



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

LES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES
HEREDITAIRES DE L'ADULTE,
ETUDE PHENOTYPIQUE DES FAMILLES DU NORD-PAS-DE-
CALAIS.

Présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 2012

Au Pôle Formation de la Faculté

Par Marlène Goubet

Jury

Président Monsieur le Professeur Christian Noël

Assesseurs Monsieur le Professeur Marc Hazzan
Madame le Professeur Marie-Christine Copin
Monsieur le Docteur Arnaud Lionet

Directeur de Thèse Monsieur le Docteur Philippe Vanhille

ABREVIATIONS	12
RESUME.....	13
INTRODUCTION.....	14
LES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES HEREDITAIRES DE L'ADULTE	16
1 NEPHROPATHIES ASSOCIEES A L'UROMODULINE.....	16
1.1 Généralités	16
1.2 Description clinique	16
1.3 Description radiologique	18
1.4 Description anatomopathologique	19
1.5 La protéine de Tamm-Horsfall	20
1.6 Avancés génétiques	25
2 NEPHROPATHIES LIEES AU GENE TCF2 (HNF1b)	25
2.1 Généralités	25
2.2 Description clinique	25
3 NEPHRONOPHTISE.....	26
3.1 Généralités	26
3.2 Génétique.....	26
3.3 Description clinique	27
4 AUTRES GENES RESPONSABLES DE NTIC HEREDITAIRES	27
4.1 Mutation du gène REN	27
4.2 Mutation du locus MCKD1	27
PATIENT ET METHODE	28
1 DEFINITION DES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	28
2 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES PATIENTS.....	28
3 PARAMETRES ETUDIES	29
3.1 Mode de révélation.....	29
3.2 Arbre généalogique	29
3.3 Présentation clinique	29
3.4 Présentation biologique	30
3.5 Présentation radiologique	30
3.6 Examen anatomopathologiques	31
4 INTEGRATION AU PHRC « CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES NTIC HEREDITAIRES DE L'ADULTE »	31
4.1 Objectifs	31
4.2 Réalisation d'un dosage de l'uromoduline urinaire	32
4.3 Prélèvement génétique.....	32
4.4 Etude de l'expression de l'uromoduline sur la biopsie rénale	33

RESULTATS.....	34
1 NOMBRE ET MODALITES D'INCLUSION	34
2 DESCRIPTION PAR FAMILLE	35
2.1 Famille 1	36
2.2 Famille 2.....	42
2.3 Famille 3.....	47
2.4 Famille 4.....	51
2.5 Famille 5.....	56
2.6 Famille 6.....	59
2.7 Famille 7.....	62
3 SYNTHÈSE DE L'ENSEMBLE DES FAMILLES.....	66
3.1 Mode de présentation et âge du stade terminal.....	66
3.2 Signes cliniques et radiologiques à la prise en charge	67
3.3 Paramètres biologiques au diagnostic de la néphropathie	69
3.4 Paramètre anatomopathologiques étudiés	70
DISCUSSION.....	72
CONCLUSION	77
ANNEXE	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80

ABREVIATIONS

AEG : Altération de l'Etat Général

FJHN : Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy

FE Acide Urique : Fraction d'Excrétion de l'Acide Urique (%)

HTA : Hypertension Artérielle

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MBT : Membrane Basale Tubulaire

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

MCKD : Medullary Cystic Kidney Disease

NTIC : Néphropathie Tubulo-Interstitielle Chronique

NPHP : Néphronophtise

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PTH : Protéine de Tamm-Horsfall

Registre REIN : Registre du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

TCF2 : Transcription Factor 2

UMOD : gène de l'uromoduline

RESUME

Contexte : Les Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques (NTIC) héréditaires de l'adulte sont une étiologie rare d'insuffisance rénale chronique (IRC). Les plus fréquentes sont la néphropathie associée à l'uromoduline et la néphronophtise. D'autres formes plus rares sont maintenant identifiées : les NTIC liées au gène TCF2 (codant pour HNF1b), au gène REN et au locus MCKD1. Le diagnostic est évoqué devant une IRC du sujet jeune, associée à une protéinurie de faible abondance et à un sédiment urinaire pauvre, en l'absence de causes secondaires (infections, lithiases, prise de toxiques, maladies auto-immunes...) et devant une histoire familiale évocatrice.

Méthode : Notre étude répertorie de manière rétrospective les familles de la région Nord-Pas-de-Calais présentant une NTIC dans le but de réaliser une analyse phénotypique. Ce travail s'inscrit dans le cadre du PHRC intitulé « Caractérisation phénotypique et génotypique des NTIC héréditaires de l'adulte » dont les objectifs sont de réaliser une identification des mutations génétiques en cause et d'étudier le rôle physiopathologique de l'uromoduline.

Résultats : Sept familles ont été incluses soit 21 patients. Une mutation du gène de l'uromoduline est identifiée chez une seule de ces familles. Le mode de découverte se fait pour 4 patients devant une altération de l'état général qui révèle l'IRC au stade terminal et pour 12 patients dans le cadre du dépistage familial. Les autres circonstances de découverte sont : une IRA (1 patient), une goutte (1 patient), une polyurie (1 patient), une infection (1 patient) et une arthralgie non goutteuse (1 patient). Le dépistage est réalisé aux stades 1 et 2 de la Maladie Rénale Chronique (MRC) pour 7 patients, aux stades 3 et 4 pour 10 patients et aux stades 5 pour 4 patients. Le stade terminal survient pour 13 patients avant l'âge de 50 ans. L'hyperuricémie précoce et survenant avant le stade 3 de la MRC est retrouvée chez 2 patients. Les kystes corticaux et/ou médullaires sont présents chez 4 patients au diagnostic. Les biopsies rénales analysées chez 12 patients mettent toutes en évidence une atteinte interstitielle avec une inflammation et une fibrose ainsi qu'une atteinte tubulaire avec une atrophie. Les dilatations kystiques de la médullaire sont retrouvées chez 6 patients.

Conclusion : Le dépistage familial demeure essentiel et le suivi néphrologique nécessaire afin de contrôler l'évolution de l'IRC. L'étude génétique, le dosage urinaire de l'uromoduline et l'étude de sa distribution sur les prélèvements anatomopathologiques permettront de progresser dans la prise en charge diagnostique et étiologique.

INTRODUCTION

L'incidence annuelle de l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) terminale en France est de 148 cas par million d'habitants (1). L'étiologie interstitielle n'est retenue que dans 2.7 % des situations. Il est probable que ce chiffre soit sous-estimé en raison de la difficulté à identifier les Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques (NTIC), celles-ci étant souvent prises à tort pour des néphropathies d'origine vasculaire. En l'absence de preuve histologique, le caractère interstitiel est évoqué devant l'existence d'une insuffisance rénale associée à une protéinurie de faible abondance et à un sédiment urinaire pauvre.

Les NTIC peuvent être secondaires à différentes affections que sont le reflux vésico-urétéral, les infections répétées, les expositions aux toxiques et aux médicaments (plomb, anti-inflammatoires non stéroïdiens, lithium...), les maladies lithiasiques, les maladies auto-immunes et systémiques. Le caractère héréditaire de la néphropathie n'est évoqué qu'après avoir éliminé les causes secondaires et lorsque l'histoire familiale est évocatrice.

Les NTIC héréditaires de l'adulte regroupent plusieurs maladies. Les plus fréquentes sont la maladie kystique de la médullaire (Medullary Cystic Kidney Disease, MCKD) et la néphropathie hyperuricémique juvénile familiale (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy, FHJN) et sont regroupées désormais sous le terme de néphropathies associées à l'uromoduline. Les NTIC héréditaires comprennent également la néphronophtise (NPHP), les NTIC liées au gène TCF2 (Transcription Factor 2 codant pour HNF1b), au gène REN (Rénine, locus 1q41) et au locus MCKD1 (locus 1q21).

Une fois le diagnostic de NTIC héréditaire retenu, la difficulté principale rencontrée par le néphrologue est de préciser la mutation responsable de l'atteinte rénale. La présentation phénotypique diffère selon la maladie, mais il existe néanmoins des caractéristiques communes aux différentes formes de NTIC

héréditaires que sont l'âge précoce de survenue et la dégradation lente de la fonction rénale. Les kystes et l'hyperuricémie avec goutte précoce (avant 40 ans) sont inconstamment retrouvés.

Le premier objectif de ce travail est de répertorier les familles du Nord-Pas-de-Calais présentant une NTIC héréditaire afin d'en réaliser une analyse phénotypique, que la mutation génétique soit découverte ou non. Nous avons particulièrement recherché l'existence de caractéristiques communes entre les différentes maladies et entre les différents patients d'une même famille.

Le second objectif est de proposer à ces familles de participer au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) intitulé « Caractérisation phénotypique et génotypique des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques héréditaires de l'adulte » du service de Néphrologie et INSERM U845d de Monsieur le Professeur Bertrand Knebelmann (Hôpital Necker-Enfants Malades) afin de réaliser non seulement l'identification de la mutation génétique mais aussi de progresser dans la compréhension du rôle physiopathologique de l'uromoduline.

LES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES HEREDITAIRES DE L'ADULTE

1 NEPHROPATHIES ASSOCIEES A L'UROMODULINE

1.1 Généralités

Les NTIC héréditaires de l'adulte regroupent plusieurs maladies. Les plus fréquentes sont la MCKD et la FHJN. Ces deux entités sont regroupées désormais sous le terme de néphropathies associées à l'uromoduline. Le terme MCKD est classiquement retenu lorsque la présence de kystes rénaux est prédominante et celui de FHJN en cas d'hyperuricémie et/ou de goutte prédominante avant l'âge de 40 ans. La transmission est autosomique dominante. Ces deux formes, d'expression variable, sont une même maladie liée à une mutation hétérozygote du gène de l'uromoduline (gène UMOD). Ce gène code l'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall.

1.2 Description clinique

- *Début de la symptomatologie*

L'insuffisance rénale débute précocement, chez certains sujets dans l'enfance entre 5 et 10 ans (1–3). Chez les sujets chez qui la mutation UMOD est présente, l'insuffisance rénale apparaît plus tardivement après 50 ans (2).

- *Hyperuricémie et goutte*

L'hyperuricémie et la goutte précoce (avant 40 ans) sont observés respectivement chez 75 % et 45 % des patients (4). Cette hyperuricémie est en rapport avec un défaut d'excrétion des urates. La survenue d'une crise de goutte

peut être révélatrice de la maladie alors que la fonction rénale est normale ou peu altérée. Ce paramètre doit être corrélé au degré de l'insuffisance rénale.

Cette hypoexcrétion des urates, inconstante, peut être objectivée en calculant la Fraction d'Excrétion de l'Acide Urique (FE Acide Urique). La FE Acide Urique est calculée par la formule suivante : Clairance de l'acide urique / Clairance de la créatinine.

Au cours de l'IRC, la FE Acide Urique s'accroît progressivement dès que le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est inférieur à 50 mL/min/1.73 m² jusqu'à atteindre 85 %. Les normes retenues sont : une FE Acide Urique > à 8 % chez l'homme, > à 12 % chez la femme et de 12 à 30 % chez l'enfant (5).

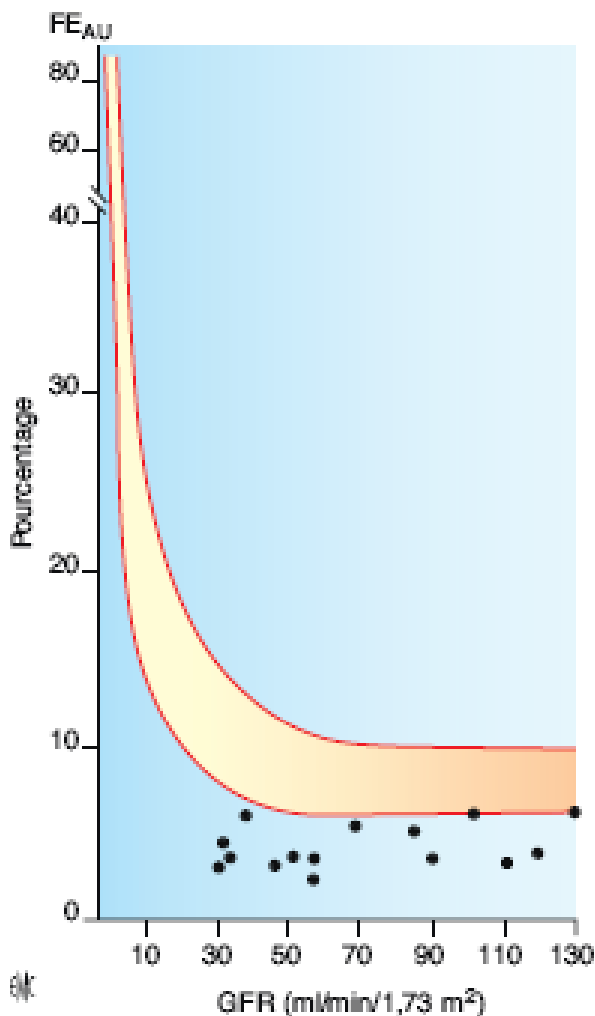


Figure 1 : FE Acide Urique en pourcentage en fonction du stade d'IRC défini par le DFG. Calabrese (5).

Les points représentent les données de patients présentant une néphropathie associée à l'UMOD : la FE Acide Urique ne se majore pas avec la diminution du DFG au-delà de 50 mL/min/1.73m².

- *Insuffisance rénale*

L'atteinte rénale est définie par une IRC d'évolution lente. La protéinurie est faible ou nulle, inférieure à 1 g/L. Le sédiment urinaire est pauvre : une leucocyturie est inconstamment retrouvée, il n'existe pas d'hématurie. Le stade terminal est atteint entre 40 et 60 ans (1). L'Hypertension Artérielle (HTA) peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie.

- *Troubles de la concentration urinaire*

Les troubles de la concentration urinaire se traduisent par un syndrome polyuro-polydipsique, l'énurésie en est une conséquence.

- *Dosage de l'uromoduline urinaire*

Ce dosage n'est pas réalisé en pratique courante. Chez les patients présentant une mutation du gène de l'uromoduline, le taux d'excrétion urinaire d'uromoduline est diminué avec une valeur inférieure à 50 % et ne présente pas d'anomalie structurelle (2,6).

1.3 Description radiologique

La présence de kystes est inconstante. La taille et la topographie des kystes ainsi que l'âge et le stade de l'IRC, auxquels ils sont détectés, sont encore mal connus. Selon Bollée, sur 31 patients issus de 17 familles différentes porteurs de la mutation d'UMOD, l'examen d'imagerie fait au diagnostic de la maladie ne retrouve des kystes que chez 10 patients sans spécificité sur leurs caractéristiques morphologiques et sur leurs localisations. Le terme MCKD est trompeur car les kystes ne sont retrouvés que chez 30 % des sujets atteints (1).

