



LA
NEPHRONOPHTISE

*Un livret
pour les parents
et les patients*

AIRG
France

www.airg-france.org

*Certaines références dans le texte,
concernant les noms commerciaux de produits
ou de médicaments, ou la législation, sont propres
à la France.*

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

**Vous pouvez commander ce livret
à l'adresse suivante :**

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

**Imprimé en France par Pubadresse
Dépot légal : juin 2005.**

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients et aux parents d'enfants atteints de néphronophtise. Il vise à faciliter leur compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie et des conséquences de la maladie. Il présente une vue générale des informations actuelles sur la néphronophtise et détaille en particulier sa prise en charge.

L'AIRG, qui est à l'origine de ce livret, a pour mission de promouvoir et de diffuser l'information sur les maladies rénales génétiques, dont la néphronophtise. Des informations fiables améliorent le dialogue et la confiance entre les familles, les patients et les médecins et apportent également un espoir raisonné à ces patients et à leurs familles.

Les auteurs

PR CORINNE ANTIGNAC	UNITÉ 574 INSERM HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
DR CLAUDE BARBANEL	SERVICE DE NÉPHROLOGIE CENTRE HOSPITALIER, MEAUX
DR CLARISSE BAUMANN-MOREL	SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS
PR OLIVIER BERNARD	SERVICE D'HÉPATOLOGIE PÉDIATRIQUE HÔPITAL DE BICÊTRE, LE KREMLIN-BICÊTRE
PR PIERRE COCHAT	DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE HÔPITAL EDOUARD HERRIOT, LYON
PR HÉLÈNE DOLLFUS	SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE HÔPITAL DE HAUTEPIERRE, STRASBOURG
DR MARIE-FRANCE GAGNADOUX	SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
PR JEAN-PIERRE GRÜNFELD	SERVICE DE NÉPHROLOGIE HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
DR MARIE-CLAIRE GUBLER	UNITÉ 574 INSERM HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
DR MICHELINE LEVY	UNITÉ 535 INSERM HÔPITAL PAUL BROUSSE, VILLEJUIF
PR CHANTAL LOIRAT	SERVICE DE NÉPHROLOGIE HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS
DR MARIE-ALICE MACHER	SERVICE DE NÉPHROLOGIE HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS
DR RÉMI SALOMON	SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
DR DOMINIQUE SIMON	SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS

EDITE PAR MICHELINE LEVY

S O M M A I R E

GÉNÉRALITÉS	5
Quelques connaissances indispensables sur le rein normal	
Quelques connaissances indispensables de génétique	
QU'EST-CE QUE LA NÉPHRONOPHTISE ?	13
La néphronophtise juvénile	
Les autres formes	
Les progrès de la génétique	
L'ATTEINTE RÉNALE DE LA NÉPHRONOPHTISE JUVÉNILE	21
Les signes révélateurs	
L'examen clinique	
Les anomalies biologiques	
Les signes radiologiques	
La confirmation du diagnostic	
L'insuffisance rénale et ses conséquences	
L'anémie	
Les complications osseuses	
Le ralentissement de la croissance et le retard de la puberté	
LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT DE LA NÉPHRONOPHTISE JUVÉNILE	31
La prise en charge	
Le traitement symptomatique	
Les autres problèmes médicaux	
Comment organiser la vie de l'enfant ?	
Et l'avenir ?	
LA TRANSPLANTATION ET LA DIALYSE	47
La transplantation	
La dialyse	
LA FORME À RÉVÉLATION PRÉCOCE OU NÉPHRONOPHTISE INFANTILE	53
L'atteinte rénale	
L'atteinte hépatique	

LA FORME À RÉVÉLATION TARDIVE OU NÉPHRONOPHTISE DE L'ADOLESCENT	57
L'atteinte rénale	
L'atteinte oculaire	
LES ATTEINTES EXTRARÉNALES	61
L'atteinte oculaire	
Les anomalies osseuses	
L'atteinte du cervelet	
L'atteinte hépatique	
LA MALADIE KYSTIQUE DE LA MÉDULLAIRE RÉNALE	73
Les aspects cliniques	
Le progrès de la génétique	
LA GÉNÉTIQUE	77
La néphronophtise juvénile	
La forme infantile	
La maladie kystique de la médullaire	
LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL	83
LA RECHERCHE	85
Rechercher de nouveaux gènes	
Comprendre la fonction des néphrocystines	
Le cas de la forme infantile	
L'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall	
La recherche sur l'atteinte oculaire	
ANNEXES	89
Annexe A Le traitement par hormone de croissance	
Annexe B Le projet d'accueil individualisé	
Annexe C La transplantation rénale	
Annexe D Les associations de malades ayant des troubles de la vue	
Annexe E Le diagnostic prénatal et la consultation de conseil génétique	
LEXIQUE (mots marqués d'un astérisque dans le texte)	97

GENERALITES

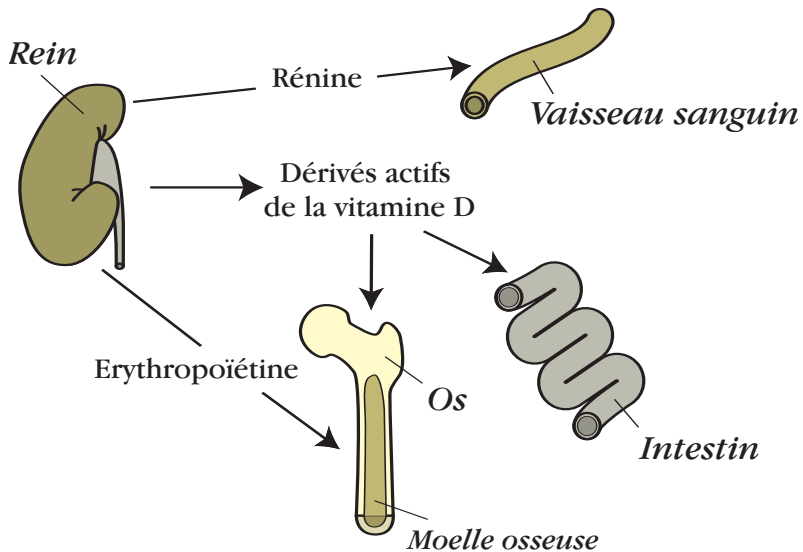
Quelques connaissances indispensables sur le rein normal

Quelles sont ses fonctions ?

Les reins ont pour fonction de maintenir 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 des hormones* :

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



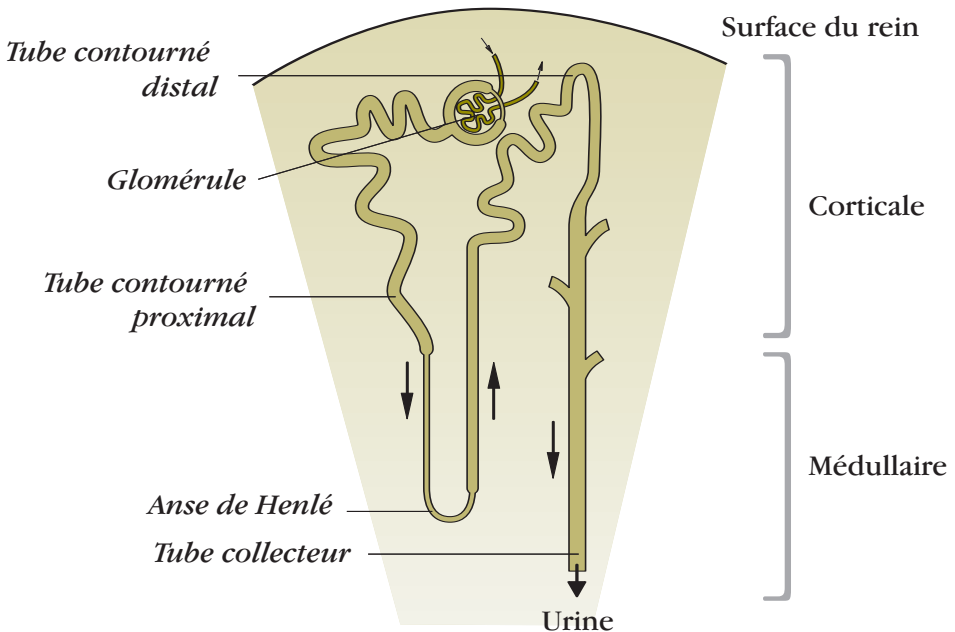
Quelle est leur structure ?

Chacun des deux reins comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont dispersés dans un tissu d'emballage, ou tissu interstitiel, dans lequel cheminent des vaisseaux sanguins qui apportent le sang à l'intérieur du rein.

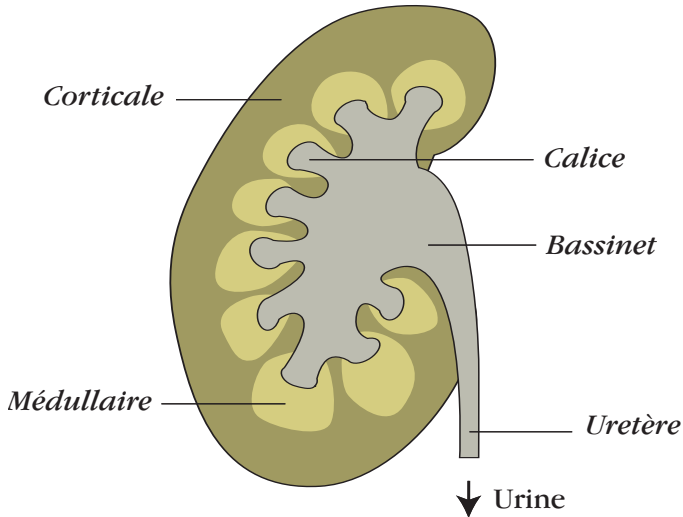
Chaque néphron est constitué d'un glomérule et d'un tubule, chacun assurant des fonctions déterminées.

Un glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins. Le sang chargé de déchets pénètre dans le glomérule par une artériole. Il passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent des capillaires sanguins. Puis, les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole par où sort le sang purifié.

Chaque tubule comporte des zones distinctes : tube contourné proximal, anse de Henlé, tube contourné distal. Les tubules se rejoignent pour former les canaux collecteurs qui s'abouchent dans les cavités urinaires (calices et bassinets). L'urine s'écoule ensuite dans l'uretère qui relie le rein à la vessie.



La portion externe du rein (ou corticale) contient à la fois des glomérules et des tubes. La portion interne du rein (ou médullaire) ne contient que des tubes.



Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

L'urine est élaborée par deux opérations successives.

- Ce sont les glomérules qui filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive. La paroi des capillaires sanguins constitue la barrière du filtre glomérulaire.
- L'urine primitive est très différente de ce que sera l'urine éliminée chaque jour. Les tubules modifient considérablement le volume et la composition de cette urine primitive. Le volume du liquide filtré par le glomérule est de 150 litres par jour pour un adulte. Fort heureusement, le volume d'urine est moindre, de l'ordre de 0.5 à 1.5 litre par jour. Les tubules sont chargés de réabsorber 99 % d'eau et presque le même pourcentage des électrolytes contenus dans l'urine. Les tubules réabsorbent aussi le glucose, l'acide urique et certaines protéines. Chaque segment du tubule assure une fonction déterminée.

Quelques connaissances indispensables de génétique

La première cellule de l'embryon contient toutes les informations génétiques qui permettront de fabriquer les éléments dont chaque cellule a besoin tout au long de la vie.

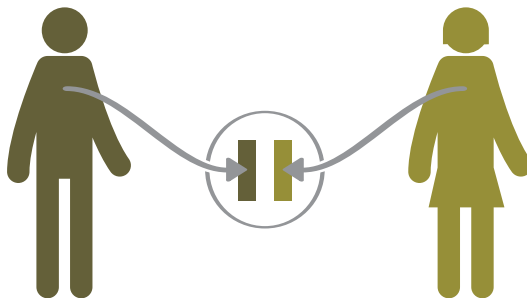
Dans une cellule, le matériel génétique se présente sous forme de filaments, ou chromosomes, que l'on peut observer au microscope.

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, appelés autosomes ; ils sont numérotés de 1 à 22.

La 23^{ème} paire est formée par deux chromosomes dits sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et sont différents chez l'homme et chez la femme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant du père et l'autre de la mère. 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 de chromosomes et contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du 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.

Chaque chromosome est fait d'une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN*).

Qu'est-ce qu'un gène ?

C'est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. On estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents.

Les gènes sont situés sur les chromosomes.

Chaque gène est porteur d'une information : il dirige la fabrication d'une (ou plusieurs) protéine (s)*.

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

Qu'est-ce qu'une protéine ?

Les protéines peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner 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. De plus, les protéines interagissent les unes avec les autres et leurs interactions évoluent au cours de la vie d'un individu.

La 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* contenu dans le noyau d'une cellule. Les causes des mutations sont mal connues.

Lorsqu'une mutation se produit dans l'ADN d'une cellule sexuelle, la modification de l'information pourra être transmise à la descendance. Ce sont les mutations qui sont responsables de l'évolution des espèces.

Mutations et maladies héréditaires

Certaines n'ont aucun effet néfaste. A l'inverse, d'autres altèrent l'information donnée par un gène. Selon la nature¹ de la mutation et le site de la mutation dans le gène, cette mutation entraînera :

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

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

Pour une maladie héréditaire donnée, la place de la mutation dans le gène et/ou sa nature sont les mêmes chez tous les sujets atteints d'une même famille.

Mais, pour cette même maladie, la place de la mutation dans le gène et/ou sa nature peuvent varier d'une famille à l'autre,

Les différents types de transmission des maladies héréditaires

S'il suffit que la mutation d'un gène soit présente sur l'un des deux chromosomes d'une paire pour que la maladie s'exprime, on dit que la maladie est dominante. Le sujet atteint a reçu le gène muté de l'un de ses parents, qui est également atteint. L'autre parent est indemne.

1. Par exemple, changement d'une seule paire de bases* ou bien perte d'une ou plusieurs paires de bases, parfois même perte de milliers de paires de bases.

Si la maladie ne se manifeste que lorsque la mutation est présente sur chacun des deux chromosomes, on dit que la maladie est récessive. Le sujet atteint a reçu à la fois de son père et de sa mère le gène muté. Chacun des parents n'est porteur que d'un seul exemplaire du gène muté, ce qui n'a généralement aucune conséquence sur leur santé².

On dit que des maladies sont autosomiques lorsqu'elles se transmettent aussi bien par le père que par la mère et s'expriment de la même façon chez les garçons et les filles. Le gène impliqué dans la maladie est situé sur l'un des autosomes (chromosomes 1 à 22).

Des maladies sont dites liées au sexe, lorsque le gène impliqué dans la maladie est situé sur un chromosome X. Ces maladies s'expriment toujours chez les garçons et sont transmises par la mère.

2. On a montré que la très grande majorité des individus de la population sont porteurs de mutations qui ne sont présentes que sur un seul des deux chromosomes, mais qui sont connues pour être responsables de maladies récessives autosomiques lorsqu'elles sont présentes sur les deux chromosomes d'une paire.

QU'EST-CE QUE
LA NEPHRONOPHTISE ?

C'est en 1951 que Guido Fanconi et ses collaborateurs ont rapporté les premières observations d'une maladie rénale sévère qu'ils ont appelée « néphronoptise juvénile familiale ». Ils décrivaient une maladie rénale dont l'évolution se fait inéluctablement et rapidement vers l'insuffisance* rénale terminale. Les malades qu'ils décrivaient étaient des frères et sœurs âgés de moins de 10 ans et appartenant à deux familles.

D'autres observations d'enfants atteints dans le monde ont permis par la suite de décrire les aspects cliniques, biologiques, et morphologiques de la maladie et de comprendre progressivement que :

- la néphronoptise juvénile est cliniquement caractérisée par un dysfonctionnement des tubules ;
- l'évolution se fait inéluctablement vers l'insuffisance rénale ;
- l'examen anatomo-pathologique* des reins révèle des lésions touchant les tubes et le tissu interstitiel. Des kystes* dans la médullaire peuvent s'associer à ces lésions ;
- la néphronoptise juvénile est héréditaire, la transmission dans les familles étant autosomique récessive ;
- la néphronoptise juvénile est une maladie rare.

Une grande confusion a existé pendant de nombreuses années du fait de l'existence de formes différentes. Mais ces différentes formes sont très rares, la néphronoptise juvénile étant de loin la plus fréquente.

