



# DE LA NÉPHRONOPHTISE AUX NÉPHRONOPHTISES

SECONDE ÉDITION

Un livret pour les parents  
et les patients

**AIRG**  
France

[www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)

Vous pouvez commander gratuitement  
ce Livret par voie postale à l'adresse suivante :

AIRG-France  
BP 78  
75 261 Paris cedex 06

ou par téléphone  
01 53 10 89 98

Vous pouvez le télécharger  
gratuitement sur le site  
[www.airg-france.fr/les-livrets](http://www.airg-france.fr/les-livrets)

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris  
Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau

Dépôt légal : Juin 2022

ISBN : 978-2-9561280-3-8 EAN : 9782956128038

*Ce Livret est conçu pour informer et aider au mieux les parents d'enfants atteints de Néphronophtise juvénile ou de Néphronophtise infantile ainsi que les patients présentant une Néphronophtise tardive. Il détaille les aspects cliniques de cette maladie rénale rare, conduisant inéluctablement à l'insuffisance rénale terminale, parfois associée à des atteintes extra-rénales touchant l'œil, le foie, les os, le cervelet. Il détaille la prise en charge dans chacune des formes ainsi que la dialyse et la transplantation rénale.*

*Ce Livret insiste sur les travaux menés depuis 1997 par l'équipe de chercheurs de l'Hôpital Necker-Enfants malades (Paris) qui a identifié le premier gène responsable. Leurs travaux ainsi que ceux de nombreuses équipes de recherche dans le monde ont abouti à la découverte des anomalies génétiques responsables de la survenue des différentes formes de Néphronophtise et à leur identification chez plus de la moitié des patients.*

*Ce Livret fait une large place aux recherches qui ont abouti à la compréhension de la Néphronophtise en la faisant entrer dans un champ plus vaste, celui des Ciliopathies. Il explique comment les progrès considérables des techniques d'analyse génétique de l'ADN (le Séquençage de Nouvelle Génération) permettent d'identifier rapidement les anomalies génétiques.*

*Ce Livret insiste sur les travaux de recherche qui ont pour but d'identifier d'autres gènes, de comprendre les mécanismes des lésions rénales et extra-rénales, et enfin de trouver des solutions thérapeutiques. Une molécule prometteuse vient d'être récemment identifiée.*

*Suivant les Recommandations des Sociétés internationales de Génétique, nous n'avons pas utilisé le terme « mutation » qui porte à confusion puisqu'il peut signifier « n'importe quel changement » intervenu dans l'ADN » ou « un changement responsable d'une maladie ». En conséquence, le lecteur trouvera les termes « variations de séquence / variant » ou « variation pathogène / variant pathogène » utilisés selon l'une ou l'autre de ces deux situations.*

*Ce Livret a pour ambition de donner une information claire, complète et loyale :*

- pour faciliter les échanges entre les parents, le patient lui même s'il est en âge de comprendre, et ses interlocuteurs, néphrologue, médecin référent, généticien ;*
- pour comprendre les implications du traitement ;*
- pour aider aussi au dialogue dans les familles où l'impact de cette maladie génétique est variable.*

*La rédaction de ce Livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépouillée de termes trop spécialisés pour des lecteurs non familiers de la Génétique, certains pourront trouver ardues les chapitres concernant les notions de Génétique et les Ciliopathies.*

*Qu'ils n'hésitent pas à sauter quelques pages pour aborder directement les préoccupations qui sont les leurs : il n'est pas nécessaire de lire les chapitres dans l'ordre où ils sont présentés. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce Livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur néphrologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être dans leur histoire personnelle.*

*Quelques mots des rédacteurs : néphropédiatres, néphrologues d'adultes, généticiens, biologistes moléculaires de différents horizons, impliqués durablement en néphrologie, ils ont en commun une longue expérience de la prise en charge de patients atteints de Néphronophtise. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie en France et dans le monde francophone, ou au-delà.*

*L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité cette seconde édition et assure sa diffusion, milite depuis plus de 30 ans pour transmettre les savoirs et favoriser la solidarité entre les patients et leurs proches et le soutien à la recherche sur les maladies rénales génétiques.*

*Bonne lecture*

*Certaines références dans le texte sont propres à la France.  
Pour les patients ne résidant pas en France,  
des modifications seront apportées par les médecins traitants.*

Dr Alexandre BENMERAH	Laboratoire des maladies rénales héréditaires. Institut Imagine. Université Paris Cité. INSERM UMR 1163.
Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS	Néphrologie – Rhumatologie - Dermatologie pédiatriques. Hospices civils de Lyon – CHU. Groupement Hospitalier Est. Hôpital Femme-Mère-Enfant.
Dr Katy BILLOT	Institut Imagine. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker-Enfants Malades.
Pr Dominique CHAUVEAU	Néphrologie -Transplantation d'organes. CHU de Toulouse. Hôpital de Rangueil.
Dr Sylvie CLOAREC	Néphrologie pédiatrique - Urgences pédiatriques. CHRU de Tours. Hôpital Clocheville.
Pr Stéphane DECRAMER	Pédiatrie - Néphrologie. CHU de Toulouse. Hôpital des Enfants.
Dr Marc FILA	Pédiatrie - Néphrologie pédiatrique. CHU de Montpellier. Hôpital Arnaud de Villeneuve.
Dr Marie-France GAGNADOUX	Néphrologie pédiatrique. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker - Enfants Malades.
Pr Ramy GHABRIL	Pédiatrie - Néphrologie pédiatrique. Université de Balamand. Hôpital Saint Georges. Beyrouth. Liban.
Dr Marie-Claire GUBLER	Institut Imagine. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker - Enfants Malades.
Dr Laurence HEIDET	Néphrologie pédiatrique. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker - Enfants Malades.
Dr Pauline KRUG-TRICOT	Néphrologie pédiatrique. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker - Enfants Malades.

Dr Micheline LÉVY	AIRG - France.
Dr Elodie MERIEAU	Néphrologie pédiatrique. Consultations externes de transplantation rénale. CHRU de Tours. Hôpital Clocheville.
Dr Sophie SAUNIER	Laboratoire des maladies rénales héréditaires. Institut Imagine. Université Paris Cité. INSERM UMR 1163.
Dr Aude SERVAIS	Néphrologie - Dialyse adulte. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker - Enfants Malades.

#### ONT ÉGALEMENT PARTICIPÉ À LA RÉDACTION

Charlotte GARNIER	Diététicienne. Hospices civils de Lyon - CHU. Groupement Hospitalier Est. Hôpital Femme-Mère-Enfant.
Morgane LAIGNEL	Diététicienne. CHRU de Tours. Hôpital Clocheville.
Corentin NAUD	Diététicien. Hospices civils de Lyon - CHU. Groupement Hospitalier Est. Hôpital Femme-Mère-Enfant.
Aurélié PONCET	Enseignante de l'Éducation nationale. Hospices civils de Lyon - CHU. Groupement Hospitalier Est. Hôpital Femme-Mère-Enfant.
Isabelle TURAUD	Assistante sociale. Hospices civils de Lyon - CHU. Groupement Hospitalier Est. Hôpital Femme-Mère-Enfant.

Coordination : Dr Micheline LÉVY.

# SOMMAIRE

QUELQUES DONNÉES SUR LES REINS.	7
QUELQUES NOTIONS DE GÉNÉTIQUE.	10
RÉVOLUTION GÉNÉTIQUE TECHNOLOGIQUE ET RÉVOLUTION MÉDICALE.	21
1951-2022. CARACTÉRISATION PROGRESSIVE DES NÉPHRONOPHTISES.	27
QU'EST-CE QU'UNE CILIOPATHIE ?	34
NÉPHRONOPHTISE JUVÉNILE. ASPECTS CLINIQUES.	43
PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA NÉPHRONOPHTISE CHEZ UN JEUNE PATIENT.	49
NÉPHRONOPHTISE INFANTILE. ASPECTS CLINIQUES. PRISE EN CHARGE.	67
DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LE JEUNE PATIENT ATTEINT DE NÉPHRONOPHTISE.	72
NÉPHRONOPHTISE CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE JEUNE. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT.	104
QUE MONTRE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU REIN DANS LES NÉPHRONOPHTISES ?	108
NÉPHRONOPHTISE ET GROSSESSE.	112

ATTEINTES EXTRA-RÉNALES ET NÉPHRONOPHTISES.	115
CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES DES NÉPHRONOPHTISES. TABLEAU DES GÈNES IMPLIQUÉS.	126
LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LES NÉPHRONOPHTISES.	137
ET LA RECHERCHE DANS LES NÉPHRONOPHTISES ?	144
LA NÉPHRONOPHTISE DANS LES PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT.	156
PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE.	159
Aliments contenant du phosphore.	
Teneur en sel des aliments.	
Équivalence en sel pour les repas festifs.	
Équivalence en potassium des légumes.	
Équivalence en potassium des fruits.	
ANNEXES	165
Organisation des soins des maladies rénales rares.	
Mesures administratives concernant l'insuffisance rénale.	
Scolarité de l'enfant ayant une maladie rénale chronique.	
Vaccinations obligatoires ou recommandées.	
Hormone de croissance chez l'enfant en insuffisance rénale chronique.	
Parcours du patient adulte en insuffisance rénale terminale.	
Plan France Médecine Génomique 2025.	
Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.	
Recherche chez les patients mineurs.	
AIRG-France	183

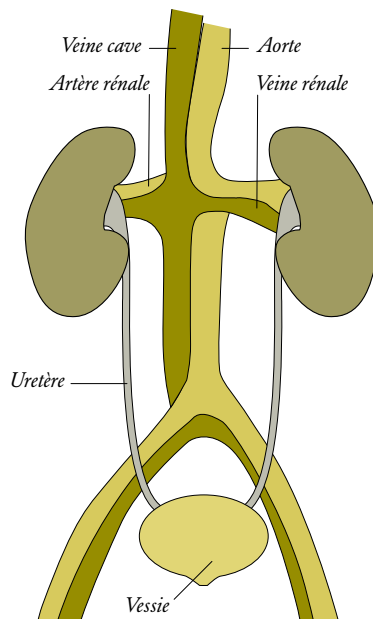


# QUELQUES DONNÉES SUR LES REINS

## *Les reins normaux*

Les reins, normalement au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des régions lombaires. L'urine s'écoule dans les uretères, conduits qui relient chaque rein à la vessie. Elle est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions.

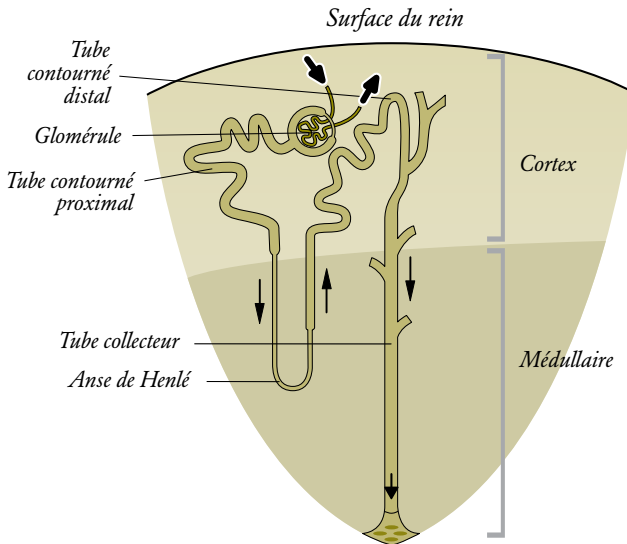
Le rôle des reins est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et des déchets.



*Les reins sont irrigués par les branches de division des artères rénales (une pour chaque rein) qui naissent de l'aorte. Le sang filtré dans les reins passe dans les veines rénales qui se jettent dans la veine cave pour rejoindre la circulation générale.*

## Quelle est la structure des reins ?

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées *néphrons*. Ces néphrons sont entourés par un tissu d'emballage, le *tissu interstitiel*, sillonné par des vaisseaux sanguins. Un néphron normal commence par un filtre, le *glomérule*, au travers duquel se forme l'urine dite primitive. Celle-ci s'écoule dans le *tube*, long et fin canal constitué de quatre segments successifs respectivement appelés *tube contourné proximal*, *anse de Henlé*, *tube contourné distal* et *tube collecteur*.



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

Chaque glomérule est formé par un peloton de fins vaisseaux ou capillaires sanguins, appelé *floculus*, contenus dans un espace limité par une capsule, la capsule de Bowman. Le sang chargé de déchets (symbolisé par la flèche entrante) pénètre dans le glomérule par une artériole, appelée artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent des capillaires sanguins. Ceux-ci se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang débarrassé de ses déchets (symbolisé par la flèche sortante).

## Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

### Première étape

Les glomérules filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive.

### Seconde étape

L'urine primitive passe ensuite dans les tubes où sa composition est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive. Tout au long du parcours dans les tubes, chaque segment assurant une fonction précise, 99 % du volume de l'urine primitive sont réabsorbés.

## Quelles sont les fonctions des reins ?

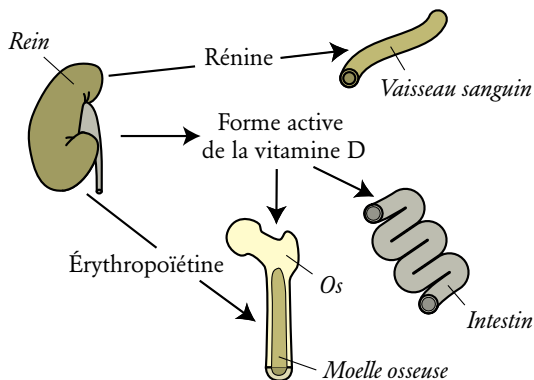
Les reins assurent trois fonctions importantes dans l'organisme :

1 - Une fonction essentielle est l'élimination de divers déchets, dont l'organisme doit se débarrasser : urée, créatinine, acide urique principalement.

2 - Les reins maintiennent l'équilibre de la composition de l'organisme en contrôlant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation, et notamment le sodium (sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.

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

- l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des globules rouges (ou hématies) du sang dans la moelle osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de la pression artérielle ;
- la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et la solidité des os.



# QUELQUES NOTIONS DE GÉNÉTIQUE

La première cellule d'un embryon humain contient toutes les informations génétiques qui lui permettront de fabriquer les éléments dont l'organisme aura besoin tout au long de la vie.

Cette cellule va se multiplier pour donner les 70 000 milliards de cellules qui constituent l'être humain et sont génétiquement identiques.

Dans le noyau de chaque cellule, le matériel qui porte les informations se présente sous forme de *chromosomes*, des filaments que l'on peut observer au microscope.

## *LES CHROMOSOMES, L'ADN ET LES GÈNES*

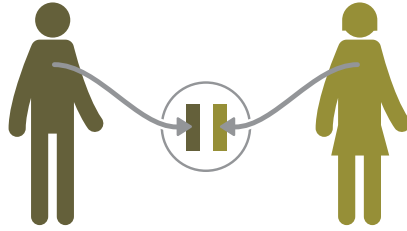
### *Les chromosomes*

#### *Les différents chromosomes*

Les cellules d'un organisme humain<sup>1</sup>, sauf les cellules reproductrices, contiennent dans leur noyau le même matériel génétique, c'est-à-dire 46 chromosomes répartis en 23 paires.

---

1. À part sont les globules rouges et les plaquettes qui ne possèdent pas de noyau.



*Chaque paire de chromosomes sera formée d'un chromosome issu de la mère et d'un chromosome issu du père.*

Il y a 22 paires de chromosomes, appelés *autosomes*, communes aux hommes et aux femmes ; ils sont classés de 1 à 22 en fonction de leurs tailles décroissantes.

La 23<sup>e</sup> paire est formée par deux chromosomes dits *chromosomes sexuels*. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes dénommés « X », l'un provenant du père et l'autre de la mère. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes distincts, « X » et « Y », le chromosome X provenant de la mère et le chromosome Y, provenant du père. La paire de chromosomes sexuels détermine le sexe génétique du fœtus : « XX » pour une fille, « XY » pour un garçon.

### *La fécondation*

Les noyaux des cellules reproductrices qu'on appelle *gamètes* (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme) ne possèdent qu'un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes.

L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, réunit le matériel génétique des deux parents, soit deux fois 23 chromosomes.

## *L'ADN ou acide désoxyribonucléique*

### *L'ADN, support de l'information génétique*

Le constituant essentiel des chromosomes est la molécule d'ADN.

Cette molécule est le support de l'information génétique nécessaire au fonctionnement de chaque cellule de l'organisme tout au long de la vie et le véhicule de l'hérédité.

### *Sa structure*

L'ADN est une très longue molécule qui possède chez tous les êtres vivants une structure identique.

Elle est composée de deux longues chaînes (appelées aussi *brins*) complémentaires enroulées l'une autour de l'autre et formant une double hélice<sup>2</sup>. Cette structure lui permet de se dupliquer en deux molécules filles, identiques entre elles, et identiques à la molécule mère lors de la division cellulaire.

### *Les nucléotides, éléments fondamentaux !*

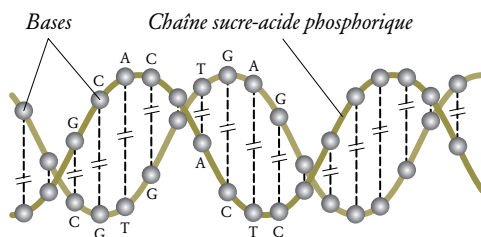
Les deux chaînes d'ADN sont constituées par l'assemblage d'unités appelées *nucléotides*.

Chaque nucléotide résulte de l'union de trois éléments :

- un sucre (le désoxyribose) ;
- un acide phosphorique ;
- l'une des quatre bases azotées existantes, soit Adénine, Cytosine, Thymine, Guanine.

L'ADN est constitué d'environ 6 milliards de paires de bases.

La complémentarité chimique (par des liaisons moléculaires hydrogènes) fait que l'Adénine est toujours complémentaire de la Thymine, que la Cytosine est toujours complémentaire de la Guanine, et réciproquement.



*La molécule d'ADN est disposée en deux longs brins enroulés en hélice. Les barreaux de l'hélice sont constitués de deux bases azotées (indiquées par leurs initiales A, T, C et G) qui se font face : Adénine avec Thymine et Cytosine avec Guanine.*

2. Pour la découverte de la structure en double hélice de l'ADN en 1953, une structure dans laquelle les bases se font face, et forment deux chaînes antiparallèles, James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins ont reçu le prix Nobel en 1962. Mais on doit aussi cette découverte à la cristallographe Rosalind Franklin dont la contribution essentielle ne fut que tardivement reconnue.

### *Qu'a apporté la découverte de la structure de l'ADN ?*

Chacune des deux chaînes de l'ADN est formée par la succession ordonnée de *séquences nucléotidiques complémentaires*. C'est cet enchaînement des nucléotides qui « code » l'information génétique.

La connaissance de la séquence de nucléotides de l'un des brins, c'est-à-dire l'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides, permet de déduire la séquence de nucléotides de l'autre brin.

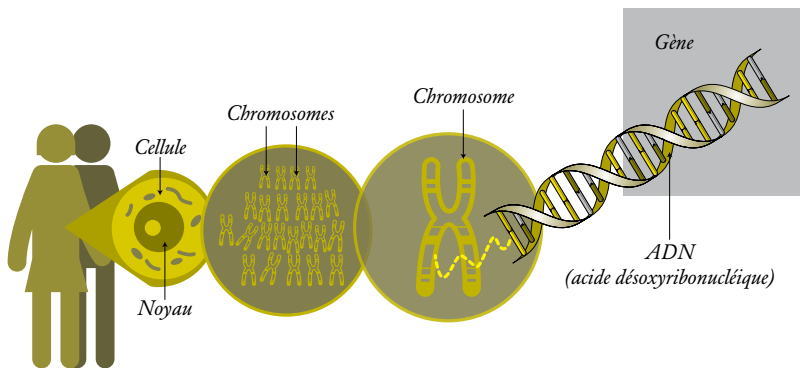
Connaître la structure de l'ADN a permis de comprendre le processus de duplication du matériel génétique et le mécanisme fondamental de l'hérédité par lequel l'information génétique passe de la cellule-mère aux cellules-filles.

## *Et les gènes ?*

### *Le génome*

Le *gène*, « morceau d'ADN », est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes que possède un individu est abrité dans ses chromosomes et constitue le *génome*. Celui-ci détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu.

On estime qu'il y a chez l'Homme plus de 20 000 gènes différents répartis sur les différentes paires de chromosomes. Chacun d'eux occupe un emplacement particulier, appelé *locus*, sur un chromosome donné. Chaque gène est porteur d'instructions lui permettant de diriger la fabrication d'une ou de plusieurs protéines assurant des fonctions bien précises dans l'organisme.



*Chaque cellule contient un noyau. Chaque noyau contient 46 chromosomes. Chaque chromosome est constitué d'une double hélice d'ADN. La double hélice contient l'information génétique.*

### *Quelle est la structure des gènes ?*

Les gènes contiennent :

- des séquences codantes, ou *exons*, qui seront traduites en *acides aminés*, les constituants des *protéines* ;
- des séquences non codantes, ou *introns*.

L'ensemble des exons, appelé *exome*, occupe environ 2% de l'ensemble de l'ADN constituant les chromosomes.

La plus grande partie du génome est donc constituée d'ADN non codant qui paraît jouer un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes, donc de leur activité ou de leur silence, qui varie au sein de chaque organe

### *Les allèles*

Les gènes existent sous différentes versions, ou *allèles*, responsables de la grande diversité génétique entre les individus.

Dans les 22 autosomes, tout gène existe en deux exemplaires, situés au même locus sur deux chromosomes homologues : l'un hérité de l'ADN du père et l'autre de l'ADN de la mère. Les deux chromosomes homologues d'une paire peuvent soit porter le même allèle, donc la même information, soit porter des allèles différents, donc des informations différentes.

Seuls les chromosomes sexuels obéissent à un schéma distinct. Chez la femme, les deux chromosomes X possèdent deux versions de chaque gène. Chez l'homme, la paire est constituée de deux chromosomes X et Y très différents par leur forme, leur taille et leur contenu.

### *Comment se transmettent les gènes ?*

Les chromosomes, donc les gènes, sont transmis par les cellules reproductrices (ovules et spermatozoïdes) d'une génération à l'autre.

À partir de l'ovule fécondé, qui est la cellule initiale, chaque fois qu'une cellule se divise, l'information nécessaire à la formation de la protéine est reproduite intégralement, chacune des deux cellules-filles contenant l'information qui était dans la cellule de départ. Pour cette raison, les cellules de l'organisme ont toutes le même matériel génétique.



# LA TRANSMISSION DES INSTRUCTIONS DE L'ADN À LA CELLULE

## *Les protéines*

### *Quels sont leurs rôles ?*

Chaque protéine est fabriquée dans une cellule donnée, à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée.

Chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. Il existe par exemple :

- des protéines structurales, comme le collagène qui constitue des fibres ;
- des protéines transporteurs, comme l'hémoglobine qui assure le transport de l'oxygène ;
- des protéines intervenant dans la défense immunitaire, comme les immunoglobulines ;
- des hormones comme l'insuline ;
- des enzymes qui catalysent chacune une réaction spécifique ;
- des glycoprotéines à la surface des cellules, permettant à l'organisme de distinguer ses propres cellules des cellules étrangères ;
- des protéines-canaux insérées dans la membrane d'une cellule, assurant le transport des substances chimiques entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

### *Quelle est leur constitution ?*

Les protéines sont de grosses molécules formées d'une longue chaîne d'acides aminés liés dans un ordre précis afin de leur permettre d'assurer leurs fonctions dans l'organisme.

Il existe seulement vingt acides aminés différents, qui permettent la construction de milliers de protéines qui diffèrent entre elles par l'ordre dans lequel sont assemblés ces acides aminés.

### *Les anomalies des protéines*

L'information contenue dans les gènes sert à la fabrication de milliers de protéines qui vont permettre le bon fonctionnement des organes, gérer toutes les fonctions vitales de l'organisme.

Une anomalie de leur fabrication peut entraîner des modifications mineures ou bien des modifications importantes provoquant un dysfonctionnement responsable de l'apparition d'une maladie génétique.

## *De l'ADN aux protéines*

C'est un processus complexe se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.

### *Les difficultés de traduction de l'ADN*

Les longues molécules d'ADN sont compactées dans le noyau des cellules. Les cellules doivent comprendre les indications données par la séquence des bases des gènes contenue dans leur noyau pour fabriquer les protéines indispensables à leur fonctionnement. Ce n'est possible que si l'information génétique contenue dans l'ADN du noyau est transférée dans le cytoplasme, où se trouve la machinerie cellulaire responsable de la synthèse des protéines. Une molécule intermédiaire, l'ARN messenger, est impliquée dans ce mécanisme.

## *Déchiffrer l'ADN*

### *Le code génétique*

Il existe un « plan de fabrication » contenu dans l'ADN qui détermine l'ordre d'enchaînement des acides aminés, et par conséquent la fonction de la protéine. Ce plan, le *code génétique*, est l'ensemble de règles de correspondance permettant au message génétique constitué de triplets de nucléotides d'être traduit en une chaîne d'acides aminés<sup>1</sup>.

## *Les particularités du code génétique*

L'ordre de succession des bases des gènes constitue le code génétique. Les nucléotides peuvent être comparés à un « alphabet » comportant quatre lettres correspondant à l'initiale de chaque base : A pour Adénine, C pour Cytosine, T pour Thymine et G pour Guanine.

---

1. En 1961, Marshall Nirenberg et Heinrich Mattei démontrent la correspondance entre d'une part un triplet de nucléotides, appelé codon, et d'autre part un acide aminé. Nirenberg obtint en 1968 le prix Nobel de physiologie.

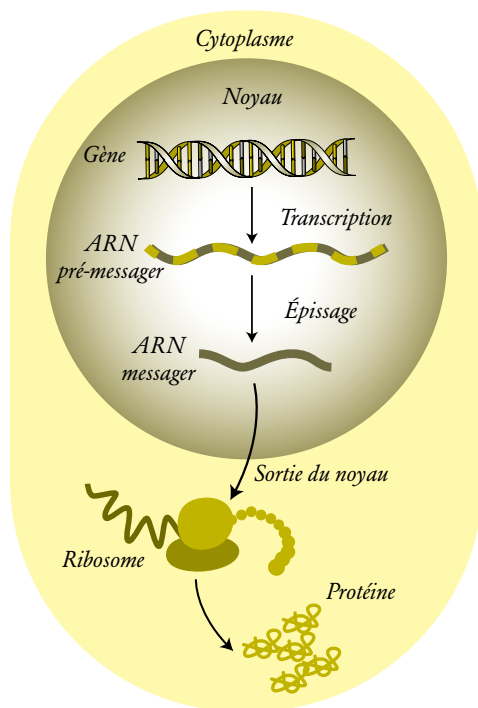
Avec trois bases (qui forment un codon) et quatre possibilités pour chacune des bases, il est possible d'obtenir 64 ( $4^3$ ) combinaisons, donc plus qu'il n'en faut pour fabriquer 20 acides aminés.

Par conséquent, le code génétique est :

- *non ambigu*, ce qui signifie qu'à chaque séquence de trois nucléotides correspond un seul acide aminé ;
- *redondant* puisqu'un acide aminé peut être codé par des codons différents.

Enfin, le code génétique est *universel*, c'est-à-dire qu'il est le même (à quelques exceptions près) pour tous les êtres vivants.

## LES ÉTAPES DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES



*De l'ADN à la protéine.*

### *Étape 1 : Transcription : elle a lieu dans le noyau de la cellule*

L'information contenue dans la séquence nucléotidique d'un gène est transcrite en une copie d'ARN *pré-messenger*.

C'est une molécule constituée d'un seul brin, qui comporte comme l'ADN une succession d'exons, séquences codantes, séparées par des introns, séquences non codantes. Mais quelques différences le distinguent de l'ADN : la base Thymine (T) est remplacée par la base Uracile (U) ; le sucre est le ribose, d'où le nom d'acide ribonucléique (ARN).

### *Étape 2. Maturation : elle a lieu dans le noyau de la cellule*

L'ARN pré-messenger subit des modifications successives :

- les introns, qui séparent les exons, sont éliminés ;
- les exons sont alors reliés entre eux par un mécanisme appelé *épissage*.

Ces modifications aboutissent à formation du messenger final, l'ARN *messenger*, au sein duquel la continuité de la séquence codante est rétablie. Constitué des seuls exons, il est prêt à être exporté du noyau.

#### *Un gène, plusieurs ARN messagers*

À partir d'un même ARN pré-messenger, différents ARN messagers peuvent être produits selon les exons conservés ou supprimés dans la version finale.

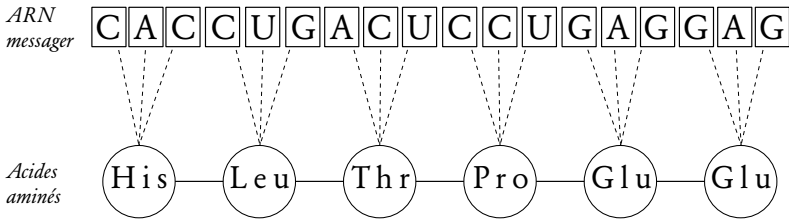
L'épissage, à partir d'un même gène, conduit à des chaînes de protéines apparentées, de structures différentes. À partir des 20 000 gènes sont fabriqués les millions de protéines indispensables à l'organisme.

### *Étape 3. Traduction : elle a lieu dans le cytoplasme*

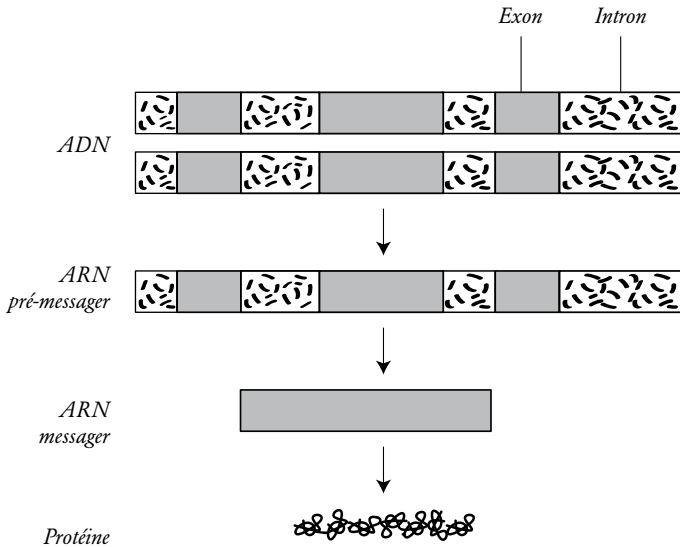
Une fois dans le cytoplasme, l'ARN messenger rejoint les *ribosomes*, des machines moléculaires complexes et dynamiques, qui jouent le rôle de traducteurs.