1.4 Description anatomopathologique

L'examen histologique met en évidence une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire en plage ou diffuse. L'infiltration inflammatoire interstitielle peut être présente. On observe également des dilatations kystiques tubulaires et des anomalies des membranes basales tubulaires (épaississement, dédoublement). Les inclusions intracytoplasmiques retrouvées en microscopie électronique (ME) sont plus rares mais plus spécifiques, il s'agit de citernes du réticulum endoplasmique chargées en uromoduline. Il est décrit également des anomalies glomérulaires avec kystes glomérulaires en rapport avec une dilatation de la capsule de Bowman (7–9).

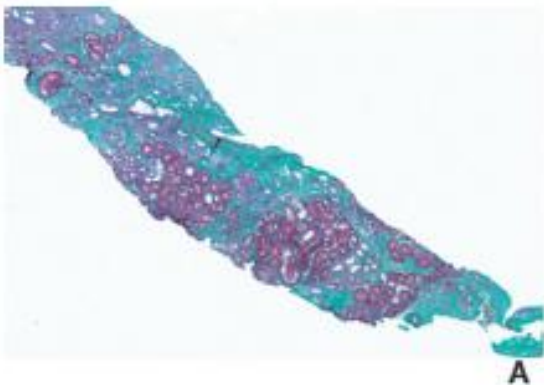


Figure 2 : Biopsie rénale d'un patient présentant une néphropathie associée à l'uromoduline : larges plages de fibrose (coloration au trichrome de Masson) (10).

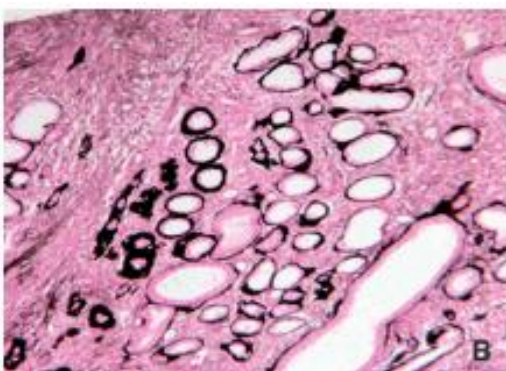


Figure 3 : Biopsie rénale d'un patient présentant une néphropathie associée à l'uromoduline : tubes atrophiques (coloration argentique) (10).

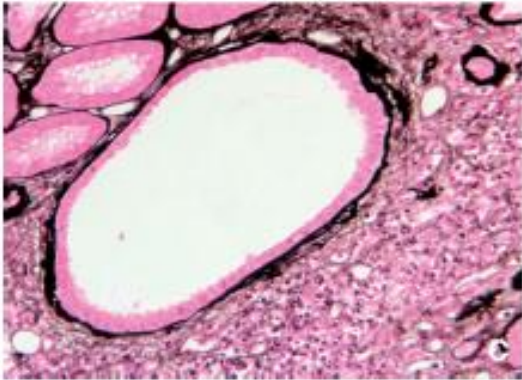


Figure 4 : Biopsie rénale d'un patient présentant une néphropathie associée à l'uromoduline : dilatation kystique tubulaire (coloration argentique) (10).

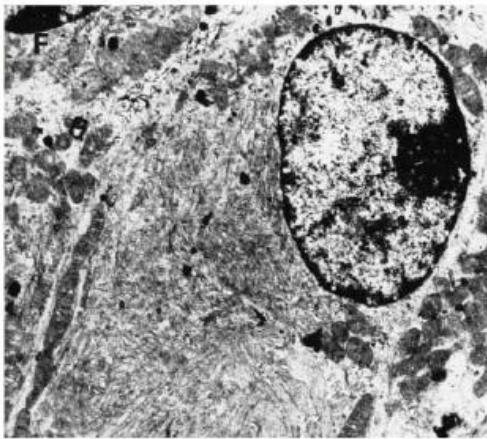


Figure 5 : Biopsie rénale d'un patient présentant une néphropathie associée à l'uromoduline : Accumulation de matériel fibrillaire dans le réticulum endoplasmique (ME) (2).

1.5 La protéine de Tamm-Horsfall

- *Description*

La protéine de Tamm-Horsfall (PTH) est la protéine la plus abondante de l'urine normale, excrétée à un taux d'environ 50 mg/j. Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire rénale située au pôle apical des cellules tubulaires de la branche large ascendante de l'anse de Henlé.

Sa découverte date de 1950 par I. Tamm et F. Horsfall qui avaient isolé une mucoprotéine responsable de l'inhibition de l'hémoagglutination virale dans l'urine de

sujets sains (11,12). En 1985, Muchmore and Decker identifient une glycoprotéine dans l'urine de femmes enceintes nommée uromoduline aux capacités immunomodulatrices (13). En 1987, Pennica fait le lien entre ces deux molécules, par le clonage de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) (14).

Sa structure primaire comporte trois domaines de liaison «calcium-binding Epidermal Growth factor », suivis d'une séquence hautement conservée de 166 acides aminés riches en cystéine, et un domaine zona pellucida de 260 acides aminés à l'extrémité C-terminale (14–16). Cette séquence agit comme un signal pour le réticulum endoplasmique qui, après clivage, ancre la protéine à une nouvelle extrémité C-terminale membranaire. Il s'agit d'une protéine à expression exclusivement rénale.

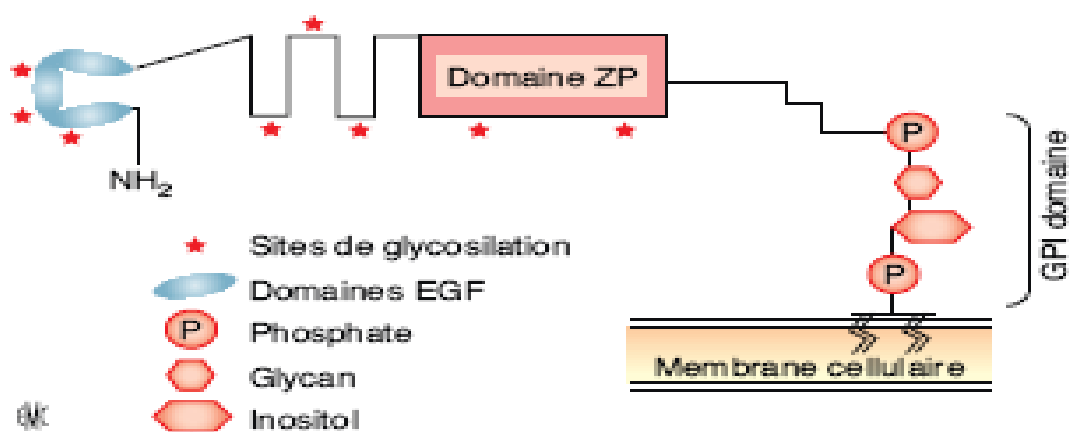


Figure 6 : Structure de la protéine de Tamm-Horsfall (10).

- *Fonctions*

Les fonctions actuellement reconnues de la PTH sont (10) :

-La défense contre les infections urinaires : la PTH lie in vitro certains types d'Escherichia coli de façon compétitive aux uroplakines (glycoprotéines auxquelles se lie la bactérie pour coloniser le tractus urinaire), empêchant la progression des bactéries.

-L'inhibition de la formation de lithiases urinaires : la PTH inhibe in vitro l'agrégation et la croissance de calculs d'oxalate de calcium et d'hydroxyapatite.

-La diminution de la perméabilité de l'anse de Henlé : la PTH a la capacité réversible de s'agréger et a tendance à former un gel dont certains auteurs suggèrent son rôle dans l'imperméabilité de ce segment à l'eau.

-L'interaction protéique : la PTH interagit avec d'autres protéines présentes dans l'urine principalement au cours des situations pathologiques. Il existe une interaction avec des Immunoglobulines de type G (IgG) et avec les chaînes légères d'immunoglobulines formant des cristaux responsables de la tubulopathie myélomateuse (17).

-Les propriétés immunomodulatrices : en 1985 une étude avait montré que la PTH inhibait la prolifération des lymphocytes en réponse à divers antigènes, ainsi que la cytotoxicité des monocytes (13).

Les modèles de souris knock-out pour l'uromoduline : deux groupes de souris knock-out ont généré des souris déficientes pour l'uromoduline. Mo a supprimé les quatre premiers exons du gène ayant pour conséquence l'absence totale de la PTH (18). Il n'a pas noté d'effet sur le développement embryonnaire rénal ni sur

l'histologie rénale. Par contre les souris knock-out ont une prédisposition aux infections urinaires à *E. coli* après inoculation de la bactérie et une plus grande formation de cristaux urinaires de calcium. Pour Bates, chez les souris knock-out qui n'ont pas d'uromoduline, il y a également une sensibilité accrue aux infections, aux lithiases calciques sans anomalie rénale histologique (19). L'équipe de Bernascone a créé un modèle de souris transgénique exprimant le mutant C147W de l'uromoduline. Ces souris développent une pathologie similaire à l'homme avec un défaut de concentration des urines, une insuffisance rénale et une atteinte tubulo-interstitielle (20).

- *Physiopathologie*

Il semble donc que ce soit la présence d'une protéine pathologique qui soit responsable de la maladie et non l'absence de l'uromoduline. Cette protéine pathologique se localiserait de façon anormale dans la cellule tubulaire de l'anse de Henlé et ne pourrait interagir avec les autres protéines. Dahan a publié en 2003 une étude en immunohistochimie de biopsies rénales de patients porteurs d'une néphropathie liée à l'uromoduline (6). Cette étude met en évidence une augmentation de l'expression de la PTH au niveau des tubules présentant des marqueurs de l'anse de Henlé. Le marquage était cytoplasmique alors qu'il est apical dans le rein normal. L'auteur a conclu qu'il existait une rétention intracellulaire de la PTH, excrétée alors en plus faible quantité dans l'urine. Ses conclusions sont illustrées ci-dessous :

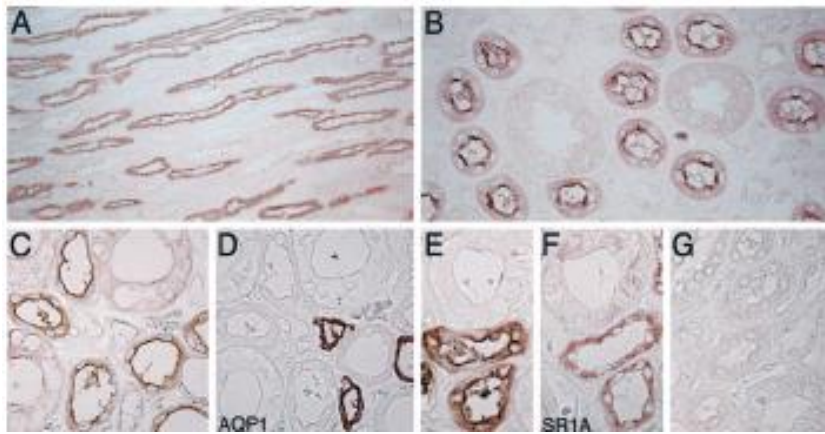


Figure 7 : Expression rénale de l'uromoduline en immunohistochimie : répartition apicale dans les cellules de l'anse de Henlé pour le rein normal (A à G) (6)

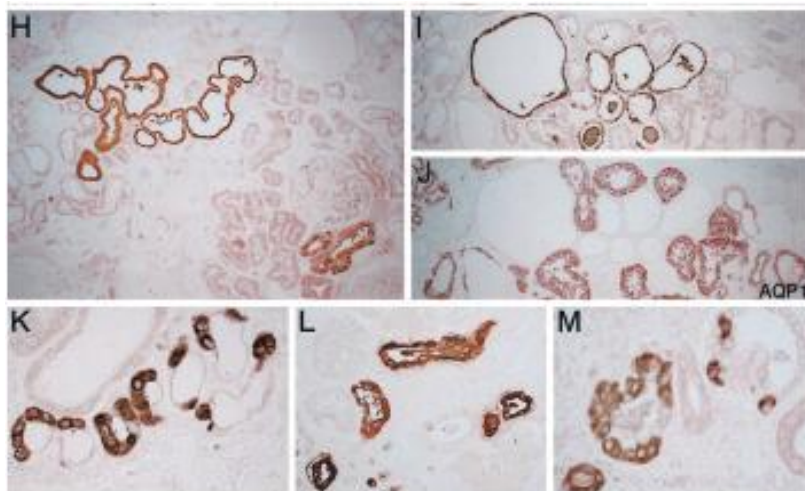


Figure 8 : Expression rénale de l'uromoduline en immunohistochimie : répartition cytoplasmique diffuse pour les patients porteurs d'une mutation (H à M) (6).

- *Implication de la PTH dans l'hyperuricémie*

Le rôle de la mutation de l'uromoduline n'a pas été retrouvé dans les modifications de l'homéostasie de l'acide urique. Le mécanisme serait une majoration de la réabsorption d'acide urique dans le tube proximal couplée à celle du sodium, selon Gersch (21).

1.6 Avancés génétiques

La néphropathie associée à l'uromoduline (MCKD et FHJN) présente une transmission autosomique dominante associée de façon variable à une hyperuricémie parfois symptomatique et à des kystes rénaux.

Le gène UMOD est localisé sur le locus 16p12 (MCKD2) et est constitué de 12 exons.

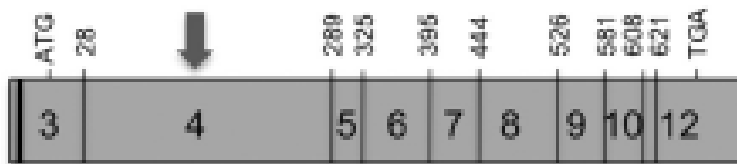


Figure 9 : Représentation du gène de l'uromoduline : locus 16p12 (MCKD2) (4).

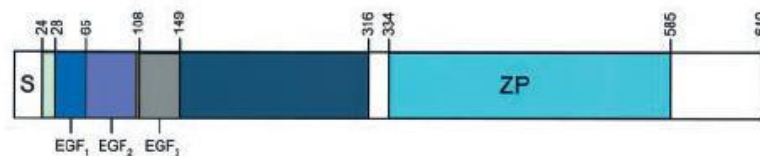


Figure 10 : Représentation de la protéine de l'uromoduline (4).

2 NEPHROPATHIES LIEES AU GENE TCF2 (HNF1b)

2.1 Généralités

Le gène TCF2 est situé en 17q22. Il est constitué de 9 exons et code pour HNF1b, un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales rénales, hépatiques et pancréatiques. La transmission est autosomique dominante.

2.2 Description clinique

La mutation du gène TCF2 est classiquement connue pour être responsable d'un diabète MODY 5 (Maturity Onset Diabetes of the Young type 5). Le phénotype

associé aux mutations de TCF2 est variable. L'atteinte rénale est proche de celle rencontrée dans les néphropathies associées à l'uromoduline avec une hyperuricémie et une goutte précoce, une dysplasie kystique et une néphropathie tubulo-interstitielle avec kystes glomérulaires et une hypoplasie rénale. Des malformations génitales et une dysfonction hépatique peuvent être rencontrées (1).

3 NEPHRONOPHTISE

3.1 Généralités

Il s'agit d'une néphropathie héréditaire à transmission autosomique récessive. L'atteinte tubulo-interstitielle et les kystes typiquement médullaires surviennent à un stade tardif de la maladie. Trois formes sont classiquement décrites : la forme infantile, juvénile et de l'adolescent. La forme de l'adulte, plus tardive, est définie comme liée à NPHP1.