Ces formes diffèrent par :

- l'âge d'apparition, certains auteurs ayant rapporté des observations d'atteinte rénale suggestive de néphronoptise survenant plus tard, à l'adolescence ou plus tôt, chez un nourrisson ;
- l'association d'une atteinte rénale identique à la néphronoptise à une ou plusieurs atteintes extra-rénales touchant l'œil, le foie, les os ou le cerveau ;
- le mode de transmission autosomique dominant d'une maladie rénale paraissant apparentée à la néphronoptise, mais qui du fait de la prédominance de kystes était appelée Maladie kystique de la médullaire.

Depuis 1993, les avancées dans la connaissance de certains des gènes impliqués ont permis de mieux comprendre quelques uns des différents tableaux. Cependant, beaucoup d'inconnues persistent.

La néphronophtise juvénile

L'atteinte rénale est due à un dysfonctionnement des tubules

Les tubules rénaux ne réabsorbent plus correctement l'eau filtrée par les glomérules et ne sont plus capables d'adapter la quantité d'urines émises aux besoins en eau de l'organisme. C'est la perte de ce qu'on appelle le pouvoir de concentration* des urines.

L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale

Les deux reins sont atteints de la même façon et, petit à petit, les tubules, puis les glomérules, sont détruits et remplacés par un tissu fibreux* incapable d'assurer les fonctions normales des reins. Cette destruction des structures normales se fait lentement et, pendant longtemps, les parties préservées suffisent à assurer correctement le travail rénal. Puis s'installe une diminution de la fonction d'élimination des déchets. C'est ce qu'on appelle l'insuffisance rénale.

Aucun traitement ne permet de l'éviter. Généralement, l'insuffisance rénale apparaît entre 5 et 10 ans et s'aggrave progressivement pour aboutir au stade d'insuffisance rénale terminale vers 12 à 15 ans.

Les médicaments et un régime alimentaire adapté permettent de conserver longtemps un bon état général tant que la fonction est supérieure à 5 à 10 % de la normale. Puis il devient nécessaire de mettre en route ce qu'on appelle un traitement de suppléance extra-rénale, c'est-à-dire des dialyses* ou une greffe* de rein, pour assurer la survie.

L'examen anatomo-pathologique montre des lésions caractéristiques

- A un stade précoce, on note des groupes de tubes ratatinés (ou atrophiques) dont les membranes basales* sont irrégulièrement épaissies.
- Lorsque l'insuffisance rénale est déjà présente, les lésions tubulaires sont diffuses et sévères : certains tubes sont atrophiques, d'autres sont dilatés, et l'épithélium* qui les borde est aplati. Les membranes basales des tubes ont un aspect feuilleté et plissé : cet aspect particulier fait évoquer le diagnostic de néphronoptise. Le tissu interstitiel devient fibreux. Progressivement, les glomérules s'altèrent, enserrés par cette fibrose*.

Des kystes dans la médullaire peuvent être notés.

- Mais à un stade tardif, lorsque l'insuffisance rénale est très sévère, les altérations touchant les tubes, le tissu interstitiel et les glomérules sont telles qu'elles ne permettent plus d'évoquer le diagnostic de néphronoptise.

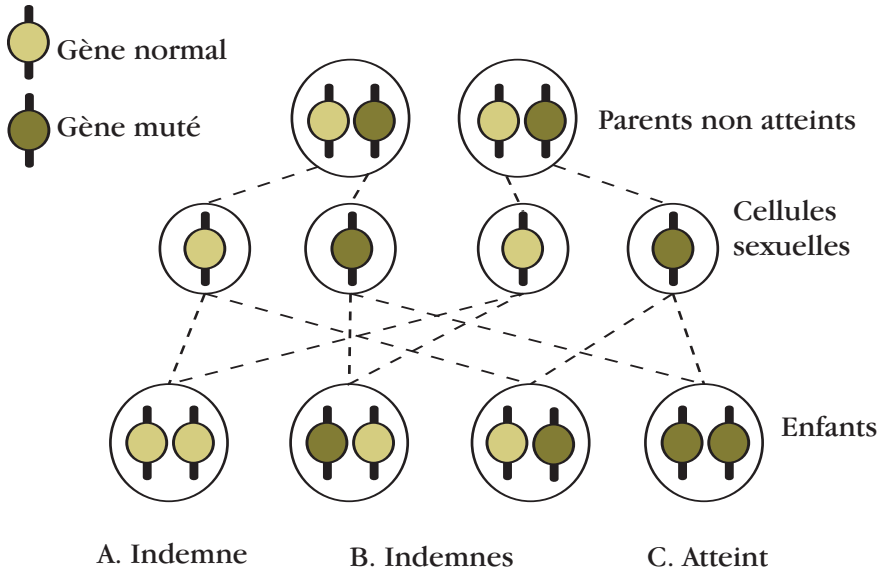
La biopsie* rénale était, il y a quelques années, pratiquée chez tous les patients. La possibilité d'un diagnostic génétique a maintenant limité ses indications.

La transmission dans les familles

Dès les premières observations, les études des arbres généalogiques d'enfants atteints montraient que la maladie touchait également les garçons et les filles, parfois des frères et sœurs, alors que les parents n'étaient pas atteints. Ces constatations avaient permis de conclure que la transmission de la maladie était autosomique récessive.

Voici l'union de deux parents, qui ne sont pas malades, mais porteurs d'un exemplaire du gène muté.

A chaque grossesse, le risque pour ce couple d'avoir un enfant atteint, fille ou garçon, est de 1 sur 4 ; mais ils ont une probabilité de 3 sur 4 d'avoir un enfant sain.



Les enfants A, ayant deux gènes normaux, sont indemnes. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants.

Les enfants B ont reçu un seul gène muté. Ils ne sont pas malades. Leurs enfants ne seront pas malades. Cependant, si leurs conjoints sont exceptionnellement porteurs de la même mutation, par hasard ou en raison d'un lien de parenté, les enfants B seront dans la même situation que leurs parents.

La maladie apparaît chez les enfants C qui, quel que soit leur sexe, ont reçu une mutation de leur père et une mutation de leur mère.

Si leurs conjoints ne sont pas porteurs de la mutation, leurs enfants seront dans la situation des enfants B. Ils ne seront pas malades.

Cependant, si leurs conjoints sont exceptionnellement porteurs de la mutation, par hasard ou en raison d'un lien de parenté, le risque pour un couple d'avoir un enfant malade est de 1 sur 2.

La néphronophtise juvénile est une maladie rare

Elle est cependant dans l'enfance la première cause d'insuffisance rénale terminale d'origine génétique. Elle représente en France environ 8 % des causes d'insuffisance rénale terminale survenant avant l'âge de 15 ans.

La maladie existe dans tous les pays. Sa fréquence a été estimée à 1 sur 50.000 et 1 sur 80.000 naissances dans deux études.

Les autres formes

La forme à révélation tardive ou de l'adolescent

La survenue plus tardive de l'insuffisance rénale dans certaines familles avait conduit à individualiser cette forme qui, cependant, ressemble des points de vue clinique et anatomo-pathologique à la néphronophtise juvénile et dont la transmission dans les familles est autosomique récessive. Les données génétiques récentes permettent de la rapprocher de la forme juvénile.

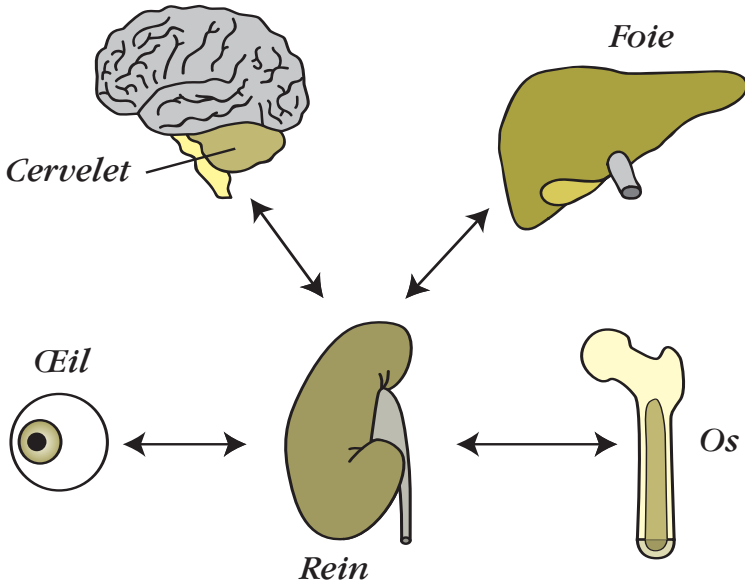
La forme à révélation précoce ou infantile

La maladie rénale survient chez un nourrisson et évolue vers l'insuffisance rénale avant l'âge de 2 ans. Outre l'âge des patients, la maladie rénale se distingue de la néphronophtise juvénile par ses anomalies échographiques et anatomo-pathologiques. La transmission est autosomique récessive.

Les formes associant à l'atteinte rénale une ou plusieurs atteinte(s) extra-rénale(s) combinées.

Ces formes sont rares et encore mal comprises. On peut distinguer :

- une atteinte de l'œil ;
- une anomalie du cervelet ;
- une atteinte osseuse ;
- une atteinte du foie.

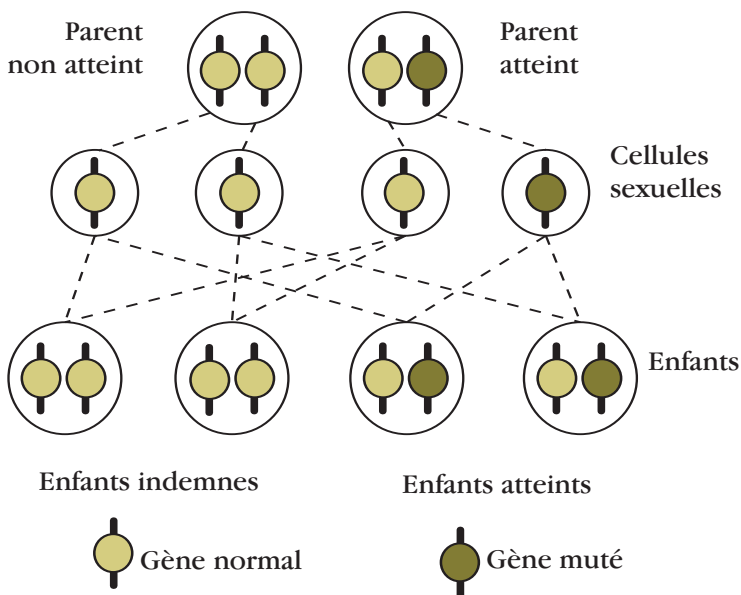


La maladie kystique de la médullaire

Elle se distingue de la néphronophtise par :

- une évolution plus lente, l'insuffisance rénale n'apparaissant qu'après l'âge de 30 ans, voire parfois après la cinquième décennie ;
- l'absence d'atteinte extra-rénale ;
- la présence chez certains patients d'un taux élevé d'acide urique ;
- la présence de kystes médullaires sur l'échographie ;
- un mode de transmission autosomique dominant.

Voici l'union d'un sujet non atteint avec un sujet atteint. Chaque enfant hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels. A chaque naissance, un enfant a un risque sur deux de recevoir le gène muté et donc d'être atteint, et un risque sur deux de recevoir deux gènes normaux et donc de ne pas être atteint.



Les progrès de la génétique

Il y a eu au cours des dernières années, des avancées considérables dans la connaissance des gènes impliqués aussi bien dans les différentes formes de néphronoptise (de transmission autosomique récessive) que dans la maladie kystique de la médullaire (de transmission autosomique dominante).

Ces gènes ont été identifiés par des études ayant nécessité la participation de familles dans lesquelles plusieurs sujets étaient atteints. Elles ont permis, de localiser le(s) gène(s) en cause, puis de les identifier. Cette dernière étape s'est trouvée considérablement accélérée du fait des progrès du projet Génome³ humain aboutissant à la connaissance quasi-complète de l'ensemble des gènes chez l'Homme.

3. Ce programme, entré dans sa phase active en 1999, avait pour but de réaliser une carte des gènes et de déterminer l'ordre d'enchaînement des acides* aminés.

L'ATTEINTE RENALE DE
LA NEPHRONOPHTISE
JUVENILE

Les signes révélateurs

L'enfant ne présente aucun symptôme à la naissance et pendant les premières années de vie. Une soif excessive et un besoin très fréquent d'uriner sont les premiers signes qui doivent attirer l'attention. Mais ces signes sont souvent négligés ou mal interprétés (on parle parfois de problèmes psychologiques). La maladie rénale est alors découverte plus tardivement.

La maladie est découverte devant une soif excessive et l'augmentation de la quantité d'urine

Ces premiers signes surviennent chez un enfant, jusque là sans problème. A un âge variable, souvent entre 4 et 6 ans, mais parfois plus tard, l'enfant a une soif excessive et commence à boire (polydipsie) et à uriner de plus en plus (polyurie). Parfois, alors que la propreté était acquise, il fait à nouveau pipi au lit (énurésie nocturne). Ou bien, il se met à se lever la nuit pour boire et uriner. La polydipsie* et la polyurie* s'installent progressivement : ce début insidieux est caractéristique de la néphronophtise.

Ces troubles sont liés au fait que les reins ont perdu leur capacité à concentrer l'urine, ce qui entraîne une perte d'eau dans les urines. La soif est heureusement là pour compenser la perte d'eau urinaire et empêcher que l'enfant ne se déshydrate. Une perte de sodium (sel) dans les urines est en règle générale associée à la perte d'eau.

Dans la majorité des cas, ni l'enfant, ni son entourage n'y prêtent attention. Cependant, ces troubles sont constants, et on les retrouve, en interrogeant l'enfant et sa famille, lorsque le diagnostic de la maladie est fait plus tardivement.

La maladie est découverte lors d'un accident de déshydratation

Une déshydratation peut survenir à l'occasion d'une forte chaleur, d'une gastro-entérite avec diarrhée et vomissements ou d'une mise à jeun pour une intervention chirurgicale. Dans ces situations, l'enfant continue à uriner beaucoup, ce qui témoigne d'un dysfonctionnement rénal. Il se déshydrate parce que la perte d'eau dans les urines n'est

plus compensée par des boissons abondantes.

En interrogeant l'enfant et sa famille, on apprend qu'il était en réalité fatigué depuis 2 ou 3 ans, qu'il avait moins d'appétit, qu'il grandissait moins bien et qu'il buvait et urinait beaucoup.

La maladie est découverte plus tardivement devant un ralentissement de la croissance

Ce ralentissement, dénoté sur la courbe* de croissance du carnet de santé, s'installe progressivement, quelques mois ou années après l'apparition de la polyurie, en l'absence de traitement.

Il est d'abord lié à un manque d'eau permanent chez un enfant qui urine trop. Puis, à un stade plus tardif, la croissance est également perturbée par la diminution de filtration des reins, c'est-à-dire par l'existence d'une insuffisance rénale.

Au moment du diagnostic, la majorité des enfants ont ralenti leur croissance, et beaucoup ont déjà acquis un retard de croissance avec une petite taille. Cette petite taille est l'un des signes qui attirent l'attention de la famille, et souvent, amène à consulter et à découvrir la maladie.

La maladie est découverte lorsque l'enfant est déjà en insuffisance rénale importante

Chez un grand nombre d'enfants, la maladie progresse de façon si insidieuse que ce sont les conséquences de l'insuffisance rénale qui vont attirer l'attention : fatigue, pâleur, perte d'appétit (anorexie), petite taille et retard du développement de la puberté.

L'examen clinique

Il ne met en évidence aucun signe spécifique évocateur, en dehors d'une éventuelle atteinte extra-rénale (œil, foie, os, système nerveux) associée à l'atteinte rénale.

On retrouve le retard de croissance associé parfois à un retard de puberté ainsi que la pâleur.

La tension artérielle est pratiquement toujours normale.

Les anomalies biologiques

Au début

Les anomalies sont le reflet des anomalies de fonction des tubules rénaux qui inaugurent la maladie.

Les urines sont souvent claires⁴ comme de l'eau. Si l'on mesure la concentration⁵, elle est basse. Les dosages sanguins montrent des signes de manque d'eau se traduisant par un taux élevé des protides sanguins.

La fuite anormale de sodium se traduit par un taux de sodium bas dans le sang (hyponatrémie) alors qu'il y a beaucoup de sodium dans les urines.

Les dosages sanguins montrent aussi un taux bas de bicarbonates.

Il n'y a ni albumine (protéines), ni sang dans les urines.

Plus tardivement

Ce sont des signes d'insuffisance rénale et de ses conséquences. Lorsque le diagnostic est fait tardivement, ils sont présents au moment du diagnostic.

Les signes radiologiques

Le seul examen radiologique utile est l'échographie* rénale. Elle permet d'éliminer d'autres maladies rénales, en particulier les malformations des reins et des voies urinaires, qui peuvent donner les mêmes symptômes.