Les données portées par l'ARN messenger sont lues, codon par codon, et traduites en l'un des vingt-deux acides aminés composant les protéines.

Lorsqu'un *codon stop* est rencontré sur l'ARN messenger, la traduction se termine, ce qui provoque la libération de la protéine nouvellement synthétisée dans le cytoplasme de la cellule.



Sur l'ARN messager, la base Thymine est remplacée par la base Uracile (U). On voit ici la correspondance entre chaque codon (suite de trois nucléotides) et un acide aminé. Les abréviations His, Leu, Thr, Pro, Glu correspondent aux acides aminés Histidine, Leucine, Thréonine, Proline et Acide glutamique.



Dans cet exemple d'épissage, le gène comprend trois exons (en grisé). L'un des deux brins d'ADN est transcrit en ARN pré-messager. Puis les introns (en pointillé) sont excisés. L'ARN messager, constitué par les seuls trois exons reliés entre eux, sert à la fabrication de la protéine.

### Comment la protéine devient-elle fonctionnelle ?

Au fur et à mesure de l'assemblage des acides aminés, la chaîne se replie sur elle-même. La protéine acquiert une structure spécifique complexe en trois dimensions dans l'espace lui permettant d'assurer ses fonctions dans l'organisme et ses relations avec d'autres protéines.

## *Variabilité du génome*

Le génome humain est polymorphe, ce qui signifie que les individus sont porteurs de nombreuses variations dans la séquence d'ADN.

Ces variations constituent la base moléculaire de l'individualité génétique de chaque être humain. Dans le monde, il n'y a pas deux individus avec un même génome, à l'exception des jumeaux monozygotes (jumeaux identiques).

# RÉVOLUTION GÉNÉTIQUE TECHNOLOGIQUE ET RÉVOLUTION MÉDICALE

## RÉVOLUTION TECHNOLOGIQUE

### *Que signifie « séquencer » l'ADN ?*

Lire et décrypter un fragment, voire la totalité de l'ADN d'un individu, afin de déterminer l'enchaînement des quatre bases, soit l'Adénine, la Thymine, la Guanine, la Cytosine, composants des nucléotides.

Le séquençage d'un seul génome humain<sup>1</sup>, ce grand projet international commencé en 1990 et terminé en 2003, a révélé qu'il était constitué par 6 milliards de paires de bases, représentant plus de 20 000 gènes. Une nouvelle ère s'est ouverte pour la recherche biomédicale.

En pratique clinique, pendant des années, l'analyse génétique moléculaire était réalisée par le séquençage d'un gène après l'autre<sup>2</sup> jusqu'à la mise en évidence, ou non, d'une anomalie.

À partir de 2009, des machines de plus en plus performantes ont permis le « séquençage à haut débit », aussi appelé *Séquençage de Nouvelle Génération* ou *Next Generation Sequencing* (NGS). L'intégralité de la région codante (les exons) des 20 000 gènes peut être connue en quelques jours.

### *Les différentes techniques actuelles de séquençage*

Ces tests génétiques bénéficient maintenant des progrès exceptionnels en matière de séquençage automatisé de l'ADN.

1. Le séquençage a duré plus de 10 ans, a nécessité la collaboration internationale de centaines de milliers de chercheurs et a coûté environ 2,4 milliards de dollars.

2. C'était une étude coûteuse qui nécessitait parfois plusieurs mois.

### *L'émergence du séquençage à haut débit*

Le processus du diagnostic génétique a été considérablement modifié par l'accès au séquençage d'un très grand nombre de gènes, à un moindre coût et la possibilité de séquencer plusieurs patients en même temps.

Selon la situation, il est possible de faire différentes analyses de plus en plus complexes. Le test génétique, réalisé à partir d'une prise de sang, permet d'extraire l'ADN et de décrypter :

- soit les exons d'un seul gène ou d'un *panel* (un ensemble de plusieurs gènes) de gènes dont les altérations sont connues pour être responsable de la pathologie considérée, en fonction des symptômes du patient (*Targeted Sequencing ou TS*) ; ces panels évoluent au fil des nouvelles découvertes de gènes et sont mis régulièrement à jour ;
- soit l'ensemble des exons des gènes du génome entier (*Whole Exome Sequencing ou WES*) ;
- soit le génome entier (*Whole Genome Sequencing ou WGS*), c'est-à-dire les exons, régions codantes et l'ensemble des régions non-codantes intergéniques.

## *RÉVOLUTION MÉDICALE*

De la révolution technologique a découlé une révolution médicale dont bénéficient les patients atteints de maladies génétiques.

### *La nouvelle nomenclature*

Dans les années 2013-2015, les sociétés internationales de Génétique ont décidé de ne plus recourir au mot *mutation* qui porte à confusion puisqu'il est utilisé à la fois pour signifier « n'importe quel changement » intervenu dans la séquence de l'ADN, ou bien pour signifier un « changement responsable d'une maladie ».

En outre, une connotation péjorative est souvent attribuée, à tort, au mot *mutation*.

### *Qu'ont apporté les nouvelles technologies ?*

Depuis l'émergence des nouvelles technologies, le nombre de gènes découverts comme étant associés à une pathologie humaine a augmenté de façon exponentielle.

Elles ont aussi permis de mettre en évidence l'étendue insoupçonnée de la variabilité du génome humain, ce qui signifie que différents individus sont porteurs de nombreuses variations dans la séquence d'ADN par rapport à un génome de référence. Ces variations constituent la base moléculaire de l'individualité génétique de chaque être humain.



Le séquençage à haut débit a révélé que tous les individus sont porteurs d'un grand nombre de variations dans la séquence de l'ADN, dont certaines sont rares, certaines ont un effet délétère sur la protéine codée, certaines sont neutres, voire même certaines sont protectrices.

Dans une maladie donnée, la difficulté n'est plus d'identifier ces variations, mais de les interpréter correctement, de démontrer leur éventuel rôle dans une pathologie.

### *Recommandations actuelles*

Les recommandations ont été rédigées afin d'exprimer toutes les variations de séquence qui peuvent exister par rapport à la séquence de référence du gène normal. Chacune est exprimée selon son impact sur la fonction de la protéine.

### *En quelles circonstances sont pratiqués des tests génétiques ?*

En présence d'une maladie supposée d'origine génétique, rechercher la présence de variations de l'ADN permet de :

- porter ou non le diagnostic d'une maladie chez un individu symptomatique ;
- prédire ou non la survenue d'une maladie chez une personne asymptomatique qui fait partie d'une famille définie comme à *risque* ;
- déterminer ou non si le fœtus est atteint d'une maladie lorsque l'un des parents ou l'un des enfants de la fratrie est atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité.

### *Que fait-on actuellement ?*

Le diagnostic génétique moléculaire procède par étapes.

En premier lieu, il repose sur l'analyse simultanée et parallèle de tous les gènes incriminés dans la pathologie héréditaire donnée.

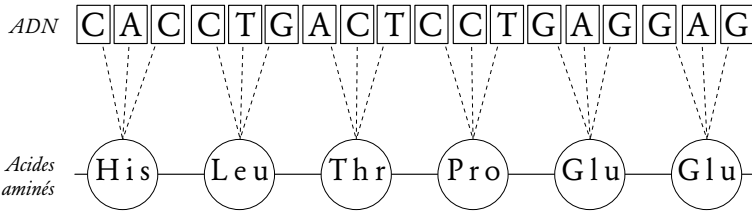
Si cette analyse est négative, il est possible de rechercher l'anomalie génétique causale par l'analyse globale de toutes les parties codantes du génome (les exons).

Enfin, si l'analyse est négative, c'est le génome entier qui pourrait être étudié.

## *LA VARIABILITÉ DE L'ADN*

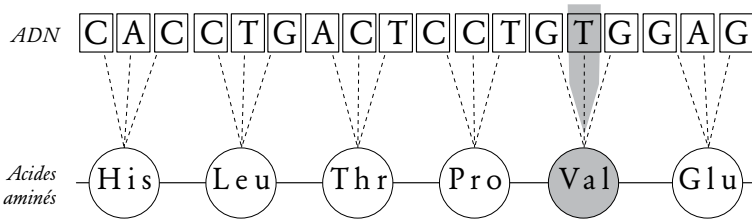
Une modification de la séquence nucléotidique de l'ADN entraîne des changements dans la construction de la protéine. Ces changements peuvent se présenter sous la forme d'une variation touchant une seule base. Les variations peuvent également impliquer plusieurs bases nucléotidiques ou être des variations structurales dans laquelle par exemple une ou plusieurs bases de l'ADN sont délétées (manquantes) ou au contraire insérées.

## Quelques exemples



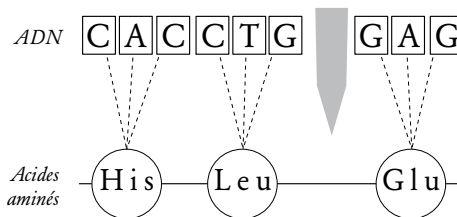
Séquence nucléotidique normale. On voit la correspondance entre trois bases consécutives (Cytosine, Adénine, Thymine, Guanine représentées par leurs initiales) constituant chaque nucléotide et un acide aminé. Les acides aminés sont : Histidine, Leucine, Thréonine, Proline, Acide Glutamique, Acide glutamique.

Un exemple de variation : la substitution d'une seule base.



Le changement d'une seule base (Thymine au lieu d'Adénine) aboutit au remplacement d'un nucléotide par un autre et entraîne la fabrication d'une protéine comprenant un acide aminé différent : la Valine au lieu de l'Acide glutamique.

Un exemple de variation : la délétion de plusieurs nucléotides.



La délétion de trois nucléotides entraîne la fabrication d'une protéine amputée de trois acides aminés.

# L'analyse génétique

## *Quel est le défi actuel majeur ?*

S'il rend plus facile et plus rapide la réalisation des tests génétiques, le séquençage haut débit ne résout pas la question de l'interprétation de ces résultats.

Pour un même gène, il peut y avoir un grand nombre de variations de localisations variées.

Ce n'est plus leur détection qui pose vraiment problème, mais leur interprétation dont il faut démontrer le lien direct avec la pathologie en cause.

## *L'impact fonctionnel des variations*

Selon les Recommandations internationales, les variants sont décrits et classés :

classe 1. bénin

classe 2. probablement bénin

classe 3. de signification incertaine

classe 4. probablement pathogène

classe 5. pathogène

Un variant est classé comme *pathogène* s'il s'agit d'un nouveau variant (jamais trouvé dans la population générale) ou d'un variant rare<sup>3</sup> qui entraîne, selon ses caractéristiques, une perte de fonction ou une perte d'expression de la protéine. La protéine n'est pas produite, ou bien produite en quantité plus faible ou plus forte, ou bien produite sous une forme altérée, ayant une activité nulle ou réduite, ou produite mal repliée, perdant des sites importants pour son activité enzymatique ou ses liaisons avec les autres protéines.

Un variant nouveau ou rare est classé comme *probablement pathogène* lorsqu'aucune étude fonctionnelle expérimentale n'est disponible. On ne sait pas si ce variant modifie la fonction de la protéine qu'il code, mais on sait cependant que des effets délétères sont indiqués par prédiction par des calculs informatisés ou par des modèles informatiques et que le variant est situé dans une partie du gène en relation avec la maladie.

Pour certains variants dits de *signification incertaine*, le lien de causalité avec la pathologie ne peut être établi avec certitude. Des techniques sont actuellement développées afin de préciser leurs conséquences éventuelles.

Enfin, certains variants fréquents produisent de légères modifications quantitatives ou qualitatives de la protéine sans altérer sa fonction. D'autres n'entraînent pas d'altération de fonction de la protéine qui reste toujours aussi efficace.

---

3. La fréquence est déterminée selon une base de données de variations génétiques internationales.

## *Compte-rendu et interprétation*

Le compte-rendu des résultats de l'analyse génétique a été normalisé entre les différents laboratoires afin de faciliter sa lecture. En plus des données concernant le patient, les indications de l'analyse et les techniques utilisées, il doit contenir la description des variations génétiques identifiées ainsi que leur interprétation claire et la conclusion qui en découle.

Il est essentiel que les résultats soient interprétés par un laboratoire expert. La liste des variations génétiques de chaque patient est analysée lors de réunions de concertation pluridisciplinaire assurant les compétences en bio-informatique, génétique moléculaire et génétique clinique. L'objectif est d'identifier de manière systématique celles qui sont médicalement pertinentes, en fonction des connaissances, et qui seront rendues au clinicien prescripteur.

Les variations retenues par le généticien responsable de l'analyse figurent avec leur classification dans la partie Résultats du compte-rendu. Le compte-rendu rapporte celles qui sont classées « pathogènes » (classe 5) ou probablement « pathogènes » (classe 4), l'évolution des connaissances, la disposition des données sur la fonction de la protéine et la connaissance de leur fréquence<sup>4</sup> dans les différents groupes de populations.

Une problématique soulevée par ces approches est celle de découvertes dites secondaires ou non sollicitées, qui n'ont rien à voir avec le diagnostic initial et qui posent des questions éthiques.

### *Les recommandations actuelles des généticiens*

Bien que le mot mutation soit encore présent dans de nombreux textes, il est conseillé d'utiliser les termes « variation de séquence » ou « variant<sup>5</sup> » lorsqu'il s'agit d'un changement dans la séquence de l'ADN.

Il est conseillé d'utiliser les termes « variation pathogène » ou « variant pathogène » lorsqu'il s'agit d'un changement responsable d'une maladie.

Par conséquent, ce sont ces termes qui sont utilisés dans ce Livret.

4. Toutes les études réalisées ces dernières années montrent des variations de fréquence entre pays et au sein d'un même pays.

5. Il faut noter que le mot « variant » si courant est un mot anglais !

# 1951-2022. CARACTÉRISATION PROGRESSIVE DES NÉPHROPTISES

## *UN PEU D'HISTOIRE !*

En 1945, Smith et Graham rapportaient l'histoire d'une fillette de 8 ans présentant une anémie sévère et une insuffisance rénale terminale et chez qui ils notaient la présence de kystes dans la médullaire du rein.

En 1951, Fanconi et ses collaborateurs décrivaient chez des frères et sœurs âgés de moins de 10 ans et appartenant à deux familles, une maladie rénale caractérisée par un défaut de concentration urinaire, une anémie, des reins de taille réduite, et dont l'évolution se faisait rapidement et inéluctablement vers l'insuffisance rénale. Ils l'appelaient « Néphronoptise<sup>1</sup> familiale juvénile ».

C'est ainsi qu'apparaissaient deux entités, nommées l'une « Maladie kystique de la médullaire » et l'autre « Néphronoptise », et regroupées pendant des années comme étant des « Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques<sup>2</sup> ».

### *Leurs caractères communs*

Les deux entités sont caractérisées par :

- un aspect histologique associant :
  - des lésions des membranes basales tubulaires ;
  - la formation de kystes dans la médullaire ou à la jonction cortico-médullaire.
- une évolution inévitable vers l'insuffisance rénale terminale.

---

1. Le mot Néphronoptise provient de la combinaison des termes néphron (du grec, rein) et phtisis (du grec, dépérissement). Le terme Phtisis était couramment utilisé pour décrire la tuberculose qui aboutit à une destruction progressive des poumons.

2. Le premier livret de l'AIRG-France publié sur LA NÉPHRONOPTISE, paru en juin 2005, décrivait les deux maladies rénales.

## *Leurs différences*

Des différences étaient cependant notées :

- Différences dans l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale :
  - le plus souvent chez l'adulte dans la Maladie kystique de la médullaire ;
  - le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent dans la Néphronoptise.
- Différences dans la transmission de la maladie dans les familles :
  - transmission autosomique dominante dans la Maladie kystique de la médullaire ;
  - transmission autosomique récessive dans la Néphronoptise.

### *Des nouveaux concepts vont les différencier*

Dans les années 2000, l'identification de gènes différents impliqués les uns dans la survenue de la Néphronoptise et les autres dans celle de la Maladie kystique de la médullaire ainsi que l'émergence du rôle d'une structure cellulaire, le *cil primaire*, vont clairement les différencier.

La Néphronoptise est désormais classée comme une *Ciliopathie*<sup>3</sup>, un ensemble de maladies provoquées par les variations pathogènes de gènes codant pour des protéines localisées au niveau du cil primaire et impliquées dans sa formation et/ou dans sa fonction. Le dysfonctionnement du cil peut entraîner des atteintes au niveau de multiples organes.

## *CE QUE L'ON SAIT ACTUELLEMENT*

### *Un diagnostic reposant sur le diagnostic génétique*

Le diagnostic, souvent difficile à affirmer sur les données cliniques, est confirmé par l'analyse génétique moléculaire montrant la présence de deux variations pathogènes touchant les deux allèles des gènes impliqués.

### *La distinction de trois formes de Néphronoptise*

De nombreuses observations dans le monde ont permis de définir progressivement les aspects cliniques, épidémiologiques, anatomo-pathologiques, et finalement de distinguer trois formes de Néphronoptise.

---

3. Voir CHAPITRE. Qu'est-ce qu'une Ciliopathie ?

### *Les trois formes<sup>4</sup>*

Cette distinction prend en compte l'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale.

- La Néphronoptise juvénile est la forme la plus fréquente. L'insuffisance rénale terminale survient en moyenne vers l'âge de 12-13 ans.
- La Néphronoptise infantile, rare, se révèle dès les premiers mois de la vie. Elle est responsable d'une insuffisance rénale terminale survenant en moyenne vers 3-4 ans.
- Dans la Néphronoptise de révélation tardive, dite aussi de l'adolescent ou du jeune adulte, l'insuffisance rénale terminale survient en moyenne vers 19 ans. Récemment des tests génétiques ont permis de faire le diagnostic de Néphronoptise chez des adultes chez qui l'insuffisance rénale terminale est survenue très tardivement, jusqu'à l'âge de 60 ans révélant ainsi la possibilité de forme très tardive.

### *Leur fréquence*

L'incidence de la maladie est estimée entre 1 pour 50 000 et 1 pour 100 000 naissances. Mais cette incidence est vraisemblablement sous-estimée en raison des difficultés d'accès aux tests génétiques moléculaires dans beaucoup de pays dans le monde.

### *La fréquence en France*

Chez l'enfant et le jeune adulte, la Néphronoptise représente l'une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale terminale, soit 5 à 10% des patients.

C'est la première cause génétique d'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 30 ans.

### *Leurs aspects anatomo-pathologiques<sup>5</sup>*

#### *Des lésions rénales différentes*

La Néphronoptise juvénile et la Néphronoptise de l'adolescent ou de l'adulte sont caractérisées par une fibrose tubulaire interstitielle, détruisant l'architecture normale du rein, alors que la Néphronoptise infantile, plus sévère, est caractérisée par la présence de kystes.

4. Ces trois formes cliniques, dont la symptomatologie et la prise en charge diffèrent, sont développées dans des chapitres distincts de ce Livret.

5. Voir CHAPITRE. Que montre l'examen du rein dans les Néphronoptises ?

### *Des tableaux cliniques différents*

Les nombreuses observations dans le monde ont montré que l'atteinte rénale pouvait être :

- isolée, les reins étant seuls atteints ;
- associée à des atteintes extra-rénales touchant l'œil, le cervelet, le squelette et/ou le foie, sous la forme de syndromes bien définis<sup>6</sup>.

### *La maladie rénale seule*

Elle représente environ la moitié des patients étudiés dans la cohorte de l'Institut des maladies génétiques Imagine<sup>7</sup> (Paris) et dans des cohortes hollandaise et allemande.

### *Des atteintes extra-rénales associées à la maladie rénale*

Elles sont présentes chez l'autre moitié des patients de ces cohortes européennes.

Les plus fréquentes atteintes sont des anomalies de la rétine chez près de 25 % des patients, des anomalies du cervelet et du foie chez près de 20 % des patients. Les anomalies osseuses sont moins fréquemment associées à l'atteinte rénale (15 % des patients).

### *Rechercher systématiquement les atteintes extra-rénales*

Ces atteintes extra-rénales doivent être recherchées en présence des manifestations rénales évocatrices de Néphronoptise.

Inversement, des manifestations extra-rénales peuvent précéder l'apparition des symptômes rénaux. Le diagnostic de Néphronoptise pourra être évoqué sur la base du diagnostic génétique, alors même que les reins ne sont pas encore atteints.

## *TRANSMISSION DANS LES FAMILLES*

Plus de 7 000 pathologies résultent de la présence d'une variation pathogène dans un seul gène. Ce sont des maladies monogéniques.

Pour une maladie donnée, d'une famille de patients à l'autre, la nature et/ou la position de la variation pathogène peuvent être différentes. Cette diversité explique en partie les différences cliniques et évolutives observées entre familles.

6. Voir CHAPITRE. Atteintes extrarénales. Prise en charge.

7. Cette large cohorte de patients est continuellement alimentée grâce aux interactions de l'Institut Imagine avec les services cliniques de l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris.



## *Les différents modes de transmission*

Le mode de transmission d'une maladie se déduit de la répartition des sujets sains et des sujets atteints dans une famille. L'arbre généalogique résume cette information.

Selon les lois établies par Mendel<sup>8</sup>, quatre grands modes de transmission sont définis : autosomique ou liée à l'X, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X, et par ailleurs récessive ou dominante<sup>9</sup>.

### *La transmission dans les Néphronophties*

Les études faites dans les familles de patient atteints de Néphronophtie ont montré que la transmission est autosomique récessive.

## *La transmission autosomique récessive*

### *Définition*

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène impliqué est situé sur l'un des 22 autosomes et si la présence de deux allèles porteurs d'une variation pathogène est nécessaire pour que la maladie se manifeste.

### *Caractéristiques*

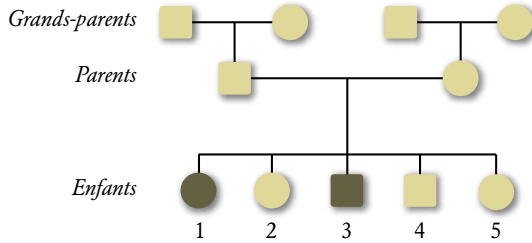
La maladie peut toucher filles et garçons parce que le gène impliqué est sur un autosome. La maladie ne s'exprime que chez les individus porteurs d'une variation pathogène, sur chaque allèle du gène, héritée de chacun des deux parents.

Un individu ayant un allèle normal et un allèle porteur de la variation pathogène, n'est pas malade. Mais il risque de transmettre l'allèle porteur de la variation pathogène à sa descendance : il est dit « porteur sain ».

---

8. Ces lois de base de la transmission héréditaire ont été établies par Gregor Mendel en 1865, d'où le nom de transmission mendélienne.

9. La maladie est transmise sur le mode autosomique dominant si la présence d'un seul allèle porteur du variant pathogène suffit pour que la maladie se manifeste. Ce mode de transmission n'est pas décrit dans ce Livret.



Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des ronds. Les personnes malades sont en foncé.

Dans cette famille, les grands-parents et les parents ne sont pas malades. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants ne sont pas malades. Les deux personnes malades se retrouvent dans la même fratrie, ce qui donne une répartition horizontale sur l'arbre généalogique. Du fait de la faible dimension des familles humaines, la maladie ne peut toucher parfois qu'une personne dans une famille.

### *Risques de transmission à chaque grossesse ?*

1. Si les deux parents sont porteurs sains, le couple a à chaque grossesse :
  - 1 risque sur 4 que l'enfant à naître soit malade, car ayant reçu les deux allèles porteurs d'une variation pathogène ;
  - 1 risque sur 2 que l'enfant à naître ne soit pas malade mais porteur sain, car ayant reçu un seul allèle porteur d'une variation pathogène.
  - 1 chance sur 4 que l'enfant à naître ne soit pas malade, ayant hérité de deux allèles sans anomalie. La transmission de la maladie est interrompue dans cette branche de la famille.
  
2. Si un seul des parents est porteur sain, il n'y a pas de risque que les enfants du couple développent la maladie. Mais le risque de recevoir l'anomalie génétique est de 1 sur 2 et donc d'être eux-mêmes porteurs sains.

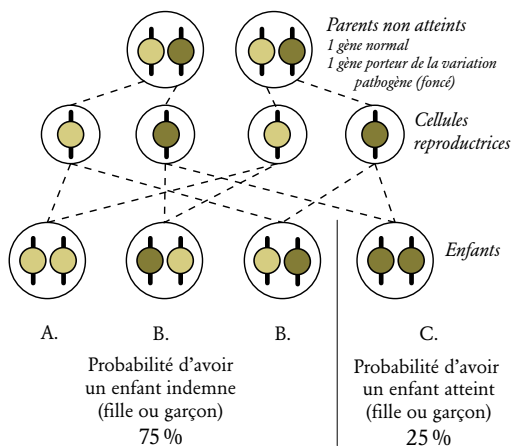
### *Risques pour la descendance des personnes atteintes ?*

Les personnes malades sont porteuses d'une variation pathogène sur les deux allèles du gène. Le risque que l'un de leurs enfants soit lui aussi malade dépend du statut génétique de leurs partenaires.

1. Si le partenaire est lui-même porteur d'une variation pathogène sur l'un des exemplaires du gène<sup>10</sup>, le risque que l'enfant à naître soit malade est de 1 sur 2 à chaque grossesse.

10. La consanguinité, à savoir le mariage entre apparentés tels que des cousins et cousines au 1<sup>er</sup> degré, accroît le risque de maladies récessives autosomiques. Cela est dû au fait que chez des individus apparentés la probabilité est plus forte d'être porteurs du même variant pathogène que chez des individus sélectionnés aléatoirement dans la population.

2. En revanche, si le partenaire n'est pas porteur d'une variation pathogène de ce même gène, tous les enfants seront indemnes. Mais ils seront tous porteurs sains.



Voici l'union de deux parents qui sont tous deux porteurs d'une variation pathogène. Dans un couple, chacun des parents transmet l'un de ses allèles à l'enfant.

La maladie apparaît chez les enfants C, filles ou garçons, qui, quel que soit leur sexe, ont reçu les deux allèles porteurs d'une variation pathogène, l'une venant de leur père et l'autre venant de leur mère.

Les enfants A, fille ou garçon, ayant deux allèles normaux, sont indemnes. Ils transmettront un allèle normal.

Les enfants B, fille ou garçon, ont reçu un seul allèle porteur d'une variation pathogène. Ils ne sont pas malades. Ils auront un risque d'avoir des enfants atteints si leur conjoint est lui-même porteur de la variation pathogène.

# QU'EST-CE QU'UNE CILIOPATHIE ?

## UN PEU D'HISTOIRE

### *Les premières découvertes*

En 1675, utilisant un microscope rudimentaire, un naturaliste hollandais<sup>1</sup> observe et décrit des protozoaires (de minuscules animaux unicellulaires disposant d'un noyau) qui présentent des cils leur permettant de se déplacer.

Les premières images de cils en microscopie électronique sont réalisées<sup>2</sup> à la fin des années 1950 à partir de coupes de rétine, d'hypophyse ou de rein de mammifères.

### *Les deux types de cils*

Sont distingués les cils motiles, ou flagelles, et les cils non motiles.

La fonction des cils motiles a été vite comprise : ils permettent aux cellules de se déplacer (comme les flagelles des spermatozoïdes) ou de déplacer un mucus à leur surface (dans les bronches).

Mais le rôle des cils non motiles est resté longtemps mystérieux. Ils ont longtemps été considérés comme de simples vestiges de l'évolution, comme des cils motiles ayant perdu leurs fonctions.

En 1962, ce cil non motile est baptisé *cil primaire*<sup>3</sup>, l'étude de cellules pulmonaires ayant révélé qu'il se formait en premier au cours du développement, avant que les cils motiles ne soient assemblés. Sa structure similaire au segment externe des photorécepteurs de la rétine<sup>4</sup>, impliqués dans la perception de la lumière, va suggérer qu'il pourrait jouer des fonctions sensorielles.

### *Une première maladie liée à un défaut des cils*

En 1976, il est montré qu'une forme de broncho-pneumopathie chronique, apparaissant chez l'homme, est liée à l'immobilité de cils motiles de l'appareil respiratoire (nez,

---

1. Antoni van Leeuwenhoek.

2. Par Barnes et collaborateurs et par Latta et collaborateurs.

3. Par Sorokin et collaborateurs.

4. Les photorécepteurs de la rétine (cônes et bâtonnets) sont des neurones sensibles à la lumière.

sinus, bronches). C'est la première maladie liée à un défaut des cils qui est décrite : elle est nommée *Dyskinésie ciliaire primitive*<sup>5</sup>.

### *Une avancée, le dysfonctionnement du cil primaire chez la souris orpk*

Dans les années 2000, le lien entre le cil primaire et les maladies kystiques rénales est établi par l'étude d'une souris mutante *orkp*<sup>6</sup> ; c'est un modèle murin de Polykystose rénale autosomique récessive chez qui un gène (le gène *IFT88*) est porteur d'une variation pathogène. Le produit de ce gène, la protéine IFT88, joue un rôle essentiel dans la formation des cils primaires dans toutes les cellules, des mammifères aux organismes unicellulaires. La variation pathogène provoque chez la souris un retard de croissance, une polydactylie et le développement de kystes au niveau des reins.

#### *Quelles sont les conséquences de cette découverte ?*

Les anomalies de structure et de fonction des cils chez la souris *orkp* ont permis d'envisager les maladies kystiques rénales comme liées à un dysfonctionnement des cils primaires

### *Maladies polykystiques rénales et cil primaire*

Chez l'homme, les deux formes de Polykystose rénale sont transmises, soit selon un mode autosomique dominant, soit selon un mode autosomique récessif. Les études réalisées dans les années 2002 à 2004 ont permis de les classer comme des *Ciliopathies*<sup>7</sup>.

#### *Que signifie Ciliopathie ?*

Ce terme signifie étymologiquement « cil » et « pathos » (maladie). Ciliopathie désigne un groupe de maladies génétiques, à large spectre de manifestations cliniques, liées à des anomalies des cils primaires.

- La Polykystose rénale autosomique récessive est due aux variations pathogènes touchant le gène *PKHD1* qui code pour la fibrocystine, une protéine localisée sur le cil primaire des cellules épithéliales rénales.
- La Polykystose rénale dominante autosomique est majoritairement due aux variations pathogènes touchant les gènes *PKD1* et *PKD2* qui codent pour deux protéines, les polycystines-1 et -2 (PC1 et PC2). Il est démontré que le complexe PC1/PC2 est également localisé sur le cil primaire.