3.2 Génétique

Neuf gènes sont identifiés : NPHP 1 à 9 et représentent 30 % des mutations. Le gène NPHP 1 est le plus fréquent. Ces gènes codent pour une «néphrocystine» .

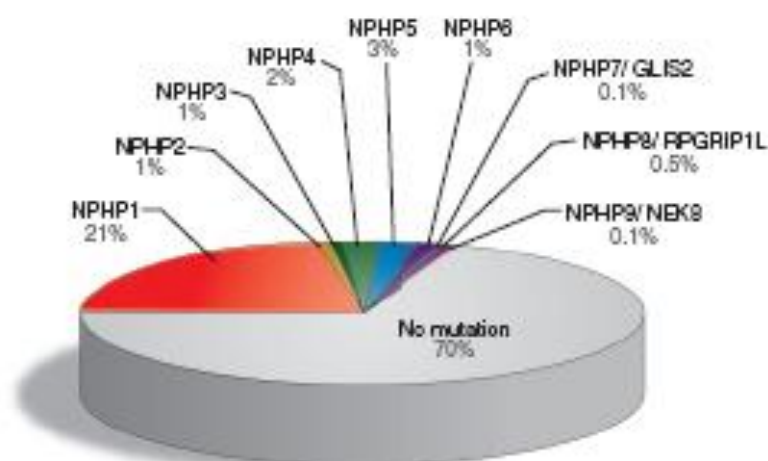


Figure 11 : Distribution des mutations retrouvées chez 1079 familles, étude réalisée par Hildebrandt et al. (22).

3.3 Description clinique

La présentation rénale est celle d'une NTIC avec présence de kystes inconstante, typiquement de localisation médullaire et survenant à un stade tardif de la maladie. Le forme juvénile se manifeste par un syndrome polyuro-polydipsique à l'âge de 4 à 6 ans, une insuffisance rénale chronique d'aggravation progressive et un stade terminal atteint à un âge médian de 13 ans. Des manifestations extra-rénales sont présentes chez 10 à 15 % des patients. Il s'agit d'une dystrophie rétinienne (Syndrome de Senior Loken), d'une fibrose hépatique, d'une apraxie oculomotrice, d'un retard mental et d'anomalies des épiphyses osseuses (23). Dans la forme de l'adolescent, le stade terminal est atteint à 19 ans. La forme infantile débute dans les 2 premières années de vie. Récemment il a été rapporté des formes tardives liées à NPHP1 survenant chez l'adulte jeune (1,23).

4 AUTRES GENES RESPONSABLES DE NTIC HEREDITAIRES

4.1 Mutation du gène REN

La maladie est caractérisée par une transmission autosomique dominante. L'insuffisance rénale terminale survient après 50 ans et s'associe à une anémie, une hyperkaliémie, une hyperuricémie et à des taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone diminués (24,25). Les locus impliqués sont 1q32 et 1q41.

4.2 Mutation du locus MCKD1

La présentation clinique est proche de celle des néphropathies associées à l'uromoduline. Le locus impliqué est le locus 1q21 (25).

PATIENT ET METHODE

1 DEFINITION DES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant pour objectif principal de répertorier les familles de la région Nord-Pas-de-Calais présentant une NTIC héréditaire et pour objectif secondaire la réalisation d'une analyse phénotypique de ces familles.

Afin de pouvoir contacter les patients concernés, nous nous sommes adressés dans un premier temps aux néphrologues de la région afin de savoir s'ils prenaient en charge des patients ayant une NTIC héréditaire. Cette recherche a été couplée à l'interrogation du registre Néphronor. En effet, la base de données répertorie l'étiologie de la néphropathie chez les patients de la région lors de l'initiation de l'épuration extra-rénale ou de la transplantation depuis 2005. Enfin, nous avons consulté les comptes-rendus d'examen anatomo-pathologiques réalisés au CHRU de Lille de 2002 à 2012. Les patients dont le diagnostic histologique retenu est une NTIC ont été également sélectionnés par ce biais.

2 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES PATIENTS

Nous avons inclus tous les patients atteints d'une NTIC d'allure héréditaire et ayant atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale après leurs 18 ans. Le caractère familial de la néphropathie repose sur la présence au sein de la famille du patient d'au moins trois membres présentant la même maladie.

Nous avons exclu les patients ayant atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale avant leurs 18 ans, mais également ceux ayant une hématurie abondante ou une protéinurie > 1 g/24h. Les patients porteurs d'une NTIC de causes secondaires ont été exclus (infections, reflux vésico-urétéral, toxicité médicamenteuse, maladie

auto-immune ou de système), de même que ceux ayant présenté une HTA ou un événement cardiovasculaire majeur 10 ans avant la découverte de la néphropathie.

3 PARAMETRES ETUDIES

Ces données ont été collectées rétrospectivement à partir du dossier médical de chaque patient ou des comptes rendus d'hospitalisation et/ou de consultation selon la disponibilité des dossiers médicaux.

3.1 Mode de révélation

Pour chaque patient nous avons relevé le mode de découverte de la maladie : Altération de l'Etat Général (AEG), Insuffisance Rénale Aigüe (IRA), infection, crise de goutte, lithiase, dépistage familial, ainsi que le stade de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic défini selon la valeur du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) (Annexe 1 : Classification de la maladie rénale chronique). Nous avons précisé l'âge du patient au moment de la découverte de la maladie et de l'arrivée en IRC terminale.

3.2 Arbre généalogique

Pour chaque famille, un arbre généalogique est établi selon la nomenclature internationale.

3.3 Présentation clinique

Les éléments cliniques suivants ont été relevés : HTA, goutte précoce (avant l'âge de 40 ans), polyurie, énurésie, malformations urologiques, obésité et diabète.

3.4 Présentation biologique

- *Evaluation de la fonction rénale :*

Le dosage de la créatininémie au diagnostic de la maladie est précisé pour chaque patient. Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est estimé selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée définie par Andrew Levey :

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Créatininémie [mg/dL]} \times 0.0113)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,205}$$

x 0,742 pour les femmes
x 1,210 pour les afro-américains

- Examens urinaires :

Pour chaque patient le dosage quantitatif de la protéinurie, de l'hématurie et de la leucocyturie sont recueillis.

- Uricémie et FE Acide Urique :

Nous relevons l'uricémie au diagnostic de la néphropathie. La norme biologique est inférieure à 70 mg/L. Nous corrélons cette valeur au degré d'IRC.

La FE Acide Urique est calculée par le rapport suivant : Clairance de l'acide urique / Clairance de la créatinine. Chez le sujet sain, cette valeur est supérieure à 8 % chez l'homme, 12 % chez la femme et 15 % chez l'enfant.

3.5 Présentation radiologique

Nous avons relevé la présence de kystes, leur nombre et leur localisation : corticale et/ou médullaire. Les examens d'imagerie réalisés sont les suivants : échographie, scanner, IRM et urographie intraveineuse.

3.6 Examen anatomopathologiques

Les éléments suivants sont relevés sur les comptes-rendus anatomopathologiques :

- *En Microscopie Optique (MO)* :
 - Glomérules : nombre, nombre de pain à cacheter, absence ou présence d'anomalies et identification des anomalies observées.
 - Interstitium : absence ou présence d'inflammation, absence ou présence de fibrose.
 - Tubules : absence ou présence de dilatations kystiques tubulaires, absence ou présence d'anomalies des Membranes Basales Tubulaires (MBT).
- *En Microscopie Electronique (ME)* : absence ou présence d'inclusions intracytoplasmiques tubulaires.
- *En ImmunoFluorescence (IF)* : absence ou présence de dépôts

4 INTEGRATION AU PHRC « CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES NTIC HEREDITAIRES DE L'ADULTE »

4.1 Objectifs

Le PHRC a pour objectif d'identifier les familles présentant une NTIC héréditaire et de caractériser le phénotype de ces familles qu'elles soient liées ou non aux gènes et loci déjà connus (UMOD, MCKD1, REN, TCF2, NPHP1). L'objectif secondaire est de valider l'utilisation du dosage de l'uromoduline urinaire pour le diagnostic de NTIC secondaire à une mutation d'UMOD et de réaliser des études de liaisons en vue d'identifier de nouveaux gènes responsables de NTIC héréditaires.

4.2 Réalisation d'un dosage de l'uromoduline urinaire

Ce prélèvement est réalisé sur un échantillon de 50 mL d'urine de 24 heures uniquement pour les patients n'ayant pas débuté le traitement de suppléance de l'insuffisance rénale. L'échantillon est à conserver à -20°C après centrifugation. Un dosage de l'uromoduline (mg/L) est réalisé par la technique ELISA. La créatininurie (mmol/L) est réalisée sur le même prélèvement. Le dosage est réalisé dans l'unité INSERM U845 du Docteur Fabiola Terzi (hôpital Necker).

4.3 Prélèvement génétique

Un prélèvement sanguin de 15mL sur tube EDTA ou un prélèvement salivaire doit être adressé à température ambiante au laboratoire de génétique médicale du Professeur Antignac (hôpital de Necker).

Dans un premier temps, la mutation du gène UMOD est recherchée (séquençage direct des exons 4, 5, 6, 8). Si celle-ci est négative, la mutation TCF2 est recherchée (séquençage direct des 9 exons codants et recherche d'une délétion hétérozygote par PCR quantitative). Si ces deux mutations UMOD et TCF2 sont négatives et si l'étude de l'arbre généalogique n'exclut pas une transmission autosomique récessive de la maladie, il est ensuite recherché une mutation au niveau de NPHP1 (recherche de la délétion hétérozygote « classique » par PCR quantitative permettant de détecter une délétion à l'état hétérozygote ou homozygote).

Dans un second temps, les analyses de liaison génétique sont réalisées en débutant par une analyse de liaison du locus 1q21.

4.4 Etude de l'expression de l'uromoduline sur la biopsie rénale

Cette étude est réalisée sur la biopsie rénale du patient si celle-ci avait été réalisée à sa prise en charge initiale. Le bloc inclus en paraffine est adressé au service d'anatomo-pathologie du Docteur Laure-Hélène Noël (hôpital Necker).

Cette étude anatomopathologique comporte :

- une étude de la morphologie rénale avec caractérisation des lésions observées.
- une étude de la distribution de l'uromoduline avec comparaison à un rein considéré comme normal.

RESULTATS

1 NOMBRE ET MODALITES D'INCLUSION

Sur les 17 centres de la région contactés (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Centres Hospitaliers Régionaux et établissements privés de néphrologie et de dialyse), 9 d'entre eux ont répondu au courrier adressé. Sept centres nous ont dit suivre des patients répondant au diagnostic de NTIC héréditaires (réponse positive). Deux centres ont répondu ne pas en suivre (réponse négative).

Nombre de centres contactés	17
Nombre de réponses	9
Nombre de réponses positive	7
Nombre de réponses négative	2

Tableau 1.1 : Nombre de centre contacté et type de réponse.

Les 7 centres ayant répondu positivement ont permis d'identifier 24 familles. Après consultation des dossiers médicaux de ces 24 familles, 7 familles ont pu être incluses sur 2 centres (les 17 autres familles ne répondaient pas aux critères d'inclusion). Au total nous avons pu inclure sept familles soit 21 patients.

Centres ayant répondu positivement	Nb de famille	Nb de famille répondant aux critères d'inclusion
Centre 1	8	0
Centre 2	3	0
Centre 3	1	0
Centre 4	3	3
Centre 5	5	4
Centre 6	3	0
Centre 7	1	0
Total	24	7

Tableau 1.2 : Nombre de famille répertoriées et nombre de famille incluses pour les centres ayant répondu positivement.

L'analyse des comptes-rendus anatomopathologiques ainsi que la consultation du registre Néphronord avait pour but d'optimiser le nombre de famille inclus.

Les comptes-rendus anatomopathologique nous ont permis de sélectionner 28 patients présentant une NTIC. Après consultation des dossiers médicaux de ces 28 patients, seul un patient répondait aux critères d'inclusion. Ce patient et sa famille nous avait été signalés par leur néphrologue et n'ont donc pas conduit à une inclusion supplémentaire.

La consultation du registre Néphronord a permis de sélectionner 20 patients ayant débuté la dialyse ou la greffe à partir de 2005. Après consultation des dossiers médicaux de ces 20 patients, seul 3 patients répondaient aux critères d'inclusion. Ces patients et leurs familles nous avaient été signalés par leurs néphrologues et n'ont donc pas conduit à des inclusions supplémentaires.

2 DESCRIPTION PAR FAMILLE

Pour chaque famille nous présenterons les résultats de la manière suivante : l'arbre généalogique et l'étude par patient, les caractéristiques familiales et l'étude génétique si celle-ci a été réalisée.

2.1 Famille 1

- *Arbre généalogique de la famille 1*

Cinq membres de cette famille présentent une néphropathie. L'arbre généalogique de la famille est représenté en figure 12 :

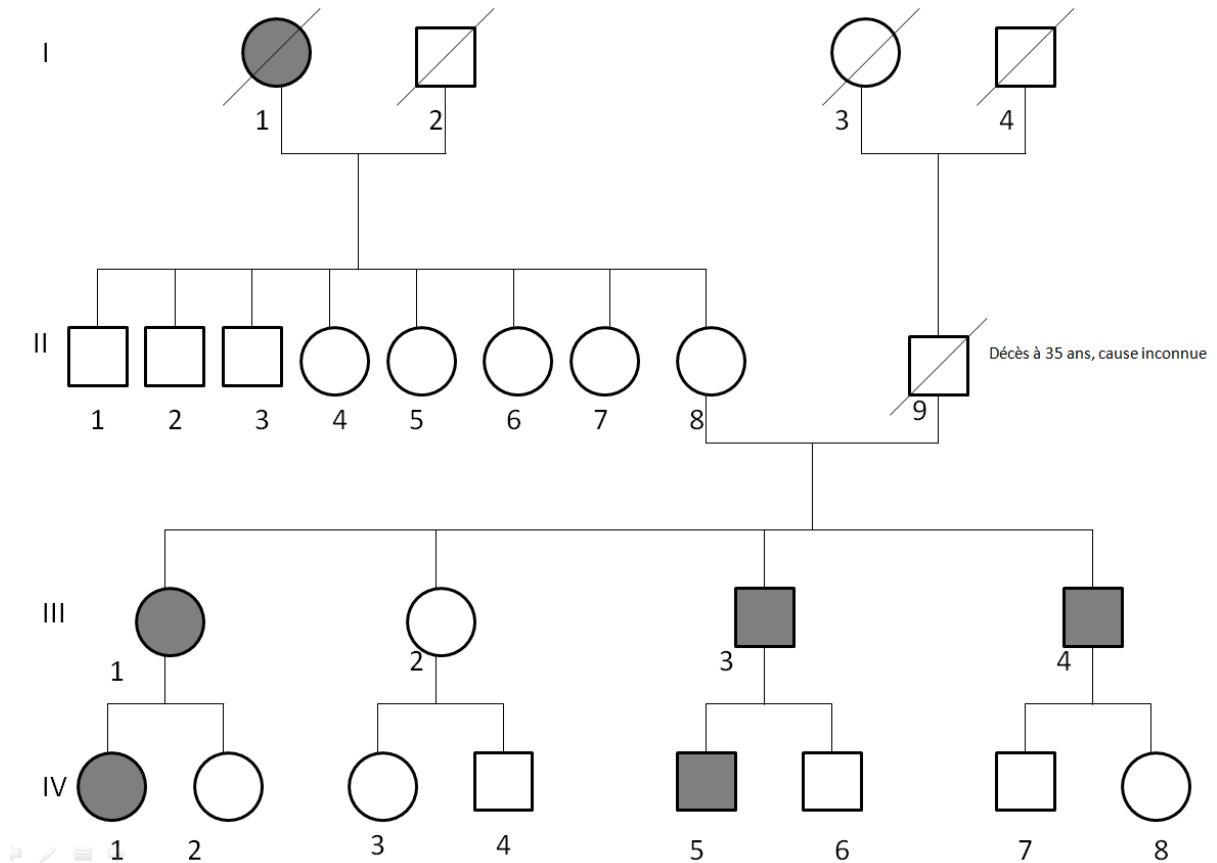


Figure 12 : Arbre généalogique de la famille n°1.