Les échographies montrent que :

- les reins gardent longtemps un aspect normal ;

4. Normalement, les urines sont de couleur jaune ambrée.

5. Par la mesure de l'osmolalité*. Chez les patients, l'osmolalité, sur les urines du matin au réveil, est de 300 ou 400 milliosmoles alors qu'elle est normalement d'au moins 800 milliosmoles.

- puis ils deviennent hyperéchogènes*⁶ ;
- les différentes structures des reins ne sont plus différenciées⁷ ;
- la taille des reins se modifie au cours de l'aggravation de la maladie : progressivement, ils se rétractent et deviennent petits ;
- à un stade plus tardif, lorsque l'insuffisance rénale est déjà importante, l'échographie peut mettre en évidence des kystes de petite taille au niveau de la jonction entre la corticale et la médullaire et au niveau de la médullaire. Ces kystes sont très évocateurs de néphronoptise.

La confirmation du diagnostic

L'arbre généalogique de la famille permet d'établir le mode de transmission autosomique récessif.

Le diagnostic génétique est proposé dans tous les cas. Si la mutation caractéristique de néphronoptise n'est pas retrouvée, une biopsie rénale peut être indiquée.

La possibilité d'un autre enfant atteint dans la fratrie* doit être recherchée par l'interrogatoire des parents, l'examen clinique et une étude de la concentration des urines des frères et sœurs. Toute anomalie impose bien entendu la surveillance de cet enfant.

L'insuffisance rénale et ses conséquences

En pratique, le niveau de l'insuffisance rénale est mesuré en dosant le taux de créatinine dans le sang.

6. Sur l'échographie, les reins apparaissent plus blancs que le foie, ce qui n'est pas le cas des reins normaux.

7. Normalement, la corticale est plus blanche que la médullaire.

Créatinine sanguine et insuffisance rénale

La créatinine est un produit du métabolisme des muscles : elle est filtrée par les reins, traverse les tubules et est retrouvée dans les urines.

Elle est facile à doser. Le taux normal de créatinine sanguine chez l'enfant varie de 30 micromoles par litre (ou $\mu\text{mol/l}$) dans la petite enfance à 70 $\mu\text{mol/l}$ vers 10 ans.

Lorsque la filtration des reins diminue, la créatinine s'accumule dans le sang : plus le chiffre de créatinine sanguine est élevé, plus la filtration rénale est diminuée.

On dit que l'insuffisance rénale est :

- modérée lorsque la créatinine est autour de 100 à 200 $\mu\text{mol/l}$;
- sévère lorsque la créatinine est autour de 300 à 500 $\mu\text{mol/l}$;
- terminale lorsque la créatinine est supérieure à 500 à 1000 $\mu\text{mol/l}$.

Chez un enfant atteint de néphronophtise, le taux de créatinine sanguine commence à augmenter dans l'enfance, et atteint 600 à 800 $\mu\text{mol/l}$ en quelques années. L'élévation de l'urée* sanguine traduit de la même manière la diminution de fonction des reins, mais est moins précise, car elle dépend plus de l'alimentation.

Quelles sont les conséquences de l'insuffisance rénale ?

- La diminution de la filtration rénale s'accompagne de l'accumulation de nombreux déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme. Certains sont facilement dosés comme l'urée, le potassium, le phosphore.
- Même lorsque la filtration des reins est très diminuée, même lorsque les enfants sont en dialyse, la quantité d'urines reste importante.
- Les autres fonctions des reins, comme la fabrication de l'érythropoïétine et des dérivés actifs de la vitamine D, sont également altérées, ce qui entraîne l'apparition d'une anémie et d'anomalies osseuses.

- Il existe aussi une résistance du squelette à l'hormone⁸ de croissance, responsable du retard de taille.
- Enfin, l'insuffisance rénale entraîne fatigue excessive et manque d'appétit.

L'anémie

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, l'anémie est constante. Elle est due à la diminution de production d'érythropoïétine par le rein. Chez les enfants atteints de néphronophtise, l'anémie survient souvent assez précocement dans l'évolution de la maladie.

Les complications osseuses

Les complications osseuses de l'insuffisance rénale chronique, appelées ostéodystrophie rénale, correspondent :

- à un rachitisme : les extrémités des os sont mal calcifiées, et les os longs comme ceux des jambes se déforment ;
- associé à un fonctionnement excessif des glandes parathyroïdes* qui fabrique trop de parathormone* (hyperparathyroïdisme).

Ces complications ont comme point de départ l'augmentation du taux de phosphore dans le sang (due à une élimination urinaire insuffisante) et la diminution de la fabrication par les reins des dérivés actifs de la vitamine D.

8. L'hormone de croissance est fabriquée par l'hypophyse, une petite glande située dans le cerveau. Chez l'enfant en insuffisance rénale, la fabrication de l'hormone de croissance par l'hypophyse est normale, mais le squelette répond mal. Les traitements par de fortes doses d'hormone de croissance "forcent" le squelette à répondre.

Le ralentissement de la croissance et le retard de la puberté

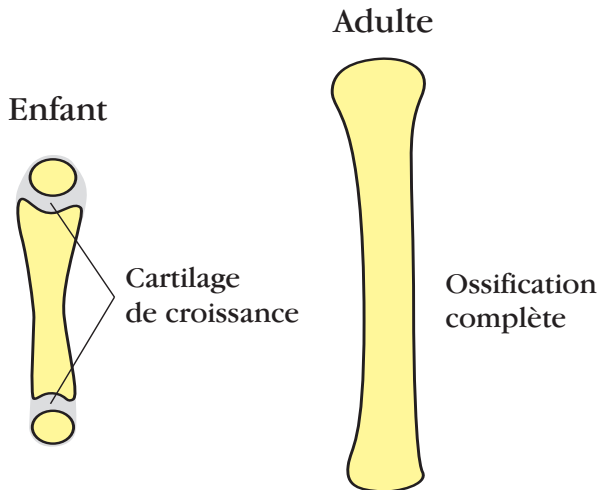
Comment se passe la croissance normale ?

L'accroissement en taille est dû à l'allongement des os longs et des os de la colonne vertébrale.

Chez l'enfant, les os longs sont formés de tissu osseux et de bandes de cartilage de croissance situées près des extrémités des os. La croissance en longueur est due à la multiplication des cellules du cartilage de croissance et leur ossification.

A la fin de la croissance, les cartilages de croissance ont disparu, et le squelette est complètement ossifié.

Normalement, l'hormone de croissance permet la croissance en longueur des longs.



Le retard de croissance est fréquent au cours de l'insuffisance rénale. Il peut se constituer en dépit d'un traitement médical bien conduit.

Au cours de l'enfance

Le retard de croissance se constitue progressivement avec l'évolution de l'insuffisance rénale.

Il est le plus souvent proportionnel à la sévérité de la maladie. Il s'accroît lorsque l'évolution progresse vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Le ralentissement de la vitesse de croissance de l'enfant conduit à l'installation d'un retard de taille de plus en plus prononcé, la taille de l'enfant pouvant se situer de 10 à 15 centimètres au-dessous de la moyenne.

Un retard de maturation⁹ du squelette accompagne de façon contemporaine le retard de croissance.

A la puberté

La puberté est retardée en moyenne de 2 ans, tant chez les filles que chez les garçons, au cours de l'insuffisance rénale.

Le gain de croissance au cours de la puberté¹⁰ est réduit de moitié par rapport à celui de l'enfant normal.

9. L'âge du squelette (ou âge osseux) est en retard par rapport à l'âge de l'enfant. Si, par exemple, un enfant de 12 ans a la taille d'un enfant de 8 ans, son squelette a lui aussi un âge de 8 ans. Ce retard permettra à cet enfant de continuer à grandir plus longtemps et donc de rattraper son retard de taille grâce au traitement par l'hormone de croissance.

10. C'est durant la puberté que se développent les ovaires chez la fille et les testicules chez le garçon. La croissance s'accélère. Cette accélération est due à l'action des hormones sexuelles.

Après transplantation rénale*

La croissance est souvent meilleure du fait de la correction de l'insuffisance rénale. Néanmoins, il est rare d'observer une correction complète du retard de taille qui s'est constitué pendant l'évolution de la maladie rénale.

Il faut dépister et traiter le plus rapidement possible les anomalies de la croissance pour que l'enfant puisse avoir une taille normale au moment de la transplantation rénale.

LA PRISE EN CHARGE
ET LE TRAITEMENT DE
LA NEPHRONOPHTISE
JUVENILE

Il n'y a pas actuellement de traitement susceptible d'empêcher ou de freiner l'évolution de la maladie. L'insuffisance rénale est inévitable.

La prise en charge

Il faut faire le diagnostic le plus tôt possible

L'association de la polyurie, de la polydipsie et du ralentissement de la croissance doivent faire :

- penser au diagnostic ;
- envoyer l'enfant en consultation dans un service de Néphrologie pédiatrique où le diagnostic sera confirmé.

Le diagnostic précoce permet de pallier les conséquences de la maladie.

Comment s'organise la surveillance de l'enfant une fois le diagnostic posé ?

La surveillance est essentiellement assurée en consultation, par un néphrologue pédiatre à l'Hôpital, en collaboration avec le pédiatre de l'enfant en ville. Les contrôles sanguins¹¹ sont faits, soit en ville quelques jours avant les consultations, soit le jour de la consultation à l'Hôpital.

La fréquence des consultations dépend du stade de la maladie :

- si l'insuffisance rénale est modérée, les consultations ont lieu tous les 3 ou 4 mois ;
- elles deviendront plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Que vérifie-t-on à chaque consultation ?

L'enfant est pesé et mesuré et le poids et la taille sont reportés sur les courbes de croissance. La tension artérielle est mesurée.

11. Les prises de sang sont faites après application de pommade Emla® ou pose d'un patch Emla® une heure avant la prise de sang, qui sera alors indolore (même sur les veines du dos de la main).

Quels sont les examens prescrits par le néphrologue ?

Numération* formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine et de la ferritine*.

Dosage de la créatinine sanguine.

Ionogramme sanguin, c'est-à-dire dosages du sodium, chlore, potassium, bicarbonates et protides.

Dosage des taux sanguins de calcium, de phosphore, des phosphatases* alcalines et de parathormone.

Taux de sodium dans les urines (sur une miction*).

La numération formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine vérifie s'il y a ou non une anémie¹². Le dosage de la ferritine sanguine permet de savoir si l'enfant a un stock de fer suffisant.

Les dosages sanguins permettent de suivre l'évolution de l'insuffisance rénale (augmentation du taux de créatinine en cas d'aggravation), et de vérifier qu'il n'y a pas de déséquilibre au niveau sanguin :

- un taux excessif de sodium et de protides traduit en règle une insuffisance des boissons et une déshydratation ;
- un taux trop bas de sodium traduit une insuffisance des apports en sel ;
- un taux excessif de potassium peut être dangereux et lié à des apports alimentaires de potassium excessifs ;
- un taux trop bas de bicarbonates traduit une acidité sanguine excessive (acidose) et indique la nécessité de donner un supplément de bicarbonate à l'enfant ;
- un taux de calcium bas, un taux élevé de phosphore, de phosphatases alcalines et de parathormone signifient que l'insuffisance rénale entraîne des problèmes osseux, à corriger.

Le dosage du sodium dans les urines permet de savoir quelle est l'importance de la perte de sodium (sel) dans les urines.

12. Anémie définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 grammes par décilitre (g/dl).

Il faut réajuster les apports alimentaires

A chaque consultation, la diététicienne du service de Néphrologie pédiatrique rencontre l'enfant et ses parents pour réajuster les apports alimentaires (calories et protides, apports d'eau, de sodium, de potassium et de phosphore) :

- en fonction des directives du pédiatre néphrologue,
- et en tenant compte des goûts de l'enfant.

Il faut rechercher les atteintes extra-rénales

Il est justifié de pratiquer un examen neurologique avec une IRM* cérébrale, un examen ophtalmologique, des radiographie des mains, une échographie du foie ainsi que les dosages des enzymes (gamma GT*, transaminases*, phosphatases alcalines).

L'atteinte d'un autre organe que le rein nécessite la prise en charge de l'enfant par le spécialiste (neurologue, ophtalmologue, hépatologue).

Il ne faut pas oublier que les veines de l'enfant doivent être protégées

Il faut faire les prélèvements nécessaires, mais sans les multiplier excessivement. Les prises de sang¹³ peuvent abîmer les veines.

Or l'enfant aura peut être besoin un jour de séances d'hémodialyse*, ce qui nécessite un bon réseau de veines au niveau des avant-bras.

Quand l'enfant doit-il être hospitalisé ?

Beaucoup d'enfants ne sont jamais hospitalisés.

Certains ne sont hospitalisés pour la première fois que pour la création de la fistule* pour l'hémodialyse, ou la mise en route du traitement par dialyse* péritonéale, ou au moment de la greffe, lorsque celle-ci peut être réalisée sans dialyse préalable.

13. Les prises de sang doivent être faites le plus possible au bras dominant, sur les veines du dos de la main (mais toujours après application de pommage Emla®). Pourquoi ? Si l'enfant est droitier et qu'il soit un jour mis en hémodialyse, il sera bien que son bras droit soit libre pour écrire, travailler, jouer, manger ... La fistule artérioveineuse nécessaire pour les hémodialyses sera donc faite au bras gauche. C'est pourquoi, pendant les années qui précèdent la création de cette fistule, la règle sera d'éviter au maximum de piquer les veines du bras non dominant, c'est-à-dire, dans l'exemple présent, le bras gauche.

Une hospitalisation n'est indiquée qu'en cas de complications. Ces enfants se déshydratent plus vite que les autres :

- s'ils ne peuvent pas boire suffisamment, par exemple en cas de très forte chaleur ;
- s'ils vomissent ;
- s'ils ont la diarrhée, ce qui peut arriver au cours des infections virales banales (rhinopharyngites, otites, gastro-entérites).

Dans ces situations, il faut que les apports d'eau et de sel soient apportés par perfusion intraveineuse lors d'une hospitalisation.

Si une intervention chirurgicale est nécessaire, avec une mise à jeun pour une anesthésie générale, l'enfant devra être perfusé pendant la période de jeûne, c'est-à-dire avant, pendant et quelque temps après l'anesthésie. Le pédiatre néphrologue indiquera à l'anesthésiste les quantités d'eau et de sodium à mettre dans la perfusion et précisera que la perfusion ne doit pas contenir de potassium.

Le traitement symptomatique

Il consiste à compenser les différentes conséquences de la maladie rénale, c'est-à-dire les pertes urinaires et les conséquences de l'insuffisance rénale lorsqu'elle est présente, pour amener l'enfant à la greffe :

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

Il faut laisser boire l'enfant autant qu'il le souhaite

Un enfant qui a soif est un enfant qui a besoin de boire. Le volume d'urine est souvent de 3 ou 4 litres par jour. Il faut laisser les enfants boire¹⁴ librement jour et nuit.

14. Il n'est pas nécessaire que l'eau soit de l'eau minérale. En France, l'eau du robinet convient tout à fait. L'enfant doit apporter de l'eau à l'école. La nuit, il faut veiller à ce qu'il ait de l'eau à portée de main. Le médecin scolaire et les professeurs doivent être avertis par le médecin qui suit l'enfant qu'il faut l'autoriser à boire pendant la classe, et à sortir de classe s'il éprouve le besoin d'aller uriner (Annexe B).

L'énurésie nocturne peut parfois durer un peu plus longtemps que normalement. En réalité, les enfants sont réveillés par la soif la nuit et s'organisent pour boire et uriner à chaque réveil, si bien qu'ils sont souvent propres au même âge que les enfants bien portants.

Faut-il suivre un régime ?

Surtout pas de régime sans sel !

En effet, une perte de sel (sodium) dans les urines est toujours associée à la perte d'eau.

Un régime sans sel expose à des accidents graves d'hyponatrémie (taux sanguin de sodium trop bas) responsables de déshydratation, de grande fatigue et éventuellement de somnolence et de troubles neurologiques.

L'alimentation doit donc être normalement salée.

De plus, il faut très souvent donner un supplément de sel¹⁵ en plus du sel alimentaire. Ce supplément est donné sous forme de chlorure de sodium. Si les examens sanguins montrent un taux de bicarbonates sanguins trop bas, le supplément de sel sera donné sous forme de bicarbonate de sodium.

Tant qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale, le régime conseillé est simplement normal et bien équilibré. La diététicienne donne toutefois dès ce stade des conseils pour que l'enfant prenne l'habitude d'avoir un régime bien équilibré, apportant les quantités de calories et de protides (viande, poissons, œufs, produits laitiers) recommandés pour les enfants du même âge.