5. Par Afzelius et collaborateurs. - 6. Par Pazour et collaborateurs.

7. Les premières découvertes sont exposées dans les deux Livrets AIRG : POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE paru en 2013 et POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE paru en 2017.

### *Des dizaines de Ciliopathies !*

En quelques années, de nombreux travaux effectués dans le monde entier ont fait émerger ce groupe de maladies génétiques.

À côté des Polykystoses rénales, la Néphronophtose est désormais classée comme Ciliopathie.

Un nombre croissant de pathologies s'y ajoutent, caractérisées par un spectre clinique très complexe, regroupant des syndromes touchant principalement, à côté des reins, la rétine, le cervelet, le squelette, le foie.

## *LES CILS PRIMAIRES*

Les cils sont des organites très conservés au cours de l'évolution.

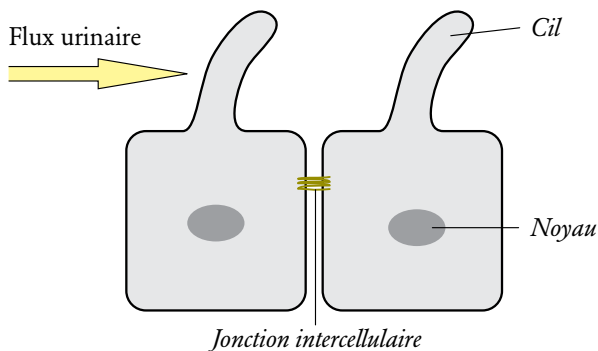
Ils sont présents sur la surface de la plupart des cellules de l'organisme.

### *Différences entre cils motiles et cils primaires*

Les cils motiles sont restreints à quelques tissus chez l'homme.

Ils exercent une force mécanique et sont impliqués dans la locomotion cellulaire (tels que le flagelle d'un spermatozoïde) ou la mise en mouvement de fluides (tels que les cils, présents au niveau de l'épithélium de la trachée et des bronches, qui permettent l'évacuation des déchets inhalés, débris cellulaires et pathogènes).

Les cils primaires sont présents en copie unique à la surface de la plupart des cellules de l'organisme (cellules épithéliales des tubes rénaux, de la rétine, canaux biliaires du foie, cellules endothéliales, cellules musculaires, cellules cartilagineuses, neurones,...) au cours du développement et/ou chez l'adulte.



*Un seul cil est ancré à la surface de chacune des cellules épithéliales des tubes rénaux.*

Ils agissent comme de véritables antennes cellulaires, se projetant à la surface de la cellule dans le milieu extérieur. Grâce à leurs fonctions sensorielles de *chémosenseur* (détection de signaux biochimiques) et *mécanosenseur* (détection de signaux physiques et mécaniques), ces antennes permettent la transmission de signaux environnementaux vers l'intérieur de la cellule qui réagit en fonction du signal détecté.

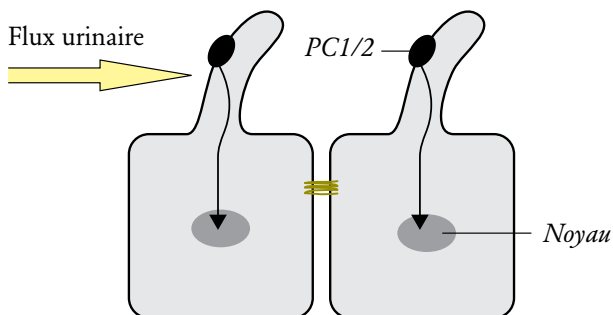
Cette fonction sensorielle du cil primaire est assurée par la présence de très nombreux récepteurs spécifiquement enrichis à la membrane ciliaire qui les recouvre.

### *La spécificité des signaux*

Les signaux extérieurs, interprétés par les cils primaires, sont spécifiques du type cellulaire sur lequel ils se trouvent.

Quelques exemples :

- les cils présents au niveau des photorécepteurs de la rétine (les cônes et les bâtonnets) perçoivent les signaux lumineux tandis que les cils des neurones olfactifs détectent les odeurs grâce à toute une panoplie de récepteurs ;
- les cils présents à la surface de l'épithélium des tubes rénaux sont capables de sentir le flux généré par l'urine qui circule dans le tube rénal, notamment via les polycystines (PC1 et PC2). Ils contrôlent l'intégrité du tube rénal, son diamètre lors de la phase de développement, son maintien et sa régénération tout au long de la vie.



*Un exemple dans les Polykystoses rénales. Le cil primaire est situé à la surface de chaque cellule épithéliale tubulaire. Le signal mécanique, c'est-à-dire le mouvement de l'urine dans le tube, est interprété par les polycystines PC1 et PC2 et transformé en un signal biochimique transmis au noyau de la cellule.*

### *Le rôle central des cils primaires*

Leur rôle dans des fonctions sensorielles (mécaniques, odeurs, lumière) et dans le contrôle de nombreuses voies de signalisation cellulaires essentielles dans le développement et dans la régulation tissulaire est maintenant clairement établi.

### *Leur constitution*

Les cils primaires sont des organites de longueurs variables (1 à 9  $\mu\text{m}$ ) selon le type cellulaire, dynamiques. Ils sont constitués de plusieurs centaines de protéines, certaines communes à tous les cils, d'autres spécifiques à un ou plusieurs types cellulaires.

Leur formation, ou *ciliogenèse*, est un processus complexe, maintenant à peu près élucidé par des approches multiples qui ont associé biochimie, biologie cellulaire, techniques de microscopie électronique à haute résolution... Les cils primaires s'assemblent lorsque la cellule est en repos et se résorbent en réponse à différents stimuli ordonnant à la cellule de se diviser. Une telle organisation nécessite un ensemble coordonné d'étapes et est soumise à une régulation permettant de gouverner le programme de ciliogenèse.

#### *Construction, maintien de la longueur, maintien de l'intégrité, des éléments essentiels à la réalisation de leurs fonctions*

- La construction des cils primaires nécessite la production, le transport et l'assemblage d'un grand nombre de protéines, précisément organisés dans le temps et l'espace.
- Pour chaque type de cellules, leur longueur est régulée de façon précise. Si la longueur n'est pas correcte, les fonctions des cils primaires ne sont pas correctement assurées. La régulation de la longueur est cruciale pour pouvoir mener à bien toutes ses fonctions.

### *La structure du cil primaire*

Malgré une importante diversité fonctionnelle, la structure de base est étonnamment homogène.

#### *Les différents domaines fonctionnels*

On distingue l'axonème qui constitue le squelette du cil, le corps basal, la zone de transition.

- L'axonème est constitué par neuf paires de microtubules qui sont formés à partir du corps basal.
- Le corps basal est situé à la base du cil. Il correspond au centrosome de la cellule qui s'est ancré à la membrane de la cellule.

Le centrosome, est une structure formée par deux parties appelées *centrioles*, le *centriole-père* et le *centriole-fils*. Normalement situé au centre de la cellule, le centrosome organise la division de cette cellule. À la fin de la division, la cellule redevient quiescente. Dans cette cellule au repos, le centriole-père s'ancre dans la membrane plasmique pour devenir le corps basal qui va donner naissance à l'axonème.



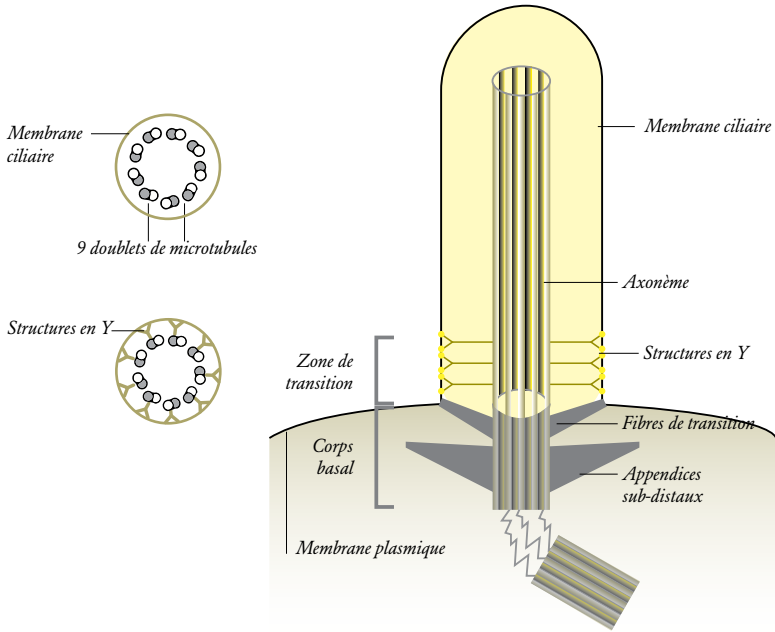
- Juste au-dessus du corps basal se trouve la *zone de transition*, caractérisée par les structures en Y qui forme une frontière entre le cil et le cytoplasme de la cellule. Elle contrôle les échanges entre ces deux compartiments de la même cellule.

### La membrane ciliaire

Le cil est recouvert par la membrane ciliaire qui est en continuité avec la membrane, dite *membrane plasmique*, qui recouvre la cellule.

Cependant ces deux membranes sont de compositions différentes faisant du cil un véritable compartiment distinct du corps de la cellule.

Les cils primaires contiennent à leur surface des récepteurs et des canaux qui sont absents de la membrane plasmique, et leur confèrent des propriétés de *senseur* de l'environnement.



Représentation schématique du cil.

A. Coupe longitudinale. Le cil est entouré d'une membrane spécialisée, la membrane ciliaire, en continuité avec la membrane plasmique. Elle abrite une grande variété de récepteurs ciliaires. À la base, le corps basal, forme modifiée du centriole-mère, est fixé à la membrane plasmique par les fibres de transition. L'axonème est un ensemble cylindrique de neuf paires de microtubules issus du centriole-mère. Ces tubules sont reliés à la membrane ciliaire par des fibres de liaison en Y constituant un sous-compartiment distinct du cil, la zone de transition.

B. Coupe transversale au niveau de l'axonème. Elle montre la structure de base de l'axonème en neuf doublets de microtubules. Coupe transversale au niveau de la zone de transition. Elle montre les neuf doublets de microtubules et leurs connections à la membrane par les structure en Y.

# LE TRANSPORT DES PROTÉINES CILIAIRES

L'élongation du cil ainsi que le renouvellement protéique nécessitent l'import sélectif et le transport de protéines cytoplasmiques jusqu'au sommet du cil.

Les cils sont constitués de plusieurs centaines de protéines :

- certaines sont communes à tous les cils ;
- d'autres sont spécifiques à un ou à plusieurs types cellulaires.

## *Les protéines*

Le cil primaire ne peut pas synthétiser ses propres protéines.

Celles-ci sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule.

Elles sont ensuite "envoyées" dans le cil en franchissant la zone de transition.

Il faut par conséquent qu'existent :

- un tri des protéines ;
- une organisation de leur transport sélectif, appelé transport intraflagellaire, à travers la zone de transition, puis le long de l'axonème, vers le sommet du cil.

## *Le tri des protéines*

La zone de transition joue un rôle essentiel dans le tri des protéines destinées à entrer ou sortir du compartiment ciliaire : elle joue le rôle de filtre.

Les protéines ciliaires la traversent en empruntant un système de transport actif, le *transport intra-flagellaire (Intra Flagellar Transport ou IFT)*.

## *L'organisation d'un transport actif, hautement sélectif*

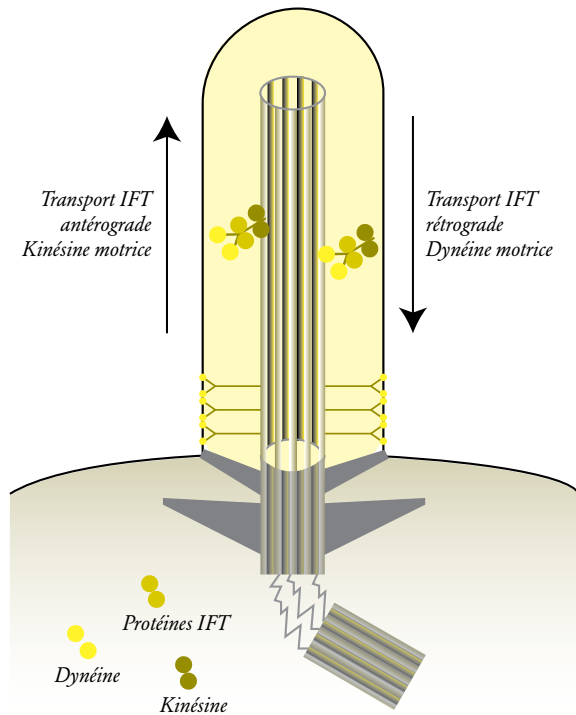
Le développement des techniques de microscopie et l'étude d'organismes modèles ont permis de comprendre comment des particules, composées de protéines, se déplaçaient le long des microtubules.

Lors du transport, des protéines ciliaires sont prises en charge par les *complexes IFT* qui forment des trains se déplaçant en continu le long de l'axonème.

Ce transport IFT se fait dans les deux sens :

- de la base du cil vers la pointe (c'est le transport antérograde) grâce à un premier complexe de protéines, appelé *IFT-B*, et un moteur, la kinésine-2, qui permet leur déplacement le long des microtubules ;

- de la pointe du cil vers la base (c'est le transport rétrograde) grâce à un second complexe de protéines, appelé *IFT-A* et un moteur, la dynéine, assurant le transport dans l'autre sens.



*Les protéines et les moteurs, kinésine et dynéine, sont recrutés à la base du cil. Leur assemblage permet la formation de trains IFT qui se déplacent entre la membrane ciliaire et l'axonème. Les trains sont emmenés par la kinésine de la base du cil à son extrémité et par la dynéine de l'extrémité à la base.*

### *Quelles sont les fonctions du cil primaire ?*

Le cil primaire contribue au développement et au fonctionnement de la plupart des organes du corps humain.

Il détecte des signaux (chimiques, mécaniques, physiques) venus de l'extérieur et les transmet à la cellule par une cascade de signalisation.

# CILIOPATHIES ET MALADIES RÉNALES

Plusieurs centaines de gènes, codant pour des protéines qui vont constituer le cil primaire ou participer à son fonctionnement, ont été identifiés.

Des anomalies de ces gènes entraînent

- soit l'absence totale de la protéine ;
- soit la production de protéines défectueuses qui modifient la structure du cil et/ou sa fonction normale.

La cellule, n'ayant plus d'antenne sensorielle ou bien étant porteuse d'une antenne défectueuse, présente des modifications importantes de signalisation cellulaire et tissulaire, ce qui provoque un dysfonctionnement des organes.

Ces modifications revêtent une importance particulière au cours du développement embryonnaire. Par conséquent, il n'est pas surprenant que la capacité de signalisation réduite puisse provoquer des défauts de développement.

Bien que ces maladies soient rares, considérées individuellement, elles affectent collectivement jusqu'à une personne sur deux mille.

## *Que se passe-t-il au niveau du rein ?*

Le dysfonctionnement des cils primaires se manifeste par une insuffisance rénale, avec généralement le développement de kystes, comme dans les Polykystoses rénales, ou d'une fibrose rénale importante, comme dans les Néphronophyses.

## *Que se passe-t-il au niveau des autres organes ?*

Le cil primaire étant présent au niveau de quasiment toutes les cellules de l'organisme, il n'est pas étonnant que son dysfonctionnement puisse entraîner des atteintes au niveau de multiples organes (œil, cerveau, foie, squelette) et engendrer par conséquent des pathologies très diverses caractérisées par un chevauchement très important des manifestations cliniques.

## *Conclusions*

Les Ciliopathies se caractérisent par une importante hétérogénéité génétique. Les variations pathogènes d'un gène peuvent se traduire par différents tableaux cliniques tandis qu'un syndrome clinique bien défini, associant plusieurs manifestations cliniques (rein, œil, foie et/ou squelette), peut-être dû à des anomalies touchant différents gènes.

Les Ciliopathies peuvent provoquer des manifestations cliniques différentes dans une même famille.

# NÉPHRONOPHTISE JUVÉNILE. ASPECTS CLINIQUES

La Néphronophtise juvénile est la plus fréquente des formes de Néphronophtise. La distinction de cette forme de Néphronophtise repose sur l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, nécessitant une dialyse et/ou une greffe rénale, autour de 12-13 ans. Cette définition ne laisse en rien présager de l'anomalie génétique sous-jacente et de l'existence ou non de signes extra-rénaux. En effet, de nombreux gènes parmi les gènes reconnus actuellement peuvent être impliqués dans son apparition. Les variations pathogènes du gène *NPH1* sont les plus fréquentes et rapportées chez 20 % des enfants ayant une forme juvénile.

Il n'y a pas de corrélation claire entre l'anomalie génétique (le *génotype*) et les signes cliniques (le *phénotype*).

C'est une maladie rénale rare<sup>1</sup>.

## HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

### *Dans les premières années de vie*

L'enfant ne présente aucun symptôme.

Il a une bonne croissance staturo-pondérale.

### *À partir de l'âge de 4-6 ans*

S'installent progressivement des *dysfonctionnements* tubulaires marqués par :

- la perte de la capacité de concentration des urines ;
- et une fuite urinaire de sel.

Ces signes peuvent alors alerter les parents et le médecin.

---

1. Voir ANNEXES. Organisation des soins des maladies rénales rares en France.

### *La perte de la capacité de concentration des urines*

Elle est responsable d'une *polyurie* : les urines sont diluées et en quantité importante.

La polyurie va stimuler la soif. L'enfant, qui urine beaucoup, se met à boire abondamment (*polydipsie*) tout au long de la journée et de la nuit pour compenser cet excès d'urine. Il se lève de plus en plus fréquemment pour aller uriner et boire la nuit. Il peut aussi se remettre à uriner dans son lit alors qu'il était propre (*énurésie secondaire*). L'enfant présente un *syndrome polyuro-polydipsique*.

La polyurie est bien souvent isolée et négligée par l'enfant et sa famille, durant parfois des années.

### *La fuite urinaire de sel*

Elle est souvent associée à la perte d'eau.

Elle peut être responsable d'une diminution du volume sanguin circulant (*hypovolémie*) se manifestant par :

- une pression artérielle basse ;
- des épisodes d'*hypotension orthostatique* : la pression artérielle chute lors du passage de la position allongée à la position debout et provoque une sensation de malaise ;
- une constipation ;
- des vomissements ;
- l'impression d'un enfant *déshydraté* en permanence ;
- une fatigue.

### *Conséquences de cette tubulopathie*

Elle entraîne progressivement une mauvaise croissance staturo-pondérale, alors que la fonction rénale est encore conservée.

## *Entre l'âge de 5 et 15 ans environ*

Les fonctions d'épuration/élimination des déchets de l'organisme par les deux reins, ce qu'on appelle le *débit de filtration glomérulaire (DFG)*, vont insidieusement et progressivement diminuer.

L'enfant va continuer à uriner abondamment alors que ses reins ne sont plus capables d'assurer leur fonction d'épuration. Le taux de créatinine dans le sang (*créatininémie*), produit de dégradation musculaire, va augmenter alors que son épuration (on parle aussi de *clairance*) va diminuer.

### *Le débit de filtration glomérulaire*

La clairance de la créatinine représente la capacité des reins à éliminer la créatinine de l'organisme. Elle est exprimée en fonction de la surface corporelle, soit en millilitres par minute pour 1,73m<sup>2</sup> de surface corporelle. Le débit de filtration glomérulaire est estimé à partir d'équations dérivées du taux sanguin de créatinine.

Chez l'enfant, son estimation utilise des formules spécifiquement pédiatriques comme la *formule de Schwartz*. Elle prend en compte le taux sanguin de créatinine ou créatininémie (exprimée en micromoles par Litre) et la taille de l'enfant (exprimée en centimètre).

DFG (mL/min pour 1,73m<sup>2</sup>) = Taille (cm) x 36,5/créatininémie (µmol/L).

Il est très bas au cours des premières années de la vie, puis augmente rapidement : de 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, il atteint une valeur comparable à celle de l'adulte (100-120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) vers l'âge de 2 ans.

À noter que la formule de Schwartz ne s'applique pas chez l'adulte chez qui d'autres formules sont utilisées.

### *Les différents stades de maladie rénale chronique (MRC)*

Ces stades ont été établis selon la valeur du débit de filtration glomérulaire par les Autorités de Santé internationales afin d'établir des plans d'actions spécifiques à chaque stade.

Stade	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Définition
1	Supérieur ou égal à 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DGF légèrement diminué
3	Entre 30 et 60	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 30	Insuffisance rénale chronique sévère
5	Inférieur à 15	Insuffisance rénale chronique terminale

## *Vers l'âge de 10-15 ans*

La clairance de la créatinine est inférieure à 10-15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

En attendant de pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, le jeune patient a besoin de la mise en place d'une « épuration extra-rénale », c'est-à-dire d'une dialyse péritonéale ou d'une hémodialyse afin de pallier l'insuffisance rénale.

Parfois la transplantation peut être réalisée avant la mise en dialyse : c'est une transplantation « préemptive ».

## *CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC*

*Le diagnostic peut être évoqué lors d'une visite systématique chez le médecin référent*

*Quels sont les signes d'alerte ?*

- Des signes précoces de *tubulopathie* se traduisant par la mauvaise croissance staturo-pondérale et/ou un syndrome polyuro-polydipsique.
- Des signes non spécifiques évocateurs d'une maladie rénale chronique (quelle qu'en soit la cause) comme la mauvaise croissance staturo-pondérale, la fatigue, la pâleur, la perte de poids et le manque d'appétit signant une anémie profonde, un retard pubertaire et des douleurs osseuses.
- La mauvaise croissance staturo-pondérale. La surveillance régulière de la croissance staturo-pondérale d'un enfant est un élément central du dépistage de très nombreuses pathologies.
- La recherche méticuleuse, par l'interrogatoire de la famille et de l'enfant lui-même, de signes associés, permet de mieux orienter le bilan nécessaire de cette mauvaise croissance. Les étiologies possibles sont extrêmement nombreuses et diverses. Ainsi l'association entre une mauvaise croissance staturo-pondérale et un syndrome polyuro-polydipsique témoigne d'une probable maladie rénale chronique.
- La simple analyse par *bandelette urinaire* peut aider à orienter le diagnostic en montrant une densité urinaire faible (inférieure à 1010), car les urines sont très diluées (très claires).
- Une protéinurie d'apparition secondaire.
- Une pression artérielle normale chez un enfant présentant une maladie rénale chronique.



### *De l'importance de faire le diagnostic le plus tôt possible !*

Plus le diagnostic est posé tôt dans l'évolution de la maladie, plus le traitement médical mis en place permet de prévenir les complications de la tubulopathie et de la maladie rénale chronique.

### *Le diagnostic peut également être posé lors d'une décompensation aiguë*

Dans certaines circonstances comme une gastro-entérite aiguë, une forte fièvre ou une mise à jeun, l'enfant n'arrive plus à compenser la polyurie. Il n'arrive plus à boire suffisamment et risque de se déshydrater rapidement.

### *Une aggravation possible*

En situation d'insuffisance rénale sévère non diagnostiquée, tout phénomène intercurrent classiquement bénin comme une infection ORL virale, un syndrome grippal, une baisse de l'appétit, la chaleur, peut induire une décompensation de la maladie et nécessiter une consultation dans un service d'urgence.

### *Le diagnostic peut être évoqué devant des atteintes extra-rénales*

Chez 10 à 20 % des enfants, la Néphronophtise juvénile peut-être associée à des atteintes extra-rénales.

Ces atteintes sont nombreuses et très variables d'un patient à l'autre. Certaines peuvent être connues avant le diagnostic de la maladie rénale.

### *Quel est l'objectif actuel ?*

Sensibiliser les médecins susceptibles de prendre en charge ces patients dans le cadre d'atteintes extra-rénales, afin qu'ils puissent dépister et référer leurs patients précocement auprès d'un néphrologue pédiatre.

## *LE BILAN PARA-CLINIQUE*

### *Le bilan biologique*

- Au moment du diagnostic, le bilan biologique permet d'évaluer l'importance de la tubulopathie et le stade de l'insuffisance rénale.
- Lors du suivi du patient, il permet au médecin d'adapter le traitement médical et la prise en charge diététique.

### *L'échographie rénale*

Elle montre des reins :

- classiquement de taille normale ;
- *mal différenciés*, c'est-à-dire que l'on ne fait plus ou que l'on fait mal la différence entre le cortex rénal, situé à la périphérie du rein et contenant essentiellement les glomérules, et la médullaire, partie plus centrale contenant surtout des tubes rénaux.
- le tissu rénal peut apparaître *hyperéchogène*, c'est-à-dire trop bien visible à l'échographie.

### *La biopsie rénale*

Avant l'avènement du diagnostic génétique, la biopsie rénale<sup>3</sup> permettait d'évoquer le diagnostic devant la découverte de lésions tubulaires caractéristiques.

Elle n'a actuellement que peu d'intérêt diagnostique.

Elle peut être proposée pour éliminer d'autres diagnostics d'insuffisance rénale pour lesquels il pourrait exister un traitement adapté à mettre rapidement en place.

### *La consultation de génétique*

*Le diagnostic de certitude repose sur l'étude génétique*

Une consultation de génétique<sup>4</sup> sera systématiquement proposée à la famille.

3. Voir CHAPITRE. Que montre l'examen anatomopathologique des reins ?

4. Voir CHAPITRE. Le conseil génétique dans les Néphronophyses.

# PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA NÉPHRONOPHTISE CHEZ UN JEUNE PATIENT<sup>1</sup>

La Néphronophtise est une maladie rare. À ce titre, elle bénéficie de l'organisation des soins des maladies rares en France<sup>2</sup> définie depuis 2004 par les différents Plan Nationaux de Maladies Rares (PNMR).

La prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC), détaillée ci-dessous, se fonde sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la maladie rénale chronique de l'enfant<sup>3</sup>.

## *LE TRAITEMENT MÉDICAL DE LA TUBULOPATHIE*

### *Le traitement*

Il repose sur la compensation :

- des pertes en eau,
- et des pertes en ions comme le sodium et le bicarbonate, par exemple.

1. La prise en charge et le traitement dépassent le cadre strict de la Néphronophtise juvénile. Ils s'appliquent également à l'enfant atteint d'une Néphronophtise infantile.

2. Voir ANNEXES. Organisation des soins des maladies rares en France.

3. Ce protocole développe aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimales et le parcours de soin d'un enfant atteint de maladie rénale chronique. Il a été élaboré par les Centres des références des maladies rénales rares, sous l'égide de la filière Orkid (décembre 2018). Il est disponible dans son intégralité sur les sites de la Haute Autorité de Santé ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant)) et de la filière Orkid (<https://www.filiereorkid.com>).

## *Les conseils*

### *Les boissons*

- Il faut laisser l'enfant boire autant d'eau qu'il le souhaite en particulier lors du temps scolaire et la nuit. L'eau du robinet convient parfaitement. On propose à l'enfant d'avoir une gourde à remplir à volonté avec lui, la journée et la nuit.
- L'enfant doit avoir un accès à des toilettes quand il le souhaite, en particulier à l'école.
- Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI)<sup>4</sup> demandé par les parents et l'équipe enseignante peut être mis en place.
- Pour les enfants ne se réveillant pas constamment la nuit, le port de couches est nécessaire.

### *Une alimentation riche en sel (de table), même au stade d'insuffisance rénale avancée*

La consommation en sel sera adaptée pour chaque enfant par le médecin et l'aide de l'équipe diététique<sup>5</sup>.

Une supplémentation pluriquotidienne sous forme de gélules de chlorure de sodium est parfois mise en place, si l'enfant n'a pas une consommation sodée suffisante par son alimentation.

### *Une supplémentation en bicarbonate de sodium éventuellement*

Lorsque le taux sanguin de bicarbonate est inférieur à 22 millimoles/Litre dans le sang, une supplémentation en bicarbonate de sodium est décidée.

Le bicarbonate de sodium doit être pris idéalement à distance des laitages et réparti environ 3 à 4 fois par jour.

Certaines eaux minérales riches en bicarbonate et en sodium peuvent être proposées en complément si l'enfant aime l'eau pétillante (par exemple : eaux Saint-Yorre).

---

4. Voir ANNEXES. Scolarité de l'enfant ayant une maladie rénale chronique.

5. Voir PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE. Teneur en sel des aliments. Équivalence en sel pour les repas festifs.

# LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

## *Les objectifs de la prise en charge thérapeutique*

La prise en charge a pour but de :

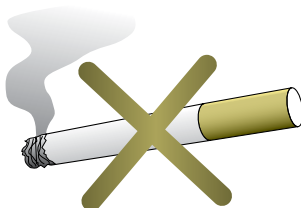
1. Prévenir et traiter les complications.
2. Ralentir la progression de la maladie rénale chronique.
3. Éduquer le patient et ses proches pour la surveillance et le traitement de la maladie rénale chronique.
4. Anticiper l'épuration extra-rénale et la transplantation rénale.

## *Principes généraux*

### *Les recommandations*

Pour limiter tous les facteurs pouvant dégrader la fonction rénale, il est recommandé :

- d'éviter les médicaments néphrotoxiques, comme les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (ou AINS), type ibuprofène ; c'est un médicament, disponible en pharmacie sans ordonnance, largement utilisé en cas de fièvre et/ou de douleur ; dans ces deux situations, le paracétamol doit être privilégié.
- de favoriser une activité physique régulière et adaptée.
- de lutter contre le surpoids et l'obésité.
- de manger une quantité normale de protéines.
- pour les adolescents, d'éviter le tabac.



## *Les particularités de prescriptions de certains médicaments*

Pour tout médicament, la dose prescrite<sup>6</sup> doit être adaptée à la fonction rénale de l'enfant.

### *Quelques conseils*

Lors de toute nouvelle prescription, il est essentiel de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse avec le traitement déjà mis en place.

En cas de consultation chez un médecin ne connaissant pas l'enfant, il est indispensable de lui signaler que cet enfant présente une insuffisance rénale.

## *Prescription des produits de contraste utilisés en radiologie*

Les produits de contraste iodés sont utilisés pour un *scanner* ; les produits à base de sels de gadolinium sont utilisés pour l'*Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*.

- Ils sont contre-indiqués si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ;
- Ils doivent être employés avec prudence si le débit de filtration glomérulaire se situe entre 30 et 60 mL/min /1,73m<sup>2</sup> ;
- Dans toutes les situations, leur utilisation doit faire l'objet d'une discussion avec le néphropédiatre.