L'enquête retrouve un décès précoce chez le sujet II.9 à l'âge de 35 ans. La cause du décès n'a pas pu être établie. Le sujet I.1 aurait présenté une insuffisance rénale avec présence de kystes sans qu'aucun de ses enfants (sujet II.1 à II.8) n'ait présenté de néphropathie.

❖ *Sujet III.1 (propositus)*

Circonstances de découverte : L'insuffisance rénale est découverte au stade terminal à l'âge de 34 ans. Il n'existe pas d'antécédent personnel.

Biologie : Nous ne disposons malheureusement pas de ces données.

Imagerie : Le scanner rénal met en évidence 3 à 4 kystes de localisation corticale et médullaire répartis entre les deux reins.

Biopsie rénale : La patiente n'a pas bénéficié de biopsie rénale.

L'évolution : La dialyse a été initiée au diagnostic.

❖ *Sujet III.3*

Circonstances de découverte : La maladie rénale est découverte dans le cadre du dépistage familial alors que le patient a 30 ans.

Biologie : La créatininémie s'élève à 11.8 mg/L et le DFG est à 77 mL/min/1.73m² soit le stade 2 de la Maladie Rénale Chronique (MRC). Cinq ans plus tard, lorsqu'il est pris en charge en néphrologie, la créatininémie est à 16 mg/L et le DFG est estimé à 53 mL/min/1.73m² soit stade 3 de la MRC. Il n'existe pas de protéinurie, d'hématurie, ni de leucocyturie. L'uricémie est corrélée au degré d'insuffisance rénale à 65 mg/L.

Imagerie : Le scanner rénal retrouve de rares et petites formations kystiques des deux reins au contact de la région médullaire.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Une atteinte tubulo-interstitielle avec une fibrose.
- Une atrophie tubulaire.

Evolution : Progression lente de l'insuffisance rénale qui devient terminale à l'âge de 48 ans soit 18 ans entre le stade 2 et le stade 5 de la MRC.

❖ *Sujet III4*

Circonstances de découverte : La maladie rénale est découverte dans le cadre d'investigations familiales alors que le patient a 23 ans.

Biologie : La créatininémie s'élève à 12 mg/L et le DFG est estimé à 80 mL/min/1.73m² soit un stade 2 de la MRC. Quatre ans plus tard, le patient débute le suivi néphrologique. La créatininémie est alors à 18 mg/L et le DFG est estimé à 50 mL/min/1.73 m². Il n'y a pas de protéinurie. Le sédiment urinaire est normal. L'acide urique n'est pas augmenté.

Imagerie : L'échographie et le scanner rénal ne retrouve pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules optiquement normaux.
- Un tissu interstitiel inflammatoire.
- Une fibrose interstitielle.
- Une atteinte tubulaire avec épaissement des vitrées.
- Des membranes basales tubulaires épaissies en ME.

Evolution : Le stade terminal est atteint 11 ans après le diagnostic de la MRC au stade 2, à l'âge de 34 ans.

❖ *Sujet IV1*

Circonstances de découverte : Elle est âgée de 23 ans au diagnostic.

Biologie : La créatininémie s'élève à 12 mg/L avec un DFG estimé à 59 mL/min/1.73m² soit un stade 3 de la MRC. Le suivi néphrologique débutera 2 ans

plus tard alors que la créatininémie est à 14 mg/L avec un DFG estimé à 49 mL/min/1.73m² soit un stade 3 de la MRC. La protéinurie est négative et le sédiment urinaire est nul. L'uricémie est normale à 44 mg/L.

Imagerie : L'IRM rénal ne retrouve pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Un épaissement fibreux du feuillet externe de la capsule de Bowman pour certains glomérules.
- Des lésions tubulaires sous forme de vacuolisations cytoplasmiques.
- Des membranes basales tubulaires épaissies.
- Une fibrose interstitielle diffuse parsemée de rares éléments inflammatoires.
- Une section artériolaire sur 5 siège d'une fibrose intimale.
- Une absence de dépôts en IF.

Evolution : A 2 ans du début de la prise en charge, la créatininémie s'est majorée à 16 mg/L soit un DFG estimé à 42 mL/min/1.73m², stade 3 de la MRC.

❖ *Sujet IV.5*

Circonstances de découverte : La pathologie rénale débute à l'âge de 19 ans, par une IRA avec une créatininémie à 18 mg/L dans un contexte de syndrome grippal et de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il présente un antécédent d'énurésie jusque l'âge de 8 ans, pouvant témoigner d'un trouble de la concentration urinaire.

Biologie : La créatininémie se stabilise à 11 mg/L avec un DFG à 92 mL/min/1.73m². La protéinurie est nulle, tout comme le sédiment urinaire. L'uricémie oscille entre 50 et 60 mg/L et la FE de l'Acide Urique est diminuée de 5 à 8%.

Imagerie : L'IRM rénal ne retrouve pas de kyste.

Evolution : Celle-ci est marquée par une dégradation lente de la fonction rénale. A 10 ans du diagnostic, la créatininémie atteint 12 mg/L soit un DFG à 83 mL/min/1.73m2.

- *Synthèse des différents critères de la famille 1*

Famille 1	III 1	III 3	III 4	IV 1	IV 5
Sexe	F	M	M	F	M
Age au diagnostic	35 ans	30 ans	23 ans	23 ans	19 ans
Mode de révélation	IRC Terminale	Dépistage familial	Dépistage familial	Dépistage familial	IRA
Age au stade terminal	35 ans	48 ans	34 ans		
Polyurie	-	-	-	-	+
HTA	-	-	-	-	-
Malformations urologiques	-	-	-	-	-
Diabète	-	-	-	-	-
Créatininémie (mg/L)	NR	11,8	12	12	11
DFG MDRD (mL/min/1,73m2)	< 10	77	80	59	92
Stade MRC	5	2	2	3	1
Uricémie (mg/L)	NR	NR	NR	44	58
FE Acide Urique	NR	NR	NR	11%	5%
Protéinurie	-	-	-	-	-
Hématurie/Leucocyturie	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Kystes	+	+	-	-	-
Localisation des kystes	Cortico-médullaire	Cortico-médullaire			
Inflammation interstitielle	NR	NR	+	+	NR
Fibrose interstitielle	NR	+	+	+	NR
Dilatations kystiques tubulaires	NR	-	-	-	NR
Anomalies des MBT	NR	+	+	+	NR
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	NR	NR	-	NR	NR
UMOD	NR	-	NR	NR	NR
HNF1b	NR	-	NR	NR	NR

Tableau2 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour les 5 membres de la famille 1.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- *Analyse des caractéristiques familiales*

La découverte de la néphropathie au stade terminal chez le sujet III.1 a motivé la réalisation d'un dépistage familial chez les sujets III.2, III.3 et III.4 puis chez leurs descendants. Le caractère héréditaire a été évoqué en raison de la présence de kystes qui, sans en retenir les critères, avait permis d'évoquer dans un premier temps une « polykystose rénale ». Les investigations réalisées pour les sujets III.3 et III.4, dont la néphropathie est découverte au stade 2 de la MRC et explorée au stade 3, permet d'évoquer le diagnostic de NTIC héréditaire.

Le stade terminal est atteint chez le sujet III.1 à l'âge de 34 ans. On peut supposer que cette néphropathie évoluait depuis plusieurs années puisque l'atteinte rénale est découverte à des âges précoces chez les autres membres de la famille : 19, 23, 23 et 30 ans. Pour les 2 autres sujets ayant atteint le stade terminal, les sujets III.3 et III.4, la dégradation de la fonction rénale est lente sur 18 et 11 ans pour atteindre le stade terminal à l'âge de 48 et 34 ans.

Pour ce qui est des caractéristiques cliniques au diagnostic, aucun des membres de cette famille ne présente de goutte ou d'hyperuricémie avant l'âge de 40 ans. On ne retrouve pas de protéinurie, d'hématurie ni de leucocyturie. Aucun des membres de cette famille n'est hypertendu. Le défaut de concentration urinaire peut être suspecté chez le patient IV.5 qui a présenté une énurésie jusque l'âge de 8 ans. Les kystes rénaux, de localisation cortico-médullaire, sont retrouvés que chez 2 des sujets de cette famille, les sujets III.1 et III.3.

Trois patients ont bénéficié d'une analyse anatomopathologique. Une des caractéristiques communes est l'atteinte interstitielle avec une fibrose et une inflammation plus ou moins marquée. Il n'est pas retrouvé de dilatation kystique

tubulaire. L'inclusion intracytoplasmique tubulaire n'est pas mise en évidence chez le sujet III.3 ayant bénéficié d'une étude en ME.

- *Etude génétique familiale*

La transmission semble être autosomique dominante entre la génération III et IV. Les investigations génétiques ont été réalisées chez le sujet III.3. La recherche de la mutation du gène de l'UMOD, avec séquençage direct des 10 exons, est négative. Celle pour le gène TCF2 codant pour le facteur de transcription HNF1b avec séquençage des 9 exons et la recherche de la délétion hétérozygote du gène sont toutes les deux négatives. Les explorations génétiques sont actuellement poursuivies pour cette famille dans le cadre du PHRC.

2.2 Famille 2

- *Arbre généalogique de la famille 2*

Trois membres de cette famille sont porteurs d'une néphropathie. L'arbre généalogique est représenté figure 13 :

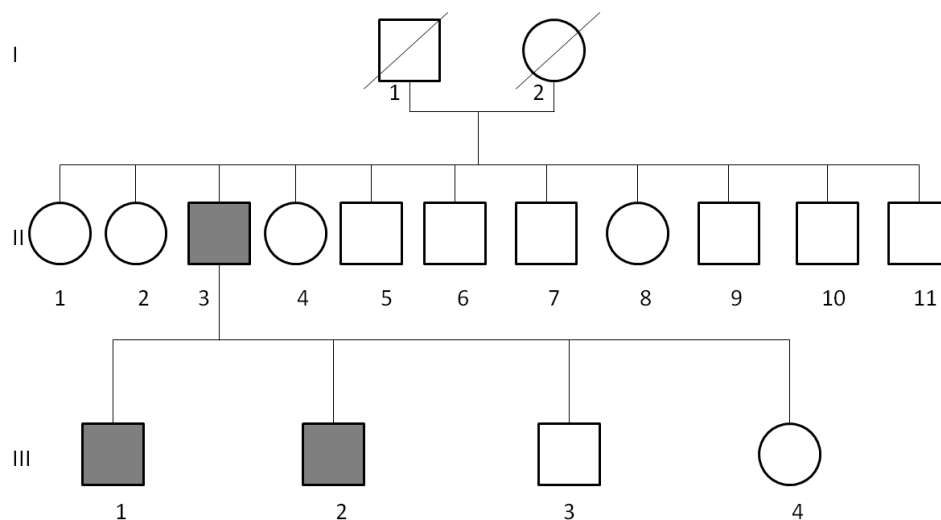


Figure 13 : Arbre généalogique de la famille 2.

Le dépistage de la fratrie du sujet II.3 n'a pas diagnostiqué de néphropathie.

❖ *Sujet II.3 (propositus)*

Circonstances de découverte : L'insuffisance rénale est découverte au stade terminal à l'âge de 28 ans. Il existe une HTA sévère. Le patient présente un antécédent d'énurésie jusque l'âge de 18 ans et son exploration n'a pas retrouvé d'anomalie morphologique de l'arbre urinaire. Depuis une dizaine d'année, il décrit une nycturie témoignant de troubles de la concentration urinaire. On ne retrouve pas d'antécédent familial.

Biologie : La créatininémie s'élève à 50 mg/L et le DFG est à 15 mL/min/1.73m², soit un stade 5 de la MRC. La protéinurie est négative, et le sédiment urinaire est normal. Il existe une hyperuricémie à 118 mg/L, corrélée au degré de l'insuffisance rénale, sans manifestation goutteuse.

Imagerie : Les reins sont de petite taille sans kyste au scanner.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules avec un épaississement de la capsule de Bowman.
- Des lésions tubulo-interstitielles disséminées avec une fibrose, des vitrées épaissies et un épithélium atrophié.
- Des micro-abcès dans la médullaire.
- Des tubes dilatés.
- Des artères siège d'une endartérite fibro-élastique.
- Pas de fixation en immunofluorescence.

Evolution : La dialyse a été initiée au diagnostic.

❖ *Sujet III.1*

Circonstances de découverte : La néphropathie est découverte à l'âge de 23 ans alors que le patient présente une arthralgie de l'hallux pour laquelle, après avoir évoqué une goutte, le diagnostic retenu est celui d'une polychondrite disséquante évolutive. Il présente une HTA sévère. Il a présenté 2 épisodes d'infections urinaires dans l'enfance.

Biologie : La créatininémie s'élève à 26 mg/L et le DFG est estimé à 33 mL/min/1.73m² soit un stade 3 de la MRC. L'acide urique est élevé à 86 mg/L. La protéinurie est négative avec un sédiment urinaire normal.

Imagerie : L'échographie et l'IRM rénale ne retrouvent pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules entourés d'une capsule de Bowman épaisse et fibreuse.
- Un cortex sous-capsulaire atrophique.
- Une fibrose interstitielle inflammatoire.
- Des tubes aux vitrées épaisses et feuilletées.
- De nombreuses dilatations kystiques dans la médullaire.
- Une absence de fixation significative en IF.

Evolution : Elle est rapidement défavorable et le stade terminal est atteint en 2 ans à l'âge de 25 ans.

❖ *Sujet III.2*

Circonstances de découverte : La néphropathie est découverte à l'âge de 18 ans, lors d'une colique néphrétique. Le bilan morphologique des voies urinaires était normal. La pression artérielle est élevée.

Biologie : La créatininémie est à 14 mg/L et le DFG est à 70 mL/min/1.73m². L'acide urique est augmenté à 85 mg/L sans manifestation articulaire. La FE de l'acide urique est diminuée à 7%. Il n'y a pas de protéinurie et le sédiment urinaire est normal.