15. Le chlorure de sodium ou le bicarbonate de sodium sont prescrits par le médecin, sous forme de sachets ou de gélules fabriqués par le pharmacien. Les doses sont calculées par le médecin en fonction des besoins de l'enfant (jugés sur les examens de sang et la quantité de sodium présente dans les urines). Chez les enfants de moins de 5 à 6 ans, il faut ouvrir les gélules et donner leur contenu en le mélangeant à de l'eau ou à une boisson quelconque. Ces suppléments sont répartis sur la journée généralement en deux prises (une le matin, une le soir). Si l'enfant le préfère, on peut mettre au moins une partie du supplément de chlorure de sodium sur les aliments, mais il faut alors être sûr que la totalité des aliments est absorbée par l'enfant.

Ensuite, au fur et à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave, il faudra limiter les apports de protéides, tout en maintenant des apports de calories suffisants. Ceci n'est pas toujours évident, car les enfants en insuffisance rénale ont souvent peu d'appétit.

Pour que l'apport de calories soit suffisant, on peut :

- augmenter un peu les lipides (c'est-à-dire les graisses) dans les aliments, les graisses apportant beaucoup de calories. Il faut éviter les graisses qui viennent des animaux et en particulier des bovins (beurre, crème fraîche) qui entraînent une augmentation du « mauvais » cholestérol. On utilise de préférence les lipides qui apportent les « bonnes » graisses¹⁶;
- ou apporter un supplément de calories sous forme de polymères¹⁷ de glucose (sucres) ;
- ou apporter des suppléments de calories dans un mélange¹⁸ de glucides ou de lipides.

Au stade d'insuffisance rénale avancée, il n'est guère possible que l'enfant mange à midi à la cantine. S'il doit y rester, il apportera son repas préparé à la maison.

Quand et pourquoi faut-il faire attention au potassium ?

Quand l'insuffisance rénale devient sérieuse, les reins n'arrivent plus à éliminer dans les urines tout le potassium des aliments. Ceci peut entraîner une augmentation du taux de potassium sanguin. Quand ce taux dépasse 6 millimoles/litre (mmol/l), des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir, extrêmement dangereux (voire mortels). Au stade d'insuffisance rénale modérée, on rappelle simplement à l'enfant qu'il ne faut pas qu'il prenne d'un seul coup une grande quantité d'aliments très riches en potassium (banane, fruits secs, muesli, chocolat, légumes secs, avocat, ...).

16. Huile de tournesol, huile Isio 4, huile de colza, huile d'olive (pas pour la cuisson), margarine de type Fruidor® (pas pour la cuisson).

17. Polymères de glucose appelés malto dextrine (Dextrine maltose®) qui n'ont pas de goût (souvent les enfants insuffisants rénaux n'aiment pas ce qui est sucré).

18. De type Duocal Super Soluble® ou Calogène® parfumé à la fraise ou au caramel.

Au stade d'insuffisance rénale grave, en plus de la suppression de ces aliments très riches en potassium, il faudra prendre d'autres précautions :

- limiter les apports de légumes et de fruits frais ;
- faire tremper pendant 12 heures les pommes de terre (coupées en petits cubes de 3 centimètres de côté) pour qu'elles relâchent leur potassium dans l'eau ;
- privilégier les féculents¹⁹ pauvres en potassium.

Si malgré ces précautions le taux de potassium sanguin est élevé (supérieur à 5,8 mmol/l), on peut être amené à donner des résines²⁰ échangeuses de potassium.

Il faut prévenir les lésions du squelette secondaires à l'insuffisance rénale chronique

Ceci n'est ni compliqué ni contraignant pour l'enfant.

On prévient facilement ces complications en donnant un dérivé actif de la vitamine D²¹.

On associe un supplément de calcium²² sous forme de carbonate de calcium qui permettra la solidification du squelette. De plus, le carbonate de calcium se fixe au phosphore des aliments et l'élimine en partie dans les selles, ce qui a l'intérêt de diminuer le taux de phosphore sanguin. On comprend ainsi pourquoi le régime limité en protides est important, car le phosphore est apporté par les mêmes aliments que les protides.

19. Les pâtes, le riz, les aliments faits à partir de blé tels que Ebly®. Certaines marques de céréales sont permises car elles ne contiennent pas beaucoup de potassium : Smacks®, Honey Loops®, Rice Krispies®, Miel Pops® (Kellog's), Crousty Miel® (Quaker). Les féculents riches en potassium (haricots, lentilles, et tous les légumes secs) sont à éviter.
20. Ce sont des poudres qui fixent le potassium des aliments dans l'intestin et l'expédient dans les selles (Kayexalate® ou Calcium Sorbistérit®). Elles seront données à la fin des repas, pour qu'elles fixent bien le potassium des aliments. Mais elles ont un goût et une consistance désagréables (un peu comme du sable) et peuvent favoriser une constipation. Pour éviter la constipation, on peut donner un laxatif doux comme le Sorbitol®.
21. Un ALPHA® ou Rocaltrol®. Le Un ALPHA® existe soit en gouttes (à mettre directement sur la langue ou sur un morceau de pain ou de sucre, mais pas dans un verre car le produit colle à la paroi), soit en gélules. Le Rocaltrol® n'existe que sous forme de gélules.
22. Soit en gélules fabriquées par le pharmacien, soit sous des formes commerciales diverses : Caltrate®, Calciforte®, Cacit 500® ou 1000®, Calprimum®, Ideos® de goût mentholé plaisant, et qui apporte un peu de vitamine D avec le calcium. La plupart des enfants n'aiment pas le carbonate de calcium qui a une consistance et un goût désagréable (un peu comme de la craie).

Le médecin adapte les doses de calcium, et de dérivé actif de la vitamine D selon les taux sanguins de calcium, phosphore, phosphatases alcalines et parathormone. Si le taux de phosphore reste excessif malgré la prise de carbonate de calcium, ou si celui-ci doit être arrêté (la calcémie est trop haute), le médecin peut donner des médicaments retenant le phosphore des aliments dans le tube digestif²³. Des radiographies osseuses de contrôle peuvent être demandées.

Il faut corriger l'anémie

On surveille régulièrement le taux sanguin d'hémoglobine et de ferritine. Si le taux de ferritine est bas, on donne un supplément de fer²⁴. Le traitement par l'érythropoïétine²⁵ est commencé lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl, de manière à remonter l'hémoglobine entre 12 et 14 g/dl.

La correction de l'anémie améliore l'état général, l'appétit, l'aptitude à faire du sport et les capacités d'attention à l'école.

Il faut corriger le ralentissement de la croissance

On peut observer un bon redémarrage de la croissance en corrigeant le manque d'eau, le manque de sodium, de bicarbonates, le rachitisme, et en veillant à ce que l'enfant ait un régime bien équilibré, riche en calories. Mais il est très fréquent que, même lorsque tout est parfaitement équilibré, la croissance soit insuffisante.

23. Renagel®.

24. Il existe de nombreuses marques apportant un supplément de fer sous forme de poudre, comprimés, ou sirop.

25. Un immense progrès, qui date des années 1990, a été la fabrication de l'érythropoïétine par les techniques modernes de biologie moléculaire. L'érythropoïétine est administrée par une injection sous-cutanée une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours. Il existe deux marques d'érythropoïétine pour injections sous-cutanées : Néorecormon® (fourni sous forme d'un stylo injecteur) ou Aranesp® (fourni sous forme de seringues préremplies). Les injections sont faites par les parents ou par l'enfant lui-même. Il est important de changer le point d'injection régulièrement. Au début, les parents préfèrent souvent que les injections soient faites par une infirmière. Bien souvent, leur appréhension à faire une piqûre à leur enfant disparaît une fois qu'ils ont vu que l'injection était très facile. La réserve d'érythropoïétine doit être conservée à 4°C au frigidaire. Pendant les voyages ou les vacances, cette "chaîne du froid" doit être respectée, en mettant l'érythropoïétine dans une glacière.

Le traitement²⁶ par hormone de croissance accélère la croissance des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique :

- il peut être proposé à partir de l'âge de 2 ans chez l'enfant en insuffisance rénale chronique ou dialysé ;
- il est indiqué dès que le retard de taille atteint 10 centimètres au-dessous de la moyenne ;
- il doit être arrêté après transplantation ;
- il est bien toléré ;
- il permet de rattraper le retard de taille acquis, puis de maintenir une croissance normale jusqu'à la greffe.

L'enfant présente-t-il parfois une hypertension artérielle ?

Les enfants atteints de néphronophtise ont le plus souvent une tension artérielle normale.

Il peut arriver qu'au stade très avancé de l'insuffisance rénale, juste avant la dialyse, une hypertension artérielle apparaisse. De nombreux médicaments²⁷ contre l'hypertension artérielle, très bien tolérés peuvent être utilisés.

26. 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. La plupart des médecins conseillent de faire les injections le soir après 18 heures, avant le dîner ou après le coucher. Les injections sont réalisées par l'enfant ou par ses parents. En cas de difficultés, une infirmière peut venir les aider. Les injections se font le plus souvent à l'aide de stylos injecteurs, d'utilisation aisée. Les aiguilles sont fines et courtes. 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 : Génotonorm®, Norditropine®, Saizen®, Umatrope®. Seul Génotonorm® peut être utilisé chez un enfant pubère.

27. Il existe de nombreuses marques d'antihypertenseurs appartenant à différentes classes médicamenteuses : les inhibiteurs calciques (Adalate LP®, Amlor®, etc.), les bêtabloquants (Sectral®, Trandate®, etc.), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Renitec®, Triatec®, Coversyl®, etc.) ; ces derniers peuvent faire augmenter le taux de potassium sanguin et être contre-indiqués chez des enfants ayant des taux sanguins de potassium excessifs.

Faut-il modifier le traitement au stade de l'insuffisance rénale avancée ?

La perte d'eau et de sel dans les urines ne diminue qu'au stade de la dialyse. En réalité, même à ce stade, beaucoup d'enfants continuent à avoir un volume d'urines non négligeable (mais l'élimination des déchets est très faible). Ceci permet que, même au stade de la dialyse, les boissons n'aient pas besoin d'être limitées et que les enfants puissent continuer à avoir une alimentation salée.

Les autres problèmes médicaux

Les maladies infantiles sont-elles plus graves ?

Il arrive que la néphronophtose soit découverte à l'occasion d'une maladie infantile banale (rhinopharyngite, gastro-entérite, forte fièvre). Si l'enfant ne boit pas suffisamment, il va très rapidement se déshydrater et sera vu par un médecin pour les conséquences de la déshydratation : grande fatigue, somnolence, tension artérielle basse. Lorsque la maladie est connue, les parents doivent savoir que tous les événements mêmes banaux qui empêchent l'enfant de boire et de manger exposent à un risque très rapide de déshydratation. Mieux vaut dans ces cas l'hospitaliser pour qu'il soit perfusé et surveillé jusqu'à ce qu'il puisse à nouveau s'alimenter et boire suffisamment.

Des médicaments sont-ils interdits ?

Comme chez tous les patients qui ont une insuffisance rénale, certains médicaments doivent être utilisés avec prudence. Ce sont en particulier certains antibiotiques (les aminosides²⁸) et les anti-inflammatoires²⁹ non stéroïdiens. Lorsque cela est nécessaire, les aminosides peuvent tout de

28. Gentalline®, Nebcine®, Amiklin®. Ces antibiotiques ne sont pas utilisés pour les infections banales de l'enfant, mais sont utilisés pour les infections d'urines avec fièvre et pour les infections graves. Ils sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. Or, si les taux de ces antibiotiques sont excessifs dans le sang, ils peuvent être toxiques pour le rein et pour l'audition.

29. Par exemple, l'Advil®, le Niflurex®, etc., médicaments si couramment utilisés dans les états infectieux de l'enfant, doivent être évités.

même être utilisés même en cas d'insuffisance rénale, mais en diminuant les doses ou en espaçant les injections, et en surveillant les taux sanguins pour qu'ils ne soient pas toxiques.

Si un médecin qui ne connaît pas bien l'enfant est amené à prescrire des antibiotiques ou d'autres médicaments, il faut lui signaler que l'enfant a une insuffisance rénale. En cas de doute, le médecin pourra consulter le dictionnaire Vidal où les médicaments nécessitant des précautions en cas d'insuffisance rénale sont bien signalés. Il pourra aussi appeler le médecin qui s'occupe de l'enfant à l'Hôpital : deux précautions valent mieux qu'une ...

Peut-on vacciner ?

Les vaccinations doivent être toutes faites comme chez les enfants bien portants.

Quels vaccins et quand vacciner ?

Vaccins anti-diphthérie, tétanos, poliomyélite, hémophilus, rougeole, oreillons, rubéole, comme les autres enfants.

Vaccin contre l'hépatite B, non obligatoire chez les autres enfants, indispensable³⁰ chez un enfant qui aura un jour une greffe.

Vaccin contre l'hépatite A avant la greffe.

Vaccin contre la grippe tous les ans.

Vaccin contre la varicelle avant la greffe, si l'enfant n'a pas eu la varicelle.

Les jeunes filles peuvent-elles prendre la pilule ?

Une contraception par pilule est tout à fait possible chez les jeunes filles. S'il y a une hypertension artérielle (rare dans la néphronophtose), les traitements qui contiennent des œstrogènes sont contre-indiqués.

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

Comment organiser la vie de l'enfant ?

A la maison

La vie de l'enfant doit être normale. Le rôle des parents est de veiller à ce que le régime alimentaire et la prise des médicaments soient respectés. Si les parents ne maintiennent pas à cet égard une discipline stricte, l'enfant aura lui-même, tôt ou tard, des difficultés pour suivre les prescriptions médicales.

Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie, les médicaments, et l'avenir, aide l'enfant et ses parents à agir ensemble pour que les contraintes de régime et les médicaments soient acceptées sans vraies difficultés.

A l'approche de l'adolescence, l'information déjà donnée aux parents devra être reformulée pour l'enfant, afin qu'il devienne petit à petit responsable de lui-même.

A l'école

La scolarité doit être conduite normalement. Toutes les activités doivent être libres, en particulier les activités sportives. La seule précaution est que l'enfant puisse boire à sa soif.

Si les parents en sont d'accord, il est bien d'organiser avec l'école un Projet d'Accueil Individualisé (Annexe B) qui permet le lien entre le pédiatre néphrologue, le médecin scolaire, les enseignants et la famille.

Si l'enfant a des difficultés scolaires, les aides éducatives et psychologiques nécessaires doivent être mises en route.

Enfin, une éducation scolaire adaptée, éventuellement en milieu spécialisé, est indispensable s'il existe un handicap associé à la maladie rénale.

Les vacances

Elles doivent être organisées normalement. Il faut prévoir la quantité de médicaments nécessaires.

Les voyages (classe verte, classe de neige) sont tout à fait possibles. Il faut simplement qu'un adulte veille à ce que les médicaments soient pris.

Les parents ou les accompagnateurs doivent avoir un compte-rendu médical signalant les problèmes de l'enfant ainsi que les coordonnées d'un service de Pédiatrie à proximité du lieu de vacances.

Tous les métiers sont-ils possibles ?

Aucun métier n'est contre-indiqué par l'insuffisance rénale. Après la greffe, tous les métiers sont possibles.

La sagesse est tout de même d'éviter des métiers qui imposeraient des voyages très fréquents dans des pays où la médecine est peu développée, ce qui entraîne des difficultés pour la surveillance nécessitée par la transplantation rénale.

Les sports sont-ils possibles ?

- Avant la greffe, les sports sont tous possibles à condition que l'enfant puisse boire suffisamment. Il devra prévoir une réserve d'eau suffisante disponible en permanence.
- Après la greffe, le bon sens est d'éviter des sports (comme les sports de combat ou le rugby) risquant d'entraîner des coups sur le rein greffé (situé juste sous la paroi de l'abdomen). L'équitation n'est pas interdite³¹.

A-t-on besoin du psychologue ?

L'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre peut être indiquée pendant les périodes difficiles. Le psychologue ou le psychiatre aideront l'enfant à exprimer ses difficultés et à y faire face.

Les parents et l'enfant vont d'abord devoir trouver la force psychologique pour faire face à l'annonce de la maladie et des échéances inéluctables (dialyse, transplantation). Les événements médicaux (préparation à la dialyse, mise en route de la dialyse, préparation à la greffe, éventuels problèmes après la greffe), l'angoisse du futur, peuvent entraîner des perturbations émotionnelles, parfois une dépression ou en tout cas une grande anxiété. Dans ces

31. Il y a plus de risque de se casser un bras en tombant de cheval que de prendre un coup de pied de cheval dans le greffon !

circonstances, une aide psychologique est nécessaire.