### *Si le scanner s'avère nécessaire dans la prise en charge médicale*

Le néphropédiatre doit être informé.

Il mettra en place des mesures de néphroprotection particulières et adaptées à chaque enfant afin de protéger les reins de la toxicité des produits de contrastes iodés. Ces mesures associent une *hyperhydratation* à la prise de bicarbonate de sodium quelques heures avant et après l'examen.

Si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, l'indication de l'examen doit être posée en lien avec le néphropédiatre en raison du risque de dégradation de la fonction rénale après l'examen.

---

6. Le « Vidal » ou « le site GPR » proposent aux Professionnels de santé des algorithmes d'adaptation de dose selon le Débit de Filtration Glomérulaire. Il est possible de diminuer la dose à chaque prise ou d'espacer les doses ou d'associer ces deux conseils. Le « site GPR » (ou Guide de prescription et Rein) est réservé aux Professionnels de santé. Il donne des conseils sur trois thèmes principaux : - l'adaptation des posologies chez les patients insuffisants rénaux ; - les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs chez les patients transplantés ; - les effets rénaux des médicaments, effets néphrotoxiques ou néphroprotecteurs.

## Les mesures associées

### Les vaccinations

#### *Ce qui est essentiel*

Les vaccins doivent être faits selon le calendrier vaccinal recommandé.  
Les doses et le rythme n'ont pas besoin d'être adaptés.

Actuellement en France, les vaccinations contre la Diphtérie, la Poliomyélite, le Tétanos, l'*Haemophilus influenzae* de type b, l'Hépatite B, la Coqueluche, la Rougeole, les Oreillons, la Rubéole, le Pneumocoque et le Méningocoque sont obligatoires chez les nourrissons avant l'âge de 18 mois.

Chez les enfants ayant une maladie rénale chronique et n'ayant pas bénéficié de l'ensemble de ces vaccinations avant 18 mois ainsi que des rappels prévus par le calendrier vaccinal, il est très fortement conseillé de rattraper l'ensemble de ces vaccinations, en particulier celles contre l'Hépatite B, le Pneumocoque et le Méningocoque.

Il peut exister une méfiance de la part de certains parents face au nombre important de vaccins à faire ou à rattraper chez les enfants ayant une maladie rénale chronique. Mais ces parents doivent comprendre que leurs enfants sont plus à risque que la population générale en raison de :

- leur parcours de santé comportant des opérations multiples, dialyse, transplantation, transfusions sanguines ;
- leur maladie rénale qui diminue la qualité de leur réponse immunitaire.

Ces parents doivent comprendre que ces enfants risquent donc de faire des formes plus graves de ces maladies.

C'est également pour cette raison que la vaccination contre le Papillomavirus est fortement conseillée pour les filles et les garçons. Après la greffe, les traitements immunosuppresseurs accentuent les lésions à Papillomavirus chez la femme (impliqués dans le cancer du col du l'utérus), mais également les condylomes génitaux chez les filles et chez les garçons.

La vaccination contre la Grippe est proposée chaque année à l'enfant et à ses proches. Quant à la vaccination anti-Covid, les consignes actuelles<sup>7</sup> sont de vacciner « les enfants de plus de 5 ans à risque de forme grave de Covid-19 et ceux vivant dans l'entourage de personnes immunodéprimées ». Parents et grands-parents ainsi que les frères et sœurs doivent être vaccinés contre la Covid-19.

7. Ces consignes concernant les jeunes patients en insuffisance rénale datent de décembre 2021 ; elles peuvent évoluer.

### *Vaccinations à réaliser avant la transplantation rénale*

Les vaccins vivants (Varicelle, Rougeole, Oreillons, Rubéole et Fièvre jaune dans certaines situations) sont à réaliser avant la transplantation rénale. Le traitement immunosuppresseur contre-indiquera leur réalisation après la transplantation rénale.

### *Vaccination de l'entourage au cours du bilan pré-greffe*

Il faut s'assurer que le patient et de sa famille (parents, frères et sœurs) ont l'ensemble de leurs vaccinations à jour avant l'inscription sur la liste d'attente de greffe<sup>8</sup>.

### *Mise en place d'une contraception*

La contraception est possible pour les jeunes filles demandeuses.

Le choix du mode de contraception (œstro-progestatifs souvent évités, micro-progestatifs, implants, dispositif intra-utérin) est à discuter par chaque patiente avec le gynécologue.

## *Prendre en charge l'anémie*

### *Pourquoi l'anémie apparaît-elle ?*

L'anémie est secondaire à la diminution de la production par les reins de l'*érythropoïétine*, hormone stimulant la production de globules rouges par la moelle osseuse. Elle survient classiquement lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

### *Quelles sont ses manifestations cliniques ?*

L'anémie peut se manifester par :

- une pâleur ;
- une fatigue ;
- un essoufflement à l'effort.

Elle peut entraîner :

- des répercussions cardiaques comme un souffle, une *tachycardie* (accélération du rythme cardiaque), perçus à l'auscultation du cœur lors d'une consultation ;
- des anomalies observées à l'*échocardiographie* (imagerie reposant sur l'utilisation d'ultrasons) comme un épaississement ou une hypertrophie du ventricule gauche.

8. Voir CHAPITRE. Dialyse et Transplantation rénale chez le jeune patient atteint de Néphronophtise.



## *Comment traiter l'anémie ?*

### *1. Par une supplémentation en fer*

Cette supplémentation doit être initiée en première intention par voie orale. Il existe de nombreuses formes : sirop et comprimés, pris en 1 à 2 prises par jour.

La dose est adaptée aux résultats biologiques et à la tolérance. Le fer par voie orale peut être mal toléré sur le plan digestif ; il peut provoquer des douleurs abdominales, des selles liquides. Il faut en discuter systématiquement avec le médecin afin de changer de forme. En cas d'intolérance digestive importante, un traitement par voie intraveineuse pourra être proposé en hôpital de jour.

### *2. Par des agents stimulant la synthèse des globules rouges*

Ils sont prescrits en association à la supplémentation en fer afin de maintenir le taux sanguin d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dL.

Il existe de nombreux produits qui peuvent être administrés, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse (en particulier chez les patients en hémodialyse). Ces produits sont à conserver à + 4°C.

La dose et le rythme des injections varient selon le stade de l'insuffisance rénale chronique et selon les besoins propres de chaque enfant.

Leur prescription se fait sur des ordonnances spécifiques<sup>9</sup>.

### *3. Les transfusions sanguines doivent être évitées*

Il existe un risque d'*allo-immunisation*, c'est-à-dire de synthèse d'anticorps dirigés contre des *antigènes étrangers* apportés par la transfusion. Ces antigènes, ou HLA (*Human Leucocyte Antigen*), présents à la surface des leucocytes (les globules blancs) humains sont spécifiques de chaque individu. Le système HLA, carte d'identité de chaque individu, permet au système immunitaire de différencier « le soi du non soi ».

### *Quel est le risque des transfusions ?*

La présence de ces anticorps spécifiques, formés lors d'une transfusion, pourrait limiter les possibilités de transplantation rénale si le greffon présente des antigènes contre lesquels le patient a déjà développé des anticorps.

Il y a alors un risque de rejet aigu du rein transplanté.

9. Les médicaments d'exception, particulièrement coûteux, ne sont remboursés ou pris en charge que s'ils sont prescrits dans le respect des dispositions prévues par la fiche d'information thérapeutique et après information du contrôle médical de l'Assurance maladie. Ils doivent être prescrits sur une ordonnance d'un modèle particulier dénommée « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception ».

## *Prendre en charge l'atteinte osseuse et minérale*

Dans la littérature médicale, cette atteinte est dénommée *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder* ou CKD-MBD.

### *Ses causes*

L'atteinte osseuse et l'atteinte du métabolisme du phosphore et du calcium dans l'insuffisance rénale chronique sont la conséquence :

- de la baisse de l'élimination rénale du phosphore,
- et de la baisse de la synthèse rénale de la forme active de vitamine D (1,25-OH-vitamine D)<sup>10</sup>.

Il s'en suit une augmentation du taux sanguin de phosphate (ou *hyperphosphatémie*) et une diminution du taux sanguin de calcium (ou *hypocalcémie*).

La parathormone (PTH) est une hormone fabriquée par les parathyroïdes ; ce sont des glandes au nombre de quatre, situées dans le cou, en arrière de la thyroïde.

En cas d'insuffisance rénale chronique, le taux de la parathormone augmente dans le sang (c'est une *hyperparathyroïdie*) pour tenter d'augmenter l'élimination rénale du phosphore et compenser l'hypocalcémie.

### *Quelles sont les actions de la parathormone ?*

Ses principales actions sont de maintenir des taux sanguins normaux :

- de phosphore, en stimulant l'élimination rénale du phosphore ;
- de calcium, en contrôlant et régulant le stock osseux de calcium et l'absorption digestive de calcium *via* la vitamine D.

### *Caractéristiques cliniques de l'atteinte osseuse et minérale*

C'est l'association hyperparathyroïdie, hyperphosphatémie et hypocalcémie qui génère cette atteinte caractérisée par :

- des signes osseux provoquant des déformations osseuses, des douleurs, voire des fractures ;
- un retard de croissance avec une résistance à l'hormone de croissance ;
- une faiblesse musculaire ;

<sup>10</sup>. Ce sont les reins qui fabriquent une enzyme permettant de transformer la forme de stockage de la vitamine D (la 25-OH-vitamine D) en forme active (la 1,25-OH-vitamine D).

- et surtout des calcifications vasculaires ; ce sont des dépôts phosphocalciques qui diminuent l'élasticité et le calibre des artères et qui peuvent entraîner des complications cardio-vasculaires chez l'adulte jeune (angine de poitrine, infarctus du myocarde, accidents vasculaires-cérébraux, ...).

### *Quel est l'objectif du traitement ?*

Contrôler toutes ces anomalies pour éviter :

- les complications aiguës dues à l'hypocalcémie ;
- les complications chroniques dues à l'hyperphosphatémie et l'hyperparathyroïdie.

### *Traiter l'hyperphosphatémie*

L'objectif est de maintenir la *phosphatémie* dans les normes pour l'âge.

La première étape du traitement est de contrôler et de limiter les apports alimentaires avec l'aide de l'équipe de diététique<sup>11</sup>.

### *Attention !*

Il faut particulièrement se méfier des apports cachés en phosphate dans les additifs alimentaires (par exemple les additifs E 338–341, E 343, E 450–452) ou les sodas (comme par exemple les Coca et autres dérivés, Orangina, Fanta, ...).

Il faut limiter au maximum les sodas qui sont, non seulement source de phosphore, mais également de sucre et qui, par conséquent, favorisent le surpoids.

Lorsque ces mesures deviennent insuffisantes, on peut utiliser des médicaments capables de capter le phosphore contenu dans les aliments ingérés lors du repas. Il est important de bien prendre le traitement au milieu des repas.

Ces médicaments sont appelés *chélateurs* du phosphore. Il en existe plusieurs types :

- Les chélateurs « calciques » (qui contiennent du calcium) comme le carbonate de calcium. Ce sont les produits les plus couramment utilisés en première intention.
- Les chélateurs « non calciques » (ne contenant pas de calcium)<sup>12</sup>. Le médecin pourra choisir ce type de chélateurs quand il faudra contrôler la phosphorémie, sans augmenter les apports en calcium.

11. Voir PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE. Aliments contenant du phosphore.

12. Sevelamer (Renvela®) en gélule de 800 mg ou en sachet de 2400 mg.

### *Et si les traitements ne sont plus suffisants ?*

Si le taux sanguin de phosphate n'est pas contrôlé, le début d'une épuration extra-rénale est discuté par l'équipe médicale.

### *Traiter l'hypocalcémie et la carence en vitamine D*

L'hypocalcémie est secondaire à un défaut d'absorption intestinale du calcium par manque de forme active de vitamine D.

Il faut :

- avant tout, corriger une éventuelle *carence de stockage* de vitamine D par une supplémentation quotidienne en 25-OH-vitamine D<sup>13</sup>.
- normaliser les apports alimentaires en calcium selon l'âge : 400 mg/jour avant 6 mois, 500 mg/jour entre 6 mois et 3 ans, 700 mg/jour entre 4 et 6 ans, 900 mg/jour entre 7 et 9 ans et 1200 mg entre 10 et 18 ans.

Le carbonate de calcium, pris en dehors des repas, est une source de calcium, car non complexé par le phosphore contenu dans l'alimentation. Le calcium pourra être absorbé par le tube digestif.

### *Traiter l'hyperparathyroïdie*

La normalisation du taux de parathormone repose sur le contrôle de la phosphatémie et de la calcémie ainsi que sur l'utilisation de dérivés actifs de la vitamine D.

Les reins n'étant plus capables de transformer la 25-OH-vitamine D en forme active, la 1,25-OH-vitamine D, on peut supplémenter l'enfant en 1,25-OH-vitamine D<sup>14</sup>.

L'utilisation de « calcimimétiques » est exceptionnelle en pédiatrie. Ce sont des traitements capables de mimer l'action du calcium au niveau des parathyroïdes en freinant la synthèse de la parathormone. Les indications sont limitées à des situations où il persiste une hyperparathyroïdie malgré une prise en charge maximale (tant au niveau diététique que médicamenteuse et de dialyse).

13. Par exemple, Adrigny<sup>®</sup> présenté en flacon compte-gouttes ou Uvedose<sup>®</sup> sous forme d'ampoule de Vitamine D à prendre classiquement tous les 3 mois.

14. Par exemple, Un Alfa<sup>®</sup> goutte ou capsule ou 1,25-OH-vitamine D (ex : Rocaltrol<sup>®</sup>). Le flacon Un Alfa<sup>®</sup> en gouttes doit être conservé à 4°C. Il faut privilégier les capsules (qui peuvent être mâchées) pour simplifier la logistique familiale, en particulier lors des déplacements. Les gouttes doivent être administrées directement dans la bouche de l'enfant.

Attention ! Chez un enfant en nutrition entérale, ils ne doivent pas être administrés par la sonde naso-gastrique ou par gastrostomie, car c'est un médicament très huileux qui se fixe sur les supports plastiques : le traitement n'est alors pas ou moins efficace.

## *Prendre en charge la croissance et les troubles nutritionnels*

### *De quels facteurs dépend la croissance d'un enfant ?*

Elle dépend principalement :

- durant les deux premières années de vie : des apports nutritionnels ;
- entre l'âge de 2 ans et la puberté : de l'hormone de croissance ;
- à la puberté : des hormones sexuelles.

Un enfant ayant une insuffisance rénale chronique cumule les facteurs de risque de mauvaise croissance. Il est classiquement en dessous des apports énergétiques recommandés pour l'âge, car il n'arrive pas à prendre/manger toutes les calories.

Les causes sont :

- une modification du goût, appelée *dysgueusie* ;
- une perte de l'appétit ;
- un estomac plein d'eau en raison de la polyurie ;
- une vidange gastrique diminuée.

En outre, cet enfant présente une résistance à l'hormone de croissance et un retard pubertaire.

### *1. Surveiller les apports caloriques*

Les enfants ayant une maladie rénale chronique avancée consomment spontanément autour de 70 à 80 % des apports nutritionnels recommandés.

Dans un premier temps, il convient de normaliser les apports nutritionnels conseillés pour l'âge et de les adapter ensuite au gain de croissance et de poids. Un support nutritionnel peut être discuté lorsque les apports spontanés de l'enfant sont insuffisants.

### *Des compléments alimentaires*

Ils peuvent être proposés sous forme de bouteille liquide ou de crème dessert avec des saveurs multiples. Il en existe un nombre important. Le choix se fera en lien avec l'équipe diététique selon les goûts de l'enfant et son degré d'insuffisance rénale chronique.

Ils sont délivrés en pharmacie sur ordonnance.

### *La mise en place d'une nutrition entérale*

Une nutrition « artificielle par voie orale » vise à apporter à l'organisme les éléments nutritifs et liquidiens indispensables par voie digestive, c'est-à-dire directement au niveau de l'estomac.

Complément de l'alimentation par voie orale, elle permet à l'enfant de conserver une oralité plaisir, d'éviter le *forcing* alimentaire, tout en garantissant des apports nutritionnels corrects.

Elle est décidée après entretien avec la famille et une formation par différents professionnels. La répartition de l'alimentation permet de respecter le rythme de vie de l'enfant. Selon l'âge de l'enfant et ses capacités, il faut expliquer et accompagner.

### *Chez qui mettre en place une nutrition entérale ?*

Le recours à une alimentation directement apportée dans l'estomac est rare chez les enfants ayant une Néphronophtise juvénile.

Il est plus courant chez les enfants ayant une Néphronophtise infantile.

- Il est possible de mettre en place transitoirement en place une *sonde naso-gastrique*. C'est une petite sonde souple introduite dans une narine et que l'on descend jusqu'à l'estomac. Elle permet de passer la nutrition adaptée, soit directement, soit à l'aide d'une pompe. Il existe des pompes fixes ou portables pour les nutritons passées durant la nuit (on parle d'*Alimentation Entérale Nocturne* ou *AEN*) et éventuellement la journée (pendant la sieste) (on parle d'*Alimentation Entérale de Journée* ou *AEJ*).
- Sera proposée ensuite la pose d'une *gastrostomie*, à mettre en place avant le début éventuellement d'une dialyse péritonéale.  
La gastrostomie est réalisée sous anesthésie générale, soit par un gastro-entérologue, soit par un chirurgien. C'est un orifice créé entre la peau et l'estomac, fermé par une sorte de bouton (*bouton de Mic-Key®*) de taille adaptée à l'enfant que l'on peut ouvrir pour passer la nutrition et fermer.  
L'enfant peut reprendre des activités. Il pourra se baigner avec ce bouton (ce qui n'est cependant pas possible si l'enfant est porteur d'un cathéter de dialyse puisqu'il est interdit de mouiller le cathéter d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale).

## *2. Traiter par l'hormone de croissance<sup>15</sup> ?*

L'hormone de croissance est fabriquée par une partie du cerveau appelée l'hypophyse.

---

15. Voir ANNEXES. Hormone de croissance chez l'enfant en insuffisance rénale chronique.

### *Informez les parents et l'enfant*

Il est important d'informer la famille et l'enfant des contraintes dues au traitement et du caractère variable des résultats obtenus sur la croissance, sans donner de faux espoirs.

L'efficacité ne pourra être évaluée qu'après plusieurs mois de traitement.

Il faut aussi les prévenir que le traitement devra être arrêté après la transplantation rénale.

Ce traitement peut être commencé lorsque sont remplies les conditions suivantes :

- débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ;
- taille inférieure ou égale à - 2 déviations standards<sup>16</sup> (DS) ;
- ralentissement de la vitesse de croissance inférieure à - 1 DS ou inférieure à 2 centimètres par an sur les deux dernières années ;
- âge chronologique supérieur à 2 ans ;
- âge osseux (défini par une radiographie de la main) inférieur à 11 ans chez la fille et à 13 ans chez le garçon ;
- signes pubertaires absents ou minimes ;
- apports caloriques ayant été optimisés ;
- anémie, anomalies minérales et osseuses et acidose ayant été corrigées depuis au moins un an.

Les injections d'*Hormone de croissance recombinante* (rhGH) se font au domicile, 6 jours sur 7, tous les soirs à la même heure, par voie sous-cutanée. La dose est classiquement de 0,05 mg par kilogramme de poids et par jour ; elle est adaptée ensuite à l'efficacité.

La prescription est réservée à certains spécialistes. Cinq spécialités pharmaceutiques sont possibles. Les présentations (stylo, cartouche, flacon) diffèrent selon les spécialités.

La mise en place du traitement nécessite une courte formation des parents.

Le traitement est bien toléré et n'entraîne que peu d'effets secondaires (céphalées, œdèmes localisés).

La surveillance stricte, régulière, trimestrielle, vérifie :

- la croissance de l'enfant ;
- l'âge osseux par une radiographie de la main et du poignet gauche ;
- l'absence d'effets indésirables, principalement un dérèglement du taux sanguin de sucre.

16. La déviation standard (DS) exprime les tailles autour de la moyenne de la population. La taille normale se situe entre - 2DS et + 2DS.

### 3. Surveiller les apports en protéines

Les enfants ont classiquement des apports en protéines bien supérieurs (de 2 à 3 fois) aux apports recommandés.

Il faut, dans un premier temps, ramener les apports en protéines à ceux recommandés pour l'âge. Il ne s'agit pas d'un régime pauvre en protéines, mais juste d'un régime « normal ». Il est conseillé, de façon simple, dans un premier temps d'avoir des apports en protéines une fois par jour (à midi) et de limiter les laitages à 3 par jour, tout en veillant à conserver des apports calciques normaux.

#### *Particularités chez un enfant en dialyse péritonéale*

Ces apports peuvent être augmentés. En effet, il y a une fuite en protéines dans le liquide de la dialyse péritonéale. Lorsque le liquide de dialyse est dans l'abdomen de l'enfant pour épurer les déchets organiques, des protéines passent dans le liquide de dialyse et sont éliminées à chaque cycle. Afin d'éviter une malnutrition chez ces enfants, il faut augmenter leurs apports protidiques pour compenser cette perte.

### 4. Surveiller les apports en sel

Ces apports sont rarement limités avant un stade avancé d'insuffisance rénale chronique, car l'enfant présente une fuite importante de sel dans les urines.

### 5. Traiter l'hyperkaliémie

L'augmentation du taux sanguin de potassium est souvent observée lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 15 ml/min pour 1,73m<sup>2</sup>.

Elle peut avoir des conséquences sévères telles que :

- Des *troubles de conduction cardiaque* qui conduisent à un ralentissement de la fréquence cardiaque (pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque pour des hyperkaliémies sévères). Un électrocardiogramme permet de dépister des signes précoces d'hyperkaliémie (*ondes « T » pointues*) et de les corrélérer à la valeur biologique. Ces constatations permettront d'adapter la prise en charge médicale.
- Des fourmillements.
- Une faiblesse, voire une paralysie musculaire.

Pour traiter l'hyperkaliémie, seront limités dans un premiers temps, les apports alimentaires : fruits, légumes, chocolat, fruits secs, légumineuses, pommes de terre<sup>17</sup>.

Si cette limitation n'est pas suffisante, il est possible d'utiliser des chélateurs<sup>18</sup> qui vont capter le potassium contenu dans les aliments au moment de la prise des repas.

17. Voir PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE. Équivalence en potassium des fruits et des légumes.

18. Les chélateurs se lient avec le potassium dans le tube digestif ; le complexe ainsi formé est éliminé par les selles. Le Kayexalate® et le Résikali® sont deux médicaments sous forme de poudre à diluer dans de l'eau ; mais leur goût et leur texture sont peu appréciés des patients.



## 6. *Autres mesures*

De manière générale, il est préférable d'éviter les suppléments en multivitamines. Elles contiennent de la vitamine A qui s'accumule chez le patient en insuffisance rénale chronique et peut générer une toxicité, en particulier une hypertension artérielle et une hypercalcémie.

### *Prendre en charge la maladie cardio-vasculaire*

Le contrôle de la pression artérielle doit être strict. Les objectifs de pression artérielle à atteindre sont définis selon des tables précises variant selon l'âge et le sexe.

Chez certains enfants, le médecin pourra demander la réalisation d'un *holter tensionnel*<sup>19</sup> qui permet de bien apprécier l'équilibre de la pression artérielle sur 24 heures.

L'échographie cardiaque permet de dépister et suivre les complications cardiaques d'une éventuelle hypertension mal contrôlée.

En cas d'hypertension, plusieurs classes de médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisées, associées ou non.

### *Prendre en charge l'insuffisance rénale stade 5*

Lorsque l'ensemble de ces traitements ne suffit plus à contrôler les anomalies biologiques et que la fonction des reins est insuffisante, l'équipe soignante proposera de débiter un bilan pré-transplantation rénale en vue de faire une transplantation rénale. Parfois, le patient devra être dialysé en attendant de pouvoir être greffé.

### *Prendre en charge les atteintes extra-rénales*

L'ensemble des atteintes extra-rénales doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique multidisciplinaire, adaptée aux besoins et aux demandes de chaque enfant et parents<sup>20</sup>.

Le néphrologue pédiatre a pour mission de coordonner l'ensemble de ces suivis.

---

19. Un brassard, posé autour du bras, enregistre la pression artérielle durant 24 heures, à intervalles réguliers, généralement toutes les demi-heures. Les données enregistrées sont ensuite interprétées. Pendant ces 24 heures, le patient continue à mener une vie normale.  
20. Voir CHAPITRE. Atteintes extra-rénales et Néphronophtise. Prise en charge.

# LE SUIVI

## *Le suivi médical*

Le suivi médical se fait essentiellement en consultation.

Lorsque la famille habite à distance du centre de néphrologie pédiatrique, un suivi alterné peut être mis en place avec le médecin traitant en ville ou dans un centre hospitalier de proximité.

Le rythme des consultations est adapté à chaque patient.

Plus l'enfant est jeune (avant l'âge de 2 ans), plus l'insuffisance rénale progresse et plus les consultations sont rapprochées.

En dehors de décompensations aiguës, les enfants sont rarement hospitalisés avant le stade 5 de l'insuffisance rénale.

### *Le suivi clinique*

Il doit comporter :

- une évaluation régulière de l'état nutritionnel : courbe de croissance, respect des apports nutritionnels conseillés pour l'âge, recherche de surpoids/obésité ;
- une évaluation régulière du risque cardiovasculaire (mesure de la pression artérielle) ;
- une aide au sevrage tabagique, si besoin ;
- la mise à jour des vaccinations, si besoin ;
- le rappel des mesures de néphroprotection.

### *Le suivi biologique*

Il dépend du stade de la maladie rénale chronique.

Il comprend la mesure du débit de filtration glomérulaire et de la protéinurie ainsi qu'un hémogramme (numération-formule sanguine).

Dès le stade 3 de l'insuffisance rénale, le dépistage comprend, au minimum tous les 6 à 12 mois, la surveillance des concentrations dans le sang de calcium, phosphore, phosphatases alcalines, parathormone et 25-OH vitamine D.

Au fur et à mesure du déclin de la fonction rénale, la fréquence des contrôles doit être rapprochée.

## *Les mesures associées*

### *La vie quotidienne*

#### *Une vie normale !*

Le jeune patient peut mener une vie normale, participer à toutes les activités au sein de sa famille et de son école avant le stade 5 de l'insuffisance rénale chronique.

La participation aux différents voyages scolaires (classe verte ou de neige) et aux séjours scolaires ou non à l'étranger devra être anticipée avec le médecin référent afin de mettre en place les mesures adaptées à chaque enfant : régime alimentaire, injections d'analogues d'érythropoïétine ou d'hormone de croissance, traitements à conserver à 4°C, prise des traitements, apports hydriques, ...

Lorsque l'enfant est dialysé ou greffé, le médecin référent de l'enfant fera le point sur les activités possibles en précisant les activités à limiter ou les activités à contre-indiquer.

#### *Une prise en charge multidisciplinaire*

Cette prise en charge est mise en place et coordonnée par le néphrologue pédiatre et le médecin traitant.

Elle réunit : psychologue/pédopsychiatre, assistant social, diététicien, infirmiers, enseignant et aussi psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, ... pour certains enfants. Des consultations régulières avec l'équipe diététique permettent d'adapter les goûts alimentaires de l'enfant à ses besoins énergétiques et aux contraintes de l'insuffisance rénale. Un soutien psychologique est proposé à l'enfant et à sa famille afin de les accompagner tout au long des différentes étapes de la maladie et de la prise en charge.

Une attention particulière est portée aux frères et sœurs non atteints. Une rencontre avec le médecin référent et l'équipe de psychopathologie peut leur être proposée.

#### *La scolarité*

Un lien avec l'équipe scolaire de l'établissement d'origine de l'enfant peut être fait pour prévenir et accompagner les répercussions de la maladie sur la scolarité de l'enfant.

La majorité des équipes de néphrologie pédiatrique bénéficie d'une équipe enseignante référente au sein de son service.

Plusieurs démarches<sup>21</sup> sont à mettre en place selon si l'enfant est porteur ou non d'un handicap reconnu.

21. Voir ANNEXES. Scolarité de l'enfant ayant une maladie rénale chronique

## *La transition*

Au moment de l'adolescence, il est essentiel de préparer et anticiper le transfert du jeune vers une équipe de néphrologue adulte. Ce long chemin s'appelle la transition.

Il existe un programme de transition dans la majorité des équipes de néphrologie afin d'accompagner le jeune et sa famille au mieux vers le monde adulte.

# NÉPHRONOPHTISE INFANTILE. ASPECTS CLINIQUES. PRISE EN CHARGE

La forme infantile de Néphronophtise, beaucoup plus rare que la Néphronophtise juvénile, se présente différemment.

- Habituellement, les premiers signes apparaissent dès les premiers mois de la vie. Des anomalies rénales peuvent être découvertes pendant la grossesse à l'échographie prénatale.
- L'atteinte rénale est fréquemment associée à des signes témoignant de l'atteinte d'autres organes, particulièrement l'atteinte du foie et du cœur. La symptomatologie présentée par l'enfant dépend des atteintes extra-rénales associées.

L'évolution rapide vers l'insuffisance rénale dans la petite enfance, presque toujours avant l'âge de 5 ans, la différencie de la Néphronophtise juvénile.

## *Découverte de l'atteinte rénale*

### *Avant la naissance*

Des anomalies sont découvertes sur l'échographie réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse :

- les reins, de tailles variables, apparaissent *hyperéchogènes*, c'est-à-dire trop denses ;
- une faible quantité de liquide amniotique (*oligoamnios*) par rapport au terme de la grossesse peut être notée.

Le bilan des anomalies, leur surveillance rapprochée, l'évaluation du pronostic en fonction des éléments échographiques, seront réalisés dans un Centre de Diagnostic Prénatal Pluridisciplinaire<sup>1</sup>.

---

1. Voir ANNEXES. Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

### *Chez un nourrisson*

La maladie rénale est découverte devant les signes révélateurs d'une insuffisance rénale précoce :

- pâleur témoignant d'une anémie ;
- anorexie avec retard de croissance ;
- polyurie et soif anormale.

L'association presque constante de ces signes à une hypertension artérielle est évocatrice de Néphronophtise infantile.

À l'échographie, les reins, de tailles variables, apparaissent hyperéchogènes.

## *Affirmer le diagnostic*

L'aspect échographique des reins ne permet pas d'affirmer le diagnostic, sauf si la maladie a touché un enfant de la fratrie chez qui le diagnostic de Néphronophtise a été porté. En effet, la découverte de gros reins hyperéchogènes peut faire évoquer plusieurs autres maladies rénales génétiques, en particulier la Polykystose rénale autosomique récessive.