Imagerie : L'échographie rénale retrouve la présence de micro-kystes de la jonction cortico-médullaire pour les deux reins.

Biopsie rénale : Elle retrouve :

- Des glomérules entourés d'une capsule de Bowman épaissie et fibreuse.
- Un cortex sous capsulaire atrophique.
- Un interstitium inflammatoire et fibrosé.
- Des tubes aux vitrées épaissies et feuilletées.
- Des dilatations tubulaires des tubes distaux ou collecteurs.
- Une absence de fixation significative en IF.

Evolution : Progression de l'IRC à 5 ans du diagnostic avec une créatininémie à 16 mg/L soit un DFG à 56 mL/min/1.73m².

- *Synthèse des différents critères de la famille 2*

Famille 2	II3	III1	III2
Sexe	M	M	M
Age au diagnostic	28 ans	23 ans	18 ans
Mode de révélation	IRC Terminale	Dépistage familial	Dépistage familial
Age au stade terminal	28 ans	25 ans	
Polyurie	+	-	-
HTA	+	+	+
Malformations urologiques	-	-	-
Diabète	-	-	-
Créatininémie (mg/L)	50	26	15
DFG MDRD (mL/min/1,73m2)	15	33	70
Stade MRC	5	3	2
Uricémie (mg/L)	118	86	85
FE Acide Urique	NR	NR	7%
Protéinurie	-	-	-
Hématurie/Leucocyturie	-/-	-/-	-/-
Kystes	-	-	+
Localisation des kystes			cortico-médullaire
Inflammation interstitielle	+	+	+
Fibrose interstitielle	+	+	+
Dilatations kystiques tubulaires	+	+	+
Anomalies des MBT	+	+	+
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	NR	NR	NR
UMOD	-	-	-
HNF1b	NR	NR	-

Tableau famille 3 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour les 3 membres de la famille 2.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- *Analyse des caractéristiques familiales*

Comme la famille précédente, la néphropathie est découverte au stade terminal pour le propositus (sujet II.3). Elle touche les membres de cette famille à un âge précoce, avec une IRC terminale pour les sujets II.3 et III.1 à 28 et 25 ans. Pour le sujet III.2, l'altération de la fonction rénale a été découverte à l'âge de 18 ans.

Parmi les caractéristiques cliniques au diagnostic, on relève une HTA chez tous les patients. Seule le sujet II.3 présente une énurésie tardive et une polyurie. Il existe une hyperuricémie chez les sujets III.1 et III.2 aux stades 3 et 2 de la MRC. La FE Acide Urique est diminuée à 7% chez le sujet III.2. La protéinurie est négative et le sédiment urinaire est normal. Les kystes sont retrouvés chez le sujet III.2. L'examen anatomopathologique retrouve chez les 3 patients des lésions interstitielles à type de fibrose et d'inflammation, ainsi que des lésions tubulaires. Les glomérules présentent une capsule de Bowman épaissie et fibreuse. Les inclusions intracytoplasmiques tubulaires n'ont pas été recherchées en microscopie électronique.

- *Etude génétique familiale*

La transmission génétique est autosomique dominante. Les investigations ont consisté à rechercher la mutation UMOD avec séquençage de l'exon 4 et 5. Le séquençage des 9 exons du gène TCF2 et la recherche de la délétion hétérozygote par PCR des exons 3 et 7 ont été réalisés pour le sujet III.2. Ces recherches sont négatives. Les explorations seront poursuivies dans le cadre du PHRC.

2.3 Famille 3

- *Arbre généalogique de la famille 3*

Deux membres de cette famille sont inclus. D'autres membres de la famille ont présenté une néphropathie : sujet II.3, sujet II.1, sujet I.1 et sujet I.2. L'arbre généalogique est représenté figure 14 :

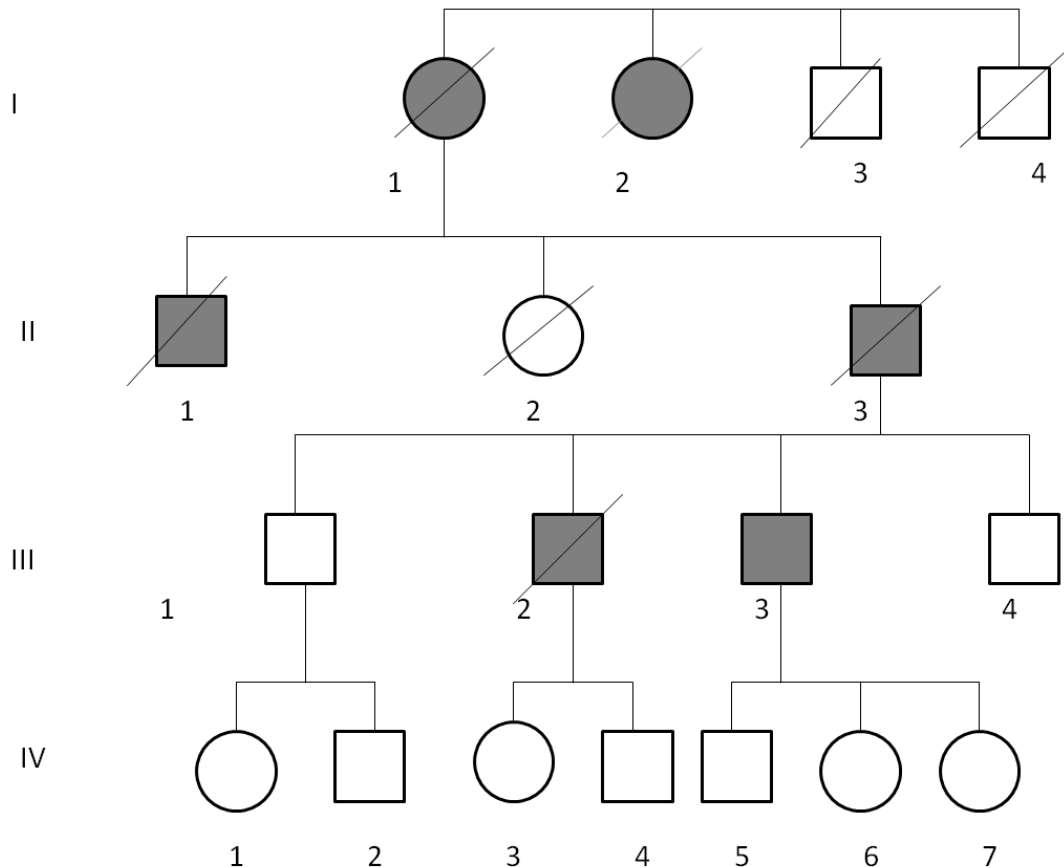


Figure 14 : Arbre généalogique de la famille 3.

❖ *Sujet III.2 (propositus)*

Circonstances de découverte : Il est âgé de 32 ans lorsque la néphropathie est diagnostiquée au stade terminal devant une AEG. Il n'a pas d'antécédents et est asymptomatique.

Biologie : La créatininémie est dosée à 70 mg/L et le DFG est inférieur à 15 mL/min/1.73m² soit un stade 5 de la MRC. Il n'y a pas de protéinurie, le sédiment urinaire est normal. L'uricémie est augmentée à 83 mg/L corrélée au degré d'insuffisance rénale.

Imagerie : L'examen morphologique retrouve des reins de petite taille sans kyste.

Biopsie rénale : n'a pas été contributive pour préciser le type de lésions.

Evolution : La dialyse a été initiée au diagnostic.

❖ *Sujet III.3*

Circonstances de découverte : L'IRC est découverte à l'âge de 47 ans dans le cadre du dépistage familial.

Biologie : La créatininémie est à 17 mg/L et le DFG est à 46 mL/min/1.73m² soit un stade 3 de la MRC. L'acide urique est augmenté à 79 mg/L et la FE Acide Urique est diminuée à 5.7 %. Il n'y a pas de protéinurie ni d'anomalie du sédiment urinaire.

Imagerie : L'échographie et l'IRM rénale ne retrouvent pas de kyste.

Biopsie rénale. Celle-ci retrouve :

- Des glomérules avec une capsule de Bowman épaissie.
- Un interstitium fibreux.
- Des tubes atrophiques.
- Une MBT épaisse et festonnée.
- Une endartérite fibreuse.
- Une absence de dépôts en IF.

Evolution : Celle-ci est marquée par une dégradation lente de la fonction rénale, et le stade terminal a été atteint à l'âge de 55 ans.

- Synthèse des différents critères de la famille 3

Famille 3	III2	III3
Sexe	M	M
Age au diagnostic	32 ans	47 ans
Mode de révélation	IRC Terminale	Dépistage familial
Age au stade terminal	32 ans	55 ans
Polyurie	-	-
HTA	-	-
Malformations urologiques	-	-
Diabète	-	-
Créatininémie (mg/L)	70	17
DFG MDRD (mL/min/1,73m2)	10	46
Stade MRC	5	3
Uricémie (mg/L)	83	79
FE Acide Urique	NR	5,70%
Protéinurie	-	-
Hématurie/Leucocyturie	-/-	-/-
Kystes	-	-
Localisation des kystes		
Inflammation interstitielle	NR	+
Fibrose interstitielle	NR	+
Dilatations kystiques tubulaires	NR	-
Anomalies des MBT	NR	+
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	NR	NR
UMOD	-	-
HNF1b	NR	NR
Autre	Implication locus MCKD1	

Tableau 4 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour les 2 membres de la famille 3.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale

Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- *Analyse des caractéristiques familiales*

La néphropathie est découverte au stade terminal chez sujet III.2 alors qu'il est âgé de 32 ans.

Pour le sujet III.3, les explorations biologiques et radiologiques réalisées 19 ans avant la découverte de l'insuffisance rénale étaient normales.

L'âge de manifestation de la maladie est variable, puisque le propositus présente une IRC terminale à l'âge de 32 ans et que son frère en présentera une à l'âge de 55 ans.

Les caractéristiques cliniques ne retrouvent pas de manifestation goutteuse ou d'hyperuricémie précoce (avant 40 ans), d'HTA ni de kyste. La protéinurie est négative et le sédiment urinaire est normal.

L'examen anatomopathologique confirme l'atteinte tubulo-interstitielle majoritaire.

- *Etude génétique familiale*

La construction de l'arbre généalogique évoque une transmission autosomique dominante. Les prélèvements génétiques réalisés pour les sujets III.2, III.3 et I.1 font suspecter l'implication du locus MCKD1. Les explorations seront poursuivies dans le cadre du PHRC.

2.4 Famille 4

- *Arbre généalogique de la famille 4*

Cinq membres de cette famille sont porteurs de NTIC héréditaire. L'arbre généalogique est représenté figure 15 :

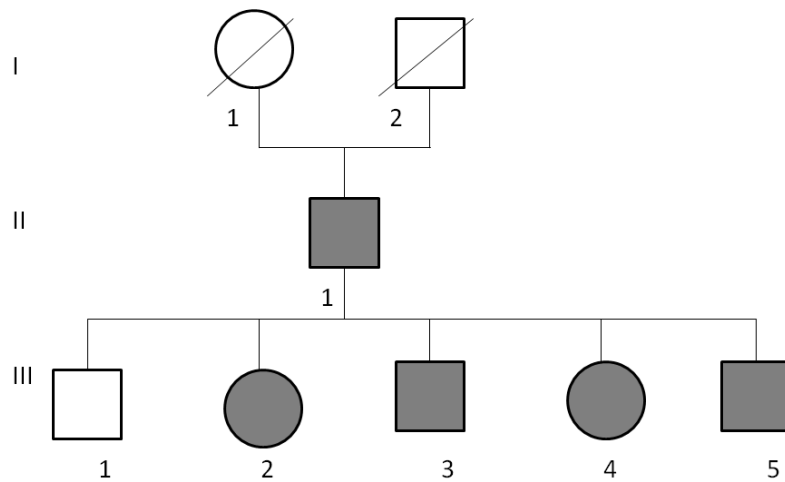


Figure 15 : Arbre généalogique de la famille 4.

❖ *Sujet II.1 (propositus)*

Circonstances de découverte : L'insuffisance rénale est découverte à l'âge de 32 ans dans un contexte de goutte évoluant depuis l'âge de 24 ans. La pression artérielle est élevée.

Biologie : La créatininémie s'élève à 31 mg/L soit un DFG à 25 mL/min/1.73m² (stade 4 de la MRC) et l'uricémie à 73 mg/L, la protéinurie est négative et le sédiment urinaire normal.

Imagerie : L'échographie rénale ne révèle pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules avec un épaissement fibreux du feuillet externe de la capsule de Bowman.
- Des tubes dilatés et atrophiques.
- Un interstitium fibrosé et inflammatoire.

Evolution : Le stade terminal est atteint en 10 ans.

❖ *Sujet III.2*

Circonstances de découverte : L'insuffisance rénale est découverte à l'âge de 15 ans.

Biologie : La créatininémie s'élève à 21 mg/L au diagnostic soit un DFG à 46 mL/min/1.73m² (stade 3 de la MRC) avec une hyperuricémie à 98 mg/L. Absence de protéinurie et sédiment urinaire normal.

Imagerie : La morphologie rénale ne retrouve pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci n'a pas été réalisée.

Evolution : Celle-ci est lente et le stade terminal est atteint à 30 ans. .

❖ *Sujet III.3*

Circonstances de découverte : L'insuffisance rénale est découverte à 21 ans dans le cadre du dépistage familial. La pression artérielle est élevée à 150/90 mmHg.

Biologie : La créatininémie est à 25 mg/L soit un DFG à 35 mL/min/1.73m² (stade 3 de la MRC). Le taux d'acide urique est élevé à 109 mg/L.

Imagerie ne met pas en évidence de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci n'a pas été réalisée.

Evolution : Le stade terminal est atteint 7 ans après le diagnostic soit à l'âge de 28 ans.

❖ *Sujet III.4*

Circonstances de découverte : L'IRC est diagnostiquée au décours d'une pyélonéphrite droite à l'âge de 21 ans. La patiente est hypertendue. Quatre ans après la découverte de la maladie, la patiente présentera une crise de goutte.

Biologie : La créatininémie est à 23 mg/L soit un DFG à 28 mL/min/1.73m² (stade 4 de la MRC). L'acide urique est élevé à 108 mg/L. Protéinurie absente et le sédiment urinaire normal.

Imagerie : L'échographie rénale ne retrouve pas de kyste.

Biopsie rénale : Celle-ci n'a pas été réalisée.

Evolution : Depuis 6 ans est marquée par une stabilité de la créatininémie.

❖ *Sujet III.5*

Circonstances de découverte : L'IRC est diagnostiqué à 17 ans lors d'une évaluation urologique pour une sténose de l'urètre postérieure et une énurésie primitive avec pollakiurie nocturne. Le patient est hypertendu.

Biologie : La créatininémie est à 37 mg/L soit un DFG à 23 mL/min/1.73m² (stade 4 de la MRC). La protéinurie est absente et le sédiment est négatif.

Imagerie : L'échographie rénale ne retrouve pas de kystes.

Biopsie rénale : Celle-ci n'a pas été réalisée.

Evolution : Le stade terminal est atteint à l'âge de 22 ans.