Conserver un équilibre de vie personnel et familial, continuer à avoir des relations avec des amis, à avoir des projets, rencontrer d'autres familles vivant des situations similaires peut aider à mieux vivre les périodes difficiles.

Il est nécessaire que l'enfant et ses parents connaissent avant la greffe le (ou la) psychologue du service dans lequel la transplantation rénale sera réalisée.

Et l'avenir ?

La qualité de vie de ces enfants s'est en 15 ans considérablement améliorée, grâce aux progrès dans la prise en charge médicale, en particulier les traitements par l'érythropoïétine et par l'hormone de croissance et grâce aussi au raccourcissement, voire la suppression de la période contraignante de la dialyse.

L'apport des soutiens au niveau scolaire, les efforts d'un entourage familial bien informé pour encourager et responsabiliser l'enfant afin de l'aider à prendre son autonomie, permettront à cet enfant d'avoir une vie professionnelle, sociale et familiale réussie à l'âge adulte.

LA TRANSPLANTATION ET LA DIALYSE

Dans la néphronophtise, le passage de l'insuffisance rénale chronique à l'insuffisance rénale terminale est généralement progressif, mais peut être accéléré dans certaines situations qu'il convient d'éviter (déshydratation, médicaments toxiques pour les reins).

A ce stade, les reins perdent leur capacité d'épuration des déchets et une solution de remplacement s'impose :

- soit la transplantation,
- soit la dialyse.

Les néphrologues et leurs équipes donnent toutes les informations nécessaires pour aider les familles et les patients à prendre les décisions qui leur paraissent les mieux adaptées.

La transplantation et la dialyse permettent de remplacer la fonction des reins, mais n'influencent pas les éventuelles atteintes extra-rénales qui, elles, justifient une prise en charge particulière.

La transplantation (ou greffe) rénale

La greffe doit être envisagée suffisamment tôt, si possible avant d'avoir recours à la dialyse, car c'est le traitement qui offre la meilleure qualité de vie à l'enfant.

La décision d'être transplanté (e) nécessite un choix libre et éclairé du patient et/ou de son représentant légal.

Quel donneur ?

Deux possibilités (Annexe C) sont discutées avec la famille, et avec le patient lui-même lorsqu'il est en âge de comprendre :

- La transplantation de rein de personne décédée (en état de mort encéphalique). La répartition prioritaire des greffons* aux patients de moins de 16 ans en France permet la réalisation rapide (en quelques mois) d'une transplantation.
- La transplantation de rein de donneur vivant (transplantation familiale). Les parents, bien qu'ils soient porteurs d'un exemplaire

du gène muté, peuvent souhaiter être donneurs de rein. Il faut évidemment que leur état de santé le permette et qu'ils acceptent de se soumettre ensuite à un suivi clinique et biologique rigoureux.

- Il arrive que deux enfants soient atteints de néphronophtise dans une même famille. Le choix des donneurs peut alors poser des problèmes difficiles.

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 receveur doit être évalué par une série d'exams 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*) ; pour cette raison, un test (appelé cross match*) est nécessaire avant la transplantation.

Laisse-t-on les reins en place ?

Le plus souvent, on laisse les reins en place. Certaines équipes effectuent une néphrectomie* (du rein situé du côté du rein greffé), le jour de la greffe.

En cas d'hypertension artérielle, situation rare dans l'évolution de la néphronophtise, une néphrectomie bilatérale en deux temps (première néphrectomie par chirurgie classique ou par coelioscopie*, seconde néphrectomie le jour de la greffe) peut être nécessaire.

Quelle est l'évolution après transplantation ?

La maladie rénale ne récidive pas après greffe.

Les chances de succès sont comparables à la plupart des autres indications de transplantation rénale, soit une survie des greffons de l'ordre de 90 % après un an et de l'ordre de 60 % après 10 ans.

Que le patient soit encore un enfant ou devenu un adulte, le bon fonctionnement du rein transplanté nécessite la prise scrupuleuse et régulière d'un traitement immunosuppresseur³² qui a pour but de prévenir le rejet* à la phase initiale de la transplantation et de maintenir ensuite le greffon en état stable. Ce traitement ne doit pas être interrompu tant que le rein fonctionne.

Le succès de la transplantation nécessite évidemment :

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

Une grossesse³³ peut être envisagée lorsque la fonction du rein est bonne et stable.

La dialyse

La dialyse est indiquée lorsque :

- le délai d'attente d'une greffe est trop long ;
- lorsque l'insuffisance rénale a atteint trop rapidement le stade terminal ;
- en cas d'échec d'une première greffe ;
- dans la forme infantile.

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

33. Plusieurs milliers de grossesses ont déjà eu lieu dans le monde chez des femmes transplantées.

Quel type de dialyse choisir ?

En fonction de l'âge, de l'état clinique et du mode de vie du patient, le médecin décide avec la famille et le patient de la méthode de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ainsi que de la structure (à l'hôpital, en centre ou dans une unité d'autodialyse, parfois à domicile). La dialyse péritonéale est indiquée chez le petit enfant.

Quels sont les autres traitements ?

Ce sont des traitements communs à tous les patients dialysés, quelle que soit la maladie initiale.

La diététique est parfois contraignante, mais doit être soigneusement suivie. Les boissons sont limitées, fonction de la diurèse* résiduelle.

Les traitements complémentaires (pour lutter contre l'ostéodystrophie, l'augmentation du potassium sanguin, l'anémie³⁴ et le manque de fer) ainsi que le traitement par hormone de croissance si nécessaire, sont poursuivis.

L'hypertension artérielle, qui peut apparaître au stade de la dialyse, est traitée par des médicaments anti-hypertenseurs. Elle peut nécessiter une néphrectomie.

34. Il est alors préférable d'injecter l'érythropoïétine par voie intraveineuse dans les tubulures du système de dialyse. L'Eporex®, autre marque d'érythropoïétine, peut être utilisée.

LA FORME
A REVELATION
PRECOCE
OU
NEPHRONOPHTISE
INFANTILE

Cette forme est beaucoup plus rare que la néphronophtise juvénile et se présente différemment :

- les premiers signes apparaissent dès les premiers mois, voire même avant la naissance, les anomalies rénales étant découvertes sur l'échographie ;
- une maladie hépatique s'associe dans certains cas à l'atteinte rénale. La surveillance impose alors un double suivi dans un service de néphrologie pédiatrique et dans un service d'hépatologie pédiatrique.

La transmission est autosomique récessive.

Le gène impliqué dans cette forme précoce a été identifié.

L'atteinte rénale

Les signes révélateurs

Ce sont, chez un nourrisson, les signes d'une insuffisance rénale précoce : polyurie, anorexie*, retard de croissance, pâleur.

Les signes radiologiques

Les reins sont un peu gros et « hyperéchogènes ». Cet aspect anormal est parfois découvert avant la naissance.

Ces gros reins hyperéchogènes peuvent faire évoquer une autre maladie rénale, la polykystose* rénale autosomique récessive. Seule la biopsie rénale permet d'affirmer le diagnostic.

La biopsie rénale

Elle est nécessaire pour affirmer le diagnostic. L'aspect est différent de celui de la néphronophtise juvénile. Elle met en évidence :

- une fibrose interstitielle ;
- des groupes de tubes atrophiques, mais dont les membranes basales ne sont pas épaissies ;

- des tubes dilatés ayant un aspect de microkystes, présents surtout dans la corticale³⁵. Ces microkystes ne sont pas visibles sur l'échographie.

Evolution

Habituellement, la maladie évolue très rapidement vers l'insuffisance rénale. Elle conduit à la mise en dialyse et/ou à la transplantation dans la petite enfance, presque toujours avant 5 ans (ce qui la différencie de la néphronophtose juvénile). Après transplantation, il n'y a pas de risque de récurrence de la maladie sur le greffon.

Prise en charge et traitement

La prise en charge de ces petits enfants au stade d'insuffisance rénale chronique ne diffère guère de celle des enfants plus âgés. Les traitements sont les mêmes (calcium, vitamine D, bicarbonate de sodium, érythropoïétine, hormone de croissance éventuellement).

La diététique est particulièrement importante. Le régime essentiellement à base de lait (premier âge) dans la première année, doit souvent être administré par une sonde gastrique ou par l'intermédiaire d'une gastrostomie*, car ces nourrissons sont souvent très anorexiques. Selon leur développement physique et la rapidité d'évolution de l'insuffisance rénale, une période de dialyse (le plus souvent par dialyse péritonéale à cet âge), précèdera ou non la transplantation rénale. La transplantation rénale peut être envisagée raisonnablement à partir d'un poids supérieur à 8 kilogrammes.

L'atteinte hépatique

Elle est exceptionnelle et nécessite une prise en charge spécialisée.

35. D'où son nom de « néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec microkystes corticaux ».

LA FORME
A REVELATION TARDIVE
OU NEPHRONOPHTISE
DE L'ADOLESCENT

Les formes tardives de néphronoptise, se révélant chez un adolescent, ou même chez un adulte jeune, sont extrêmement rares. L'atteinte rénale peut être isolée ou associée à une atteinte rétinienne.

La transmission de la maladie est autosomique récessive.

Un gène impliqué dans cette forme dite de l'adolescent a été identifié. D'autres gènes sont sans doute à découvrir.

L'atteinte rénale

C'est souvent à l'occasion de la découverte d'une discrète augmentation de la créatinine sanguine lors d'un examen systématique ou d'anomalies urinaires (protéinurie minime ou leucocyturie*) que le diagnostic sera progressivement évoqué chez un adolescent. La tension artérielle est normale.

La croissance a été le plus souvent normale. L'interrogatoire peut cependant retrouver des épisodes de déshydratation dans les premiers mois de la vie et parfois un retard de la croissance dans l'enfance.

L'interrogatoire permet parfois aussi de retrouver une polydipsie et une polyurie modérées dans l'enfance, souvent passées inaperçues et qui persistent à l'âge de 18 ou 20 ans.

Le diagnostic peut être confirmé par l'enquête familiale, complétée par des examens systématiques, recherchant si d'autres frères ou sœurs de la fratrie ont une atteinte rénale ou une atteinte oculaire.

La taille des reins est à la limite de la normale. L'échographie ne montre pas de kystes.

La biopsie rénale est nécessaire. Elle peut confirmer le diagnostic en montrant les anomalies ressemblant à celles observées dans la néphronoptise juvénile.

L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse vers 20 - 30 ans ou même plus tard.

L'atteinte oculaire

Une atteinte rétinienne sévère et se manifestant précocement dans la vie est parfois associée.

LES ATTEINTES EXTRA-RENALES

Ces atteintes sont rares. Elles sont parfois combinées chez un même patient. Elles s'associent le plus souvent à une néphronophthise juvénile. L'atteinte hépatique peut s'observer dans la forme infantile. Elles doivent être prises en charge par des médecins spécialistes de l'organe atteint. Leur transmission dans les familles est autosomique récessive. Les gènes impliqués ne sont pas tous connus.

L'atteinte oculaire

Quelques données générales sur l'œil

L'œil peut être comparé à un appareil photographique avec :

- en avant, l'objectif constitué par la cornée, l'iris et le cristallin ;
- au centre, la rétine qui représenterait le film au niveau duquel se façonne l'image ;
- en arrière, le nerf optique qui constituerait un câble conduisant l'information visuelle au cerveau où l'image est finalement décryptée.

Quelques données générales sur la rétine

La rétine, qui tapisse le fond d'œil, est constituée par la superposition d'une dizaine de couches cellulaires. C'est à ce niveau que la lumière, qui a pénétré dans l'œil, est « traduite » en un message nerveux « électrique » transmis aux autres couches de la rétine et au nerf optique jusqu'au cerveau. Le feuillet externe de la rétine est formé par une couche de cellules pigmentées (épithélium pigmentaire).

La transformation d'énergie électrique est réalisée dans des cellules très spécialisées, les photorécepteurs, représentées par les cônes³⁶ et les bâtonnets³⁷. Là se déroulent des mécanismes biochimiques complexes et sensibles à la moindre altération.

36. Les cônes sont responsables de la vision de jour ; ils font la différence entre les couleurs et sont impliqués dans la vision des détails, comme par exemple la lecture.

37. Les bâtonnets sont responsables de la vision de nuit et ne sont sensibles qu'à la différence entre obscurité et lumière. Ils permettent la perception du champ* visuel.

Une anomalie³⁸ peut entraîner des perturbations graves conduisant à la dégénérescence des différentes couches de la rétine entravant la vision et définissant les « dystrophies* rétinienne ».

L'atteinte oculaire dans la néphronophtise juvénile

Elle n'est pas constante.

Elle est caractérisée par une atteinte de la rétine chez environ 15 à 20 % des patients. L'association d'une atteinte rétinienne à l'atteinte rénale caractéristique de néphronophtise constitue l'entité appelée syndrome de Senior-Løken³⁹.

Qu'il y ait ou non une atteinte oculaire, la symptomatologie clinique rénale est la même.

Comment faire le diagnostic de dystrophie rétinienne ?

La précocité et la gravité de l'atteinte de la rétine sont variables et définissent deux formes, une forme à début précoce et une forme à début tardif.

Le diagnostic peut être évoqué sur des signes cliniques et sera confirmé, si nécessaire, par des examens ophtalmologiques, orientés en fonction de l'âge de début.

Ces examens ophtalmologiques sont :

- le fond d'œil* permettant l'examen de la rétine ;
- l'électrorétinogramme* étudiant la réponse électrique de la rétine à des stimulations lumineuses ;
- l'étude d'un champ visuel permettant d'apprécier l'étendue du champ de vision (sur les côtés, au centre) ;
- l'examen de la vision des couleurs permettant de savoir si les couleurs sont bien perçues ou confondues.

38. La structure des cellules photoréceptrices ainsi que la cascade des phénomènes biochimiques sont gouvernées par un très grand nombre de gènes. Les mutations touchant ces gènes sont responsables d'une grande variété de dystrophies rétinienne, pouvant différer les unes des autres par la symptomatologie oculaire et/ou la transmission familiale.

39. B Senior et AG Løken ont, indépendamment l'un de l'autre, rapporté en 1961 des observations de patients ayant une atteinte oculaire sévère dans la petite enfance et développant dans l'enfance une insuffisance rénale terminale. Le nom de syndrome de Senior-Løken n'est parfois utilisé que dans les formes sévères.

La forme précoce de syndrome de Senior-Løken

Les manifestations liées à la malvoyance sont découvertes dès les premiers mois de vie. L'enfant peut présenter :

- un nystagmus : ce sont des mouvements incontrôlés des yeux ;
- des signes digito-oculaires : l'enfant appuie ses doigts sur ses yeux ;
- un strabisme : les yeux ne sont pas alignés ;
- et surtout un comportement visuel anormal avec une absence de contact visuel (le regard « n'accroche pas »).

Au début de l'évolution, le fond d'œil peut paraître normal alors que la dystrophie rétinienne est déjà avancée.

En cas de doute, il est indispensable de réaliser un électrorétinogramme. Une réduction importante, voire une extinction des réponses électriques, signeront la dystrophie rétinienne.

Si l'enfant est trop petit, certains examens (comme le champ visuel) sont impossibles à réaliser.

La forme plus tardive de syndrome de Senior-Løken

Les manifestations cliniques commencent durant la période scolaire par des difficultés en ambiance nocturne, associées à une réduction progressive du champ visuel.

La baisse de l'acuité visuelle, est secondaire et peut se rajouter au handicap visuel lié à la réduction du champ visuel.

L'âge de diagnostic plus tardif permet la réalisation d'examens en plus de l'électrorétinogramme qui, lui, est systématique :

- l'évaluation de la vision centrale peut être normale au début de l'évolution à condition que des troubles éventuellement surajoutés (myopie, astigmatisme ou hypermétropie) soient corrigés ;
- l'examen du fond d'œil peut mettre en évidence des migrations pigmentaires⁴⁰ dans les couches profondes de la rétine (ce qu'on appelle la rétinopathie* pigmentaire).
- l'examen de la vision des couleurs peut montrer des perturbations.

40. Les pigments, normalement localisés dans l'épithélium rétinien pigmentaire, vont anormalement migrer dans toutes les couches de la rétine.

Que faire pour traiter l'atteinte rétinienne ?

A ce jour, aucun traitement spécifique n'est connu.

Mais il existe des recherches très soutenues dans le monde entier sur les dystrophies rétiniennes.

La prise en charge

La mise en évidence du syndrome de Senior-Løken nécessite une prise en charge ophtalmologique sur le long cours.