### *La biopsie rénale<sup>2</sup>*

Elle peut permettre d'évoquer le diagnostic devant des lésions rénales associant :

- une fibrose interstitielle ;
- des groupes de tubes atrophiés ;
- des tubes dilatés ayant un aspect de microkystes, présents surtout dans la corticale.

### *Le diagnostic génétique*

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude moléculaire génétique.

Plusieurs gènes ont été reconnus comme impliqués dans la Néphronophtise infantile. Il s'agit principalement du gène *NPHP2*, mais aussi du gène *NPHP3*<sup>3</sup>.

## *Prise en charge et surveillance*

Il n'existe pas de traitement spécifique.

La surveillance est assurée principalement par le néphrologue pédiatre, en collaboration avec le pédiatre de l'enfant en ville.

Poids, taille, périmètre crânien sont régulièrement reportés sur des courbes de référence. L'hypertension artérielle doit être dépistée, puis suivie régulièrement. Pour les nourrissons, il est préférable d'organiser la surveillance de la pression artérielle à l'hôpital ou

---

2. Voir CHAPITRE .Que montre l'examen anatomo-pathologique des reins ?

3. Voir CHAPITRE. Caractéristiques génétiques des Néphronophtises. Tableau des 23 gènes impliqués.

dans le service de pédiatrie proche.

La fréquence des consultations varie selon la gravité de l'atteinte rénale. Lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave, elles deviennent de plus en plus fréquentes.

### *Alimentation*

La diététisme est particulièrement importante chez ce petit enfant.

Dans la première année, le régime est essentiellement à base de lait (premier âge).

Ces petits enfants sont souvent très anorexiques, ce qui peut conduire à une alimentation entérale<sup>4</sup>. Il peut s'agir d'une alimentation par une sonde naso-gastrique (sonde souple entrant par le nez, passant par l'œsophage et allant dans l'estomac).

Une anorexie persistante peut nécessiter une *gastrostomie* (pose d'un tube traversant la paroi abdominale pour aller dans l'estomac). Le médecin détermine avec l'aide de la diététicienne la meilleure formule à administrer par la gastrostomie. Les médicaments peuvent être administrés par cette voie. La gastrostomie peut rester en place aussi longtemps qu'il est nécessaire. Lorsque l'équipe soignante, en accord avec les parents, juge que l'enfant n'a plus besoin des gastrostomie, celle-ci peut aisément être enlevée.

Il convient de maintenir le réflexe de succion, puis de mastication-déglutition par des apports oraux réguliers, sous peine de difficulté de retour à une alimentation orale par les voies naturelles.

Alimenter ce nourrisson engage, à côté des parents, l'ensemble de l'équipe, pédiatre, diététicienne, infirmière, psychologue.

## *Prise en charge de l'insuffisance rénale*

Les principes de la prise en charge thérapeutique au stade d'insuffisance rénale chronique ne diffèrent guère de celle des enfants plus âgés<sup>5</sup>.

Il faut corriger les déséquilibres hydriques et électrolytiques ainsi que l'anémie, l'hypertension artérielle si nécessaire.

- Les traitements sont les mêmes, comportant : calcium, vitamine D, bicarbonate de sodium, érythropoïétine, hormone de croissance éventuellement.
- Ils sont souvent associés à un traitement antihypertenseur.

---

4. La mise en place d'une nutrition entérale est développée dans le chapitre Néphronophtise juvénile. Prise en charge et traitement.  
5. Voir CHAPITRE. Prise en charge et traitement de la Néphronophtise chez un jeune patient.

# *Prise en charge de l'insuffisance rénale terminale*

## *Une prise en charge lourde pour l'enfant et sa famille*

### *La dialyse*

Selon le développement physique et la rapidité d'évolution de l'insuffisance rénale, une période de dialyse, le plus souvent par dialyse péritonéale à cet âge, précède ou non la transplantation rénale.

La transplantation rénale pourra être envisagée raisonnablement à partir d'un poids supérieur à 8 kilogrammes.

Le gabarit et la taille des enfants rendent difficile l'accès aux vaisseaux sanguins permettant l'hémodialyse. La dialyse péritonéale est le mode de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale utilisé chez le petit enfant. Elle est réalisable chez le nouveau-né. Elle peut associer dialyse péritonéale et nutrition entérale. L'ensemble de ces techniques implique des équipes multidisciplinaires de pédiatres.

### *La décision de dialyse*

Cette décision repose sur une discussion avec les parents de l'enfant.

Les parents doivent comprendre qu'il s'agit d'une démarche qui s'inscrit dans un processus de prise en charge d'une maladie chronique et que la transplantation rénale pourra être effectuée plus tard.

L'objectif est de permettre à l'enfant d'avoir :

- une croissance staturale et pondérale satisfaisante ;
- un développement psychomoteur satisfaisant ;
- un projet thérapeutique fait de prise en charge en dialyse, suivie par une transplantation.

### *La dialyse péritonéale chez le petit enfant*

Lorsque la situation familiale le permet, la dialyse péritonéale est proposée aux parents qui vont assurer le traitement journalier de leur enfant à domicile avec l'aide d'une équipe soignante.

C'est une méthode bien maîtrisée sur le plan technique, mais qui peut poser chez le petit enfant des difficultés en rapport avec le volume de liquide utilisé.

- La perméabilité du péritoine est plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Cette perméabilité accrue entraîne une réabsorption d'une grande quantité des sucres présents dans le liquide de dialyse. Il est parfois indispensable de raccourcir la durée des



- cycles afin de limiter l'absorption des sucres tout en permettant une dialyse efficace.
- La quantité de liquide mis dans la cavité péritonéale peut gêner la respiration. La solution consiste à diminuer le volume de liquide et à augmenter le nombre de cycles. Lorsque les volumes de liquide sont trop importants, l'enfant peut être gêné par un reflux gastro-œsophagien, notamment au moment des repas. Il peut présenter des signes d'inconfort qui peuvent nécessiter l'arrêt des séances de dialyse au moment des repas.
  - Exceptionnellement, lorsque le volume des reins est trop important et gêne le remplissage, l'ablation d'un rein (néphrectomie unilatérale) peut être proposée.

### *L'hypertension artérielle*

Parfois difficile à prendre en charge chez un petit enfant en dialyse péritonéale, elle peut nécessiter le recours à des médicaments antihypertenseurs donnés d'abord par voie intraveineuse, puis par voie orale.

### *L'alimentation*

L'alimentation est basée sur des laits pauvres en protéines, au mieux du lait maternel. Chez le très petit enfant, l'alimentation discontinue par biberons est privilégiée afin de maintenir le réflexe de téter.

Lorsque cette alimentation ne suffit pas, lorsque les enfants sont trop fatigués pour téter, ou lorsque la dialyse péritonéale ne permet pas l'absorption de biberons de volume normal, le recours à la nutrition entérale peut être privilégié par les équipes médicales.

*Mais pourtant la vie d'un petit enfant*

C'est aussi jouer, manger, se promener, aller à la crèche ...

## *Les atteintes extra-rénales*

L'association fréquente à d'autres atteintes fait la spécificité de la Néphronophtise infantile et peut permettre, en fonction du tableau clinique de soupçonner le gène impliqué. Elles nécessitent un suivi spécialisé<sup>6</sup>.

6. Voir CHAPITRE. Atteintes extra-rénales. Prise en charge.

# DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LE JEUNE PATIENT ATTEINT DE NÉPHRONOPHTISE

Durant l'enfance et/ou l'adolescence, les patients atteints de Néphronophtise développent une insuffisance rénale chronique qui évolue vers l'insuffisance rénale terminale. Cette évolution, souvent très progressive, se fait sur plusieurs années.

En fonction de l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, sont distinguées classiquement les formes dites infantiles, les formes juvéniles et les formes de l'adolescent et de l'adulte jeune.

Dans la forme juvénile, la plus fréquente, l'insuffisance rénale terminale survient le plus souvent à la fin de l'enfance ou au début de l'adolescence, se situant habituellement autour de 13 ans.

Dans le faible pourcentage de patients atteints de la forme infantile, l'insuffisance rénale terminale survient habituellement avant 5 ans.

Certains patients développent plus tardivement une atteinte rénale, l'insuffisance rénale survenant autour de 19 ans.

Au cours de la dernière décennie, les progrès en génétique moléculaire ont permis d'impliquer de nouveaux gènes. Un intervalle plus large de survenue de l'insuffisance rénale a ainsi été redéfini, jusque dans la cinquième décade.

## *Peut-on prévoir la date de survenue de l'insuffisance rénale terminale ?*

Actuellement, l'identification de la variation pathogène de l'un des gènes connus pour être à l'origine de la maladie peut permettre d'informer certains patients sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Mais le plus souvent, l'absence de corrélations solidement établies entre les variations pathogènes des différents gènes et le tableau clinique limite le conseil pronostique.

### *Existe-t-il un traitement spécifique de la Néphronophtise ?*

Non.

À ce jour, il n'y a aucun traitement spécifique. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique reste symptomatique et doit permettre :

- de préserver la fonction rénale le plus longtemps possible ;
- de prévenir la survenue de complications.

### *La prise en charge doit être multidisciplinaire*

Les jeunes patients sont suivis régulièrement par les équipes de néphrologie pédiatrique auxquelles s'associent les spécialistes d'autres d'organes lorsque des atteintes extra-rénales sont associées à la maladie rénale et vont continuer d'évoluer pour leur propre compte.

Il est essentiel de les amener dans le meilleur état nutritionnel possible au stade de l'épuration extra-rénale ou à la greffe.

Il est également nécessaire de préparer patients et familles sur le plan psychologique.

### *L'information*

Lorsque l'insuffisance rénale progresse, il convient d'informer :

- sur les différentes possibilités : transplantation rénale, hémodialyse ou dialyse péritonéale ;
- sur les modalités de la transplantation rénale : transplantation avec rein de donneur vivant ou avec rein de donneur décédé.

### *L'information idéale*

Il est essentiel :

- d'informer bien avant le stade d'insuffisance rénale terminale ;
- d'intégrer les informations dans le cadre d'un processus d'Éducation Thérapeutique.

### *Et la greffe préemptive, réalisée avant le stade de la dialyse ?*

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale étant lentement progressive chez la plupart de ces jeunes patients, la possibilité d'une greffe préemptive est la meilleure alternative de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale.

Cette possibilité doit être discutées avec la famille et le patient.

Mais elle ne peut être proposée que :

- si le patient et sa famille sont prêts pour la transplantation ;
- si un donneur vivant est identifié dans la famille.

# QUELQUES DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA DIALYSE

## *Qu'est-ce que la dialyse ?*

La dialyse est une technique d'épuration qui permet l'élimination des déchets et l'élimination de l'eau lorsque les reins ne fonctionnent plus suffisamment pour assurer ce rôle.

## *Dans quelles situations la dialyse est-elle indiquée ?*

La dialyse est le traitement de suppléance de première intention dans les situations suivantes :

- le patient est en insuffisance rénale terminale lorsque le diagnostic est porté ;
- l'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale n'a pas permis de réaliser une greffe préemptive ;
- la transplantation ne peut être réalisée si l'enfant est âgé de moins de 2 ans, si son poids est inférieur à 10 kilogrammes ;
- le patient refuse une transplantation ;
- des problèmes psychiatriques sont apparus.

## *Quelle modalité de dialyse choisir ?*

Deux modalités de dialyse peuvent être proposées : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Chacune présente des avantages et des inconvénients.

Une discussion préalable de l'équipe médicale avec les parents et le patient lui-même permet de proposer la technique de dialyse la plus adaptée. Parents et patient sont informés que la technique de dialyse peut changer au cours du suivi.

## *Une prise en charge par dialyse la plus courte possible*

Il faut éviter les complications liées à l'insuffisance rénale terminale.

Il faut proposer une transplantation rénale dès que possible.

## *La dialyse dans une famille*

Quelle que soit la modalité choisie, dialyser un jeune patient va bouleverser la dynamique familiale.

Quel que soit le type de dialyse

1. Les traitements en cours<sup>1</sup> doivent être poursuivis :

- la prise en charge de l'anémie ;
- la prise en charge de l'atteinte osseuse et minérale ;
- la prise en charge de la croissance et des troubles nutritionnels ;
- la prise en charge de la maladie cardio-vasculaire ;
- la surveillance des apports alimentaires.

2. Le traitement par hormone de croissance est poursuivi<sup>2</sup>.

Ce traitement peut avoir été mis en place avant le début de la dialyse.

3. Le programme vaccinal est poursuivi

Les vaccinations à faire :

- les onze vaccins obligatoires : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite (DTP), Coqueluche, Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, Hépatite B, Infections à Pneumocoque, Infections invasives à Méningocoque de Séro groupe C, Rougeole, Oreillons, Rubéole.
- et aussi Papilloma virus, Varicelle, Rotavirus et dans certaines situations Hépatite A, Typhoïde, Grippe, Rage, Encéphalite japonaise, Encéphalite à tiques.

*Les vaccinations utilisant  
des agents infectieux vivants atténués*

Elles doivent être pratiquées avant la greffe, car elles sont formellement contre-indiquées si le patient est transplanté.

*Que faire en cas de maladie infectieuse intercurrente ?*

Quel que soit le type de la dialyse, celle-ci ne doit jamais être arrêtée.

*Et la transplantation ?*

*Avoir un projet de greffe pour l'avenir !*

Pour tout patient pédiatrique débutant une dialyse, un projet de greffe rénale doit être réalisé à moyen terme.

1. Voir CHAPITRE. Prise en charge et traitement de la Néphronophtise chez un jeune patient.

2. Voir ANNEXES. Hormone de croissance chez l'enfant en insuffisance rénale chronique .

# DIALYSE PÉRITONÉALE

Pour des raisons techniques ou pratiques, la dialyse péritonéale est privilégiée :

- chez des nourrissons dont le poids est inférieur à 10 à 15 kilogrammes, l'hémodialyse étant difficile à mettre en place chez ces enfants de petit poids ;
- chez les jeunes patients dont le domicile est très éloigné d'un centre d'hémodialyse.

## *Données générales*

Le péritoine est une membrane très richement vascularisée, recouvrant les organes de l'abdomen. Il est utilisé comme membrane de dialyse pour assurer l'épuration sanguine : la dialyse utilise les propriétés naturelles de filtre du péritoine.

La dialyse péritonéale est réalisable après la pose d'un *cathéter* (tube souple et stérile) permanent dans l'abdomen. Celui-ci est posé chirurgicalement sous anesthésie générale au cours d'une courte hospitalisation. Après cicatrisation, nécessitant souvent un mois de délai, le cathéter peut être utilisé.

Le liquide de dialyse ou *dialysat*, est injecté dans la cavité péritonéale au moyen de ce cathéter. Il est mis en contact avec le sang à travers le péritoine. Les molécules de petite taille qui se trouvent dans le sang diffusent depuis les zones de forte concentration vers les zones de plus faible concentration. Le dialysat est laissé en place dans la cavité péritonéale durant un temps de contact appelé *stase*, pendant lequel les molécules à épurer passent dans le liquide. Une fois saturé, il est drainé puis vidangé. L'ensemble des étapes (infusion, stase, drainage) forme un échange.

Il existe deux modalités de dialyse péritonéale qui diffèrent par la manière de réaliser les échanges, mais toutes deux sont quotidiennes et nécessitent une formation des parents.

### *La Dialyse Péritonéale Automatisée*

Ce sont les parents qui effectuent la connexion le soir avant le coucher et la déconnexion le matin.

La qualité des séances de dialyse à la maison est contrôlée à distance par un système de gestion des données automatiquement collectées par un logiciel dédié.

Les échanges, assurés par un appareil automatique, ou *cycleur*, se font entre le sang et le liquide de dialyse, par l'intermédiaire des vaisseaux du péritoine pendant le sommeil. Le cycleur calcule les quantités de solution injectées, puis de dialysat drainé, synchronise les échanges et contrôle la durée et le déroulement du traitement.

Les déchets et l'eau, qui doivent être éliminés, passent du sang dans le liquide de dialyse en traversant le péritoine ; ils sont éliminés lorsque le liquide est évacué.

Plusieurs cycles de dialyse sont effectués. Chaque cycle comprend :

- Un temps d'infusion correspondant à l'introduction du liquide dans la cavité abdominale ; sa durée est d'une dizaine de minutes.
- Un temps de stase correspondant à la durée pendant laquelle le liquide reste dans l'abdomen. Les échanges se font entre le sang circulant dans le péritoine et le liquide de dialyse (épuration du sang) ; cette durée est d'environ 8 à 10 heures.
- Un temps de drainage ; c'est la période d'évacuation du liquide de dialyse chargé de déchets ; sa durée est de 20 à 30 minutes.

La quantité excessive d'eau accumulée entre les séances de dialyse, peut être retirée par un processus, appelé *ultrafiltration*, au cours de la séance.

Mais chez un patient atteint de Néphronophtise, la *diurèse* (le volume urinaire) reste longtemps conservée, voire excessive. Ceci est lié à l'incapacité des reins à réabsorber l'eau et donc à concentrer les urines. Il est possible de ne pas faire d'ultrafiltration au cours de la séance s'il n'y a pas de signe de surcharge en eau et que la diurèse est conservée.

### *Et la dialyse manuelle ?*

Elle est rare en pédiatrie<sup>3</sup>, sauf en cas de situation aiguë, une péritonite, par exemple.

### *Les consultations à l'hôpital*

Elles sont fréquentes au début, de l'ordre d'une fois par semaine, puis s'espacent au fur et à mesure.

### *Que se passe-t-il lorsque le patient est transplanté ?*

Le cathéter de dialyse pourra être retiré un mois après la greffe.

## *Avantages et inconvénients de la dialyse péritonéale*

La dialyse péritonéale est nécessaire tous les jours.

### *Une dialyse à domicile*

La technique nécessite une formation préalable des parents. Cette formation est assurée par l'équipe médicale de Néphrologie pédiatrique. Lorsque l'équipe juge que le père ou la mère sont prêts, le retour à domicile peut être envisagé. La dialyse péritonéale permet une vie familiale et sociale presque normales, respectant les rythmes familiaux.

---

3. La dialyse manuelle est pratiquée dans des pays en développement.

### *L'enfant est dialysé dans sa chambre quand il dort*

La dialyse nocturne permet :

- aux enfants en bas âge d'être à domicile, entourés de leurs parents ;
- aux jeunes patients de poursuivre un cursus scolaire.

Mais la dynamique familiale est perturbée. La maladie de l'enfant apporte à la maison une part de l'univers médical. L'aide d'une infirmière peut être nécessaire.

Les activités nautiques et les sports violents (rares chez le petit enfant) sont interdits.

### *Le régime alimentaire*

Le régime est souple, mais doit être précisément défini par l'équipe de diététique.

L'épuration étant quotidienne, les restrictions alimentaires sont moins importantes que chez un patient hémodialysé. L'essentiel de la prise en charge se fera sur le contrôle des apports en sodium ainsi que sur un suivi nutritionnel régulier pour éviter ou pallier une dénutrition.

Les apports en sel devront être en moyenne à 4 à 6 grammes par jour. Le sel de table en cuisson et à table est limité, voire supprimé ainsi que les aliments salés tels que la charcuterie, le pain, les fromages, les produits de la mer... Des équivalences en sel sont données aux patients pour contrôler leurs apports.

Une alimentation hyper-énergétique est mise en place.

Mais les problèmes nutritionnels sont fréquents chez le petit enfant<sup>4</sup>. L'obtention d'une croissance et d'un état nutritionnel satisfaisants sont un enjeu essentiel.

### *Quels sont les risques ?*

La principale complication de la dialyse péritonéale est la *péritonite*, c'est-à-dire l'infection de la cavité péritonéale.

Sa survenue impose l'instauration rapide et prolongée d'un traitement antibiotique par voie orale et par voie intra-péritonéale, une modification du programme de dialyse en période aiguë, imposant parfois une dialyse manuelle.

### *Des précautions d'hygiène fondamentales !*

Ce sont :

- des consignes d'asepsie lors de la pose du cathéter ;
- des consignes de désinfection et d'asepsie rigoureuse lors des séances.

4. Voir CHAPITRE. Néphronophtise infantile. Aspects cliniques. Prise en charge



À la longue, le péritoine peut perdre de son efficacité, imposant alors l'arrêt de la dialyse. Certains facteurs, comme la survenue de péritonites, peuvent rendre le péritoine moins perméable.

Il n'y a pas de règles fixant la durée de la dialyse péritonéale, mais dans une situation de traitement non optimal, il convient de passer à l'hémodialyse.

## HÉMODIALYSE

### *Données générales*

#### *En premier lieu, créer un abord vasculaire*

L'hémodialyse ayant pour but l'épuration du sang du patient, il est nécessaire de créer une voie d'accès au sang permettant de réaliser les séances de dialyse de manière fiable et pérenne, puisque le traitement se répète très fréquemment. En d'autres termes, sans un accès vasculaire sûr et de bonne qualité, pas de traitement possible puisque le débit est le facteur limitant pourtant incontournable en dialyse.

L'abord vasculaire permet d'accéder au sang du patient périodiquement, afin d'établir une circulation sanguine extracorporelle qui circulera au sein du dialyseur où se feront les échanges entre plasma et dialysat (épuration des toxines urémiques, retrait d'eau en excès, apport d'ions, etc.). Le sang épuré sera alors retourné au patient.

L'hémodialyse nécessite un abord vasculaire permettant d'avoir un débit sanguin suffisant, ce qui demande :

- Soit la création d'une *fistule artério-veineuse* (FAV) (souvent à l'avant-bras). Les veines de l'avant-bras et du bras n'ont pas un débit suffisant pour permettre la dialyse. Une communication est créée chirurgicalement en mettant en relation une artère et une veine du bras au cours d'une brève intervention sous anesthésie.

La veine devient facilement accessible ; son calibre augmente et elle devient visible sous la peau, ce qui facilitera la ponction et le pompage d'une quantité de sang suffisante. Il est souhaitable que la fistule soit créée sur le bras non dominant, le moins sollicité dans la vie courante (bras gauche chez les droitiers et inversement).

Elle nécessite en général un mois (parfois plus) pour bien se développer avant de pouvoir être ponctionnée. Pour cette raison, sa confection doit être anticipée.

Elle peut rester en place plusieurs années.

- Soit la pose d'un *cathéter central double voie*, c'est-à-dire comportant deux tuyaux souples, l'un permettant de prélever le sang et l'autre de le restituer.

Ce cathéter central est le plus souvent posé par un chirurgien, car il s'agit souvent d'un « cathéter de longue durée ». Il est inséré le plus souvent dans la veine jugulaire (droite ou gauche) située au niveau du cou.

Lorsqu'une dialyse est indiquée très rapidement, en l'absence de voie d'abord, un « cathéter de courte durée » temporaire peut être posé en urgence par l'anesthésiste ou le néphropédiatre, souvent dans une veine jugulaire, rarement dans une veine fémorale (au niveau du pli de l'aîne).

### *La technique*

L'hémodialyse s'effectue sur un « générateur de dialyse ». Le sang prélevé passe dans un filtre où il est épuré.

C'est le générateur d'hémodialyse qui permet de prélever, d'épurer et de réinjecter le sang. Il produit également le *dialysat* : ce liquide est composé d'eau pure à laquelle ont été ajoutés certains minéraux dont le corps ne saurait se passer (comme le sodium et le calcium) dans des concentrations précises. Enfin, le générateur assure le bon déroulement de la séance de dialyse et en contrôle les paramètres : conformité à la prescription médicale, qualité du dialysat (maintien d'une température à 37°C, absence d'air, ajustement de la concentration d'électrolytes), surveillance du patient (perte de poids, pressions artérielle et veineuse, prévention des hypotensions per-dialytiques, etc.), administration d'anticoagulants, ...

Le volume d'eau à retirer (ou « volume d'ultrafiltration ») pendant la séance de dialyse est déterminé à chaque séance : il est fonction de la prise de poids entre deux séances de dialyse.

### *Où se passent les séances ?*

En pédiatrie, l'hémodialyse ne peut se faire que dans des centres spécialisés pour enfants à l'hôpital.

Les séances s'effectuent en général 3 fois par semaine. Chaque séance dure environ 4 heures.

### *Que se passe-t-il lorsque le patient est transplanté ?*

La fistule artério-veineuse est souvent laissée en place la première année de greffe. Elle pourra ensuite être fermée chirurgicalement.

Le cathéter central sera retiré souvent un mois après la greffe.

## *Le régime alimentaire et les boissons*

### *Les contrôles*

Les apports en sel sont limités, pour éviter la survenue d'une hypertension artérielle

Les apports en potassium et phosphore sont contrôlés.

Les apports hydriques peuvent être contrôlés selon la diurèse résiduelle.

Les diététiciens aident à transformer les prescriptions en menus.

Pour chaque jeune patient, après une enquête alimentaire préalable, les diététiciens remettent une répartition alimentaire personnalisée avec des fréquences et des quantités à respecter.

- Le contrôle en sel<sup>5</sup> se fait en limitant l'utilisation du sel de table en cuisson et à table ainsi qu'un contrôle de la consommation des aliments salés type charcuterie, fromages, pain, biscuits, plats préparés, conserves, ... En moyenne, l'apport en sel doit être de 4 à 6 grammes par jour.
- Afin de contrôler les apports en potassium, certains aliments très riches seront interdits : chocolat, banane, fruits secs, légumes secs, ... Mais en début de dialyse, il est possible de manger des aliments riches en potassium, notamment chocolat, bananes, ... puisque le potassium est filtré en fin de séance.
- En limitant les apports en viandes, poissons, œufs et produits laitiers, les apports en protéines et phosphores pourront être contrôlés.

## *Vie quotidienne*

### *Les activités sportives ?*

Elles peuvent être poursuivies, mais sont à adapter au niveau de fatigabilité de l'enfant.

### *Douche, bain et sports d'eau ?*

Le cathéter veineux central les interdit.

Ils sont autorisés lorsque la dialyse est réalisée avec une fistule artério-veineuse.

### *La scolarité<sup>6</sup>*

L'école à l'hôpital permet de poursuivre une scolarité. Des animations peuvent être proposées.

5. Voir PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE. Teneur en sel des aliments. Équivalence en sel pour les repas festifs.

6. Voir ANNEXES. Scolarité de l'enfant ayant une maladie rénale chronique.

En fonction de la fatigabilité et la durée du trajet entre l'hôpital et l'école, l'enfant pourra être scolarisé une demi-journée les jours de dialyse et la journée entière les autres jours.

## *Les complications à craindre*

### *Complications liées à la dialyse elle-même*

Il s'agit principalement de la survenue d'une hypotension artérielle, rarement de convulsions. Ces complications ont lieu durant la séance. Elles peuvent être prévenues en modifiant le débit de dialyse ou en jouant sur le « poids sec » (le poids idéal à atteindre en fin de séance, attribué par le néphrologue).

### *Complications liées à la voie d'abord vasculaire*

Plusieurs types peuvent survenir :

- *Thrombose* (caillot sanguin bloquant le passage du sang) et/ou infection du cathéter sont des complications assez fréquentes. Elles nécessitent le plus souvent une anticoagulation prolongée, une antibiothérapie intraveineuse, l'ablation du cathéter infecté.
- *Sténose* (rétrécissement) et thrombose de la fistule. La thrombose nécessite une prise en charge en urgence, car la fistule thrombosée ne peut plus être utilisée. Elle complique souvent une sténose préexistante. Un geste endovasculaire est nécessaire : soit l'ablation du caillot (*thrombectomie*) en cas de thrombose et une dilatation, soit la dilatation et la pose de *stent* (un dispositif maintenant ouverte l'artère) en cas de sténose.

### *Comment éviter ces complications ?*

Il faut surveiller la fistule par écho-doppler :

- systématiquement au moins 2 fois par an ;
- devant tout signe anormal.

## *AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE CHAQUE TECHNIQUE*

	Dialyse Péritonéale	Hémodialyse
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime alimentaire moins strict</li> <li>• Séances de dialyse à domicile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 séances de 4 heures par semaine</li> <li>• Absence de soins à domicile et distinction des soins à l'hôpital et au domicile</li> <li>• Poursuite possible pendant des années</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stockage du matériel au domicile</li> <li>• Éducation des parents nécessaire</li> <li>• Risque de Péritonite</li> <li>• Dialyse toutes les nuits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime alimentaire plus strict entre les séances et parfois limitation des boissons</li> <li>• Voie d'abord vasculaire</li> <li>• Hospitalisations itératives</li> <li>• Trajet domicile-hôpital plus ou moins long</li> </ul>

## *TRANSPLANTATION RÉNALE*

Transplanter un rein consiste à greffer un rein fonctionnel, prélevé chez un donneur, chez un patient dont les reins sont insuffisants. Ce rein transplanté prend en charge non seulement les fonctions d'épuration, mais aussi les fonctions de régulation de la pression artérielle, de synthèse des hormones, de maintien de l'équilibre en eau.

La survie des patients et la survie des greffons se sont considérablement améliorées en raison des progrès de la prise en charge de ces jeunes patients et des nouveaux traitements immunosuppresseurs qui ont réduit la fréquence et la gravité des rejets.

Que l'on considère la survie ou la qualité de vie, la transplantation rénale est le traitement de choix de suppléance rénale.

### *Retrouver une autonomie remarquable !*

Une transplantation réussie permet de mener une vie normale, en dehors de la prise de médicaments quotidien et de consultations régulières.

Néanmoins, il ne faut pas considérer la greffe comme une guérison complète, mais plutôt comme un traitement au long cours.

## *La transplantation rénale est-elle toujours possible ?*

Elle ne peut pas être proposée en première intention :

- Aux très jeunes patients, dont le poids est inférieur à 10 kilogrammes, ce qui correspond à un âge d'environ 2 ans en raison de contraintes techniques. Secondairement, une transplantation rénale pourra leur être proposée.
- En cas de refus : certains patients ne souhaitent pas être greffés d'emblée et préfèrent passer par une période de dialyse.

## *Il faut informer sur ses avantages et ses contraintes*

Ces informations sont données le plus tôt possible tant aux parents qu'au patient, lorsque celui-ci est en âge de comprendre, en utilisant des documents explicatifs. Les soignants ont un rôle d'Éducation thérapeutique<sup>7</sup> dont le but est de prévenir le risque de dysfonctionnement de la transplantation et de repérer les problèmes qui vont se poser au long des années. Parmi ces problèmes, le risque de survenue d'un *rejet* doit être soigneusement expliqué. Parents et patients doivent comprendre que la greffe impose :

- l'obligation d'un traitement immunosuppresseur tant que le greffon fonctionne ;
- une surveillance médicale régulière permettant de dépister rapidement des complications qui pourraient être délétères pour le patient et pour le rein greffé ;
- des prises de sang fréquentes permettant de détecter rapidement les anomalies de la fonction du greffon, qui sont quelquefois dues à un rejet de greffe.

