est une maladie récessive autosomique. Rappelons qu'une maladie récessive autosomique touche avec la même fréquence les garçons et les filles, et qu'elle se manifeste chez les sujets qui ont reçu le gène muté (responsable de la maladie) à la fois de leur père et de leur mère. Le sujet atteint est porteur du gène muté en deux exemplaires. Les parents, qui n'ont chacun la mutation que sur un gène, sont bien portants et n'ont aucune anomalie rénale. A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit atteint est de 1 sur 4.

Quels traitements proposer ?

Il n'y a pas de traitement spécifique susceptible de freiner l'évolution de la maladie.

Le traitement proposé a pour but d'amener l'enfant à la greffe en bon état, avec la meilleure taille possible, et avec une bonne intégration scolaire et sociale. Il est donc important que le diagnostic soit porté le plus précocement possible.

Les conseils sont simples :

- Laisser l'enfant boire autant qu'il le veut, 3 ou 4 litres par jour, le jour comme la nuit.
- Ne jamais donner de régime sans sel.

En réalité, il est souvent nécessaire de donner un supplément de sel (chlorure de sodium ou bicarbonate de sodium).

- Ajuster le régime alimentaire avec l'aide des diététiciennes, pour apporter suffisamment de calories, ce qui est indispensable pour maintenir un bon état général et une bonne croissance.
- Prévenir les conséquences de l'insuffisance rénale chronique pendant toutes les années qui séparent le diagnostic de la maladie et le stade d'insuffisance rénale terminale. Il faut en particulier, prévenir les complications osseuses (ostéodystrophie rénale) en donnant calcium et des dérivés actifs de la vitamine D.
- Corriger le ralentissement de la croissance. Un des grands progrès pour les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique a été la démonstration de l'efficacité de l'hormone de croissance. On utilise une hormone recombinante (fabriquée en laboratoire pharmaceutique, donc sans danger infectieux). Ce traitement permet de doubler la vitesse de croissance, qui passe en moyenne de 4 centimètres à 8 centimètres par an. Ceci permet d'amener les enfants à la greffe avec une taille normale ou en tout cas supérieure à ce qu'elle aurait été sans hormone de croissance.
- Traiter l'anémie par l'érythropoïétine pour que le taux d'hémoglobine soit d'au moins 11 grammes/décilitre, ce qui améliore l'état général, les capacités d'attention à l'école, l'aptitude à faire du sport.
- Aider les parents à mettre sur pied une éducation scolaire adaptée s'il existe un handicap associé comme une cécité ou un retard mental.
- Proposer une aide psychologique, souvent nécessaire à l'enfant et à sa famille.

Les enfants de moins de 16 ans ne représentent que 3 à 4 % (80 nouveaux enfants sur un total d'environ 2.000 patients en France) de l'ensemble des patients inscrits chaque année sur la liste d'attente de greffe (Etablissement français des Greffes). Ceci a rendu possible la décision prise en France, finalisée par décret ministériel en 1996, de donner une forte priorité aux enfants, afin qu'ils n'attendent pas longtemps en dialyse avant d'être greffés. Le délai moyen d'attente entre l'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale et la greffe est actuellement de 3 à 4 mois pour les enfants. Ce modèle français est exemplaire.

Les progrès en génétique

L'identification des gènes en cause est due aux travaux de deux équipes de chercheurs, celle de Corinne Antignac en France et celle de Friedhelm Hildebrandt en Allemagne.

Dès 1993, le gène responsable de la néphronophytose juvénile a été localisé sur le chromosome 2. Ce gène a été identifié en 1997 et baptisé *NPHP1*. La protéine codée par ce gène a été nommée néphrocystine. Les généticiens ont montré que 70 % des enfants atteints de néphronophytose juvénile avaient une mutation similaire, caractérisée par une délétion de grande taille (il manque un grand morceau du gène) et homozygote (présente sur les deux chromosomes). Chez certains patients cependant, cette grande délétion est trouvée sur l'un des chromosomes alors qu'il y a un autre type de mutation sur l'autre chromosome. Aucune mutation n'est retrouvée dans 30 % des cas.

Ces données génétiques font que, si le diagnostic est soupçonné devant les symptômes cliniques, il n'est pas utile de faire une biopsie rénale. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de la délétion.

LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



L'approche des mécanismes responsables de la maladie

Les études portant sur la néphrocystine ont permis de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'atteinte des tubes et du tissu interstitiel rénal. La néphrocystine est présente dans les cellules tubulaires rénales. L'étude de la structure de cette protéine a fait rapidement soupçonner que des anomalies de cette structure devaient entraîner beaucoup de conséquences. En effet, la néphrocystine interagit normalement avec un grand nombre d'autres protéines, en particulier des protéines impliquées dans les jonctions entre les cellules et dans l'organisation du "squelette" de la cellule. Elle a également un rôle important dans l'adhésion de la cellule tubulaire à la matrice qui la soutient. On pense ainsi qu'une anomalie de la néphrocystine aboutit à un dysfonctionnement des jonctions entre les cellules et de l'adhérence à la matrice. C'est la dérégulation au niveau de la matrice qui aboutirait à la fibrose du tissu de soutien. Des travaux récents ont montré que la néphrocystine est également exprimée dans le cil (voir exposé du Professeur Knebelmann sur la polykystose rénale dominante). Le dysfonctionnement des cils pourrait donc aussi jouer un rôle.

Les autres formes de néphronophtise et les gènes impliqués

Le tableau clinique décrit ci-dessus correspond à la néphronophtise juvénile, la plus fréquente. Les cliniciens avaient depuis des années décrit différentes formes de néphronophtise :

- Une forme très grave dite néphronophtise infantile, survenant chez des nouveau-nés et aboutissant à l'insuffisance rénale terminale en moyenne à l'âge de 8 mois, de transmission autosomique récessive.
- Des formes plus tardives, décrites

sous le nom de néphronophtise de l'adolescent, aboutissant à l'insuffisance rénale terminale en moyenne à 19 ans, de transmission autosomique récessive.

- Une maladie survenant chez les adultes, de transmission autosomique dominante, marquée par la présence de kystes dans la médulla, d'où le nom de maladie kystique de la médulla, et dont l'aspect des reins en microscopie optique était identique à celui de la néphronophtise. On distinguait même deux formes selon, d'une part, l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, autour de 30 ans dans l'une et plus tardif, vers 60 ans, dans l'autre et, d'autre part, l'association à une goutte familiale liée à un taux sanguin excessif d'acide urique.

Les études génétiques entreprises par les deux équipes ont montré que :

- Dans la néphronophtise juvénile, il y a un second gène impliqué, situé sur le chromosome 1, appelé *NPHP4*, et codant pour une protéine, la néphrocystine 4 (ou néphrorétinine pour certains auteurs).
- Dans la forme de l'adolescent, le gène muté est le gène *NPHP3*, situé sur le chromosome 3 et codant pour la néphrocystine 3.
- Dans la forme infantile du nouveau-né, le gène muté est le gène *NPHP2*, situé sur le chromosome 9 et codant pour l'inversine.
- Dans la maladie kystique de la médulla, deux gènes sont mutés, soit le gène *MCKD1* situé sur le chromosome 1, soit le gène *MCKD2* situé sur le chromosome 16 et codant l'uromoduline.

Des interactions entre ces diverses protéines ont été démontrées.

Les associations extrarénales

La néphronophtise peut être associée à des atteintes d'autres organes que les reins :

- Atteinte oculaire, avec des anomalies sévères de la rétine responsables d'une cécité dès la naissance. Ce syndrome est appelé le syndrome de Senior-Loken. Les enfants qui ont ce syndrome n'ont jamais la délétion de la néphronophtise juvénile. Dans d'autres cas, l'atteinte oculaire est discrète, dépistée par un électrorétinogramme et peut entraîner une baisse de la vision nocturne, mais tardive. Dans ces formes, on retrouve la délétion habituelle du gène de la néphrocystine 4.
- Anomalies osseuses, touchant en particulier les extrémités des os (épiphyses en cône) : ce syndrome est appelé syndrome de Saldino-Mainzer. Il s'associe à un retard de croissance lié aux anomalies osseuses, et répondant mal à l'hormone de croissance.
- Atteinte du foie.
- Atteinte cérébrale avec un retard mental important.
- Apraxie oculo-motrice (syndrome de Cogan), anomalie peu sévère, caractérisée par une dissociation entre les mouvements de la tête et les mouvements de l'œil. Dans ces cas, on retrouve la délétion classique du gène de la néphronophtise, et également des mutations de la néphrocystine 4.

En conclusion

Les progrès majeurs issus des travaux des chercheurs ont permis d'identifier les gènes dont les mutations sont responsables, et de progresser dans la compréhension des mécanismes d'action des protéines codées par ces gènes. Sur le plan clinique, ces découvertes permettent de porter le diagnostic de néphronophtise sans faire de biopsie rénale, ce qui est également un progrès important.