Qu'il s'agisse de forme précoce ou de forme tardive, la prise en charge doit être assurée le plus rapidement possible par une équipe spécialisée⁴¹ dans les déficits visuels de l'enfant.

Plus la prise en charge sera assurée tôt, meilleurs seront les potentiels de développement harmonieux de l'enfant présentant une forme précoce. Une correction optique filtrant les rayons ultraviolets (verres teintés) est recommandée⁴².

Dans la forme tardive, le port de lunettes permettant la correction des troubles de la réfraction est nécessaire.

Comment organiser la vie de l'enfant malvoyant ?

L'orientation scolaire et professionnelle dépendra de l'âge de début et de la sévérité des signes. Dans certaines circonstances qui dépendent de la sévérité du handicap, l'enfant est pris en charge dans un centre spécialisé. La scolarité peut cependant parfois s'effectuer dans l'enseignement ordinaire.

Une aide psychologique pour l'enfant et pour sa famille est parfois nécessaire. Elle peut leur permettre de comprendre et d'accepter la nature de la perte visuelle.

41. L'ophtalmologue mettra en contact l'enfant avec ces centres spécialisés.

42. Les rayons ultraviolets abîment la rétine. Les verres teintés sont conseillés dans tous les cas de dystrophie rétinienne.

Plusieurs associations de patients (Annexe D) sont à l'écoute des patients et de la famille. Les parents pourront y trouver des conseils leur permettant de contribuer à la réussite scolaire et sociale de leur enfant handicapé visuel.

Près de 80 % des enfants atteints n'auront jamais de problème visuel !

Cependant, l'association possible de l'atteinte rétinienne à l'atteinte rénale justifie une surveillance systématique et régulière (fond d'œil).

Les anomalies osseuses

Quelques données générales sur les os

Les os longs sont constitués de trois portions radiologiquement individualisables au cours de la croissance :

- la portion moyenne ou diaphyse ;
- la zone de cartilage de croissance située aux deux extrémités de la diaphyse ou métaphyse ;
- l'extrémité renflée ou épiphyse.

Quelques données générales sur les épiphyses

A la naissance, les épiphyses ne sont pas encore ossifiées et ne sont pas visibles sur une radiographie. Au cours des premières années de vie, les épiphyses vont s'ossifier progressivement, devenant alors visibles radiologiquement. En fin de croissance, elles fusionnent avec les extrémités de chaque diaphyse.

La forme, l'âge d'apparition et de fusion des épiphyses de chaque os long sont des caractéristiques connues, permettant de juger de la croissance osseuse.

Les épiphyses en cônes

La radiographie des mains est l'un des examens réalisés à titre systématique au cours du bilan d'une néphronoptise, recherchant d'éventuelles anomalies de forme des épiphyses des phalanges des doigts et orteils.

La forme habituelle de ces épiphyses est rectangulaire. Dans de rares cas de néphronoptise, les épiphyses des phalanges sont de forme conique⁴³.

Ces caractéristiques radiologiques sont visibles dès les premiers mois de vie. Mais, elles ne sont plus reconnues après la puberté (en raison de la fusion des épiphyses avec la diaphyse) interdisant le diagnostic rétrospectif chez un adulte.

Ces anomalies radiologiques s'observent dans deux situations :

- le syndrome de Saldino-Mainzer⁴⁴ associe aux épiphyses des phalanges en cônes des atteintes du rein, de la rétine, du cervelet, qui apparaissent à des âges variables ;
- dans le syndrome de Jeune, l'atteinte osseuse est habituellement au premier plan avec un thorax étroit, un aspect caractéristique du bassin et des épiphyses des phalanges en cônes. A ces anomalies s'associent des atteintes du rein, de la rétine, du foie qui apparaissent à des âges variables. L'étroitesse du thorax reconnu à la naissance entraîne des difficultés respiratoires qui, dans les cas les plus modérés, vont progressivement s'améliorer chez le grand enfant.

43. Cet aspect en cônes des phalanges peut s'observer dans des maladies rénales autres que la néphronoptise.

44. Saldino FM et Mainzer F ont, en 1970, décrit chez plusieurs frères et sœurs l'association d'une atteinte rénale ressemblant à la néphronoptise à des épiphyses en cônes, une atteinte de l'œil et une atteinte du cervelet.

L'atteinte du cervelet

Quelques données générales sur le cervelet

Le cervelet fait partie du système nerveux central, et est situé sous le cerveau et en arrière du tronc cérébral.

Il est constitué d'une partie médiane, le vermis, et de deux hémisphères cérébelleux de part et d'autre du vermis.

Il intervient dans le contrôle du tonus* musculaire, de l'équilibre, de la coordination des mouvements et des fonctions végétatives*.

L'atteinte cérébelleuse dans la néphronophtose juvénile

Elle est rare.

Elle est mise en évidence par l'IRM cérébrale qui révèle une diminution de taille (ou hypoplasie) du vermis cérébelleux.

Elle se voit dans :

- l'apraxie oculomotrice (dite de Cogan),
- le syndrome de Joubert.

L'apraxie oculomotrice

Elle est caractérisée cliniquement par une anomalie de la motricité volontaire, horizontale des yeux. Cette anomalie est compensée par des mouvements saccadés de la tête afin d'amener les yeux à suivre un objet.

L'atteinte n'est pas progressive, mais s'améliore avec l'âge.

Le syndrome de Joubert

Il se traduit cliniquement :

- chez le nouveau-né, par des troubles de la commande respiratoire, c'est-à-dire une alternance d'épisodes de respiration rapide et d'épisodes d'apnée*. Cette irrégularité respiratoire disparaît habituellement après la première année de vie.

- puis chez l'enfant plus grand, par un retard de la marche dû aux troubles de l'équilibre, des difficultés dans la motricité fine et un retard de développement psychomoteur global.

La prise en charge

Elle doit être assurée par une équipe spécialisée dans les maladies neurologiques de l'enfant.

L'atteinte hépatique

Quelques données générales sur le foie

Le foie assure de nombreuses fonctions :

- produire de la bile qui renferme des sels biliaires nécessaires pour la digestion des graisses et l'excrétion des toxines ;
- transformer le glucose (sucre) en glycogène servant de réserve énergétique immédiate et les acides aminés en protéines ;
- produire le fibrinogène utilisé dans le processus de coagulation du sang ;
- mettre en réserve les vitamines ;
- débarrasser le sang de l'ammoniac qui se transforme en urée éliminée par les urines et des débris comme les bactéries ou les globules rouges usagés.

L'atteinte du foie dans la néphronoptise

Elle est exceptionnelle. Elle peut être associée à :

- l'atteinte rénale dans la forme infantile ;
- une atteinte rénale⁴⁵ parfois mal définie, car n'ayant pas toutes les caractéristiques de la néphronoptise juvénile.

45. Ces formes diffèrent de la néphronoptise juvénile par une évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans la grande enfance et par l'absence des caractéristiques anatomopathologiques.

L'atteinte hépatique est habituellement caractérisée par une cholestase* (défaut de la sécrétion ou de l'excrétion de la bile) dont le mécanisme est inconnu et qui est le plus souvent minime, mais parfois peut être grave.

Aspects cliniques et radiologiques

Le plus souvent, c'est un gros foie à l'examen ou une anomalie des examens biologiques qui conduisent à découvrir l'atteinte du foie. Rarement, l'atteinte du foie se manifeste par un ictère (jaunisse) ou un prurit (démangeaisons).

Les examens de sang montrent habituellement une augmentation des enzymes du foie (transaminases, gammaGT) et des acides biliaires dans le sang.

Il peut exister, surtout en cas d'ictère, une diminution du taux de prothrombine*. Ce taux se normalise en règle après une injection intraveineuse de vitamine* K.

L'échographie du foie est le plus souvent normale. Mais elle peut montrer des zones trop échogènes, correspondant à de la fibrose.

La biopsie* hépatique, lorsqu'elle est pratiquée, montre une fibrose au niveau des espaces* portes d'importance variable s'associant ou non à une discrète prolifération* des voies biliaires.

Prise en charge et traitement

Ils doivent être obligatoirement assurés par une équipe spécialisée dans les maladies hépatiques de l'enfant.

Dans les cas (ce qui est le plus fréquent) où les anomalies du foie se limitent à une augmentation des transaminases et des gammaGT, un traitement par l'acide ursodésoxycholique⁴⁶ entraîne la normalisation ou une amélioration nette des résultats des examens de sang et permet d'espérer une stabilisation, voire une régression de l'atteinte

46. Délursan®, Ursolvan®.

du foie. Dans d'autres cas, en particulier lorsqu'il existe un ictère, l'efficacité du traitement est plus incertaine.

En cas de prurit important, un traitement par la Rifampicine⁴⁷ peut être très efficace.

En cas d'ictère prolongé, il est nécessaire de donner les vitamines A, D, E et K par voie intramusculaire.

Les vaccinations contre l'hépatite A et contre l'hépatite B sont indispensables pour éviter l'aggravation par une hépatite* intercurrente.

Exceptionnellement, l'atteinte hépatique peut évoluer vers une cirrhose* pouvant s'accompagner d'une hypertension* portale. Cette possibilité évolutive entraîne la contre-indication formelle de la prise de tous les médicaments à base d'aspirine et de tous les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Exceptionnellement, l'importance de l'atteinte hépatique peut nécessiter une transplantation hépatique.

47. Rifadine®.

LA MALADIE
KYSTIQUE
DE LA MEDULLAIRE
RENALE

Cette maladie, très rare, se révèle le plus souvent chez l'adulte jeune.

Les aspects cliniques

Quelques données radiologiques

Les reins sont de taille normale ou modérément augmentée. L'échographie met en évidence les kystes. Le scanner* les localise mieux. Ils sont situés dans la médullaire rénale ou à la jonction entre le cortex et la médullaire. Ils ne font pas saillie à la périphérie du rein.

Quelques données cliniques

Les troubles liés aux kystes sont rares.

La maladie peut s'accompagner d'un défaut de conservation du sel dans l'organisme.

L'insuffisance rénale terminale survient habituellement entre 40 et 60 ans. L'hypertension artérielle est souvent absente ou modérée. Mais elle peut être sévère chez certains patients.

L'association à une goutte ou à une hyperuricémie*⁴⁸*

Dans certaines familles, la maladie rénale est associée à une goutte précoce, avant l'âge de 30 ans. L'évolution est alors marquée par des poussées inflammatoires touchant les articulations, les gros orteils surtout, mais aussi la cheville, le genou, etc. Ces poussées s'exacerbent pendant la nuit. Elles sont sensibles au traitement par la colchicine⁴⁹. L'accès de goutte est dû à la précipitation de cristaux d'acide urique dans l'articulation. La concentration d'acide urique dans le sang est augmentée (hyperuricémie).

Parfois, seule l'hyperuricémie est présente, de façon précoce.

Quand il existe une goutte, l'administration continue, poursuivie à vie, d'allopurinol est nécessaire. On ne sait pas si ce traitement ralentit ou non l'évolution de la maladie rénale.

48. L'hyperuricémie est due à l'élimination insuffisante d'acide urique par le rein.

49. Traitement bien connu, efficace en cas de crise de goutte.

Le lien entre les kystes médullaires et l'hyperuricémie ou la goutte n'est pas connu.

La biopsie rénale

Si elle est pratiquée, elle montre une fibrose du tissu interstitiel et des altérations tubulaires avec un épaississement focal des membranes basales tubulaires.

Les progrès de la génétique

La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant.

Deux locus impliqués dans la maladie ont été identifiés.

Les découvertes génétiques ont permis de la rapprocher d'une autre maladie, la néphropathie hyperuricémique familiale et de mettre en évidence un défaut touchant une protéine connue depuis longtemps, la protéine de Tamm-Horsfall⁵⁰, la protéine la plus abondante dans l'urine normale. Chez les sujets atteints, son élimination dans l'urine est diminuée.

50. Cette protéine est produite par les cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Elle est normalement présente à la surface des cellules tubulaires, près de la lumière du tube et est éliminée dans l'urine. Chez les sujets atteints, la protéine de Tamm-Horsfall s'accumule dans le cytoplasme des cellules tubulaire.

LA GENETIQUE

La néphronophtise juvénile

Les études génétiques⁵¹ menées dans des familles d'enfants ayant une néphronophtise juvénile ont permis d'identifier plusieurs gènes impliqués dans la survenue de la maladie et de caractériser les différentes protéines codées par ces gènes :

- le gène *NPHP1* situé sur le chromosome 2 et contenant 20 exons* ; il code pour une protéine, la néphrocystine. C'est le gène le plus souvent mis en cause dans la néphronophtise ;
- le gène *NPHP4* situé sur le chromosome 1 et contenant 30 exons ; il code pour une autre protéine, la néphrocystine 4 (également appelée rétinine) ;
- le gène *NPHP3* situé sur le chromosome 3 et contenant 27 exons ; il code pour une troisième protéine, la néphrocystine 3. Il est impliqué dans la forme de l'adolescent.
- le gène *NPHP5*, situé sur le chromosome 3 et contenant 15 exons ; il code pour une quatrième protéine, la néphrocystine 5.

Les mutations du gène NPHP1

La majorité des enfants (environ 60-70 %) ayant une néphronophtise juvénile sans atteinte extra-rénale ont une grande délétion* (c'est tout le gène qui manque) homozygote* (touchant chacun des deux chromosomes 2).

Dans quelques cas, cette grande délétion ne concerne que l'un des deux chromosomes 2. L'autre chromosome 2 est le siège d'une mutation différente, une mutation* ponctuelle (l'une des bases sur l'ADN est remplacée par une autre) qui a pour effet d'inactiver le gène.

51. Ces études ont été menées en France par l'équipe de chercheurs de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris dans l'Unité Inserm 423 dirigée par le Docteur Marie-Claire Gubler, devenue Unité 574 dirigée par le Professeur Corinne Antignac et en Allemagne par une équipe dirigée par le Docteur Friedhelm Hildebrandt.

La délétion du gène *NPHP1* a été mise en évidence :

- chez des enfants ayant seulement l'atteinte rénale,
- et chez quelques rares patients ayant aussi une atteinte extra-rénale : atteinte rétinienne modérée, apraxie oculomotrice, forme modérée de syndrome de Joubert.

En revanche, elle n'a, jusqu'à présent, jamais été observée chez des enfants ayant une cécité précoce, des anomalies osseuses ou une atteinte hépatique.

Les mutations du gène NPHP3 et du gène NPHP4

Dans l'expérience française, les mutations de l'un ou l'autre de ces deux gènes ne sont présentes que dans un petit pourcentage des patients ayant une néphronophtise juvénile.

Des mutations ponctuelles du gène *NPHP3* ont été mises en évidence :

- chez des enfants et des adolescents ayant seulement l'atteinte rénale ;
- et chez quelques très rares patients ayant aussi une atteinte extra-rénale : atteinte de la rétine, fibrose hépatique.

Des mutations ponctuelles du gène *NPHP4* ont été mises en évidence :

- chez quelques enfants ayant seulement l'atteinte rénale;
- et chez quelques très rares patients ayant aussi une atteinte extra-rénale, atteinte de la rétine responsable d'une cécité précoce ou de troubles de la vue modérés et tardifs, apraxie oculomotrice.

Les mutations du gène NPHP5

Des mutations ponctuelles n'ont été mises en évidence que chez des enfants ayant une atteinte rénale et une atteinte sévère de la rétine.

Au total

Chez la majorité des patients atteints de néphronophtise juvénile, on retrouve une délétion homozygote du gène *NPHP1*.

Chez quelques patients, probablement moins de 10 % de l'ensemble des familles étudiées, ce sont les gènes *NPHP3* ou *NPHP4* qui sont impliqués

Bien que le nombre de patients étudiés jusqu'à présent ne permette pas de conclure, les atteintes extra-rénales paraissent plus fréquentes lorsqu'il existe des mutations des gènes *NPHP3* et *NPHP4*.

Les mutations du gène *NPHP5* ne sont présentes que s'il existe une atteinte rétinienne sévère et précoce.

Les gènes inconnus, encore à découvrir

Néanmoins, il existe encore des patients atteints de néphronophtise juvénile chez qui aucun des locus* connus n'a été impliqué.

Il s'agit :

- de patients présentant une néphronophtise sans symptômes extra-rénaux ;
- et surtout de patients ayant une atteinte extra-rénale sévère : forme sévère de syndrome de Senior-Løken, syndrome de Joubert, syndrome de Saldino-Mainzer.

Que fait-on en pratique ?

Il faut rechercher⁵² la délétion du gène *NPHP1*.

Cette recherche est justifiée chez tout patient dont les symptômes sont évocateurs du diagnostic de néphronophtise, qu'il ait ou non une atteinte extra-rénale.