### *L'accord de toute la famille est nécessaire*

Avant tout projet de transplantation, le patient et sa famille doivent exprimer leur accord.

## *Qui « donne » le rein qui sera transplanté ?*

Deux possibilités sont à discuter avec la famille et avec le patient :

- la transplantation de rein d'un donneur décédé ;
- la transplantation de rein d'un donneur vivant.

En France, les procédures de l'une et l'autre possibilités sont très encadrées sur le plan légal<sup>8</sup>.

7. Des documents, tels que des livres, vidéos, jeux, poupées, adaptés à l'âge de l'enfant, sont utilisés par les différentes équipes.

8. Voir Livret AIRG. Encadrement juridique de la transplantation rénale en France, édité en 2019.

### *Transplantation de rein envisagée à partir d'un donneur décédé, anonyme*

C'est le mode de transplantation le plus fréquent en France lorsque le patient est adulte, c'est-à-dire âgé de plus de 18 ans.

Le rein est prélevé sur une personne en état de mort encéphalique. La greffe est réalisée dans les heures qui suivent le prélèvement de rein. Il s'agit d'une greffe à l'appel, sans rendez-vous.

### *Transplantation de rein envisagée à partir d'un donneur vivant*

C'est le mode de transplantation le plus fréquent en France lorsque le patient est un enfant. Les enfants de plus de 10 kilogrammes peuvent recevoir un rein d'adulte.

Le prélèvement de rein ne peut être effectué que chez un individu majeur.

Comme la loi en France le permet, le donneur du rein, s'il est en bonne santé, peut être un membre adulte de la famille : on parle de « donneur vivant apparenté ».

Lorsqu'il s'agit d'un enfant en insuffisance rénale terminale, la majorité des dons de rein est faite par l'un des parents, le père ou la mère. Mais d'autres membres de la famille, s'ils sont majeurs, peuvent également être donneurs.

Les frères et sœurs non atteints, souvent non âgés de 18 ans, ne peuvent pas être donneurs, mais pourront se proposer ultérieurement si une nouvelle greffe est nécessaire.

### *Particularités du don de rein par un donneur vivant apparenté*

La Néphronoptose étant une maladie autosomique récessive, le père et la mère sont l'un et l'autre porteurs de l'une des variations pathogènes touchant l'un des gènes impliqués dans la survenue de la maladie.

De même, si un frère ou une sœur (majeurs) se proposent, il est possible qu'il, ou elle, soient également porteurs d'une variation pathogène.

Cette situation génétique ne contre-indique pas le don intrafamilial de rein.

### *Et la compatibilité dans le système sanguin ABO ?*

Il faut que le donneur soit compatible dans le système de groupes sanguins ABO avec le receveur.

La greffe avec incompatibilité de groupe sanguin entre le donneur et le receveur est maintenant possible chez l'adulte, mais elle nécessite des traitements supplémentaires, à la fois techniques et d'immunosuppression. À ce jour, il y a très peu, voire pas d'expérience, en pédiatrie<sup>9</sup>.

---

9. La greffe ABO incompatible est possible chez l'enfant dans d'autres pays. Elle est possible en France chez l'adulte.

## *Et la compatibilité dans le système HLA ?*

### *Le système HLA*

Le système HLA permet à l'organisme de reconnaître « ce qui est soi » et « ce qui est non soi ». Il joue un rôle fondamental dans la tolérance à la greffe.

En l'absence de traitement immunosuppresseur, il est à l'origine d'une réaction immunologique conduisant au rejet de l'organe greffé.

Le *cross-match* est un test qui met en présence les lymphocytes (une variété de globules blancs qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme) du futur donneur avec le sérum du receveur.

Un *cross-match* positif se traduit par la destruction des lymphocytes du donneur : il indique la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur.

### *Que le donneur soit vivant ou décédé, le cross-match est indispensable*

Un *cross-match* positif contre-indique la transplantation avec le donneur présumé. Si le *cross-match* est négatif, la greffe peut avoir lieu, en l'absence évidemment d'autres contre-indications.

## *Préparer le patient receveur*

À un stade avancé (stade 4 ou plus) de l'insuffisance rénale chronique, lorsque la clairance de la créatinine du patient est entre 20 et 30 millilitres par minute, le bilan pré-greffe est réalisé.

Ce bilan, réalisé par l'équipe médicale, comprend :

- La détermination du groupe sanguin ABO.
- Un typage HLA et la recherche d'anticorps anti-HLA.
- Un bilan cardio-vasculaire complet comprenant :
  - La vérification de la perméabilité des axes vasculaires par des écho-dopplers (examens visant à observer la circulation du sang) artériels et veineux des membres inférieurs et des vaisseaux du cou.
  - En cas de seconde greffe ou chez des receveurs plus âgés chez qui des calcifications vasculaires doivent être recherchées, un angioscanner (examen visualisant les vais-



seaux sanguins après injection d'un produit de contraste opaque aux rayons X), si le patient est dialysé ou bien un scanner sans injection, si le patient n'est pas encore dialysé.

• Un bilan infectieux comprenant :

- La recherche de foyers infectieux profonds par une échographie abdominale, une radiographie pulmonaire, une consultation chez le dentiste avec panoramique dentaire si besoin, et un scanner des sinus après l'âge de 10 ans.

- La recherche d'anticorps spécifiques de maladie infectieuse. Leur présence signifie que le patient a déjà eu la maladie ou a été vacciné. Il s'agit principalement des sérologies virales (EBV ou virus d'Epstein-Barr, CMV ou Cytomégalovirus, VZV ou virus Varicelle-Zona, virus des Hépatites B et C) et aussi de sérologie parasitaire comme la Toxoplasmose.

- Le recensement des maladies infantiles, notamment la Varicelle. Une vaccination contre la Varicelle est conseillée avant la greffe en l'absence d'anticorps.

- La vérification des vaccinations du patient qui doivent être à jour. Pour être protégés, les patients doivent avoir reçu les vaccins recommandés pour leur âge, avec le bon nombre d'injections. Sinon, il faut un rattrapage du calendrier vaccinal.

La vaccination contre la COVID-19 est à faire si l'enfant est âgé de plus de 5 ans.

Certaines vaccinations, non obligatoires, sont fortement conseillées notamment celles contre le Pneumocoque, le Papillomavirus (pour les filles et les garçons), contre des sérotypes rares de Méningocoques, contre la Grippe dès que le vaccin est disponible dans l'année.

*Après quel délai pourra-t-on transplanter  
si une vaccination est nécessaire ?*

La transplantation est contre-indiquée :

- pendant un mois après la vaccination ;
- voire deux mois, s'il s'agit d'un vaccin vivant : Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle, Fièvre jaune.

- la vérification du statut vaccinal de l'entourage : celui des parents et des grands-parents systématiquement, ainsi que celui des frères et sœurs.

En l'absence de vaccination, l'entourage doit être vacciné aussi rapidement que possible afin d'assurer une protection optimale du patient transplanté. Il s'agit tout particulièrement des vaccinations contre la Varicelle, la Rougeole, la Grippe et l'Hépatite B. Et plus récemment contre la Covid-19.

- La recherche d'anomalies de troubles de la coagulation sanguine comprenant :
  - un bilan d'hémostase ;
  - un dosage des plaquettes.
 En cas d'antécédents thromboemboliques (formation de caillots sanguins), qu'ils soient personnels ou familiaux, un bilan plus complet sera réalisé.
- La recherche d'une contre-indication éventuelle à la greffe.
- Une évaluation psychologique. Elle a pour but de vérifier l'adhésion du patient à la greffe, notamment en cas de don du vivant ainsi que l'adhésion au traitement.

### *Le bilan chirurgical*

L'éventualité d'une néphrectomie, c'est-à-dire l'ablation d'un rein (ou plus rarement des deux reins) est discutée.

*Dans quelles circonstances, une néphrectomie est-elle discutée ?*

- Si la diurèse est importante (*polyurie*), afin de pouvoir surveiller de manière optimale la reprise de la diurèse du greffon lui-même en période post-greffe. En cas de polyurie persistante après la greffe, un risque de déshydratation chronique peut survenir.
- S'il existe une hypertension artérielle non contrôlée ou mal contrôlée sous traitement médicamenteux. C'est une éventualité exceptionnelle dans la Néphronophtise juvénile, mais qui peut parfois s'observer dans la forme infantile.
- Si les reins sont de grande taille (*néphromégalie*), une éventualité peu fréquente dans la Néphronophtise, mais qui peut parfois s'observer dans la forme infantile.

### *Quand effectuer la néphrectomie ?*

Pour chaque patient, la date est discutée avec le chirurgien de l'équipe de greffe.

Elle peut avoir lieu :

- avant l'inscription sur la liste d'attente ;
- le jour de la greffe.

*Par quelle technique chirurgicale ?*

La néphrectomie peut se faire par *cœlioscopie* (une petite incision permettant d'introduire instruments chirurgicaux et instruments d'optique), ou par chirurgie ouverte classique après *lombotomie* (incision chirurgicale de la région lombaire).

Si elle est réalisée au moment de la greffe, la voie d'abord utilisée est souvent la même que celle utilisée pour la greffe, mais ce choix est laissé à l'appréciation du chirurgien.

## *Inscrire le patient receveur sur la Liste nationale d'attente de greffe*

### *Quand inscrire le patient ?*

Que la transplantation soit envisagée à partir d'un greffon de donneur décédé ou de donneur vivant, le patient receveur doit être inscrit sur la Liste nationale d'attente gérée par l'Agence de la Biomédecine. Le patient est inscrit lorsque la situation clinique est stable et maîtrisée. L'inscription est faite par une équipe multidisciplinaire, médico-chirurgicale de greffe autorisée.

*La durée d'attente avant transplantation s'il s'agit de donneur décédé*

Cette durée peut être longue.

Elle dépend :

- du nombre limité de greffons disponibles en France ;
- du nombre de patients inscrits sur la liste ;
- de facteurs biologiques propres à chaque patient, qui sont fonction de la compatibilité entre le donneur et le receveur ;
- de l'âge du receveur.

### *La priorité pédiatrique*

Les receveurs de moins de 18 ans bénéficient d'une priorité<sup>10</sup> d'accès à la transplantation par rapport aux adultes.

Pour eux, cette règle permet de réduire nettement le temps d'attente.

## *Quelles sont les étapes en cas de projet de greffe avec donneur vivant ?*

### *Le bilan préalable du donneur présumé*

Un bilan très complet vérifie :

- le bon état de santé du donneur ;
- l'absence de contre-indication médicale au don ;
- et récemment la vaccination contre la Covid-19.

<sup>10</sup>. Les jeunes patients sont prioritaires à l'échelon national pour tout donneur de moins de 16 ans et à l'échelon régional pour tout donneur de moins de 30 ans.

### *Ce bilan comprend :*

- la détermination du groupe sanguin afin de vérifier la compatibilité avec le receveur dans les groupes sanguins ABO ;
- un bilan biologique complet normal avec une étude de la fonction rénale ;
- une imagerie vérifiant que les deux reins sont normaux par :
  - une échographie rénale étudiant la taille et la différenciation entre la corticale et la médullaire des reins ;
  - un angioscanner rénal vérifiant la perméabilité des axes vasculaires ;
  - une scintigraphie rénale vérifiant la fonction séparée de chacun des deux reins.
- la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires : hypertension artérielle, diabète, *dyslipidémie* (anomalie du bilan lipidique marquée par une élévation du cholestérol et des triglycérides), tabagisme ;
- la détermination des groupes HLA avec un test de compatibilité donneur/receveur par réalisation d'un cross-match ;
- une évaluation psychologique.

### *L'accord du candidat au don*

En France, la démarche est très encadrée sur le plan légal et se prépare longtemps à l'avance. L'accord est donné après un long parcours impliquant néphrologues, psychologues, éventuellement généticiens.

Le candidat au don doit recevoir une information détaillée sur les risques qu'il encourt. Il faut que le donneur, le patient receveur et la famille soient d'accord.

Il est nécessaire de prendre le temps nécessaire pour préparer cette greffe.

Le donneur peut revenir sur sa décision à tout moment.

### *Le parcours administratif du donneur*

Le candidat au don doit exprimer son consentement devant le Président du Tribunal judiciaire de son domicile ou devant un magistrat désigné par lui-même.

La candidature est soumise à l'autorité d'un « Comité Donneur vivant » pour le don de rein qui vérifie la bonne compréhension de l'information sur :

- les risques encourus ;
- les conséquences physiques ou psychologiques de l'ablation d'un rein ;
- les répercussions éventuelles sur la vie personnelle, familiale et professionnelle.

Le Comité s'assure que le donneur est libre de sa décision.

Lorsque le donneur est le parent (le père ou la mère) du receveur, il est donneur par principe : l'avis du Comité n'est que consultatif. Mais pour tous les autres liens de parenté, l'autorisation du Comité est requise. Le Comité rend alors une autorisation ou un refus de prélèvement.

## *Comment organiser la transplantation ?*

### *En cas de transplantation rénale avec donneur vivant apparenté*

La date de greffe est programmée.

Le cross-match, vérifiant la compatibilité entre le donneur et le receveur, est effectué plusieurs semaines en amont de la greffe.

Le temps d'*ischémie froide*, c'est-à-dire le temps entre le prélèvement du rein chez le donneur et la greffe est très réduit, voire quasi-nul (donneur et receveur pouvant être dans deux salles opératoires contiguës).

### *En cas de transplantation rénale avec donneur décédé<sup>11</sup>*

#### *La répartition des greffons*

L'Agence de la Biomédecine assure la répartition et l'attribution des greffons en France et à l'International. Cette répartition est organisée en fonction de règles strictes définies par des textes législatifs.

Elle tient compte de différents critères :

- L'âge du receveur.
- La durée d'attente sur la liste d'attente.
- La durée du traitement en dialyse.
- La compatibilité HLA entre donneur et receveur.
- Le temps de trajet entre le centre de prélèvement du greffon et le lieu de la transplantation. En effet, il faut diminuer au maximum la distance à parcourir pour le greffon (entre le centre préleveur et le centre hospitalier du patient receveur) afin de préserver sa qualité et optimiser la réussite de la transplantation. Le temps d'ischémie froide doit rester inférieur à 24 heures.
- Le statut vaccinal du donneur est demandé par l'Agence de la Biomédecine. La demande comprend de plus un test de détection du génome du virus SARS-Cov-2 par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) réalisé chez le donneur en réanimation.

#### *Le cross-match et l'acceptation du greffon*

La greffe elle-même se fera après un bilan complet, effectué en urgence, avec notamment une vérification de la négativité du cross-match, confirmant la compatibilité entre donneur et receveur.

---

11. En France, la loi indique que tout individu est présumé donneur d'organes et de tissus, sauf s'il a exprimé de son vivant son refus d'être prélevé. Le principal moyen pour s'opposer au prélèvement après la mort est l'inscription sur le Registre national des refus géré par l'Agence de la Biomédecine. L'inscription sur ce Registre est possible à partir de l'âge de 13 ans. La consultation de ce Registre est obligatoire avant tout prélèvement. Cependant, avant tout prélèvement, la volonté du défunt est recherchée à travers le témoignage de ses proches, afin de vérifier s'il n'était pas opposé au don. Si la personne décédée est un mineur, le prélèvement d'organes ou de tissus ne peut avoir lieu qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y consente par écrit.

La transplantation est organisée après acceptation d'un greffon par l'équipe de greffe. Si le cross-match est positif, la greffe n'a pas lieu. Le greffon est proposé à un autre receveur.

## *La transplantation elle-même*

### *L'acte chirurgical*

L'intervention est réalisée par une équipe habilitée pour la greffe.

Le chirurgien implante le rein dans un emplacement distinct de celui des reins natifs, le plus souvent dans la partie latérale basse de l'abdomen, souvent à droite. L'artère, la veine et l'uretère du rein greffé sont raccordés respectivement aux vaisseaux sanguins et à la vessie du receveur.

Le greffon reprend une fonction parfois immédiatement, parfois de manière différée.

### *La surveillance post-opératoire*

Elle est très rapprochée, ce qui permet :

- d'éviter certaines complications précoces, notamment les thromboses, plus fréquentes chez les petits enfants receveurs ;
- d'adapter au mieux les traitements.

Les premiers jours, quelques séances d'hémodialyse sont parfois nécessaires en attendant que le rein soit fonctionnel.

### *La mise en route du traitement immunosuppresseur*

Juste avant la greffe, le patient reçoit un traitement d'immunosuppression, dit d'*induction*.

Après la greffe, le traitement d'immunosuppression, dit d'*entretien*, est poursuivi.

### *La durée d'hospitalisation*

Elle est de 10 jours à 3 semaines le plus souvent.

## *Résultats globaux*

### *La Néphronophtise récidive-t-elle sur le greffon ?*

Non.

La Néphronophtise, maladie génétique de transmission autosomique récessive, ne récidive pas sur le greffon.

### *La survie du greffon*

C'est la durée pendant laquelle le rein transplanté fonctionne.

De nombreux facteurs influencent cette durée.

- certains sont liés au donneur (vivant ou décédé) ;
- d'autres sont liés au receveur : receveur de moins de 2 ans, receveur immunisé, seconde greffe.

Il n'est pas possible de prédire la survie individuelle d'un greffon rénal.

En revanche, l'étude de séries de patients transplantés permet d'apprécier la survie moyenne des greffons. Toutes causes confondues, les résultats globaux fournis par l'Agence de la Biomédecine montrent une amélioration du taux de survie au fil du temps.

### *Plusieurs greffes successives sont-elles possibles ?*

Oui, bien sûr.

En cas d'échec d'une greffe, une deuxième, parfois une troisième transplantation, peuvent être envisagées.

## *Le rejet*

### *Pourquoi un rejet survient-il ?*

Le plus souvent, le rein transplanté provient d'un donneur qui ne partage pas avec le receveur l'ensemble des molécules du groupe HLA.

En cas d'incompatibilité, le système immunitaire du receveur tend à rejeter l'organe transplanté qui est reconnu comme différent.

La conséquence pour le receveur est l'absolue nécessité d'une prise quotidienne, à vie, de médicaments immunosuppresseurs, visant à prévenir le rejet.

La transplantation rénale nécessite donc un traitement au long cours, la vie durant, qui requiert une adhésion très stricte aux traitements prescrits et un suivi régulier.

### *Que signifie ce terme de rejet ?*

Le rejet se manifeste par l'apparition de lésions du rein greffé. Ces lésions sont provoquées par la réponse immunitaire du receveur contre le donneur.

- Lorsque le rejet est aigu, ces lésions surviennent rapidement et ont le plus souvent un retentissement immédiat sur la fonction du greffon.
- Mais des lésions du greffon peuvent s'installer progressivement, d'une manière plus ou moins insidieuse, dans le cadre d'un rejet chronique. Le dysfonctionnement du greffon peut survenir au bout de plusieurs années.

### *Quels sont les mécanismes du rejet ?*

Le rejet met en cause une variété de globules blancs, les lymphocytes dont il existe deux types, les *lymphocytes T* et les *lymphocytes B*.

L'identification du mécanisme de rejet ne peut être comprise que par la biopsie du greffon interprétée par les anatomo-pathologistes.

### *La biopsie du greffon en urgence*

Devant des signes évocateurs de rejet, la biopsie du greffon est effectuée en urgence afin de confirmer le diagnostic.

Elle permet de distinguer les deux types de rejet aigu :

- Le *rejet à médiation cellulaire* ; c'est le plus fréquent la première année après la transplantation. Il est caractérisé par la présence d'infiltrats, plus ou moins étendus, siégeant dans l'interstitium et contenant des *cellules mononuclées* (des lymphocytes T). Ces mêmes cellules infiltrent l'épithélium tubulaire (c'est une *tubulite*).
- Le *rejet aigu à médiation humorale* ; il est lié au développement d'anticorps produits par les lymphocytes B et dirigés contre les cellules du donneur. Il est diagnostiqué le plus souvent sur la présence d'une infiltration des lumières des capillaires sanguins glomérulaires par des polynucléaires, puis par des cellules mononuclées. À cette infiltration, s'associe la présence de dépôts anormaux de protéines (*la fraction C4 du complément*) siégeant au niveau des capillaires péri-tubulaires.

### *Quel est le risque de rejet ?*

#### *Facteurs de rejet ?*

Le rejet est favorisé par une mauvaise compliance.

Mais il peut survenir alors que le traitement immunosuppresseur a été pris régulièrement.

Ce risque est plus élevé au cours de la première année après la greffe, mais il persiste au delà de ce délai.

Le plus souvent, le rejet peut être traité efficacement par un réajustement du traitement immunosuppresseur. Mais il nécessite souvent un traitement spécifique transitoire.



### *La survenue d'un rejet signifie-t-elle la fin de la transplantation ?*

Non.

Lorsqu'un rejet est diagnostiqué, les doses de médicaments immunosuppresseurs sont augmentées. Le plus souvent, ces adaptations thérapeutiques, faites après des investigations et des explorations complémentaires spécifiques, permettent de maîtriser le phénomène de rejet.

### *Le traitement immunosuppresseur*

Les médicaments, dits antirejet, sont indispensables à la survie du greffon. S'ils n'étaient pas pris, l'organisme du receveur rejeterait en quelques semaines ou en quelques mois, parfois en quelques jours, l'organe transplanté.

Les principes actifs prescrits et les stratégies thérapeutiques sont largement partagés, souvent discutés dans les réunions scientifiques, et diffèrent assez peu entre les équipes. Mais il n'existe pas de traitement immunosuppresseur idéal.

Le choix des médicaments dépend :

- des caractéristiques du patient ;
- des caractéristiques du greffon ;
- des habitudes de l'équipe de transplantation.

Le traitement antirejet :

- est commencé dans les heures qui précèdent la greffe ;
- est très intense dans les premiers jours, puis les doses diminuent ;
- combine en général la prise de 2 ou 3 médicaments dont le mode d'action est différent, mais qui ont un effet synergique dans le but de réduire le risque de rejet, tout en limitant les effets secondaires.

Le plus souvent, le traitement associe des médicaments de classes thérapeutiques différentes : une « anti-calciéurine » (par exemple ciclosporine<sup>12</sup> et tacrolimus<sup>13</sup>) et un « antimétabolite » (azathioprine<sup>14</sup>, mycophénolate mofétil<sup>15</sup>, mycophénolate sodique<sup>16</sup>).

### *Quand prendre le traitement immunosuppresseur ?*

Les médicaments immunosuppresseurs doivent être pris chaque jour, à heure fixe.

12. Sandimmun®, Neoral®. 13. Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Envarsus®. 14. Imurel®. 15. Cellcept®. 16. Myfortic®.

*Le traitement immunosuppresseur doit-il être pris à vie ?*

Oui, mais il s'allège avec le temps

Lorsque les paramètres de surveillance sont satisfaisants et que la fonction du greffon est bonne, le néphrologue peut diminuer le traitement, sans toutefois jamais l'arrêter.

*Et les corticoïdes ?*

Chez la plupart des patients, des corticoïdes sont prescrits pendant les premiers mois après la transplantation. Mais les protocoles diffèrent selon les équipes. Les corticoïdes peuvent parfois être arrêtés entre 3 et 6 mois après la greffe, voire avant en l'absence de rejet.

*Quand suspecter un rejet aigu ?*

Le risque de rejet aigu est surtout élevé la première année de greffe, notamment les trois premiers mois.

Le rejet peut être suspecté :

- si la fonction rénale se dégrade ;
- si une hypertension artérielle apparaît ;
- si une protéinurie apparaît ;
- devant une augmentation du volume du greffon, parfois induré à la palpation, associée à des douleurs, une fièvre, une hématurie.

*Dans quelques circonstances, craindre un rejet aigu ?*

Le rejet est favorisé par une mauvaise adhésion au traitement immunosuppresseur.

Mais un rejet aigu peut survenir alors même que le traitement immunosuppresseur est correctement pris.

*La récupération de la fonction du greffon*

Elle dépend de la rapidité avec laquelle le diagnostic est fait et de la précocité du traitement immunosuppresseur.

## *Les complications liées au traitement immunosuppresseur*

Le traitement immunosuppresseur diminue les défenses immunitaires et fragilise l'organisme qui a plus de mal à se défendre.

Les équipes médicales s'attachent aussi à dépister la survenue d'effets secondaires qui pourraient survenir avec l'augmentation du traitement immunosuppresseur.

### *Quelles sont les précautions à prendre ?*

Il faut expliquer à la famille et au jeune patient quelles sont les précautions à prendre dans les endroits surpeuplés et confinés, comme les transports publics.

Il est essentiel de leur faire comprendre qu'il faut prendre des précautions avec les animaux. Il est fondamental de bien se laver les mains après avoir caressé un animal de compagnie, surtout si cet animal a accès à l'extérieur.

La prudence est surtout nécessaire pendant les six premiers mois après la greffe.

### *Le risque d'infections*

Les infections peuvent-être dues à des virus, à des bactéries, à des parasites. Les traitements immunosuppresseurs augmentent ce risque en diminuant des défenses immunitaires et en fragilisant l'organisme qui a plus de mal à se défendre. Le risque est plus important en début de greffe, car l'immunosuppression est plus importante.

Les parents, les patients doivent apprendre à connaître les risques de ces infections afin de consulter rapidement en cas de fièvre ou de symptôme suspect.

Elles nécessitent un diagnostic rapide. Certaines sont prévenues par un traitement entrepris dès le lendemain de la greffe et poursuivi ensuite.

Le néphrologue prend en charge rapidement des infections comme la Grippe ou l'infection par le Cytomégalo virus (CMV). Ces maladies, banales dans la population générale, peuvent être difficiles à supporter par un jeune patient sous traitement immunosuppresseur.

### *Et les vaccinations<sup>17</sup> ?*

- *Les vaccinations utilisant des virus tués peuvent être poursuivies*

Il s'agit des vaccinations contre les maladies suivantes : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type B, Hépatite A, Hépatite B, Pneumocoque, Grippe, méningite à Méningocoques, virus du Papillome humain, Typhoïde. Les vaccinations contre l'encéphalite à tiques d'Europe centrale et encéphalite japonaise sont à faire si nécessaire.

---

17. Voir ANNEXES. Vaccinations obligatoires ou recommandées.

- *Les vaccinations utilisant des agents vivants sont contre-indiquées*

*Sont contre-indiqués les vaccins issus d'agents vivants  
en raison du traitement antirejet*

Ces vaccins (Rougeole, Oreillons, Fièvre jaune, Varicelle, Tuberculose, Poliomyélite par voie orale, Rotavirus) doivent être administrés avant la greffe.

- *Le statut vaccinal de l'entourage*

Il est à vérifier et à compléter aussi rapidement que possible afin d'assurer une protection optimale des patients. Il s'agit tout particulièrement des vaccinations contre la Varicelle, la Rougeole, la Grippe et l'Hépatite B, et plus récemment de la vaccination contre la Covid-19.

*Le risque lié à l'exposition prolongée au soleil*

Le traitement immunosuppresseur augmente le risque de tumeurs de la peau. Ce risque augmente avec le temps.

Ces tumeurs cutanées sont facilement détectées par un examen dermatologique annuel qui permet un traitement précoce, c'est-à-dire une ablation de la tumeur.

*Attention au soleil !*

Les patients candidats à la greffe et les patients transplantés doivent éviter l'exposition prolongée au soleil et prendre des précautions de protection (vêtements, crème solaire).

*L'adhésion au traitement*

*L'adhésion du patient et de sa famille  
à la prise en charge thérapeutique*

C'est le principal facteur influençant le taux de survie du greffon rénal en pédiatrie

Pour l'améliorer, une prise en charge multidisciplinaire comprenant néphrologue, diététicienne, infirmières de pratique avancée et d'éducation thérapeutique, psychologue, ... est nécessaire.

### *Des séances d'Éducation thérapeutique*

Des séances sont souvent proposées afin d'améliorer l'observance.

Leur but est d'informer clairement les patients sur les particularités du traitement immunosuppresseur choisi, sur les effets secondaires liés aux médicaments utilisés et sur le risque de rejet de la greffe si le traitement est interrompu.

Elles permettent aux jeunes patients lorsqu'ils grandissent de pouvoir progressivement devenir autonomes afin de prendre en charge leur traitement, leur suivi et les complications éventuelles.

## *Le suivi clinique et biologique après la transplantation*

Initialement, le suivi est assuré dans le Service de transplantation. Durant les trois premiers mois après la transplantation, le suivi médical est très rapproché, de 1 à 3 fois par semaine. Puis, il s'espace progressivement.

Lorsque la situation clinique est stable, les consultations à l'hôpital ont lieu toutes les 4 à 8 semaines, avec parfois des consultations alternées dans un hôpital périphérique selon la pratique des équipes et si le domicile du jeune patient est loin du centre de transplantation.

### *Quand s'arrête le suivi ?*

Le suivi ne s'arrête pas tant que le greffon est fonctionnel.

Des hospitalisations peuvent être nécessaires pour faire le point sur le traitement, sur la prise en charge des manifestations extra-rénales éventuellement.

Il n'y a pas de protocole national. Chaque équipe a un suivi qui lui est propre.

### *Il faut surveiller la fonction rénale*

La surveillance s'appuie sur :

- l'examen clinique ;
- des examens réguliers d'imagerie du rein greffé ;
- un suivi biologique.

### *La surveillance de la créatinine plasmatique*

La créatinine plasmatique s'élève en cas de rejet.

Son taux doit donc être surveillé étroitement afin de détecter le plus tôt possible une réaction de rejet.

### *Il faut surveiller le traitement immunosuppresseur*

Des dosages sanguins réguliers de la concentration des médicaments immunosuppresseurs sont obligatoirement réalisés.

Il est nécessaire de maintenir un taux suffisant de ces médicaments :

- si leur concentration est trop faible, il existe un risque de rejet du rein transplanté ;
- si leur concentration est trop élevée, il existe un risque de survenue d'effets secondaires.

Par conséquent, le traitement est régulièrement adapté de façon à répondre à la situation de chaque patient.

À distance de la greffe, il deviendra possible de diminuer le nombre de médicaments et leur dose.

### *La prise régulière du traitement antirejet est indispensable*

Elle permet d'éviter l'apparition d'anticorps anti-HLA qui compliqueront de futures greffes.

Des anticorps anti-HLA peuvent apparaître contre le greffon avec un risque de rejet humoral.