- Synthèse des différents critères de la famille 4

Famille 4	II1	III2	III3	III4	III5
Sexe	M	F	M	F	M
Age	32 ans	15 ans	21 ans	21 ans	17 ans
Mode de révélation	Goutte	Dépistage familial	Dépistage familial	Dépistage familial	Dépistage familial
Age au stade terminal	42 ans	30 ans	28 ans		22 ans
Polyurie	-	-	-	-	+
HTA	+	-	+	+	+
Diabète	-	-	-	-	+
Créatininémie (mg/L)	31	21	25	23	37
DFG MDRD (mL/min/1,73m2)	25	46	35	38	23
Stade MRC	4	3	3	3	4
Uricémie (mg/L)	73	98	109	108	NR
FE Acide Urique	NR	NR	NR	NR	NR
Protéinurie	-	-	-	-	-
Hématurie/Leucocyturie	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Kystes	-	-	-	-	-
Localisation des kystes					
Inflammation interstitielle	+	NR	NR	NR	NR
Fibrose interstitielle	+	NR	NR	NR	NR
Dilatations kystiques tubulaires	+	NR	NR	NR	NR
Anomalies des MBT	+	NR	NR	NR	NR
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	-	NR	NR	NR	NR
UMOD	NR	NR	NR	+	NR
HNF1b	NR	NR	NR	NR	NR

Tableau 5 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour les 5 membres de la famille 4.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- Analyse des caractéristiques familiales

Les caractéristiques des sujets de cette famille sont : l'âge précoce au stade terminal (28, 32 et 42 ans), la présence d'une HTA au diagnostic pour 4 d'entre eux et l'hyperuricémie.

- *Etude génétique familiale*

Il s'agit de la seule famille pour laquelle la mutation génétique a été identifiée chez le sujet III.4. La mutation est celle de l'exon 4 du gène de l'uromoduline : c.205T>C (p.Cys69Arg) à l'état hétérozygote. Cette famille présente donc une néphropathie associée à l'uromoduline qui semble s'identifier à une néphropathie hyperuricémique juvénile familiale.

2.5 Famille 5

- *Arbre généalogique de la famille 5*

Dans cette famille, 4 membres présentent une néphropathie. L'arbre généalogique est représenté figure 16 :

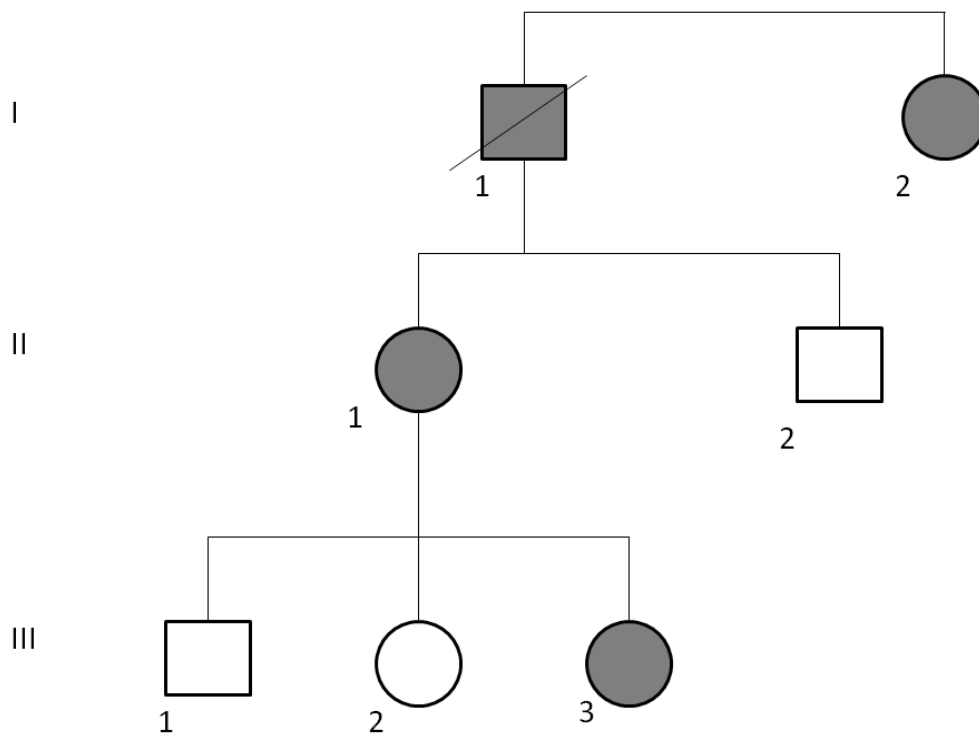


Figure 16 : Arbre généalogique de la famille 5.

Le sujet I.1 présentait une IRC terminale à l'âge de 40 ans. Le sujet I.3 est dialysé.
Le sujet III.3 présenterait une hyperuricémie sans insuffisance rénale à l'âge 18 ans.

❖ *Patient II.1 (propositus)*

Circonstances de découverte : L'IRC est découverte à l'âge de 45 ans.

Biologie : La créatininémie est à 12 mg/L soit un DFG à 52 mL/min/1.73m² (stade 3 de la MRC). L'uricémie est normale à 36 mg/L. La protéinurie est nulle et le sédiment urinaire est négatif.

Imagerie : Le scanner rénal révèle plusieurs kystes médullaires bilatéraux et 2 kystes corticaux du rein droit.

Biopsie rénale : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules normaux.
- L'interstitium présente une fibrose et un infiltrat inflammatoire.
- Des tubes sont préservés sans dilatation kystique.
- Les artères sont préservées.

Evolution : Elle est marquée par une lente dégradation de la fonction rénale.

- *Synthèse des différents critères de la famille*

Famille 5	II1
Sexe	F
Age au diagnostic	45 ans
Mode de révélation	Dépistage familial
Age au stade terminal	
Polyurie	-
HTA	-
Malformations urologiques	-
Diabète	-
Créatininémie (mg/L)	12
DFG MDRD (mL/min/1,73m ²)	70
Stade MRC	2
Uricémie (mg/L)	36
FE Acide Urique	17%
Protéinurie	-
Hématurie/Leucocyturie	-/-
Kystes	+
Localisation des kystes	Cortico-médullaires
Inflammation interstitielle	+
Fibrose interstitielle	+
Dilatations kystiques tubulaires	-
Anomalies des MBT	-
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	-
UMOD	NR
HNF1b	-

Tableau 6 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour la patiente de la famille 5.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aigüe, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF

- *Etude génétique familiale*

La transmission est autosomique dominante. La recherche génétique a consisté au séquençage direct des 9 exons et à la recherche de délétion hétérozygote du gène HNF1b codant pour TCF2 qui est négative.

2.6 Famille 6

- *Arbre généalogique de la famille 6*

Dans cette famille, 6 membres présentent une néphropathie. Seul deux patients sont suivis dans la région. L'arbre généalogique est représenté figure 17 :

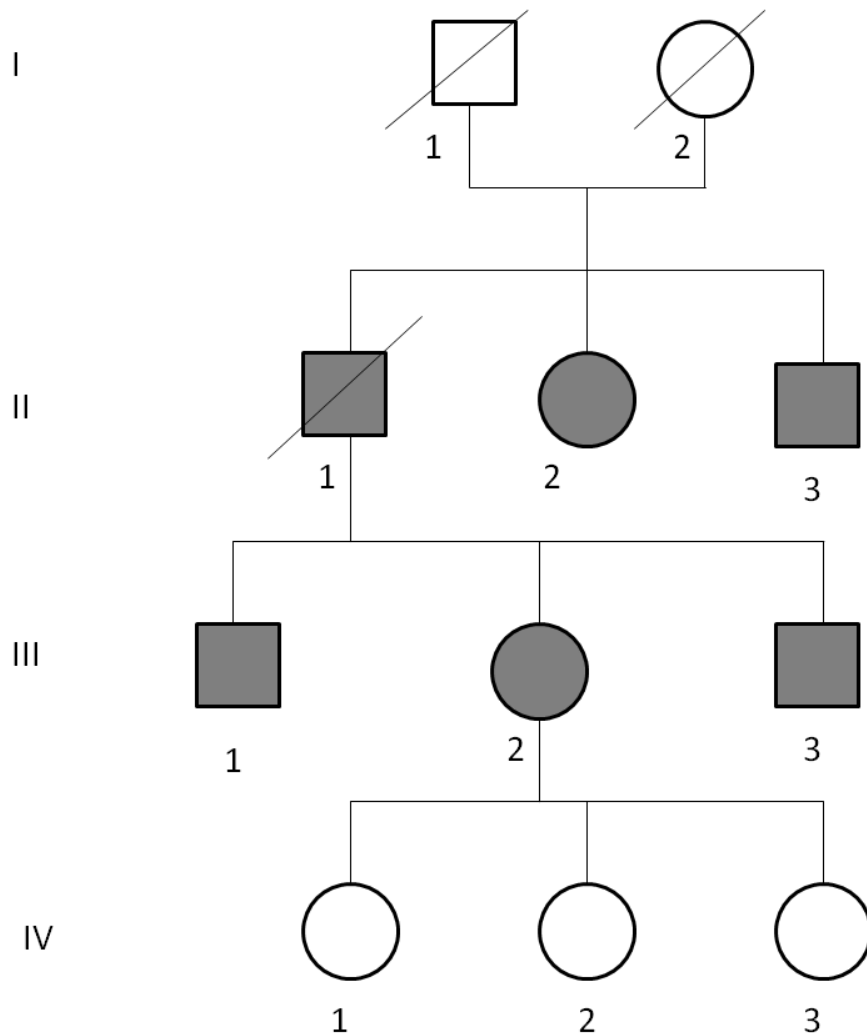


Figure 17 : Arbre généalogique de la famille 6.

Le sujet II.1 présentait une IRC dans un contexte d'hypertension artérielle et d'hyperuricémie. Le sujet II.2 et le sujet II.3 présentent également une atteinte rénale.

❖ *Patient III.1*

Circonstances de découverte : Le patient est pris en charge à 18 ans pour une protéinurie (< 1 g/L) et une HTA.

Biologie : La créatininémie s'élève à 11 mg/L et le DFG est estimé à 93 mL/min/1.73m² (stade 1 de la MRC). L'uricémie est significativement élevée à 114 mg/L. La protéinurie s'élève à 1 g/L avec une hématurie sans leucocyturie.

Imagerie : La morphologie rénale ne relève pas de kyste.

Biopsie : Celle-ci retrouve :

- Des glomérules avec un épaississement de la capsule de Bowman.
- Des lésions tubulo-interstitielles fibro-inflammatoire.
- Des tubes excréteurs sont dilatés.
- Des artérioles à paroi épaissie.

Evolution : L'IRC terminale a apparu 11 ans après le diagnostic.

❖ *Patient III.2*

Circonstances de découverte : La néphropathie est découverte précocement à l'âge de 21 ans.

Biologie : La créatininémie est normale à 7.7 mg/L. La protéinurie est positive à 0.10 g/L avec une hématurie. L'uricémie est normale à 48 mg/L.

Imagerie : L'examen morphologique rénal ne révèle pas de kyste.

Biopsie : Celle-ci retrouve :

- Des tubes dilatés et une membrane basale tubulaire épaissie.
- Un tissu interstitiel est fibrosé et inflammatoire.
- Des formations vasculaires normales.

Evolution : L'IRC terminale apparaîtra à l'âge de 43 ans.

- *Synthèse des différents critères de la famille 6*

Famille 6	III1	III2
Sexe	M	F
Age	18 ANS	21 ans
Mode de révélation	Dépistage familial	Dépistage familial
Age au stade terminal	29 ans	43 ans
Polyurie	-	-
HTA	+	-
Malformations urologiques	-	-
Diabète	-	-
Créatininémie (mg/L)	11	8
DFG MDRD (mL/min/1,73m ²)	93	96
Stade MRC	1	1
Uricémie (mg/L)	114	41
FE Acide Urique	NR	NR
Protéinurie	+ (1 g/L)	+ (0,10 g/L)
Hématurie/Leucocyturie	+/-	+/-
Kystes	-	-
Localisation des kystes		
Inflammation interstitielle	+	+
Fibrose interstitielle	+	+
Dilatations kystiques tubulaires	+	+
Anomalies des Mb basales tub.	+	+
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	-	-
UMOD	NR	NR
HNF1b	NR	NR

Tableau 7 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques des 2 patients de la famille 6.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- *Analyse des caractéristiques familiales*

La caractéristique de cette néphropathie est la présence d'une protéinurie (< 1 g/L) et d'une hématurie microscopique. Il n'y a pas de kyste. Le sujet III.1 présente une hyperuricémie précoce.

- *Etudes génétiques familiales*

La transmission semble être autosomique dominante. Les recherches génétiques seront réalisées dans le cadre du PHRC.

2.7 Famille 7

- *Arbre généalogique de la famille 7*

Dans cette famille, seules les données de 3 d'entre eux ont pu être répertoriées. L'arbre généalogique est représenté figure 18 :

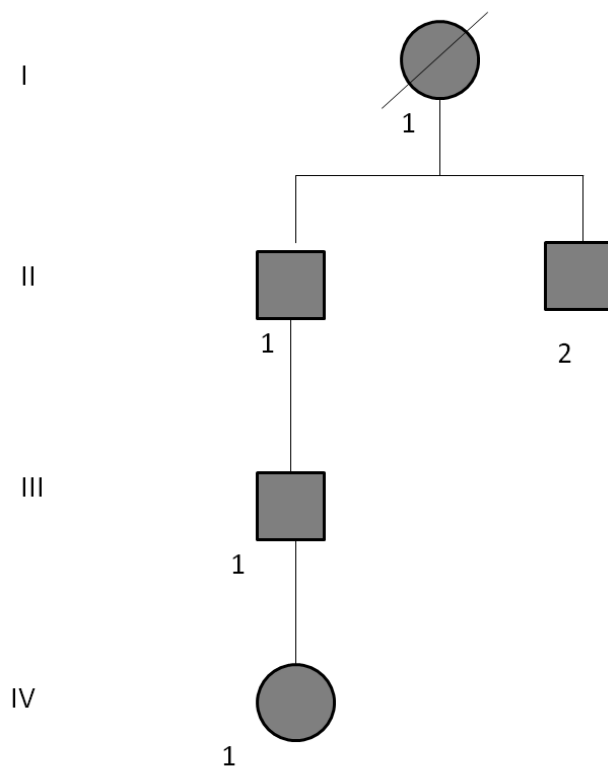


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille 7.

Le sujet II.2 présenterait une hyperuricémie précoce et le sujet IV.1 une atrophie rénale congénitale.

❖ Patient I.1

Circonstances de découverte : La patiente est adressée en référence tardive à l'âge de 69 ans pour une IRC terminale dans un contexte d'HTA.

Biologie : La créatininémie s'élève à créatininémie à 40 mg/L soit un DFG estimé à 12 mL/min/1.73m² (stade 5 de la MRC). La protéinurie est à 0.7 g/L avec un sédiment urinaire normal. L'uricémie est en rapport avec le degré de l'insuffisance rénale à 100 mg/L.

Imagerie : Non Renseigné (NR).