52. Par une technique appelée PCR* (polymerase chain reaction). Cette recherche doit être effectuée dans un laboratoire de génétique spécialisé dans l'étude des maladies rénales génétiques.

*Première situation :
la délétion est mise en évidence*

Ceci permet :

- d'affirmer le diagnostic de néphronophtise juvénile liée à une mutation du gène *NPHP1* ;
- d'éviter de pratiquer une biopsie rénale.

*Seconde situation :
la délétion n'est pas mise en évidence*

Il est difficile actuellement de proposer une étude systématique et complète de chacun des autres gènes. On peut espérer que, dans un avenir proche, cela devienne possible grâce aux techniques utilisant des puces* à ADN.

Une biopsie rénale peut être proposée afin de confirmer⁵³ le diagnostic de néphronophtise et d'éliminer d'autres diagnostics. Cependant, dans certains cas particuliers (plusieurs enfants atteints dans une même famille, parents apparentés), il est possible d'effectuer des études génétiques complètes pouvant permettre de trouver quel est le gène en cause.

La forme infantile

Les études génétiques menées dans quelques familles d'enfants ayant une forme infantile ont permis d'identifier le gène *NPHP2* situé sur le chromosome 9 et contenant 16 exons ; il code pour une protéine, l'inversine.

53. A condition que l'insuffisance rénale ne soit pas trop sévère, car dans cette situation, l'altération des différents éléments du rein ne permet plus de porter un diagnostic.

Des mutations ponctuelles de ce gène ont été trouvées chez des enfants atteints. Mais, aucune mutation n'a été trouvée jusqu'à présent dans les formes infantiles avec atteinte hépatique.

Que fait-on en pratique ?

La recherche de mutations du gène *NHPH2* est proposée lorsque le diagnostic d'une forme infantile de néphronophtose est vraisemblable.

La maladie kystique de la médullaire

Les études génétiques des familles ayant une maladie kystique de la médullaire ont permis de localiser deux locus :

- le locus *MCDK1* situé sur le chromosome 1 ;
- le locus *MCKD2* situé sur le chromosome 16.

Le gène *UMOD* situé sur le chromosome 16 a été identifié. Il code pour la protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline.

Que fait-on en pratique ?

Les mutations de ce gène étant situées préférentiellement dans la même région du gène (au niveau de deux des exons), leur recherche est relativement aisée.

Les gènes à découvrir

Le gène situé sur le chromosome 1 n'a pas été identifié.

Enfin, pour certaines familles, ni le gène situé sur le chromosome 16, ni celui situé sur le chromosome 1 ne paraissent impliqués.

LE DIAGNOSTIC PRENATAL

Le diagnostic prénatal permet de dire à un couple si l'enfant attendu est indemne ou atteint de la maladie recherchée.

Dans une maladie aussi sévère que la néphronophyse, des parents ayant eu un premier enfant atteint peuvent être désireux, au cours de la grossesse suivante, de demander un diagnostic prénatal qui peut conduire à interrompre la grossesse si le fœtus est reconnu atteint.

Si un couple souhaite un diagnostic prénatal et est résolu à solliciter une interruption de grossesse pour motif médical au cas où l'enfant serait atteint, il lui faut s'en préoccuper avant même le début de la grossesse. Le généticien rencontré lors de la consultation de conseil génétique (Annexe D) leur dira si ce diagnostic est possible.

Le diagnostic préimplantatoire⁵⁴ est une alternative au diagnostic prénatal. Les indications et les modalités sont à discuter avec le généticien.

Les difficultés du diagnostic prénatal

Du fait de la grande hétérogénéité* génétique, le diagnostic prénatal n'est possible que si les mutations responsables de la néphronophyse ont été caractérisées chez le premier enfant atteint.

Quelles cellules faut-il prélever ?

Le diagnostic prénatal nécessite un prélèvement de villosités chorales (un fragment du futur placenta). Ce prélèvement est effectué vers les 12^e-13^e semaines de la grossesse.

Comment faire le diagnostic ?

La mutation du premier enfant atteint étant connue, le généticien⁵⁵ la recherche directement dans l'ADN des cellules prélevées.

La réponse est donnée en quelques jours, ce qui permet, au cas où le fœtus serait atteint, une interruption de grossesse précoce.

54. En France, sa pratique est très encadrée et il ne peut être pratiquée que dans trois centres actuellement. La législation est plus libérale dans d'autres pays.

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

LA RECHERCHE

Rechercher de nouveaux gènes

Environ un tiers des patients ayant une atteinte rénale isolée et probablement plus de la moitié de ceux qui ont aussi une atteinte extra-rénale n'ont pas d'anomalies génétique dans les gènes connus, *NPHP1*, *NPHP2*, *NPHP4*, *NPHP5*. Il reste donc d'autres gènes à découvrir.

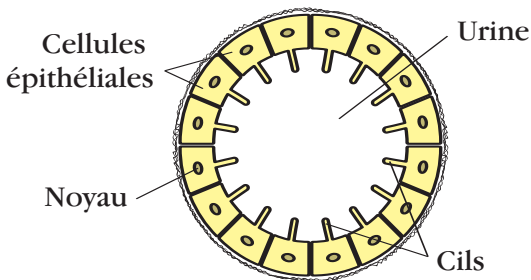
L'étude de nouvelles familles permettra d'identifier ces nouveaux gènes dont le nombre reste à définir.

Comprendre la fonction des néphrocystines

Nous ne savons encore que peu de choses sur le rôle de ces protéines dans le rein.

Ce sont des protéines présentes dans les cellules. On a démontré qu'elles interagissent entre elles, ce qui signifie qu'elles doivent coopérer pour une même fonction au sein des cellules rénales. On pense aujourd'hui qu'elles interagissent avec d'autres protéines afin de maintenir l'intégrité de l'épithélium du tubule rénal en participant à l'adhésion* des cellules tubulaires entre elles et à l'adhésion des cellules tubulaires à la matrice* extracellulaire.

Coupe de tubule rénal



On sait également que les néphrocystines sont présentes dans le cil* primaire, dont le rôle est probablement de percevoir le flux d'urine dans la lumière du tube rénal et de transmettre l'information à l'intérieur de la cellule. Des protéines impliquées dans d'autres maladies rénales kystiques, comme la polykystose rénale, sont également présentes dans le cil primaire.

Le cil primaire joue également un rôle important un rôle important dans d'autres organes, en particulier, dans la rétine et dans le cerveau au cours de leur formation chez l'embryon.

Des premiers travaux de recherche ont permis de montrer que la néphrocystine 5, fréquemment impliquée dans le syndrome de Senior-Løken, était présente dans la rétine au niveau d'un cil très spécialisé présent dans les photorécepteurs (cônes et bâtonnets).

L'étude de ces protéines permettra peut-être de mieux comprendre le fonctionnement de la rétine et du cerveau et nous apprendre pourquoi certains patients atteints de néphronophtise présentent des anomalies de ces organes.

Les recherches sur le rôle des néphrocystines utilisent différentes approches et, en particulier, l'étude de cellules rénales de patients cultivées *in vitro* ainsi que l'étude de souris chez lesquelles les chercheurs ont reproduit les anomalies génétiques observées chez les patients.

Le cas de la néphronophtise infantile

La protéine impliquée, l'inversine, interagit aussi avec les autres néphrocystines, notamment au niveau du cil primaire.

Chez la souris, dont le gène de l'inversine a été muté, on observe une anomalie de latéralisation des organes appelé « situs inversus » (le cœur est à droite, le foie à gauche, etc). Une telle anomalie s'explique par le rôle du cil dans les phénomènes de latéralisation des organes qui surviennent très précocement au cours de la grossesse.

Chez l'Homme, ce type d'anomalie reste exceptionnel. Au cours de la néphronophtise, il n'a été décrit que chez un seul enfant.

L'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall

La découverte que la protéine impliquée dans l'une des formes de maladie kystique de la médullaire était l'uromoduline a été une surprise pour les néphrologues qui connaissaient cette protéine de longue date sous le nom de protéine de Tamm-Horsfall.

On pense qu'elle pourrait jouer un rôle dans les phénomènes de défense contre les microbes ou dans la régulation des échanges d'eau dans le rein.

Son implication directe dans la maladie kystique de la médullaire pose aujourd'hui beaucoup de questions. Certains patients ont une hyperuricémie : le rôle de l'uromoduline dans la régulation du taux d'acide urique circulant reste à définir.

Enfin, certains patients n'ont pas d'anomalies de l'uromoduline, ce qui indique que d'autres gènes sont en cause. On sait qu'un deuxième gène, dont la nature n'est pas connue, est localisé sur le chromosome 1, et que d'autres gènes restent à découvrir.

La recherche sur l'atteinte oculaire

Une meilleure connaissance des gènes gouvernant la structure des cellules photoréceptrices et la cascade des événements biochimiques qui se déroulent au niveau de la rétine permettront de comprendre comment se produit la dégénérescence des cellules photoréceptrices. Une meilleure compréhension peut permettre de freiner cette dégénérescence ou même de l'empêcher.

Plusieurs axes de recherche sont développés : pharmacologie, greffe de cellules, thérapie génique.

ANNEXES

Annexe A

Le traitement par hormone de croissance

Ce traitement est autorisé en France 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.

Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie pendant un an avant de mettre en route le traitement. Durant cette période, le traitement de l'insuffisance rénale chronique sera instauré.

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 hospitalier 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 3 ou 4 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.

Annexe B

Le projet d'accueil individualisé (PAI)

Le PAI est un document écrit définissant les objectifs et les moyens mis en œuvre pour « l'Accueil en collectivité des enfants et adolescents atteints de troubles de santé évoluant sur une longue période. » (Circulaire n°2003-135 du 8-9-2003 publiée dans le Bulletin Officiel de l'Education Nationale n°34 du 18 septembre 2003).

Ce document organise les modalités particulières de la vie quotidienne en collectivité et fixe les conditions d'interventions des partenaires. Sont notamment précisés les conditions des prises de repas, interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu, les méthodes et aménagements souhaités. Il indique notamment les régimes alimentaires, les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités.

Ce document est mis au point à la demande de la famille ou en accord et avec la participation de celle-ci, par le directeur d'école, le chef d'établissement, ou le directeur d'établissement ou du service d'accueil d'enfants de moins de six ans : - à partir des besoins thérapeutiques précisés dans l'ordonnance signée du médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie, adressée sous pli cacheté au médecin de l'institution ou désigné par la collectivité d'accueil et mis à jour en fonction de l'évolution de la maladie ; - en concertation étroite avec, selon le cas, le médecin scolaire, de la PMI, ou le médecin et l'infirmier (ère) de la collectivité d'accueil.

Annexe 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 ont été 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) modernise ce dispositif. Elle modifie 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 élargit également le cercle des donneurs vivants.

Par ailleurs, la loi crée l'Agence de la biomédecine, qui a repris les missions de l'Etablissement français des Greffes, mais assurera 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 la publication du 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 de 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 médico-chirurgicale 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 malades de plus de 16 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 du premier degré. 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 pourra 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. 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.

L'Agence de la biomédecine doit être informée, préalablement à sa réalisation, du prélèvement de rein sur une personne vivante.

Annexe D

Les Associations de malades ayant des troubles de la vue

Les familles peuvent solliciter l'aide des Associations de malades indiquées par Orphanet, la base de données sur les maladies rares (102, rue Didot, 75014 Paris, www.orpha.net).

- Association Rétina France « Vaincre les maladies de la vue ».
- Information Recherche sur la Rétinite Pigmentaire.
- SOS Rétinite France - Association Nationale de Lutte contre la Cécité.
- Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles ou gravement déficients visuels avec ou sans handicaps associés.
- Fédération Nationale des Associations de Parents d'Enfants Déficients Visuels et de leurs Amis.

Annexe E

Le diagnostic prénatal et la consultation de conseil génétique

La demande d'un diagnostic prénatal dépend de la personnalité propre de chaque individu et de ses convictions philosophiques ou religieuses. Elle dépend aussi de l'appréciation par chacun de la notion de maladie et de handicap et enfin elle dépend pour chacun du vécu de la maladie (pour lui-même ou dans sa famille).

Le couple doit avoir une consultation, de conseil génétique (si possible avant la conception).

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.

Le généticien apporte à ce couple les éléments permettant de bien comprendre la situation afin qu'ils puissent prendre les décisions qui leur conviennent le mieux. Lors de cette consultation, le couple est informé sur les moyens disponibles de diagnostic, du risque pour le fœtus, de la fiabilité de la méthode de diagnostic, et de la nécessité de reprendre contact avec le généticien et l'obstétricien dès le début de la grossesse.

Si le choix du couple est celui du diagnostic prénatal, le généticien coordonne sa réalisation.

LEXIQUE

Acide aminé. Constituant important des protéines. C'est la succession normale de groupes 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 et un acide aminé est appelée code génétique. Ce code est le même chez tous les organismes, ce qui est une illustration de l'unicité du monde vivant.

Adhésion. Les cellules adhèrent entre elles pour former des tissus. Ce phénomène prend forme dès le stade embryonnaire. Les cellules portent sur leur surface des molécules d'adhésion qui assurent la cohésion de l'ensemble. Une perturbation dans les phénomènes d'adhésion peut conduire à des situations pathologiques.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Une molécule d'ADN est constituée par une double chaîne formée de sucres, d'acide phosphorique sur laquelle sont branchées des bases. Cette molécule « porte » les gènes.

Allèles. Formes différentes de chaque gène.

Anatomie pathologique. Branche de la médecine consacrée à l'étude des altérations des organes. Cette étude comprend un examen macroscopique (à l'œil) et/ou microscopique.

Anorexie. Perte de l'appétit.

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 transplanté.

Apnée. Interruption volontaire ou non, d'une durée variable, de la respiration.

Basale des tubes (membrane). Bordure normalement fine et continue appartenant à la paroi des tubes. Son épaisseur et sa composition varient selon le segment du tube considéré.

Bases. Éléments chimiques azotés au nombre de 4 dans l'ADN : A (adénine), C (cytosine), T (thymine), G (guanine). On considère qu'il y a plus de 3 milliards de paires de bases dans les 23 chromosomes humains.

Biopsie. Prélèvement d'un fragment d'organe ou de tissu chez un individu vivant. Le prélèvement doit être confié à un laboratoire d'anatomie pathologique.

Biopsie rénale. Prélèvement d'un minuscule fragment de rein,

habituellement réalisé après une anesthésie locale. Il ne s'effectue que d'un seul côté, car les lésions sont bilatérales.

Champ visuel. Etendue de l'espace qu'un œil immobile peut embrasser. La réduction du champ visuel se traduit par une diminution progressive de ce que le sujet voit sur les côtés, puis au centre.

Cholestase. Manifestations liées à la diminution ou l'arrêt de la sécrétion de bile par le foie.

Cil primaire. Appendice de la plupart des cellules de l'organisme comme, par exemple, les cellules tubulaires rénales, les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) de la rétine, les cellules nerveuses, les cellules du cartilage, les cellules épithéliales des canaux biliaires ou pancréatiques, le nerf olfactif (de l'odorat), etc.

Leur fonction est de capter ce qui se passe à l'extérieur des cellules pour transmettre un signal à l'intérieur de la cellule.

De nombreuses protéines sont présentes dans les cils, comme par exemple les polycystines (impliquées dans les maladies polykystiques rénales) et les néphrocystines (impliquées dans la néphronophtise).

Des anomalies de ces protéines peuvent entraîner la transmission de signaux anormaux, ce qui aura pour effet d'entraîner des anomalies du développement des différents tissus. Une anomalie de l'une de ces protéines pourrait rendre compte à la fois de l'atteinte rénale et de l'atteinte rétinienne de la néphronophtise.

Cirrhose. Affection hépatique, diffuse, chronique, caractérisée, quelle qu'en soit la cause ou l'expression clinique, par l'association d'une fibrose, d'altérations des cellules hépatiques et d'un remaniement de l'architecture normale du foie.

Coelioscopie. Introduction dans l'abdomen, habituellement après une courte incision, d'un appareil d'optique permettant de voir certains organes. Ce geste nécessite le même type d'anesthésie que la chirurgie classique.

Concentration (pouvoir de). Capacité du rein à concentrer l'urine (comme on concentre une sauce !), c'est-à-dire à extraire l'eau et ainsi à concentrer les substances dissoutes. Cette capacité du rein est essentielle quand l'organisme doit conserver au maximum l'eau, par exemple en cas de grande chaleur.