La présence de ces anticorps pourrait compliquer une deuxième ou une troisième greffe, de nombreux greffons pouvant ne pas être compatibles.

### *Et la biopsie systématique du greffon ?*

La plupart des équipes de transplantation effectuent des biopsies systématiques, à des dates précises durant la première année (par exemple trois mois, six mois, un an, cinq ans après la transplantation) afin de connaître l'état du greffon et vérifier si des signes prédictifs de rejet sont détectés sur le greffon.

Certains rejets, dits *histologiques infra-cliniques*, sont diagnostiqués sur les biopsies systématiques alors que le patient ne présente aucune anomalie clinique ou biologique.

Chez certains patients, et bien que les premières années aient été couronnées de succès, le temps agit et entraîne progressivement une « dysfonction chronique du greffon » qui touche tous les éléments du tissu rénal. Ces lésions associent une fibrose interstitielle, une atrophie des tubes et des lésions des artères réduisant leurs lumières. Ces lésions peuvent amener le patient à recourir une nouvelle fois à l'hémodialyse.

Le rejet chronique est fréquent après 10 à 15 ans de greffe.

Il peut-être lié à :

- la survenue de plusieurs rejets aigus ;
- la toxicité rénale paradoxale de certains médicaments immunosuppresseurs (comme les anti-calcineurines) ;
- la présence d'un rejet humoral chronique.

### *Il faut surveiller la croissance*

Bien que la croissance staturale s'améliore chez la majorité des enfants après une transplantation réussie, le rattrapage du retard de croissance lié à la période d'insuffisance rénale est rarement suffisant. En France, l'hormone de croissance<sup>18</sup> n'a pas d'autorisation d'utilisation après la transplantation. Sa reprise peut être exceptionnellement être discutée en cas de fonction rénale imparfaite (maladie rénale chronique sur le greffon) et d'absence de reprise de croissance en post-greffe (un an après la greffe).

### *Il faut surveiller les atteintes extra-rénales associées*

#### *Le suivi des atteintes extra-rénales*

Après la greffe, ces atteintes d'autres organes, notamment l'œil, le foie, le cerveau, le squelette, continuent d'évoluer pour leur propre compte ce qui nécessite un suivi par des équipes spécialisées, identique à celui qu'il était avant la transplantation.

### *Quel régime alimentaire après la transplantation ?*

Chez la plupart des patients, des corticoïdes sont souvent prescrits pendant les premiers mois après la transplantation. Un régime peu salé est alors souvent recommandé. Il pourra être arrêté après arrêt des corticoïdes.

Ultérieurement, aucun régime spécifique n'est nécessaire tant que la fonction du greffon est normale ou subnormale.

Le plus souvent, la quantité de boissons est laissée libre.

La consommation de pamplemousse est contre-indiquée, car il interagit avec les immunosuppresseurs en augmentant leurs effets secondaires et leur effet toxique sur le rein.



18. Voir ANNEXES. Hormone de croissance chez l'enfant en insuffisance rénale chronique.

### *L'accompagnement psychologique*

Des rencontres de l'enfant, de l'adolescent avec le psychologue sont indispensables. Elles peuvent avoir lieu immédiatement après la greffe, trois mois après la greffe, et lors des bilans annuels.

Lorsqu'il s'agit d'une transplantation à partir d'un donneur vivant, l'encadrement psychologique doit avoir lieu d'une part avec l'enfant, mais aussi avec le donneur.

## *Vie quotidienne*

### *La vie normale de l'enfant, c'est l'école, et aussi le sport*

La vie quotidienne de l'enfant greffé devient aussi proche de la normale que possible, compte tenu du traitement.

Après la greffe, au bout de quelques jours, les enfants sont moins fatigués et leur croissance reprend.

### *La scolarité*

Les enfants greffés doivent avoir un cursus scolaire normal<sup>19</sup>.

Leur retour à l'école se fait souvent dans le mois suivant la transplantation.

Les sports peuvent être repris, s'ils ne présentent pas de risque de contusion pour le greffon. Les sports de contact (boxe, karaté, rugby, ...) ne sont pas conseillés.

### *L'avenir*

Il est extrêmement variable, car il dépend à la fois :

- de la réussite à l'école,
- et de la réussite du programme de dialyse-transplantation.

L'objectif que se fixe l'équipe médicale est celui d'un avenir qui se rapproche de celui des autres enfants : insertion la meilleure possible dans la société, par l'accès à un métier et grâce à une vie affective épanouie.

Cet objectif sera d'autant mieux atteint que l'enfant aura suivi un parcours scolaire réussi et correspondant à son projet de vie. La qualité de la scolarisation, en termes d'aménagement répondant aux besoins particuliers des jeunes atteints d'insuffisance rénale est donc un élément fondamental, parallèlement à leur prise en charge thérapeutique.

19. Voir ANNEXES. Scolarité de l'enfant ayant une Maladie Rénale Chronique.



### *Les « ados » et la greffe*

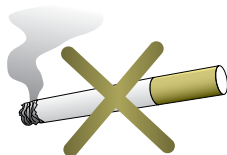
L'adolescence est une période difficile.

L'habituelle crise de l'adolescence s'exprime parfois contre la prise de traitements : les jeunes hommes et jeunes femmes greffés ont souvent la tentation de contester ainsi l'autorité. Certains arrêtent tout traitement, prenant ainsi le risque de voir survenir un rejet.

*Arrêt du traitement :*  
*principale cause de perte de greffon chez le sujet jeune !*  
Lorsque cet arrêt est long, le rejet peut ne plus être maîtrisé.

Ce risque peut être prévenu par les équipes médicales qui doivent anticiper ces problèmes de communication entre l'adolescent et les adultes.

Les équipes médicales sont entourées de psychologues et psychiatres qui connaissent bien ces risques et des consultations d'éducation thérapeutique autour du traitement immunosuppresseur sont utiles.



### *Devenir adulte*

Au moment du passage à l'âge adulte et du transfert des dossiers vers des équipes de néphrologues adultes, certaines équipes pédiatriques organisent des consultations de transition, regroupant psychologues, diététiciens, néphrologues pédiatres et néphrologues d'adultes. Ces consultations permettent de faire le point l'organisation du suivi de la greffe dans les services d'adultes.

# NÉPHRONOPHTISE CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE JEUNE. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

En raison de sa très grande rareté, de son expression clinique variable et de l'extrême hétérogénéité génétique de la maladie, la Néphronophtise est chez l'adolescent et plus encore chez l'adulte jeune, un exemple d' « impasse diagnostique résultant de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles ».

## *Sa très grande rareté*

Dans cette tranche d'âge, la Néphronophtise a longtemps passé pour une maladie exceptionnelle. En effet, sa fréquence est celle d'une maladie rare (touchant moins d'une personne sur 2 000) ou ultra-rare (moins d'une personne sur 50 000).

Un criblage génétique, effectué chez 5 606 patients parvenus en insuffisance rénale terminale après l'âge de 18 ans, a établi qu'une proportion infime de patients (26, soit 0.5 % d'entre eux) présentait une Néphronophtise liée au gène *NPH1*.

## *Son évolution variable*

La possibilité existe d'une évolution très lente de l'insuffisance rénale, en dépit d'un début dans l'enfance et d'une reconnaissance de la maladie à l'âge habituel, c'est-à-dire entre 3 et 12 ans.

D'après les résultats de deux études européennes récentes<sup>1</sup> :

- Environ 10 % des patients ayant une maladie par délétion du gène *NPH1* parviennent en insuffisance rénale terminale après l'âge de 15 ans.

1. Ces études ont été réalisées l'une en Allemagne et l'autre aux Pays-Bas.

- Quant aux patients dits « non-*NPHP1* », c'est-à-dire ceux chez qui la maladie rénale est liée à l'un des autres gènes de la Néphronophtise, 25 % parviennent en insuffisance rénale terminale après l'âge de 20 ans. Dans ces deux études, les patients ont le plus souvent une variation pathogène des gènes *NPHP4* ou *NPHP5*, plus rarement du gène *NPHP6*.

### *Conclusions*

Parmi les gènes impliqués dans la survenue de Néphronophtise, certains donnent lieu à une évolution rénale très précoce et sont responsables de formes périnatales ou infantiles. À l'autre extrême du spectre, les variations pathogènes de *NPHP4* ou *NPHP5* sont associées à une évolution lente. De rares patients avec ces variétés de Néphronophtise atteignent l'âge de 30 ans, voire l'âge de 40-50 ans avant de parvenir en insuffisance rénale terminale.

### *Son expressivité clinique variable*

Des manifestations inattendues sont possibles comme l'apparition d'une hypertension artérielle sévère qui peut être la manifestation prédominante. Une telle hypertension avec un retentissement sur le cœur et les vaisseaux des reins ne s'observe que dans la Néphronophtise liée au gène *TTC21B* (*NPHP12*). En France, elle concerne principalement des patients originaires d'Afrique du Nord.

### *Impasse diagnostique ?*

Oui, mais les progrès de la génétique contribuent à en sortir. Chez de jeunes adultes, lorsque l'atteinte rénale est isolée (sans déficit visuel, neurologique, ou squelettique) et que les manifestations rénales sont modérées (syndrome polyuro-polydypsique peu marqué, énurésie transitoire), la maladie se résume à une insuffisance rénale chronique qui progresse lentement, sans hypertension artérielle associée, avec des reins de taille diminuée qui ne permettent pas une biopsie rénale. Le médecin, et donc le patient, sont confinés dans une impasse diagnostique, sauf si l'enquête réalisée dans la fratrie détecte, chez un frère ou une sœur, une maladie rénale évoquant une cause héréditaire.

### *Comment résoudre cette impasse diagnostique ?*

C'est désormais possible avec le séquençage complet du génome, dans le cadre du plan France Génomique 2025<sup>2</sup>. Ce séquençage bénéficie aux patients dont la cause de la maladie rénale n'est pas identifiée.

2. Voir ANNEXES. Plan France Médecine Génomique 2020-2025.

Dans une étude toute récente, réalisée en Île-de-France, chez 200 patients âgés de 18 à 45 ans et parvenus en insuffisance rénale terminale en impasse diagnostique, 18 (soit environ 9 %) ont une Ciliopathie restée méconnue jusqu'à ce que le diagnostic soit éclairé par les ressources de la génétique humaine appliquée sans *a priori*, c'est-à-dire par un séquençage complet du *génom*e.

### *Recommandations actuelles*

En France, il est désormais recommandé que les maladies rénales graves en impasse diagnostique, touchant des patients âgés de moins de 45 ans, soient proposées pour ces études génétiques.

La reconnaissance de Néphronoptise tardive et méconnue est très plausible.

## *Prise en charge et traitement*

Comme dans les formes précoces de Néphronoptise, il n'y a de traitement à opposer à la maladie lorsqu'elle touche l'adolescent ou l'adulte.

### *La prise en charge médicamenteuse*

Elle vise à s'opposer aux conséquences de la maladie rénale.

Elle comprend en particulier :

1. une supplémentation en bicarbonate de sodium lorsque la concentration des bicarbonates (dénommée *réserve alcaline* sur le prélèvement au laboratoire) s'abaisse en dessous de 22 mmol/L ;
2. un traitement par érythropoïétine (EPO) s'il existe une anémie (taux sanguin d'hémoglobine inférieure à 10g/dL), faute de production suffisante de cette hormone par le rein défaillant ;
3. le traitement vigoureux de l'hypertension artérielle pour les (rares) patients concernés ;
4. des recommandations diététiques qui dépendent du stade de l'insuffisance rénale.

### *Des progrès à l'avenir*

La meilleure connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la maladie, puis dans la progression de l'insuffisance rénale, laisse espérer que des médicaments testés et efficaces dans les modèles animaux de Néphronoptise seront testés chez l'homme.

### *Au stade d'insuffisance rénale terminale<sup>3</sup>*

La transplantation rénale est certainement le mode de traitement idéal, notamment si une greffe préemptive (avant de débiter la dialyse) peut être organisé avec un donneur vivant. Dans la famille, les parents ou les frères et sœurs indemnes peuvent être considérés pour un don de rein.

La maladie rénale ne récidive pas sur le rein transplanté.

### *Projet de grossesse<sup>4</sup>*

La Néphronophtise est une maladie à transmission autosomique récessive. Par conséquent, les enfants d'une personne atteinte n'ont aucun risque de développer la maladie, sauf s'il existe une consanguinité dans le couple parental.

#### *Des informations précises*

Chez les jeunes femmes ayant un projet de grossesse, une discussion étroite entre patiente, obstétricien et néphrologue doit être menée afin de préciser le risque foetal et le risque maternel.

---

3. Voir ANNEXES. Parcours du patient adulte en insuffisance rénale terminale.

4. Voir CHAPITRE. Néphronophtise et grossesse.

# QUE MONTRE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES REINS DANS LES NÉPHRONOPHTISES ?

Avant l'avènement du diagnostic génétique, la biopsie rénale était nécessaire pour affirmer ou infirmer le diagnostic de Néphronophtise.

- Les études anatomopathologiques des reins prélevés par biopsie ont révélé les altérations caractéristiques touchant les tubes et l'interstitium.
- Les biopsies itératives ont permis de comprendre comment ces lésions évoluaient lorsque l'insuffisance rénale progressait.
- Enfin l'étude des néphrectomies pratiquées avant transplantation rénale a permis d'analyser des lésions tardives sur les reins de patients en insuffisance rénale terminale.

## *ASPECT NORMAL DES TUBES ET DE L'INTERSTITIUM*

### *Les tubes rénaux*

Depuis les tubes proximaux jusqu'aux tubes collecteurs, les tubes sont bordés par une fine membrane, la membrane basale tubulaire.

Sur cette membrane, repose une couche de cellules, les cellules épithéliales, qui sont au contact de l'urine formée dans le glomérule. La taille, la structure, les caractéristiques des cellules épithéliales diffèrent selon le segment tubulaire.

Le calibre de chaque segment tubulaire est régulier et homogène.

### *Le tissu interstitiel*

Au niveau du cortex rénal, le tissu interstitiel est peu abondant, représentant environ 5 % du volume total. Il est plus abondant dans la médullaire, en particulier dans la médullaire profonde.

Il est constitué par des cellules dites *interstitielles*, essentiellement des *fibroblastes* qui synthétisent différentes protéines, en particulier le *collagène* dont les fibrilles forment un fin réseau appelé *matrice interstitielle*.

# NÉPHRONOPHTISE JUVÉNILE

## Que révèlent les biopsies ?

- Initialement, les lésions rénales ont une distribution focale : quelques groupes de tubes sont ratatinés, dits *atrophiques*. Ces tubes sont bordés par une membrane basale irrégulièrement épaissie. Ils sont entourés d'un tissu interstitiel fibreux.
- Les biopsies itératives montrent que les lésions tubulaires s'étendent à l'ensemble du tissu rénal, ne respectant que quelques néphrons. Elles ne retentissent que tardivement sur les glomérules.

## L'aspect est caractéristique

1. Les altérations des tubes sont frappantes ; les plus notables sont les modifications des membranes basales tubulaires.

- Il s'agit le plus souvent d'épaississement, de plissement, de dupli- ou de tri-plexion de la membrane basale. Ces modifications sont observées autour des tubes atrophiques ou de façon segmentaire autour de tubes par ailleurs normaux.
- L'irrégularité de ces anomalies est l'autre élément caractéristique, très évocateur du diagnostic de Néphronophtise. Les modifications des membranes basales tubulaires peuvent être présentes sur toute la circonférence d'un tube ou, au contraire, de façon segmentaire, faisant alterner sur une même section de tube des segments normaux et des segments très pathologiques.
- D'autres anomalies tubulaires, elles non spécifiques, sont associées :
  - certains segments tubulaires sont dilatés, bordés par des cellules épithéliales aplaties ;
  - certains tubes sont parfois obstrués par des amas de protéines appelés *cylindres*.

2. L'interstitium est profondément modifié.

Des fibrilles de collagène s'accumulent autour des tubes altérés aboutissant à la constitution d'une *fibrose interstitielle* remplaçant le tissu sain.

La fibrose interstitielle est souvent associée à une augmentation modérée du nombre des cellules interstitielles.

3. Les glomérules

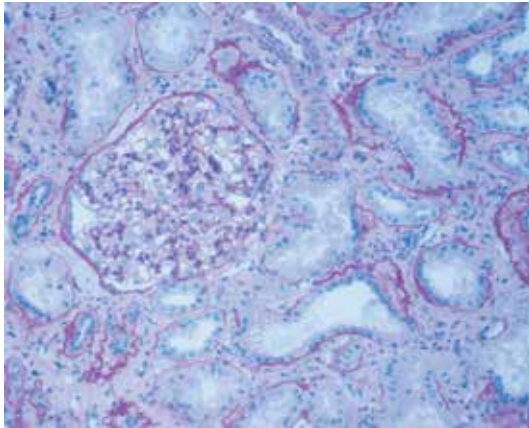
Au sein de ces lésions tubulo-interstitielles, les glomérules ont fréquemment une capsule de Bowman épaissie et un *floculus* (le peloton de capillaires sanguins) soit rétracté, soit strictement normal, mais dont la membrane basale glomérulaire est normale.

Certains glomérules sont transformés en blocs fibreux, appelés *pains à cacheter*.

4. Les néphrons préservés sont volumineux, dits *hypertrophiques*.

Les vaisseaux sont habituellement normaux.

5. Sur les prélèvements biopsiques, il est exceptionnel d'observer des formations kystiques, même si ces prélèvements intéressent la médullaire.



*Prélèvement biopsique (grossissement x 250). Sur ce fragment intéressant le cortex, un seul glomérule est visible, entouré par des tubes. Ce glomérule est hypertrophique. Quelques tubes (en bas et à gauche) sont ratatinés, atrophiques. Bordant les autres tubes qui sont volumineux, hypertrophiques et dont l'épithélium est parfois aplati, on note l'alternance irrégulière de membranes basales tubulaires fines, normales et de membranes basales tubulaires épaissies et feuilletées.*

### *Que montre l'examen des reins avant transplantation ?*

Les reins sont fibreux, ont une taille modérément réduite et une surface finement granuleuse.

- Aux lésions précédemment observées s'ajoutent fréquemment des kystes de taille irrégulière, situés à la jonction entre le cortex et la médullaire. Ces kystes peuvent être très volumineux, envahir le cortex chez des jeunes patients dialysés depuis de nombreux mois ou années.
- À l'inverse, les kystes peuvent manquer, ou être rares et de petite taille chez les patients qui ont été transplantés rapidement, dès le stade d'insuffisance rénale terminale.
- Des lésions des artères, caractérisées par un épaississement plus ou moins important de leur paroi musculaire, sont également fréquentes.

## *NÉPHRONOPHTISE INFANTILE*

### *Que montre la biopsie ?*

Les lésions tubulo-interstitielles sont habituellement sévères.

- Elles sont parfois semblables à celles observées dans la Néphronophtise juvénile.



- Le plus souvent, leur aspect est différent.
  - L'aspect est caractérisé par l'intrication dans le cortex de tubes dilatés, formant parfois des microkystes bordés par un épithélium cubique et de tubes aplatis (dits *collabés*) bordés par un épithélium plat.
  - Les épaississements de la membrane basale tubulaire sont rares.
  - Des kystes glomérulaires sont parfois observés.
  - Comme dans la forme juvénile, des altérations glomérulaires d'intensité variable sont présentes.
  - À ces lésions s'associent une fibrose interstitielle modérée et diffuse et fréquemment un épaississement de la paroi musculaire des artères.

### *Que montre l'examen des reins avant transplantation ?*

Les reins sont fibreux, souvent déformés par des kystes siégeant dans la corticale et dans la médullaire.

## *NÉPHRONOPHTISE DE L'ADOLESCENT*

### *Que montrent les biopsies ?*

Les lésions tubulo-interstitielles focales sont semblables à celles décrites dans la Néphrophtise juvénile.

Cependant, leur extension à l'ensemble du parenchyme est moins rapide.

## *INDICATIONS ACTUELLES ?*

### *Quand faire une biopsie rénale ?*

- Actuellement, devant un tableau évocateur de Néphrophtise juvénile, le diagnostic génétique sera le premier proposé.

La biopsie ne sera réalisée que si aucune variation pathogène n'est détectée.

- Cependant, chez un petit enfant, la biopsie rénale est souvent indiquée. En effet, chez cet enfant en insuffisance rénale et dont les reins sont volumineux et kystiques, d'autres diagnostics peuvent être évoqués, amenant à des conduites thérapeutiques d'urgence.

### *Quel est l'intérêt de l'examen du rein avant transplantation ?*

La connaissance des lésions rénales est importante.

L'examen anatomopathologique permet de faire éventuellement le diagnostic de Néphrophtise chez des patients vus pour la première fois, sans diagnostic, au stade d'insuffisance rénale très sévère.

# NÉPHRONOPHTISE ET GROSSESSE

Tout projet de grossesse chez une femme atteinte de Néphronophtise doit faire l'objet d'informations précises sur les risques possibles. C'est avant la conception que les consignes nécessaires doivent lui être données.

Il est indispensable d'adapter certains traitements médicamenteux et de mettre en place une surveillance spécifique rapprochée.

## *Encadrer et surveiller la grossesse*

Le rôle des néphrologues est d'encadrer le désir d'enfants de la jeune femme, de l'adresser à une équipe d'obstétriciens et d'encadrer la coopération multidisciplinaire autour de son projet de grossesse.

La surveillance doit être assurée conjointement par les équipes de néphrologie et d'obstétrique dans une maternité habilitée à la prise en charge de grossesses à risque et en rapport avec un département de néonatalogie où l'accueil du nouveau-né doit être prévu (maternité dite niveau 3).

## *La patiente a une fonction rénale normale ou peu altérée*

### *La surveillance*

Il y a peu de risque de dégradation de la fonction rénale, mais des mesures régulières mensuelles de la créatinine sanguine, de la protéinurie ainsi que de la pression artérielle sont nécessaires.

### *Les risques*

Les femmes ayant une maladie rénale ont un risque accru de développer une complication de la grossesse appelée *pré-éclampsie*, associant hypertension artérielle et protéinurie, et qui peut engendrer un retard de croissance du fœtus et une naissance prématurée.

## *La patiente est en insuffisance rénale*

On peut craindre :

- l'apparition d'une hypertension artérielle et de son aggravation, ce qui nécessitera un traitement spécifique, adapté à la grossesse ;
- une aggravation de l'insuffisance rénale ;
- la survenue d'une pré-éclampsie ;
- une majoration de l'anémie.

L'obstétricien et le néphrologue doivent se résoudre à déconseiller un projet de grossesse :

- si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 40 ml/min ;
- et/ou si la protéinurie est abondante.

Le risque de pré-éclampsie est alors très important et comporte un risque à la fois pour la mère et le fœtus. Dans cette situation, il sera préférable d'attendre la transplantation rénale pour réaliser le projet de grossesse.

## *La patiente est dialysée*

La grossesse est possible.

Le projet doit être discuté avec l'équipe de dialyse.

Il est indispensable de mettre en place une dialyse intensive quotidienne :

- pour limiter les risques de complications pour la mère ;
- pour permettre une croissance fœtale satisfaisante.

## *La patiente est transplantée*

La grossesse est possible, mais comme pour les autres maladies rénales, elle doit être planifiée :

- il faut attendre un délai de 1 an après la transplantation ; par conséquent, une contraception efficace doit être instituée immédiatement après la transplantation ;
- il faut que la fonction rénale du greffon soit satisfaisante ;
- il faut qu'il n'y ait pas de complication spécifique.

### *Quels sont les risques pour la mère ?*

On peut craindre une altération de la fonction rénale, une aggravation de l'hypertension artérielle, voire une pré-éclampsie, principalement si la fonction rénale est altérée.

### Quels sont les risques pour le fœtus ?

On peut craindre un retard de croissance et une prématurité.

#### *Attention, danger pour le fœtus !*

Il faut craindre l'action potentiellement toxique de certains médicaments pour le fœtus.

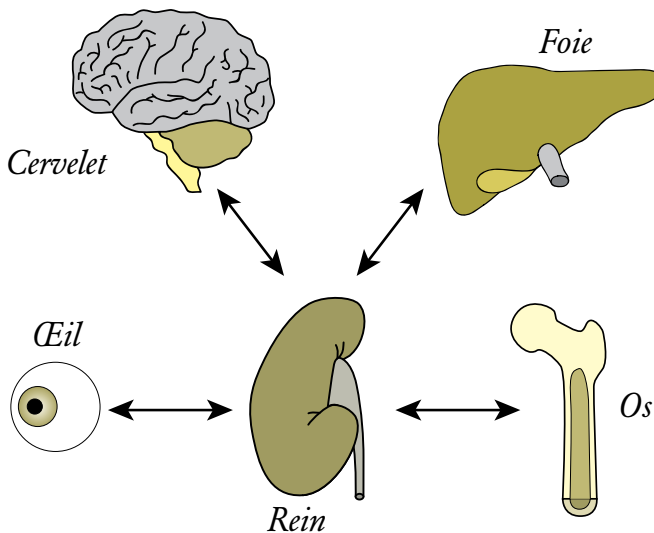
- Certains médicaments antirejet (Mycophénolate mofétil, Sirolimus) doivent être impérativement remplacés avant la conception.
- Les médicaments utilisés pour lutter contre l'hypertension artérielle doivent être modifiés.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) risquent d'entraîner des anomalies chez le fœtus et sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse. Ils doivent être impérativement arrêtés et remplacés par d'autres classes de médicaments antihypertenseurs bien tolérés par le fœtus.

# ATTEINTES EXTRA-RÉNALES ET NÉPHRONOPHTISES

Différentes pathologies (rénales, oculaires, hépatiques, neurologiques, squelettiques, ...), reconnues cliniquement depuis longtemps, se sont progressivement intégrées dans le groupe des Ciliopathies.

De nombreux travaux ont démontré la présence de cils primaires sur les cellules épithéliales qui bordent les tubes rénaux, sur les photorécepteurs de la rétine (les « cônes et les bâtonnets »), sur les cellules épithéliales qui bordent les canalicules biliaires du foie (les « cholangiocytes »), sur les cellules du cartilage (les « chondrocytes »), sur les précurseurs des neurones du cervelet (les « progéniteurs granulaires »).



*Principales atteintes extra-rénales.*

Chez près de la moitié des patients des cohortes européennes<sup>1</sup>, les Néphronophties sont associées à des pathologies rattachées aux Ciliopathies. Les plus fréquentes sont les atteintes de la rétine (près de 25 % des patients), du foie et du cervelet (près de 20 % des patients). Les anomalies osseuses sont moins fréquemment associées à l'atteinte rénale (15 % des patients).

Ces atteintes sont parfois multiples chez un patient. Leur date d'apparition, leur sévérité, leur évolution sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

### *Conduite à tenir*

Des atteintes extra-rénales doivent être systématiquement recherchées chez un patient présentant une Néphronophtie.

Inversement, leur apparition ou leur découverte peuvent faire suggérer la possibilité de la survenue d'une atteinte rénale alors que les reins ne sont pas encore atteints.

Leur prise en charge doit être assurée par des équipes spécialisées.

### *Un diagnostic génétique indispensable*

Ces différentes atteintes se caractérisent par une grande hétérogénéité génétique. Chacune d'elles peut être causée par des variations pathogènes bi-alléliques dans différents gènes, tandis que des variations pathogènes d'un gène donné peuvent entraîner différents tableaux cliniques<sup>2</sup>.

Malgré cette complexité génétique, le diagnostic génétique est indispensable. L'identification du gène responsable de la maladie chez une personne atteinte a pour but d'améliorer la prise en charge non seulement du patient, mais aussi de sa famille. Il permet de proposer un conseil génétique, c'est-à-dire de reconnaître dans la famille les personnes à risque susceptibles de transmettre la maladie et d'évaluer ce risque.

## *L'ATTEINTE OCULAIRE*

L'atteinte oculaire pouvant être associée à une Néphronophtie est une « dystrophie rétinienne »

### *Quelques données sur la rétine*

La rétine, qui tapisse le fond de l'œil, est constituée par différentes couches cellulaires. La couche externe est formée par des cellules épithéliales contenant des pigments, d'où

1. Cohorte pédiatrique multicentrique de l'Institut Imagine (Paris) et cohortes hollandaise et allemande.

2. Voir CHAPITRE. Caractéristiques génétiques des Néphronophties. Tableau des gènes impliqués.

son nom d'« épithélium pigmentaire ». En dessous, se trouve la couche de cellules ciliées très spécialisées, photosensibles, les photorécepteurs, qui se présentent sous deux formes, les cônes et les bâtonnets.

Les cônes sont responsables de la vision centrale, la plus précise, utilisée par exemple pour lire. Ce sont aussi eux qui permettent de voir les couleurs. Les bâtonnets permettent la perception du champ visuel. Ils sont indispensables à la vision en faible luminosité, notamment dans la pénombre.

Les dystrophies rétiniennes sont des processus dégénératifs des photorécepteurs. Elles sont classées en trois groupes selon les photorécepteurs atteints en premier : - bâtonnets, puis cônes ; - cônes, puis bâtonnets ; - cônes seulement. Elles peuvent se révéler à tout âge.

## *Le Syndrome de Senior-Loken*

Il est caractérisé par l'association d'une dystrophie rétinienne et d'une Néphronoptose. Dans ce syndrome, l'atteinte de la rétine touche en premier les bâtonnets, puis les cônes. Elle peut être congénitale ou survenir plus tardivement, à tout âge, imposant d'être recherchée régulièrement.

### *Révélation à la naissance (ou amaurose congénitale de Leber)*

La dystrophie rétinienne, sévère, est responsable de malvoyance ou de cécité à la naissance. Chez ce nourrisson, l'atteinte oculaire est suspectée devant des manifestations liées à la malvoyance :

- des mouvements incontrôlés des yeux (*nystagmus*) : dès les premières semaines, les yeux oscillent en permanence pendant l'éveil ;
- des signes digito-oculaires caractéristiques : l'enfant appuie sur ses yeux pour déclencher des stimuli visuels ;
- un strabisme : les yeux ne sont pas alignés ;
- un comportement visuel anormal marqué par une absence de contact visuel : le regard n'accroche pas.

### *Révélation dans l'enfance, ou plus tard à l'adolescence, à l'âge adulte*

Le diagnostic est évoqué devant des signes oculaires peu spécifiques :

- la baisse de la vision nocturne suivie d'une baisse de l'acuité visuelle et d'une baisse de la vision périphérique ;
  - parfois des troubles de la réfraction comme la myopie, l'astigmatisme, l'hypermétropie.
- Une amélioration transitoire des performances visuelles peut permettre à l'enfant de suivre une scolarité en milieu voyant. Mais, l'évolution peut se faire vers la cécité en quelques années.