Biopsie : Celle-ci n'a pas été réalisée.

Evolution : La dialyse est initiée au diagnostic.

❖ Patient II.1

Circonstances de découverte : La prise en charge est initiée à l'âge de 43 ans dans le cadre d'un dépistage familial.

Biologie : La créatininémie s'élève à 17 mg/L soit un DFG estimé à 47 mL/min/1.73 m² (stade 3 de la MRC). L'acide urique est élevé à 83 mg/L. La protéinurie est à 1 g/L et le sédiment urinaire est normal.

Imagerie : L'examen morphologique ne retrouve pas de kyste.

Biopsie : Celle-ci retrouve :

- Deux glomérules présentent un épaissement irrégulier de la paroi du capillaire et du mésangium.
- Deux glomérules présentent un épaissement fibreux du feuillet externe de la capsule de Bowman.
- Le tissu interstitiel est fibreux et inflammatoire.

- Les tubes sont atrophiés avec une membrane basale épaissie.
- Les éléments vasculaires sont normaux.

Evolution : Le stade terminal sera atteint 18 ans après le diagnostic.

❖ *Patient III.1*

Circonstances de découverte : Le dépistage familial est réalisé alors que le patient est âgé de 19 ans. La pression artérielle est élevée.

Biologie : La créatininémie est à 12.2 mg/L soit un DFG estimé à 53 mL/min/1.73m² (stade 3 de la MRC). La protéinurie est à 0.8 g/L sans anomalie du sédiment urinaire. L'uricémie est normale à 57 mg/L.

Imagerie : NR

Biopsie : NR

Evolution : La créatininémie se dégrade progressivement et le patient débutera la dialyse à l'âge de 40 ans.

- *Synthèse des différents critères de la famille 7*

Famille 7	I1	II2	III3
Sexe	F	M	M
Age	69 ans	43 ans	19 ans
Mode de révélation	IRC Terminale	Dépistage familial	Dépistage familial
Age au stade terminal	71 ans	61 ans	40 ans
Polyurie	-	-	-
HTA	+	+	+
Malformations urologiques	-	-	-
Diabète	-	-	-
Créatininémie (mg/L)	40	17	12,2
DFG MDRD (mL/min/1,73m ²)	12	47	53
Stade MRC	5	3	3
Uricémie (mg/L)	100	83	57
FE Acide Urique	NR	NR	NR
Protéinurie	0,7 g/L	1 g/L	0,8 g/L
Hématurie/Leucocyturie	-/+	-/-	-/-
Kystes	NR	-	NR
Localisation des kystes	NR		NR
Inflammation interstitielle	NR	+	NR
Fibrose interstitielle	NR	+	NR
Dilatations kystiques tubulaires	NR	-	NR
Anomalies des MBT	NR	+	NR
Inclusions intracytopl. Tub. (ME)	NR	-	NR
UMOD	NR	NR	NR
HNF1b	NR	NR	NR

Tableau 8 : Caractéristiques principaux des éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques des 3 patients de la famille 7.

En légende : Présence : +, Absence : -, NR : Non renseigné, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, MRC : Maladie Rénale Chronique, FE Acide Urique : fraction d'excrétion de l'acide urique. MO : microscopie optique, ME : microscopie électronique, IF : immunofluorescence, MTB : membrane basale tubulaire, UMOD : gène de l'uromoduline, HNF1b : facteur de transcription codé par le gène TCF2.

- *Analyse des caractéristiques familiales*

La néphropathie de cette famille se manifeste par une protéinurie. Il est peu probable que le sujet I.1 présente une NTIC devant l'âge tardif de son expression. Néanmoins l'histoire de ses fils, sujet II.1 et le sujet II.2 amène à nous interroger sur le caractère familial.

- *Etudes génétiques familiales*

La transmission est autosomique dominante. Les recherches génétiques ont été réalisées dans le cadre du PHRC.

3 SYNTHÈSE DE L'ENSEMBLE DES FAMILLES

3.1 Mode de présentation et âge du stade terminal

- *Circonstances de découverte et âge à la survenue du stade terminal*

L'IRC est découverte pour 4 sujets au stade terminal en raison d'une AEG (famille 1 sujet III.1, famille 2 sujet II.3, famille 3 sujet III.2, famille 7 sujet I.1). La découverte de la NTIC chez plusieurs membres de la famille sans étiologie évidente amène le clinicien à organiser un dépistage familial. Douze patients sur les 21 ont été dépistés de cette façon. La goutte précoce (< 40 ans) a permis de diagnostiquer la néphropathie chez un seul patient (famille 4, sujet II.1). Un patient (famille 1, IV.5) est dépisté au décours d'une IRA, un (famille 2, III.1) au décours d'une arthralgie non goutteuse et un à l'adolescence (famille 4, III.5) lors d'explorations urologiques pour énurésie et valve de l'urètre postérieure.

Les NTIC héréditaires surviennent chez des sujets jeunes. Au dépistage de la néphropathie, douze sujets ont moins de 30 ans, huit ont un âge situé entre 30 et 50 ans et un seul a plus de 50 ans. Au diagnostic de la maladie rénale, l'IRC est terminale pour 16 sujets. Le stade terminal est survenu pour 5 d'entre eux entre 20 et 30 ans, pour 8 sujets entre 30 et 50 ans et pour 3 d'entre eux après 50 ans.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 9.

Famille	Sujet	Mode de découverte	Age au diagnostic	Age à l'IRC terminale
Famille 1	III1	IRC T	35	35
	III3	Dépistage familial	30	48
	III4	Dépistage familial	23	34
	II1	Dépistage familial	25	N
	II5	IRA	19	N
Famille 2	II3	IRC T	28	28
	III1	Arthralgie non goutteuse	23	25
	III2	Dépistage familial	18	N
Famille 3	III2	IRC T	32	32
	III3	Dépistage familial	47	55
Famille 4	II1	Goutte	32	42
	III2	Dépistage familial	15	30
	III3	Dépistage familial	21	28
	III4	Infection	21	N
	III5	Enurésie/Malformation urologique	17	22
Famille 5	II1	Dépistage familial	45	N
Famille 6	III1	Dépistage familial	29	29
	III2	Dépistage familial	43	43
Famille 7	I1	IRCT	69	71
	II1	Dépistage familial	43	61
	III1	Dépistage familial	19	40

Tableau 9 : Mode de découverte et âge au diagnostic de la néphropathie. Age du patient au stade terminal de l'insuffisance rénale. *N* : *stade terminal non atteint*.

3.2 Signes cliniques et radiologiques à la prise en charge

- *Signes cliniques à la prise en charge*

Au diagnostic, l'HTA est retrouvée chez 11 patients. L'hyperuricémie ou goutte précoce (avant l'âge de 40 ans) est présente chez 9 patients (les sujets I.1 et II.1 de la famille 7 et III3 de la famille 3 sont exclus car leur âge au diagnostic est supérieur à 40 ans). Pour la famille 4, dont la mutation génétique UMOD est identifiée, quatre des cinq sujets atteints présentent une hyperuricémie au diagnostic. Nous savons que l'interprétation de l'uricémie doit être corrélée au degré d'IRC (5). Seuls deux sujets (famille 2 III.2 et famille 6 III.1) présentent une hyperuricémie alors que l'IRC est au stade précoce soit respectivement stade 2 et 1. La FE Acide Urique du premier est calculée à 7 % (normale > 8 % chez l'homme). Les troubles de la

concentration urinaire se manifestant par une polyurie et énurésie sont suspectés chez 3 patients.

- *Signes radiologiques avec recherche de kystes*

Les kystes ne sont retrouvés au diagnostic que chez 4 patients. Aucun sujet de la famille 4 dont le diagnostic génétique est en faveur d'une néphropathie associée à l'uromoduline ne présente de kyste.

Les données sont résumées dans les tableaux 10 et 11 :

Famille	Sujet	Signes cliniques et radiologiques à la prise en charge			
		HTA	Hyperuricémie ou gouttes	Enurésie/Polyurie	Kystes
Famille 1	III1	-	-	-	+ cortico-médullaires
	III3	-	-	-	+ médullaires
	III4	-	-	-	-
	II1	-	-	-	-
	II5	-	-	+	-
Famille 2	II3	+	+	+	-
	III1	+	+	-	-
	III2	-	+	-	+ cortico-médullaires
Famille 3	III2	-	+	-	-
	III3	+	+	-	-
Famille 4	II1	+	+	-	-
	III2	-	+	-	-
	III3	+	+	-	-
	III4	+	+	-	-
	III5	+	-	+	-
Famille 5	II1	-	-	-	+ cortico-médullaires
Famille 6	III1	+	+	-	-
	III2	-	-	-	-
Famille 7	I1	+	-	-	NR
	II1	+	-	-	-
	III1	+	-	-	NR

Tableau 10 : Signes cliniques et radiologiques à la prise en charge des patients. *Présence* : +, *Absence* : -.

Famille	Sujet	Créatininémie (mg/L)	DFG (mL/min/1,73m ²)	Stade MRC	Hyperuricémie ou gouttes
Famille 1	III1	NR	<10	5	-
	III3	11,8	77	2	-
	III4	12	80	2	-
	IV1	14	49	3	-
	II5	11	92	1	-
Famille 2	II3	50	15	5	+
	III1	26	33	3	+
	III2	15	70	2	+
Famille 3	III2	70	10	5	+
	III3	17	46	3	+
Famille 4	II1	31	25	4	+
	III2	21	46	3	+
	III3	25	35	3	+
	III4	23	38	3	+
	III5	37	23	4	-
Famille 5	II1	12	70	2	-
Famille 6	III1	11	93	1	+
	III2	8	96	1	-
Famille 7	I1	40	40	5	-
	II1	17	47	3	-
	III1	12,2	53	3	-

Tableau 11 : Corrélation de la fonction rénale au dosage de l'uricémie. *Présence* : +, *Absence* : -.

3.3 Paramètres biologiques au diagnostic de la néphropathie

La néphropathie est découverte au stade 1 de la MRC pour 3 patients, au stade 2 pour 4 patients, au stade 3 pour 8 patients, au stade 4 pour 2 patients et au stade 5 pour 4 patients.

Cinq patients présentent une protéinurie < ou = à 1 g/L (familles 6 et 7). Les 2 patients de la famille 6 ont une hématurie à une croix à la bandelette urinaire. Aucun des 21 patients n'a de leucocyturie. Ces données sont résumées dans le tableau 12 :

Famille	Sujet	Créatininémie (mg/L)	DFG (mL/min/1,73m ²)	Stade MRC	Protéinurie	Hématurie	Leucocyturie
Famille 1	III1	NR	<10	5	-	-	-
	III3	11,8	77	2	-	-	-
	III4	12	80	2	-	-	-
	IV1	14	49	3	-	-	-
	IV5	11	92	1	-	-	-
Famille 2	II3	50	15	5	-	-	-
	III1	26	33	3	-	-	-
	III2	15	70	2	-	-	-
Famille 3	III2	70	10	5	-	-	-
	III3	17	46	3	-	-	-
Famille 4	II1	31	25	4	-	-	-
	III2	21	46	3	-	-	-
	III3	25	35	3	-	-	-
	III4	23	38	3	-	-	-
	III5	37	23	4	-	-	-
Famille 5	II1	12	70	2	-	-	-
Famille 6	III1	11	93	1	+ 1 g/L	+	-
	III2	8	96	1	+ 0,10 g/L	+	-
Famille 7	I1	40	40	5	+ 0,7 g/L	-	-
	II1	17	47	3	+ 1 g/L	-	-
	III1	12,2	53	3	+ 0,8 g/L	-	-

Tableau 12 : Paramètres biologiques au diagnostic de la néphropathie. *Présence* : +, *Absence* : -.

3.4 Paramètre anatomopathologiques étudiés

Treize patients ont bénéficié d'une biopsie rénale. Une d'entre elle n'est pas contributive (famille 3, patient III.2).

Neuf patients présentent une anomalie du glomérule qui est un épaissement de la capsule de Bowman. Toutes les biopsies mettent en évidence une inflammation et une fibrose de l'interstitium. Les dilatations kystiques sont retrouvées chez 6 patients, l'atrophie tubulaire chez 11 d'entre eux, la membrane basale est anormale pour 9 des patients (épaissement). Chez un seul patient sont retrouvés des inclusions intracytoplasmiques tubulaires (famille 2, II.3). Les lésions artérielles sont mises en évidence chez 4 patients. Il n'existe pas de dépôt significatif en IF. Les données sont résumées dans le tableau 13.

Famille	Sujet	Glomérules			Interstitium		Tubes				Artères/Artérioles	IF
		Nb/PAC	Normal	Anomalie	Inflammation	Fibrose	Dilatations kystiques	Atrophie tubulaire	Anomalie Mb basale tubulaire	Inclusions intracytopl. Tubulaire	Lésions	Dépôts
Famille 1	III1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	III3	NR	+	NR	NR	+	-	+	NR	NR	NR	NR
	III4	14/7	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
	IV1	15/1	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
	II5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Famille 2	II3		-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	III1		-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	III2	26/18	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Famille 3	III2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	III3	24/12	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
Famille 4	II1	6/1	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	III2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	III3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	III4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	III5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Famille 5	II1	18/3	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Famille 6	III1	10/0	-	+	+	+	+	+	+	-	+	NR
	III2	13/1	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Famille 7	I1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	II1	15/1	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	III1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tableau 13 : caractéristiques anatomopathologiques. Présence : +, Absence : -

DISCUSSION

L'évolution des connaissances actuelles sur les maladies génétiques responsables de NTIC, leur faible prévalence et la diversité des formes cliniques compliquent le diagnostic étiologique même pour le clinicien expérimenté. Nous avons souhaité par ce travail faire ressortir les éléments d'anamnèse qui permettaient au néphrologue d'évoquer, une fois les causes secondaires éliminées, une NTIC héréditaire et de pouvoir en suspecter la forme génétique.

Nous avons inclu les patients dont le caractère familial est évoqué par la présence d'au moins 3 cas dans la famille. Il a été décidé dans le cadre du PHRC que 3 cas devaient être au minimum présents dans la famille afin d'optimiser les chances de pouvoir mettre en évidence une origine génique par les études génétiques réalisées. Certaines familles présentant moins de 3 cas peuvent donc effectivement également relever d'une NTIC héréditaire, mais dans ces cas la mise en évidence d'une origine génétique aurait été plus difficile. La construction de l'arbre généalogique, réalisée avec l'aide du patient, fait appel à son récit familial. Par conséquent il est potentiellement empreint à un risque d'imprécision. De plus, les antécédents de néphropathies des générations précédentes sont souvent mal connus par les patients. Nous ne disposons pas toujours de l'ensemble des éléments nécessaires pour analyser une famille et suspecter une transmission dominante ou récessive.

La difficulté principale dans cette étude a été de répertorier les familles présentant une NTIC héréditaire. Ce travail d'enquête a été réalisé grâce à la collaboration des néphrologues de la région. Malheureusement, seuls 9 centres sur

les 16 contactés nous ont répondu. Nous ne connaissons pas la raison de l'absence de réponse pour les 11 centres n'ayant pas répondu, est-ce un problème de disponibilité du néphrologue ou est-ce que ces centres n'avaient pas de patient présentant une NTIC héréditaire. Cela pose la question d'un registre des étiologies des néphropathies pour les patients suivis. La principale cause de non inclusion est l'absence de plus de trois membres atteints dans la famille, d'où la nécessité d'établir un arbre généalogique exhaustif.