Courbe de croissance. La croissance de chaque enfant, de la naissance à 18 ans, est suivie sur des tracés qui ont été établis chez des

enfants français. Les pédiatres disposent ainsi de courbes de croissance de référence pour les deux sexes et peuvent évaluer la normalité ou non d'une croissance et l'efficacité d'un traitement. Ces courbes sont dans le carnet de santé. La croissance d'un enfant bien portant suit habituellement un couloir (comme sur un stade) que dessinent les différentes dispersions statistiques. La zone de variation normale est divisée en zones égales ou déviations standards (vers le haut et vers le bas). La croissance est normale quand elle se fait entre + 2 déviations standards et - 2 déviations standards.

Cross Match. Test de compatibilité entre donneur (ses antigènes) et receveur (ses anticorps). Ce test est indispensable avant toute greffe d'organe. Un résultat négatif autorise la transplantation.

Cytoplasme. Terme général désignant tout le matériel vivant se trouvant à l'intérieur des cellules, exception faite du noyau. Il renferme notamment un certain nombre de structures qui ont chacune une fonction propre. C'est dans le cytoplasme que se déroule l'essentiel des réactions chimiques nécessaires au fonctionnement de la cellule, comme, par exemple, la synthèse des protéines.

Délétion. Perte d'un segment ou de la totalité du gène.

Dialyse. Technique reposant sur l'échange entre le sang du patient et une solution de composition proche de celle du plasma normal au travers d'une membrane. Cette membrane peut être artificielle comme celles utilisées en hémodialyse (« rein artificiel ») ou peut être naturelle comme le péritoine en dialyse péritonéale.

Dialyse péritonéale. On n'utilise pas de dialyseur, mais c'est le péritoine (la fine membrane qui entoure les intestins) qui sert pour l'échange des déchets dont l'organisme doit se débarrasser et l'apport d'autres minéraux utiles. La dialyse nécessite la mise en place d'un cathéter (tube souple en silicone) dans l'abdomen, sous anesthésie locale ou générale. L'abdomen est rempli plusieurs fois par 24 heures par le liquide de dialyse introduit par ce cathéter ; le liquide est laissé quelques heures, puis évacué par le même cathéter. La dialyse péritonéale est initiée à l'hôpital, mais poursuivie ensuite à domicile, généralement grâce à une machine qui permet de faire ce traitement la nuit, pendant que le patient dort.

Diurèse. Volume des urines.

Dystrophies rétiniennes. Groupe hétérogène de maladies

caractérisées par une dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine. L'un des groupes constitue les rétinopathies pigmentaires.

Echographie. Méthode d'exploration d'un organe qui repose sur l'étude de la réflexion d'un faisceau d'ultrasons par les composants de cet organe (principe du sonar). Les tissus et les liquides biologiques composant l'organisme ont des propriétés acoustiques différentes qui expliquent l'intensité variable de l'écho réfléchi en fonction du milieu traversé par le faisceau d'ultrasons émis.

L'échographie des reins montre une différence entre la zone externe du rein (ou corticale) plus échogène que la zone interne ou médullaire. Le rein est normalement moins échogène que le foie.

Electrorétinogramme (ERG). Enregistrement de la réponse de la rétine aux stimulations lumineuses.

Épithélium tubulaire. Couche de cellules juxtaposées et reposant sur la membrane basale tubulaire. L'aspect et les propriétés des cellules épithéliales varient selon le segment du tube considéré.

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

Espaces portes. Espaces situés aux angles de chaque lobule du foie, à travers lequel passent une veinule et une artériole.

Exons. Segments du gène participant à l'information génétique. Les mutations d'un gène devant être recherchées exon par exon, on comprend les difficultés de leur recherche lorsqu'il s'agit d'un long gène ayant un grand nombre d'exons.

Ferritine. Molécule permettant le stockage du fer.

Fibreux (tissu). Fibrose. Accroissement anormal de cellules synthétisant des fibres dans le tissu interstitiel (le tissu d'emballage) d'un organe (rein, foie). Ces fibres remplacent progressivement les constituants normaux de cet organe et peuvent aboutir à sa destruction.

Fistule artério-veineuse. Pour permettre l'acheminement d'une quantité suffisante de sang jusqu'au dialyseur, il faut faire un court-circuit entre une artère du poignet et une veine de l'avant-bras. Cette fistule est créée au cours d'une brève intervention chirurgicale.

Fond d'œil (FO). Cet examen est pratiqué en consultation et est

réalisé après avoir mis des gouttes ophtalmiques (collyre) pour dilater la pupille.

Fratrie. Frères et sœurs.

Gamma GT (gamma glutamyl-transpeptidase). Enzymes intervenant dans le métabolisme des acides animés et essentiellement produites par le foie. Leur taux augmente dans certaines affections du foie et des voies biliaires.

Gastrostomie. Ouverture chirurgicale de la paroi antérieure de l'estomac qui est abouché directement à la peau, ce qui permet l'apport direct de nourriture.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant les caractères génétiques des cellules ou des organismes 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.

Goutte. Accès inflammatoires aigus, touchant les articulations, en particulier celles du gros orteil et secondaires à l'hyperuricémie.

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

Greffon. Organe ou tissu greffé.

Hémodialyse. Pour épurer le sang, il faut utiliser un rein artificiel (ou dialyseur). On utilise comme dialyseur un petit module de 20 centimètres de longueur, jetable après usage. Le sang est prélevé par une aiguille placée dans la fistule artério-veineuse. On peut aussi utiliser un cathéter qui restera en place plusieurs mois.

Le sang circule dans un compartiment du dialyseur. Dans un autre compartiment circule un liquide appelé liquide de dialyse. Le sang et le liquide de dialyse sont séparés par une membrane. Le liquide de dialyse se charge petit à petit de déchets et le sang « nettoyé » est rendu au patient. Le patient est dialysé de manière intermittente (3 fois par semaine) ou de manière quotidienne (5 à 7 fois par semaine), pendant 3 à 5 heures. L'hémodialyse peut se faire à domicile avec l'aide d'un proche, en centre ou dans de petites unités d'hémodialyse dans lesquelles le patient (lorsqu'il est adulte) se dialyse lui-même.

Hépatite. Maladie inflammatoire du foie d'origine toxique ou infectieuse (secondaire par exemple à l'infection par le virus de l'hépatite B).

Hétérogénéité (génétique). Dans la néphronophtise (comme dans beaucoup de maladies héréditaires), plusieurs gènes sont isolément impliqués dans la survenue de la maladie, par le biais de leurs mutations.

Hétérozygote. Les deux exemplaires du gène sont différents.

HLA (Human Leucocyte Antigen). Molécules présentes à la surface de tous les tissus. Il 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).

Homozygote. Les deux exemplaires du gène sont identiques.

Hormone. Substance fabriquée dans un organe spécialisé (foie, thyroïde, parathyroïdes, etc.), et transportée par le sang pour aller agir sur d'autres organes ou d'autres cellules de l'organisme.

Hyperéchogènes (reins). Ces reins réfléchissent trop les ultrasons, ce qui donne un aspect trop « blanc » à l'image échographique.

Hypertension portale. Ensemble des manifestations liées à une augmentation de la pression sanguine dans la veine qui pénètre dans le foie, la veine porte, conduisant le sang provenant des organes digestifs vers le foie.

Hyperuricémie. Augmentation de l'acide urique dans le sang.

Ictère. Coloration jaune de la peau et des muqueuses à cause de l'excès de bilirubine dans le sang. L'intensité de l'ictère est proportionnelle au taux de bilirubine dans le sang

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

IRM. (imagerie par résonance magnétique nucléaire). Technique d'imagerie, utilisant un champ magnétique. voisine du scanner.

Kyste. Formation anormale contenant un liquide présent dans une cavité bordée par un revêtement.

Leucocyturie. Présence de globules blancs en excès dans les urines.

Locus. Terme exclusivement topographique désignant la position d'un gène sur un chromosome.

Matrice extracellulaire. Réseau complexe qui comble les espaces entre les cellules, assurant leur cohésion au sein d'un tissu, et qui joue le rôle de réservoir pour de nombreux facteurs contrôlant la croissance et la différenciation cellulaire.

Miction. Emission d'urines.

Mutation ponctuelle. Changement d'une seule paire de bases en une autre paire de bases. Cela ne modifie pas la longueur de la séquence d'ADN. Cette mutation peut déterminer un changement d'acide aminé dans la protéine ou un arrêt de la synthèse de la protéine.

Mutation ponctuelle inactivatrice. Substitution d'une base par une autre rendant la protéine codée par ce gène non fonctionnelle.

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

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

Osmolalité. L'osmose est le passage du solvant de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée. L'osmolalité, ou pression osmotique d'une solution, est exprimée en osmoles ou milliosmoles par kilogramme d'eau.

Parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle supervise le maintien du taux normal de calcium dans le sang. La baisse du taux de calcium entraîne la libération de parathormone.

Parathyroïdes. Glandes au nombre de quatre, situées derrière la thyroïde (à la face antérieure du cou).

PCR (Polymerase Chain Reaction). Dispositif technique et biochimique permettant, *in vitro*, l'amplification d'une séquence d'ADN à partir d'une microquantité de cet ADN.

Phosphatases alcalines. Enzymes présentes dans tout l'organisme et en particulier dans les os et le foie.

Photorécepteurs. Cônes et bâtonnets.

Polydipsie. Exagération anormale de la sensation de soif poussant le patient à en boire une grande quantité.

Polykystose rénale autosomique récessive. Maladie rénale héréditaire caractérisée par la présence d'innombrables dilatations

kystiques développées aux dépens des canaux collecteurs et par une atteinte hépatique caractérisée par une prolifération des voies biliaires. La maladie rénale est découverte à la naissance ou même avant la naissance par l'échographie. L'insuffisance rénale est modérée ou absente dans l'enfance. Elle apparaît dans l'adolescence. L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance rénale terminale, le plus souvent après l'âge de 15 à 20 ans.

Polyurie. Augmentation du volume des urines émises par 24 heures.

Préimplantatoire (diagnostic). Ce n'est pas un diagnostic prénatal, car il est réalisé avant l'implantation de l'œuf. Plusieurs ovules prélevés chez la future mère sont fécondés par les spermatozoïdes du futur père. L'œuf fécondé se divise. Au stade de 8 cellules, on prélève une ou deux cellules qui seront étudiées sur le plan génétique. Il faut évidemment connaître la (ou les) mutation(s) qui sont la cause de la maladie dans la famille. On implante chez la mère les œufs normaux.

Prolifération des voies biliaires. Augmentation du nombre de canaux biliaires irrégulièrement dilatés et tortueux au sein d'espaces portes élargis par une fibrose.

Protéine. Molécule produite par les cellules et formée d'acides aminés. Une protéine exerce une fonction biologique spécifique dans la cellule ou dans l'organisme.

Prothrombine (taux de). Examen permettant de tester le bon fonctionnement de la prothrombine, l'un des facteurs de la coagulation du sang, synthétisé par le foie. Il est abaissé en cas de maladie hépatique ou lorsqu'un malade prend des médicaments anticoagulants.

Puces à ADN. Technologie permettant d'étudier un grand nombre de gènes simultanément et rapidement.

Rejet. Réaction immunitaire normale de l'organisme qui tend à éliminer un organe greffé. Pour que l'organe soit accepté, il faut prendre des médicaments (immunosuppresseurs) qui limitent cette réaction. Toute diminution de ces médicaments entraîne un risque de rejet. Le rejet se traduit habituellement par une augmentation du taux de créatinine et nécessite de renforcer le traitement immunosuppresseur. On distingue le rejet aigu, qui survient dans les semaines ou mois qui suivent la transplantation, et le rejet chronique, qui est plus tardif.

Rénine. Enzyme formée dans le rein et jouant un rôle dans la régulation de la pression artérielle.

Rétinopathies pigmentaires. Groupe de maladies génétiques, caractérisées par la perte progressive des photorécepteurs et le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, associée à des dépôts pigmentaires visibles au fond d'œil.

Scanner (ou tomodensitométrie). Méthode d'imagerie qui utilise des rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique permet de mesurer l'absorption des rayonnements selon le milieu traversé. Les informations recueillies sont traitées par ordinateur et reconstituent la partie du corps observée par tranches de quelques millimètres.

Somatiques (cellules). Cellules formant l'organisme par opposition aux cellules sexuelles (ovules ou spermatozoïdes) qui, elles, participent à la transmission du message héréditaire.

Transaminases. Enzymes qui interviennent dans la synthèse et la dégradation des acides aminés. Leur concentration normale dans le sang est très faible. Ils sont contenus en abondance dans le foie. Si le foie est lésé, ils passent en grande quantité dans le sang.

Tonus (musculaire). Légère tension des muscles au repos.

Urée. Substance produite par la dégradation des protéines apportées par l'alimentation. L'urée est éliminée par le rein, mais cette élimination dépend du débit de l'urine. Par conséquent, 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.

Végétatives (fonctions). Respiration, pouls, tension artérielle, température.

Vitamine D. La vitamine D agit sur l'absorption intestinale du calcium et sur sa fixation dans les os. Elle est donc particulièrement importante lors de la croissance des enfants.

Vitamine K. Vitamine indispensable à la synthèse par le foie de facteurs jouant un rôle dans la coagulation du sang.

ASSOCIATION
AIRG-FRANCE

AIRG-France

Créée en 1988, l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Génétiques rénales a pour missions essentielles d'informer les patients et leurs familles sur les progrès faits dans la compréhension des mécanismes à l'origine de chacune des maladies génétiques et dans les thérapeutiques utilisées, de leur apporter un soutien moral et d'aider au développement de la Recherche.

Le Comité Scientifique

Président

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

Membres

Pr Eric Alamartine CHU Nord, Saint Etienne
Dr Ginette Albouze Paris
Pr Corinne Antignac Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Dr François Bouissou Hôpital des Enfants, Toulouse
Dr Georges Brillet Centre d'hémodialyse, Châteauroux
Pr Michel Broyer Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Dominique Chauveau Hôpital Rangueil, Toulouse
Pr Pierre Cochat Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Pr Michel Fontes Inserm U 491, Marseille
Pr Bertrand Knebelmann Hôpital Necker- Enfants malades, Paris
Dr Micheline Levy Inserm U 535, Villejuif
Pr Chantal Loirat Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Patrick Niaudet Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Hubert Nivet Hôpital Bretonneau, Tours
Pr Yves Pirson Clinique Saint Luc, Bruxelles
Dr Rémi Salomon Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Dr Pierre Simon Hôpital la Beauchée, Saint-Brieuc
Pr Michel Tsimaratos Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Philippe Vanhille Centre hospitalier, Valenciennes

Le Conseil d'Administration

Bureau

Jean-Claude Barré
Ghislaine Vignaud
Jacques Vignaud
Béatrice Sartoris
Françoise Couppey

Président
Trésorière
Secrétaire
Trésorière adjointe
Secrétaire adjointe

Membres

Rabia Aït Ouakrim
Dr Ginette Albouze
Claude Chevalier
François Couppey
Diane Daelmans
Anne Graftiaux
Rémi Grébot
Anne-Marie Miquel
Henri Moret
Aimé Verlaque
Marianne Worbe

Nord-Pas de Calais
Paris
PACA
Languedoc-Roussillon
Affaires Européennes
Ile-de-France
Bourgogne
Limousin
Nord-Pas de Calais
PACA
Aquitaine



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

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

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

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

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

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

.....

Don de €

Année :

Nom :

Prénom :

Adresse postale :

Courriel :

Téléphone :

Date : Signature

Merci de faire un chèque pour chaque rubrique.

Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France

et à renvoyer avec ce bulletin à

Madame Ghislaine Vignaud, Trésorière AIRG-France

Boite postale 78

75261 Paris cedex 06

Editions AIRG
déjà parus

La polykystose rénale
autosomique dominante

Le syndrome d'Alport

La cystinose
(et son supplément pour les patients
vivant en Suisse ou en Belgique)

La maladie de Fabry

The logo for AIRG France features the letters 'AIRG' in a bold, blue, sans-serif font. The letter 'I' is replaced by a stylized orange lightning bolt with three small white dots along its vertical shaft. Below 'AIRG', the word 'France' is written in a smaller, blue, sans-serif font.

AIRG France

Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques
www.airg-france.org

L'AIRG-France, créée en 1988, a pour mission d'informer les patients et leurs familles sur les progrès faits 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 divers projets de recherche.

Ce livret, qui présente les informations actuelles sur la néphronophtise, a été conçu comme une aide destinée aux parents ayant un enfant atteint. Il vise à leur permettre de comprendre les mécanismes à l'origine de la néphronophtise, les conséquences de la maladie et la nécessité d'une surveillance et d'un traitement.

En fonction de l'avancement des recherches et des progrès thérapeutiques, des mises à jour seront régulièrement publiées par l'AIRG.

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