Concernant le mode de présentation de la maladie, les événements cliniques tels qu'une goutte ou la découverte fortuite de kystes n'est pas un mode de présentation retrouvé chez nos patients. La découverte d'une insuffisance rénale au stade terminal est le mode de présentation habituel pour le propositus de la famille. Ce n'est qu'en présence d'autres membres de la même famille atteints que l'on évoque le caractère familial.

Une fois le caractère familial évoqué, le néphrologue conseille un dépistage de la néphropathie aux membres de la famille. Celui-ci consiste à réaliser un dosage de la créatinine sérique, de la protéinurie, du sédiment urinaire et la réalisation d'une morphologie rénale à la recherche de kystes. Une des questions qui reste en suspend est de savoir à quelle fréquence il faut répéter ce dépistage en cas de normalité de ces examens. En cas d'anormalité des résultats, le suivi néphrologique sera débuté. Les NTIC héréditaires touchent essentiellement des patients jeunes chez qui il est important d'obtenir une adhésion thérapeutique afin de proposer des mesures de néphroprotection et de contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaires pour ralentir la progression de la maladie rénale. L'évolution naturelle de la néphropathie nécessitera dans un temps incertain un traitement de suppléance.

Les patients sont dépistés dans notre étude à un âge relativement jeune (12 patients avant l'âge de 30 ans, 8 entre 30 et 50 ans et 1 après 50 ans). Nous constatons que le suivi néphrologique n'a pas débuté immédiatement après le dépistage pour 3 patients de la famille 1. Le patient III.3 a une créatininémie à 11.8 mg/L à l'âge de 30 ans (DFG estimé à 77 mL/min/1.73m², stade 2 de la MRC), il ne sera réévalué que 5 ans plus tard, sa créatininémie s'est majorée à 16 mg/L (DFG à 53 mL/min/1.73m², stade 3 de la MRC). Le patient III.4 a une créatininémie à 12 mg/L à l'âge de 23 ans (DFG à 80 mL/min/1.73 m², stade 2), le suivi sera initié 4 ans plus tard avec une créatininémie à 18 mg/L (DFG à 50 mL/min/1.73m², stade 3). La patiente IV.1 présente une créatininémie à 12 mg/L à l'âge de 23 ans (DFG à 59 mL/min/1.73m², stade 3) et initiera le suivi 2 ans plus tard lorsque la créatininémie sera retrouvée à 14 mg/L (DFG à 49 mL/min/1.73m², stade 3). Nous n'avons pas retrouvé d'explication à ce retard de suivi. Deux hypothèses sont avancées. La première est que la fonction rénale aurait été évaluée à tort comme normale devant le simple dosage de la créatininémie qui se situe pour ces 3 patients aux alentours de 12 mg/L sans réalisation d'une évaluation du DFG ou des clairances. La deuxième hypothèse est que ces patients étaient tous les 3 jeunes (23, 23 et 30 ans), sans facteur de risque cardio-vasculaire ni HTA et que la prise en charge néphrologique a peut être été retardée devant l'absence de symptomatologie.

L'IRC terminale dans notre étude survient pour 12 patients avant l'âge de 30 ans, pour 8 entre 30 et 50 ans et pour un d'entre eux après 50 ans. Selon les séries de Bleyer, l'IRC terminale survient entre 40 et 60 ans (26).

La présence de kystes est inconstamment retrouvée. Les différents examens d'imagerie ont été réalisés au stade précoce de la néphropathie. Nous savons que

leur apparition peut être plus tardive. Dans les séries de Bollée (1), les kystes sont inconstamment retrouvés et leur apparition est tardive.

Un patient de notre étude a présenté des manifestations articulaires précoces (à moins de 40 ans), avant que la maladie rénale ne soit diagnostiquée. Il s'agit du patient II.1 de la famille 4 qui présente une mutation de l'uromoduline. Au diagnostic de la néphropathie, deux patients présentent une hyperuricémie isolée à 83 mg/L et 114 mg/L alors que la MRC est respectivement aux stades 2 et 3. Selon Calabresse, cette hyperuricémie est en relation avec une hypoexcrétion urinaire d'acide urique (5). Bollée qui compare l'uricémie et la FE d'Acide Urique chez des patients présentant une MCKD ou une FHJN prouvée ou non génétiquement retrouve une hyperuricémie plus marquée dans le groupe dont la mutation UMOD a été identifiée (4).

Le rôle de la mutation de l'uromoduline n'a pas été retrouvé dans les modifications de l'homéostasie de l'acide urique. Le mécanisme serait une majoration de la réabsorption d'acide urique dans le tube proximal couplée à celle du sodium, selon Gersch (21).

Le rôle supposé de l'effet néphroprotecteur du traitement de l'hyperuricémie n'a pas été retrouvé pour les patients porteurs de NTIC héréditaires (27–29). L'effet bénéfique du traitement est prouvé sur la progression des lésions artérielles et sur la pression (30). Selon Bollée l'instauration d'un traitement hypouricémiant précoce est recommandé (1).

Les examens d'anatomopathologie retrouvent essentiellement une atteinte tubulo-interstitielle. Selon Bollée et Dahan, la biopsie rénale montre typiquement une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire. L'infiltration inflammatoire interstitielle

est modérée ou absente. Les anomalies plus spécifiques sont plus rares comme les dilatations kystiques de médullaire et les anomalies des membranes basales tubulaires (1,7,8). Selon Nasr, les anomalies évocatrices sont vues en ME avec des citernes de réticulum endoplasmique surchargées en uromoduline (9).

Selon plusieurs séries de patients, la mutation hétérozygote du gène de l'uromoduline n'est retrouvé que dans 40 % des familles présentant une atteinte caractéristique de MCKD ou de FHJN (7,8,26,31).

CONCLUSION

L'association d'une insuffisance rénale chronique chez un sujet jeune associée à l'absence de protéinurie et à un sédiment urinaire pauvre fait évoquer le diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle. L'hypothèse d'une cause héréditaire est évoquée devant l'absence de causes secondaires (infections, lithiases, prise de toxiques, maladies auto-immunes...) et un contexte familial. La découverte récente de mutations génétiques peut permettre de préciser l'étiologie de la maladie génétique en cause.

Notre étude répertorie de manière rétrospective les familles de la région Nord-Pas-de-Calais présentant une NTIC dans le but est de réaliser une analyse phénotypique. Ce travail s'inscrit dans le cadre du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique intitulé « Caractérisation phénotypique et génotypique des NTIC héréditaires de l'adulte » dont les objectifs sont de réaliser une identification des mutations génétiques en cause et d'étudier le rôle physiopathologique de l'uromoduline.

Sept familles ont été incluses dans notre étude soit 21 patients. Une mutation du gène de l'uromoduline est identifiée chez une seule de ces familles. Le mode de découverte s'est fait pour 4 patients devant une altération de l'état général qui a révélé l'IRC au stade terminal et pour 12 patients dans le cadre du dépistage familial. Les autres circonstances de découverte sont : une IRA (1 patient), une goutte (1 patient), une polyurie (1 patient), une infection (1 patient) et une arthralgie non goutteuse (1 patient). Le dépistage est réalisé aux stades 1 et 2 de la Maladie Rénale Chronique (MRC) pour 7 patients, aux stades 3 et 4 pour 10 patients et aux stades 5 pour 4 patients. Le stade terminal survient pour 13 patients avant l'âge de 50 ans. L'hyperuricémie précoce et survenant avant le stade 3 de la MRC est

retrouvée chez 2 patients. Les kystes corticaux et/ou médullaires sont présents chez 4 patients au diagnostic. Les biopsies rénales analysées chez 12 patients mettent toutes en évidence une atteinte interstitielle avec une inflammation et une fibrose ainsi qu'une atteinte tubulaire avec une atrophie. Les dilatations kystiques de la médullaire sont retrouvées chez 6 patients.

Le dépistage familial demeure essentiel et le suivi néphrologique nécessaire afin de contrôler l'évolution de l'IRC. L'étude génétique, le dosage urinaire de l'uromoduline et l'étude de sa distribution sur les prélèvements anatomopathologiques permettront de progresser dans la prise en charge diagnostique et étiologique.

ANNEXE

Classification de la maladie rénale chronique

En vue d'une harmonisation avec les recommandations internationales, la classification de la maladie rénale chronique est définie en cinq stades selon le DFG (ml/min/1,73m²) :

Stade	DFG	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique ^a avec DFG normal ou augmenté
2	60-89	Maladie rénale chronique ^a avec DFG légèrement diminué
3	30-59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

^a Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

Annexe 1 : Classification de la maladie rénale chronique selon le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MRDR simplifiée de Andrew Levey.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bollée G, Antignac C, Noël LH, Knebelmann B. Néphropathies Tubulo-Interstitielles Héréditaires. *Actualités Néphrologiques de Necker*.2009.
2. Rampoldi L, Caridi G, Santon D. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet*. 2003;12(24):3369-3384.
3. Wolf MT, Beck BB, Zaucke F. The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int*. 2007;71(6):574-58.
4. Bollée G, Dahan K, Flamant M. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2429-2438.
5. Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS, Davies PM. Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Q J Med*. 1990;75(277):441-450.
6. Dahan K, Devuyst O, Smaers M. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2883-2893.
7. Dahan K, Devuyst O, Smaers M. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2883-2893.
8. Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2348-2357.
9. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ, Markowitz GS, D'Agati VD. Uromodulin storage disease. *Kidney Int*. 2008;73(8):971-976.
10. Hummel A. Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile. *Néphrologie et Thérapeutique*. 2012;8:117-125.
11. Tamm I, Horsfall FL Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950;74(1):106-108.
12. Tamm I, Horsfall FL Jr. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J Exp Med*. 1952;95(1):71-97.
13. Muchmore AV. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science*. 1985;229(4712):479-481.
14. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science*. 1987;236(4797):83-88.

15. Devuyst O, Dahan K, Pirson Y. Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1290-1294.
16. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):658-676.
17. Rhodes DC, Hinsman EJ, Rhodes JA. Tamm-Horsfall glycoprotein binds IgG with high affinity. *Kidney Int*. 1993;44(5):1014-1021.
18. Mo L, Huang HY, Zhu XH. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int*. 2004;66(3):1159-1166.
19. Bates JM, Raffi HM, Prasad K. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int*. 2004;65(3):791-797.
20. Bernascone I, Janas S, Ikehata M. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet*. 2010;19(15):2998-3010.
21. Gersch MS, Sautin YY, Gersch CM. Does Tamm-Horsfall protein-uric acid binding play a significant role in urate homeostasis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2938-2942.
22. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):23-35.
23. Bollée G, Fakhouri F, Karras A. Nephronophthisis related to homozygous NPHP1 gene deletion as a cause of chronic renal failure in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2660-2663.
24. Zivná M, Hůlková H, Matignon M, Hodanová K. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet*. 2009;85(2):204-213.
25. Hodanová K, Majewski J, Kublová M. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (5UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int*. 2005;68(4):1472-1482.
26. Bleyer AJ, Trachtman H, Sandhu J. Renal manifestations of a mutation in the uromodulin (Tamm Horsfall protein) gene. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):20-26.
27. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM*. 2002;95(9):597-607.
28. Lhotta K. Stopping progression in familial juvenile hyperuricemic nephropathy with benzbromarone? *Kidney Int*. 2003;64(5):1920-1921.

29. McBride MB, Rigden S, Haycock GB. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(5):357-364.
30. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924-932.
31. Bleyer AJ, Hart TC, Willingham MC. Clinico-pathologic findings in medullary cystic kidney disease type 2. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(6):824-827.

AUTEUR : Marlène Goubet

Date de Soutenance : jeudi 25 Octobre 2012

Titre de la Thèse :

Les Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques Héritaires de l'adulte, étude phénotypique des familles du Nord-Pas-de-Calais.

Thèse, Médecine, Lille

Cadre de classement : DES de spécialité médicale, Néphrologie.

Mots-clés : néphropathie tubulo-interstitielle héréditaire, uromoduline, hyperuricémie, goutte, kystes, enquête familiale.

Résumé

Contexte

Les Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques (NTIC) héréditaires de l'adulte sont une étiologie rare d'insuffisance rénale chronique (IRC). Les plus fréquentes sont la néphropathie associée à l'uromoduline et la néphronoptise. D'autres formes plus rares sont maintenant identifiées : les NTIC liées au gène TCF2 (codant pour HNF1b), au gène REN et au locus MCKD1. Le diagnostic est évoqué devant une IRC du sujet jeune, associée à une protéinurie de faible abondance et à un sédiment urinaire pauvre, en l'absence de causes secondaires (infections, lithiases, prise de toxiques, maladies auto-immunes...) et devant une histoire familiale évocatrice.

Méthode

Notre étude répertorie de manière rétrospective les familles de la région Nord-Pas-de-Calais présentant une NTIC dans le but de réaliser une analyse phénotypique. Ce travail s'inscrit dans le cadre du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique intitulé « Caractérisation phénotypique et génotypique des NTIC héréditaires de l'adulte » dont les objectifs sont de réaliser une identification des mutations génétiques en cause et d'étudier le rôle physiopathologique de l'uromoduline.

Résultats

Sept familles ont été incluses soit 21 patients. Une mutation du gène de l'uromoduline est identifiée chez une seule de ces familles. Le mode de découverte se fait pour 4 patients devant une altération de l'état général qui révèle l'IRC au stade terminal et pour 12 patients dans le cadre du dépistage familial. Les autres circonstances de découverte sont : une IRA (1 patient), une goutte (1 patient), une polyurie (1 patient), une infection (1 patient) et une arthralgie non goutteuse (1 patient). Le dépistage est réalisé aux stades 1 et 2 de la Maladie Rénale Chronique (MRC) pour 7 patients, aux stades 3 et 4 pour 10 patients et aux stades 5 pour 4 patients. Le stade terminal survient pour 13 patients avant l'âge de 50 ans. L'hyperuricémie précoce et survenant avant le stade 3 de la MRC est retrouvée chez 2 patients. Les kystes corticaux et/ou médullaires sont présents chez 4 patients au diagnostic. Les biopsies rénales analysées chez 12 patients mettent toutes en évidence une atteinte interstitielle avec une inflammation et une fibrose ainsi qu'une atteinte tubulaire avec une atrophie. Les dilatations kystiques de la médullaire sont retrouvées chez 6 patients.

Conclusion

Le dépistage familial demeure essentiel et le suivi néphrologique nécessaire afin de contrôler l'évolution de l'IRC. L'étude génétique, le dosage urinaire de l'uromoduline et l'étude de sa distribution sur les prélèvements anatomopathologiques permettront de progresser dans la prise en charge diagnostique et étiologique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christian Noël

Asseseurs : Monsieur le Professeur Marc Hazzan, Madame le Professeur Marie-Christine Copin, Monsieur le Docteur Arnaud Lionet

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe Vanhille