## *Les examens ophtalmologiques*

En quelques années, les techniques ont considérablement évolué. Cette évolution technologique, appliquée à la pédiatrie, permet maintenant de pratiquer des examens ophtalmologiques chez le petit enfant, voire chez le nouveau-né.

Les examens ont pour but de bien caractériser la maladie rétinienne.

Le fond d'œil (lampe à fente, ophtalmoscope classique) retrouve des anomalies de pigmentation de la rétine, signant le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, mais il peut être normal au début.

La tomographie par cohérence optique (OCT ou *Optical Coherence Tomography*), technique non invasive, indolore, rapide, utilisant la réfraction de rayons lasers, permet de visualiser les différentes couches de la rétine, en particulier les altérations des photorécepteurs.

L'électrorétinogramme (possible maintenant chez le nourrisson) étudie la réponse électrique de la rétine à des stimulations lumineuses et peut quantifier la réponse des cônes et des bâtonnets. Il permet d'établir la sévérité de l'atteinte rétinienne.

Chez l'enfant plus grand, l'étendue du champ de vision sur les côtés et la perception des couleurs sont évaluées.

## *Prise en charge*

Elle doit être assurée par une équipe spécialisée dans les maladies oculaires.

Des examens ophtalmologiques périodiques permettent d'évaluer la fonction visuelle et d'adapter la prise en charge. Plus la prise en charge est assurée tôt, meilleurs seront les potentiels de développement de l'enfant.

Le port de verres protecteurs et filtrants protégeant de la luminosité et des rayons ultraviolets est recommandé. Les aides à la basse vision comprennent des appareils adaptés aux besoins et permettent de faciliter la vie au quotidien. Il s'agit de loupes grossissantes, filtres protecteurs, éclairages de type lampe fluorescence ou halogène, dispositifs électroniques permettant de visualiser une image agrandie sur écran.

L'orientation scolaire, puis l'orientation professionnelle dépendent de l'âge de début et de la sévérité des signes.

L'accompagnement de l'enfant pour faciliter son éveil est indispensable.

## *Recherche*

Actuellement, il n'y a pas de traitement.

Mais des traitements, ayant pour but de ralentir ou de stopper l'évolution de la dystrophie rétinienne, faisant appel à la thérapie génique, sont en voie de développement. Délivrer le gène normal ou améliorer les mécanismes défectueux directement dans le tissu affecté est le plus souvent difficile. L'accessibilité de l'œil permet de cibler directement la rétine.



Des résultats prometteurs ont été obtenus dans une forme particulière d'amaurose de Leber, liée à une variation pathogène bi-allélique d'un gène (*RPE65*). Chez un enfant qui a encore une vision résiduelle, l'injection d'une version normale du gène normal sous la rétine permet de limiter la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire.

Des molécules porteuses d'espoir (des dérivés de prostaglandines) viennent d'être identifiées : en restaurant la ciliogenèse chez des animaux modèles (souris, poisson-zèbre), elles permettent de diminuer non seulement les lésions des tubules, mais aussi la dégénérescence de la rétine<sup>3</sup>.

## L'ATTEINTE HÉPATIQUE

L'atteinte hépatique pouvant être associée à une Néphronophtise est une « fibrose hépatique congénitale ».

### *Quelques données sur le foie*

Le foie a principalement un rôle de filtrage, de stockage et d'épuration de l'organisme. Il produit la bile, indispensable à la digestion.

Il est formé de millions d'unités fonctionnelles, les lobules hépatiques, constitués de cellules, les hépatocytes. Les hépatocytes sont organisés en travées, entre lesquelles circulent des capillaires sanguins et des canalicules biliaires qui collectent la bile produite par les hépatocytes.

Chaque lobule est limité à sa périphérie par 4 à 5 espaces portes, à l'intérieur desquels se trouvent veines, artères et canaux biliaires.

La formation des voies biliaires est complexe. La structure initiale embryonnaire, appelée « plaque ductale », est remodelée pour aboutir à la formation des canaux biliaires intra-hépatiques.

### *La fibrose hépatique congénitale<sup>4</sup>*

L'atteinte est exceptionnelle, le plus souvent minime, mais parfois sévère.

Elle est due à une « anomalie du remodelage de la plaque ductale » qui touche les plus petites des voies biliaires intra-hépatiques, entraîne le développement d'une fibrose qui augmente progressivement à partir des espaces portes, sans entraîner d'altérations des cellules hépatiques. L'accumulation anormale de tissu conjonctif fibreux à partir des espaces portes limite l'apport sanguin aux cellules hépatiques et encercle les canaux biliaires.

3. Voir CHAPITRE. Et la recherche dans les Néphronophtises ?

4. La Polykystose rénale dominante autosomique et la Polykystose rénale récessive autosomique peuvent également être associées à une fibrose hépatique congénitale.

### *Manifestations cliniques*

Sa date de découverte est variable, dans l'enfance, plus souvent à l'adolescence ou chez un jeune adulte.

Elle peut être découverte devant l'augmentation du foie à la palpation ou devant une anomalie discrète des examens biologiques, rarement devant un *ictère* (jaunisse) ou un *prurit* (démangeaisons).

Elle peut exceptionnellement évoluer vers la *cirrhose* (destruction des cellules hépatiques), qui peut s'accompagner d'*hypertension portale* (augmentation de la pression sanguine dans la veine porte).

### *Examens biologiques*

Les fonctions du foie sont habituellement préservées.

Une augmentation des enzymes du foie (transaminases, gamma glutamyl-transpeptidase ou Gamma GT) et des acides biliaires (phosphatases alcalines, bilirubine) dans le sang peut être notée.

### *Imagerie et biopsie*

Les maladies hépatiques ont bénéficié de progrès considérables de la mise au point d'outils d'imagerie permettant un diagnostic de moins en moins invasif.

L'échographie abdominale est le plus souvent normale. Mais elle peut montrer au niveau du foie des zones trop *échogènes*, correspondant à la présence de tissu fibreux.

L'imagerie par échographie, scanner, IRM (imagerie par résonance magnétique) occupe une place essentielle dans le diagnostic et a un intérêt majeur pour évaluer la sévérité de l'atteinte, et notamment pour évaluer le développement d'une cirrhose.

L'*élastométrie* hépatique (par ultrasons ou associée à l'IRM) a révolutionné en pratique courante, le diagnostic. Elle permet de mesurer le degré d'élasticité du foie et donc la présence de fibrose.

Les indications de la ponction-biopsie hépatique se sont restreintes, sans cependant disparaître.

### *Prise en charge*

La surveillance de la maladie hépatique doit être assurée par une équipe spécialisée dans les maladies hépatiques de l'enfant.

Il n'y a actuellement aucun traitement efficace.

L'acide ursodésoxycholique, administré par voie orale, peut permettre une amélioration des anomalies sanguines et une stabilisation de la fibrose. Son efficacité est plus incertaine lorsqu'il existe un ictère.

En cas de prurit important (du à une *cholestase*), un traitement par la Rifampicine peut être efficace. En cas d'ictère prolongé, il est nécessaire de donner des vitamines A, D, E et K par voie intramusculaire.

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

La possibilité d'une évolution vers la cirrhose entraîne la contre-indication de la prise des médicaments à base de paracétamol et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

## *ATTEINTE SQUELETTIQUE*

Différentes anomalies peuvent être présentes chez un patient présentant une Néphronophtise

### *Épiphyes en cônes*

Cette anomalie est présente dans de nombreux syndromes squelettiques.

L'épiphyse est l'extrémité renflée d'un os long, située de part et d'autre de l'articulation. Avant l'adolescence, la plupart des épiphyses des os des membres sont séparées du corps de l'os (*diaphyse*) par une zone appelée *cartilage de conjugaison* qui permet la croissance en longueur des os longs. Entre 10 et 20 ans, le cartilage de conjugaison s'amincit, s'ossifie progressivement ; finalement, les épiphyses fusionnent aux diaphyses.

Alors que la forme habituelle des épiphyses des phalanges des doigts est rectangulaire, elles apparaissent de forme conique sur les radiographies des mains.

En raison de la fusion des épiphyses avec la diaphyse, l'anomalie n'est plus reconnue après la puberté ; le diagnostic rétrospectif n'est pas possible chez un patient adulte.

La radiographie des mains doit être réalisée à titre systématique au cours du bilan chez un jeune patient présentant une Néphronophtise.

### *Dystrophie thoracique asphyxiante ou Syndrome de Jeune*

Le syndrome, reconnaissable dès la période prénatale ou à la naissance, associe plusieurs anomalies squelettiques.

Le diagnostic repose sur les signes radiologiques :

- le thorax est étroit à côtes courtes ;
- le bassin a une morphologie particulière : le toit du *cotyle* (la cavité articulaire de l'os iliaque dans laquelle s'ajuste la tête du fémur) est horizontal avec une saillie médiane et deux éperons latéraux lui donnant un aspect en « trident » ;
- les mains sont normales ou courtes avec des épiphyses phalangiennes en cônes.

### *Manifestations cliniques*

L'étroitesse du thorax peut être à l'origine d'une insuffisance respiratoire en période néonatale, puis de troubles respiratoires persistants. Habituellement, ces difficultés vont progressivement s'améliorer, le risque de complications diminuant après l'âge de 2 ans. Mais les troubles respiratoires peuvent persister, pouvant nécessiter le recours à une ventilation chronique.

Chez ces enfants, il faut craindre la survenue d'infections pulmonaires dont les complications peuvent être sévères.

### *La prise en charge*

La surveillance immédiate de la fonction respiratoire nécessite un suivi par des pneumopédiatres.

Le pronostic immédiat dépend de la sévérité de l'atteinte respiratoire, puis du développement d'une atteinte rénale ou hépatique.

La surveillance des anomalies osseuses doit être assurée par une équipe spécialisée.

## *L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE*

Le Syndrome de Joubert est caractérisé par une atteinte du cervelet pouvant être associée à une maladie rénale.

Si la Néphronophtise est l'atteinte rénale la plus fréquemment associée au Syndrome de Joubert, la Polykystose rénale autosomique récessive ou la Polykystose rénale autosomique dominante peuvent également être associées.

### *Quelques données sur le cervelet*

Le cervelet est le centre de l'équilibre et de la coordination des mouvements ; il joue un grand rôle dans l'adaptation des postures et dans l'exécution des mouvements volontaires. Situé sous le cerveau et en arrière du tronc cérébral, il est constitué d'une partie médiane, le *vermis*, et de deux hémisphères cérébelleux situés de part et d'autre. Il est relié au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux.

## *Le Syndrome de Joubert*

Le diagnostic est évoqué devant des symptômes caractéristiques apparaissant, soit dès la naissance, soit pendant les premiers mois/années de vie. Leur sévérité est variable d'un patient à l'autre.

### *Révélation dans la période néo-natale jusqu'à trois mois de vie*

Le diagnostic est évoqué chez un nourrisson qui présente :

- une hypotonie néonatale avec absence de tenue de tête à 3 mois de vie ;
- une *apraxie oculomotrice* congénitale se manifestant initialement par une absence transitoire de fixation oculaire et de poursuite visuelle ou des mouvements saccadés de la tête afin d'amener les yeux à suivre un objet ;
- des troubles respiratoires marqués par des épisodes de pause respiratoire (*apnée*) en alternance d'accès de respiration rapide (*hyperpnée*).

### *Révélation après 3 mois de vie*

L'enfant peut présenter :

- une apraxie oculomotrice, un nystagmus, une malvoyance précoce ;
- une *ataxie cérébelleuse* marquée par une hypotonie, un retard de la marche, une marche instable avec des chutes dues aux troubles de l'équilibre ;
- un décalage des acquisitions psychomotrices avec retard de langage, troubles de l'élocution ;
- des troubles des apprentissages à l'âge scolaire.

### *Affirmer le diagnostic*

Ces signes cliniques motivent une consultation de neuro-pédiatrie (ou neurologie pour un adulte) pour réalisation d'un bilan étiologique et prise en charge.

### *L'imagerie, clé du diagnostic*

L'IRM cérébrale, dans un service radiologique (spécialisé en pédiatrie s'il s'agit d'un enfant) permet de confirmer le diagnostic.

Elle met en évidence la malformation congénitale complexe majeure, c'est-à-dire la diminution de taille (*hypoplasie*), mais de sévérité variable du vermis cérébelleux et l'élargissement de la fosse entre les pédoncules cérébelleux, ce qui donne le signe pathognomonique de la « dent molaire ».

Dans la situation de la surveillance d'une grossesse en raison d'un antécédent familial, le diagnostic peut être évoqué par l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre révélant l'anomalie du cervelet.

### *Prise en charge neurologique*

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

Il n'existe pas de traitement spécifique.

La prise en charge symptomatique consiste en une rééducation adaptée associant variablement, en fonction des déficiences, kinésithérapie spécialisée, physiothérapie, ergothérapie, orthophonie, orthoptie, psychomotricité, à la suite d'un bilan fonctionnel précis.

Le développement psychomoteur variable demande des évaluations régulières afin d'adapter l'orientation scolaire et des aménagements nécessaires.

## *QUELQUES ATTEINTES EXCEPTIONNELLES*

Le Syndrome de Sensenbrenner associe des anomalies squelettiques du crâne, de la face, du thorax, une Néphronophtise, une fibrose hépatique et une dystrophie rétinienne.

Le Syndrome de Saldino-Mainzer associe une Néphronophtise, des épiphyses en cônes et une dystrophie rétinienne. Chez quelques patients, une ataxie cérébelleuse et une fibrose hépatique peuvent apparaître à des âges variables.

Le Syndrome de Boichis associe une Néphronophtise congénitale et une fibrose hépatique.

Le *Situs inversus* est marqué par l'inversion totale ou partielle de la position des organes thoraciques et/ou abdominaux.

## *MESURES GÉNÉRALES*

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend l'explication du diagnostic, la planification de la prise en charge et du suivi par une équipe pluridisciplinaire, le conseil génétique pour le patient et sa famille.

### *Identification du gène responsable*

Un prélèvement sanguin à visée génétique est réalisé le plus précocement possible. Des prélèvements ultérieurs sont nécessaires si l'identification du gène causal n'a pu être obtenue lors des premières analyses.

### *Prise en charge*

La prise en charge du patient et aussi de sa famille doit être multidisciplinaire, selon les besoins du patient, en coordination avec les différents professionnels de santé et les acteurs médico-sociaux. La surveillance doit être adaptée à chaque patient.

Le parcours de soins peut impliquer une expertise multidisciplinaire en maladies rares mise au point par les différentes Filières de santé<sup>5</sup>.

Les diverses atteintes (hépatique, oculaire, neurologique, squelettique) doivent rapidement être prises en charge par les médecins spécialistes des organes atteints.

---

5. Voir ANNEXES. Plan France génomique 2025 et maladies rares.

Le pronostic variable de chacune d'elles justifie des évaluations régulières.  
La transition enfant-adulte est une période clé : c'est le moment de refaire le point sur l'ensemble des atteintes et de leur surveillance.  
Un accompagnement psychologique est proposé à l'enfant, l'adolescent et à sa famille.

### *L'éducation thérapeutique*

Elle constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. »

### *Orientation*

Les patients doivent pouvoir bénéficier, en fonction de leurs besoins, d'une prise en charge psychosociale tout au long de leur vie, d'un accompagnement spécifique lors de la scolarité, et lors de l'orientation professionnelle.

Les répercussions sur la scolarisation peuvent entraîner des besoins éducatifs particuliers. Certains enfants suivent toute leur scolarité en milieu ordinaire. Il est généralement utile d'élaborer un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ou bien de mettre en place un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS). Pour d'autres, des aménagements spécifiques peuvent être mis en place concernant la vie scolaire. Il s'agit de leur permettre d'apprendre au mieux de leurs capacités, grâce à des adaptations pédagogiques individuelles ou au sein de petits groupes. D'autres sont accueillis en Ulis (Unité Localisée d'Inclusion Scolaire). Leur scolarisation peut être accompagnée par un Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD). La présence d'un Accompagnant d'Élève en Situation de Handicap ou AESH (antérieurement Auxiliaire de Vie Scolaire ou AVS) peut être nécessaire. Certains jeunes sont scolarisés dans une Unité d'enseignement d'un établissement spécialisé.

### *Information*

Plusieurs associations rassemblent les familles concernées. Elles peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

Les familles sont informées sur les prestations et démarches administratives en lien avec la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées, MDPH)<sup>6</sup>.

---

6. Voir ANNEXES. Mesures administratives concernant l'insuffisance rénale. Scolarité de l'enfant ayant une maladie rénale chronique.

# CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES DES NÉPHRONOPHTISES.

## TABLEAU DES GÈNES IMPLIQUÉS

### *IDENTIFIER LES GÈNES*

Chez la plupart des patients atteints de Néphronophtise, la maladie rénale progresse de façon insidieuse. À un stade avancé de la maladie rénale, les marqueurs biologiques, échographiques et histologiques sont très peu spécifiques pour orienter le diagnostic. Il est donc particulièrement difficile d'identifier la maladie à l'origine de l'insuffisance rénale. Or un diagnostic certain de Néphronophtise est essentiel.

*La génétique moléculaire permet ou non de confirmer le diagnostic évoqué*

Les études génétiques menées dans des familles de patients atteints de Néphronophtise ont permis l'identification de variations pathogènes chez environ 60 % des patients.

#### *Hétérogénéité génétique des Néphronophtises*

À ce jour, 23 gènes, dénommés *NPHP1* à *NPHP21*, *IFT140*, *TRAF3IP1*, ont été rapportés comme responsables<sup>1</sup>.

Ils codent pour des protéines qui sont (presque toutes) localisées au niveau des cils primaires et participent à leur formation et/ou leur fonction.

Mais malgré ces avancées importantes de la recherche, environ 40 % des patients n'ont pas de diagnostic génétique.

L'identification de nouveaux gènes ou d'évènements génétiques complexes (touchant les introns par exemple) reste l'un des objectifs principaux des équipes de recherche dédiées à l'étude des Néphronophtises. Ces travaux permettront de mieux comprendre la maladie et de donner aux familles un diagnostic de certitude et la possibilité d'un diagnostic prénatal<sup>2</sup>.

1. Des données sur ces 23 gènes figurent sur le tableau en fin de chapitre.

2. Voir CHAPITRE. Conseil génétique dans les Néphronophtises.



## *Que fait-on en pratique ?*

### *Si le diagnostic de Néphronoptise est suspecté chez un patient ?*

Une étude systématique et complète des gènes déjà identifiés est proposée afin d'affirmer le diagnostic et détecter le gène causal de la maladie.

La recherche est effectuée dans un laboratoire de génétique spécialisé dans l'étude des maladies génétiques rénales : elle utilise une technique de *Séquençage à haut débit* à partir d'un échantillon de sang du patient. Une prise de sang de 5 millilitres permet de recueillir des cellules sanguines du patient et d'extraire l'ADN qui sera *séquéncé* pour rechercher une anomalie moléculaire caractéristique.

## *Le séquençage de l'ADN*

Le séquençage de l'ADN permet de lire l'enchaînement de tous les nucléotides (ou bases) d'un fragment, voire de la totalité du génome. Au fil des années, différentes techniques de séquençage ont été développées, devenant de plus en plus performantes. Le Séquençage haut débit permet de recenser les nucléotides des régions codantes (ou exons) des gènes impliqués dans la maladie (*Exome ciblé*) ou bien de l'ensemble des gènes (*Exome entier*).

Plus récemment, le séquençage du *Génome entier* est utilisé, ce qui devrait permettre d'identifier des variations pathogènes situés dans les régions non-codantes des gènes ou dans d'autres gènes.

Les variations, comme par exemple le changement d'une base, la perte d'une base, la perte de plusieurs bases dans certains gènes peuvent être reliées à l'apparition d'une maladie génétique et considérées comme pathogènes, car conduisant à une version défectueuse de la protéine codée par ce gène, ou non reliées et considérées comme bénignes. Leur nature et des outils informatiques permettent de prédire leur impact.

## *Quelles sont les techniques utilisées ?*

Selon la situation clinique du patient et les besoins diagnostics, différentes techniques de séquençage peuvent être utilisées.

### *Le séquençage ciblé*

- En première intention, le séquençage est ciblé sur un premier panel de gènes connus pour être responsables de l'apparition de Néphronoptise, que la maladie se présente sans ou avec atteinte(s) extra-rénale(s).

- Si aucune anomalie n'est trouvée, le séquençage est ciblé sur un second panel plus large. Ce panel, nommé *ciliome*, contient l'ensemble des gènes impliqués directement ou indirectement dans la fonction du cil ; il comprend l'étude de plus de 1 200 gènes.

#### *Quels sont les résultats dans les Néphronophaties ?*

- Chez plus de 60 % des patients, l'analyse des gènes de ces deux panels (exome ciblé et ciliome) permet de détecter des variations pathogènes récessives dans les régions codantes des deux allèles de l'un des gènes connus ou d'un autre gène de Ciliopathie, ce qui permet d'établir le diagnostic.
- Mais chez 40 % des patients, l'analyse des panels de gènes ciblés ne permet pas de mettre en évidence de variations pathogènes dans les exons des gènes connus.

Chez ces patients, ces résultats négatifs peuvent suggérer :

- soit que les variations pathogènes dans les gènes connus n'ont pas été détectées, car elles sont situées en dehors des exons, c'est-à-dire dans les régions non codantes (introns) ou dans les régions régulatrices de l'expression des gènes ;
- soit que les patients sont porteurs de variations pathogènes dans d'autres gènes non présents dans les panels.

Chez ces patients, l'analyse moléculaire doit être poursuivie par le séquençage de tous les gènes.

#### *Le séquençage de tous les gènes*

Il est possible d'étudier :

- soit l'ensemble des régions codantes du génome, c'est-à-dire les exons des 23 000 gènes, ce qui représente 34 millions de paires de bases de l'ADN (les parties des gènes qui codent pour les protéines), par l'analyse de l'exome entier, appelée *Whole Exome Sequencing (WES)* ;
- soit les gènes dans leur globalité (exons et introns), par l'analyse appelée *Whole Genome Sequencing (WGS)*.

#### *Les difficultés du Séquençage à haut débit*

Il permet d'analyser rapidement et efficacement un très grand nombre de gènes à la fois pour plusieurs patients grâce à des appareils puissants, rapides et sensibles (des Séquenceurs). De nombreux variants dans de nombreux gènes sont ainsi identifiés. Mais leur identification nécessite une analyse très rigoureuse, la plupart étant sans conséquence.

Il est donc important de réaliser une analyse approfondie des données, ce qui nécessite :

- de gros moyens informatiques ;
- des compétences pointues de la génétique des Néphronophaties, en bioinformatique et en biogénétique ;
- et ... du temps : il faudra plusieurs mois entre le séquençage et la communication des résultats au patient.

Des allers - retours entre la clinique et la génétique restent indispensables pour interpréter les données sur les variations identifiées.

# QUELQUES EXEMPLES DE VARIATIONS GÉNÉTIQUES

La nature de la variation pathogène et celle du gène concerné influencent le phénotype retrouvé chez les patients. Elle aboutit :

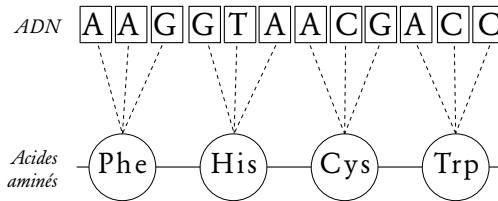
- à une grande variabilité de la gravité des atteintes rénales ;
- à une variabilité de leur âge d'apparition et de leur évolution ;
- à une variabilité des atteintes extra-rénales.

Cette variabilité peut être associée à des défauts plus ou moins importants de localisation ou de fonctionnement des protéines codées par ces gènes.

## Comment agissent-elles ?

La modification de la séquence d'acides aminés d'une protéine par certaines variations peut altérer la fonction de la protéine. Ces variations peuvent être répertoriées en fonction des conséquences qu'elles induisent au niveau des protéines synthétisées.

### Gène normal et protéine codée



Portion du gène « normal » et chaîne « normale » d'acides aminés. Les quatre codons (formés par 3 bases consécutives) AAG, GTA, ACG et ACC codent pour les quatre acides aminés, Phénylalanine, Histidine, Cystéine et Tryptophane.

### Un exemple de variation « silencieuse »

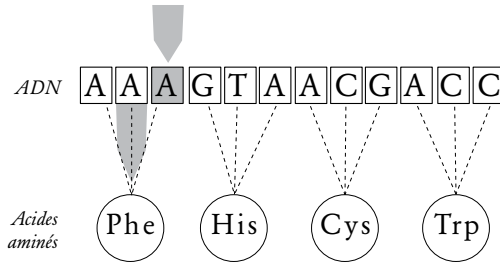
La substitution d'un nucléotide par un autre peut avoir lieu sans conséquence sur la protéine.

La séquence de l'ADN est modifiée, mais non la séquence en acides aminés de la protéine codée par le gène.

Ceci s'explique par la « redondance » du code génétique. En effet, plusieurs codons (la séquence de trois bases) peuvent coder pour un même acide aminé.

La protéine n'est pas modifiée : cette variation, ne s'exprimant pas au niveau du phénotype, est dite silencieuse.

### Un exemple



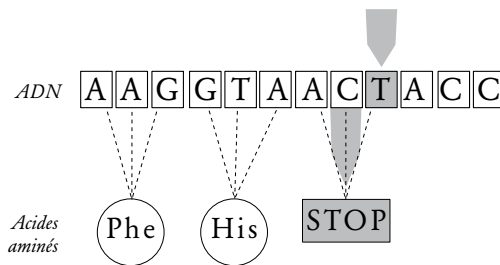
Portion du gène porteur de la variation et protéine codée. La Guanine (G) du codon AAG est remplacée par l'Adénine (A en gras). Mais les codons AAG (normal) et AAA (porteur de la variation) codent tous les deux pour la Phénylalanine.

### Un exemple de variation pathogène « non-sens »

La substitution d'un nucléotide par un autre peut faire apparaître un codon stop qui arrête prématurément la traduction.

La protéine se trouve écourtée et devient souvent non-fonctionnelle. Elle perd, par exemple, le site actif d'une enzyme ou un domaine d'interaction avec une autre protéine.

### Un exemple



Portion du gène porteur de la variation et protéine codée. La Guanine (G) du codon ACG est remplacée par la Thymine (T en gras). Le codon ACT ne code pas pour un acide aminé, ce qui provoque un arrêt prématuré dans la protéine.

### Un exemple de variation pathogène « faux-sens »

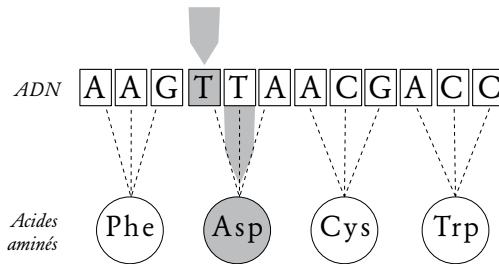
La substitution d'un nucléotide par un autre peut modifier un acide aminé lors de la traduction, c'est-à-dire l'étape de synthèse des protéines en changeant le codon pour celui d'un autre acide aminé.

Les conséquences à l'échelle de la cellule et de l'organisme dépendront des modifications structurales et fonctionnelles subies par la protéine. Celles-ci sont très variables.

Certaines de ces substitutions sont dites :

- conservatrices : elles n'entraînent aucune modification des propriétés de la protéine ;
- non conservatrices : elles entraînent un changement plus ou moins important des propriétés de la protéine qui peut alors provoquer des défauts de la fonction de la protéine et donc être responsables de la maladie.

*Un exemple*



*Portion du gène porteur de la variation et protéine codée. La Guanine du codon GTA est remplacée par la Thymine (T en gras). Le codon TTA provoque l'introduction d'Asparagine (Asp) dans la protéine au lieu de l'Histidine.*

## LES PROTÉINES

Les Néphronophaties sont provoquées par des variations pathogènes touchant les gènes qui codent pour des protéines NPHP<sup>3</sup> ou Néphrocystines.

*Ce sont des protéines ubiquitaires.*

Elles sont exprimées :

- au niveau du rein : dans les cellules épithéliales tubulaires, en particulier celles qui bordent les tubes distaux et les tubes collecteurs ;
- au niveau de la rétine, du cerveau, du foie, ...

*Où sont-elles localisées dans le cil ?*

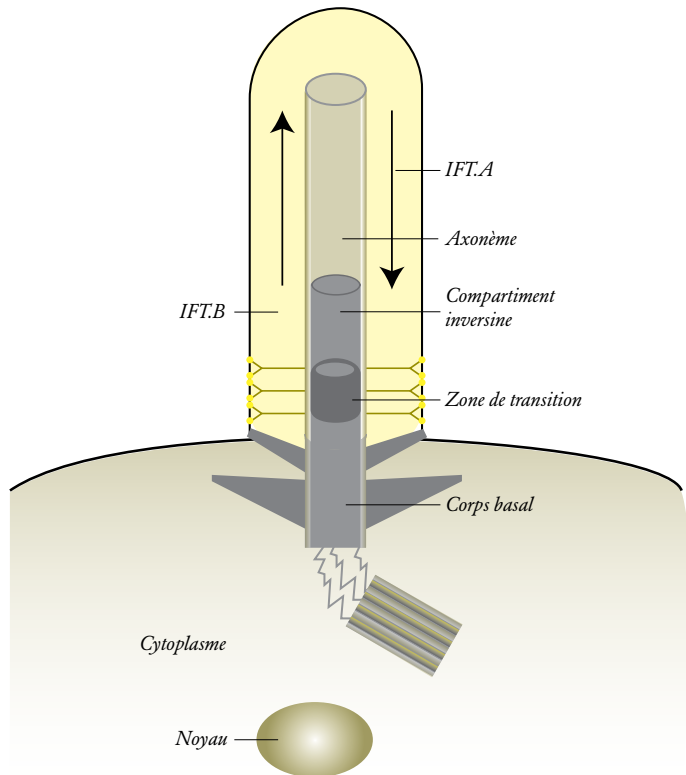
Ces différentes protéines définissent dans le cil trois sous-domaines fonctionnellement importants, la zone de transition, le compartiment inversine, le corps basal.

La plupart sont aussi présentes à l'intérieur du cytoplasme de la cellule (on dit qu'elles sont *cytosoliques*). Elles forment des réseaux en interagissant entre elles et avec d'autres protéines au niveau du cil primaire et des jonctions cellulaires (qui assurent la cohésion entre les cellules épithéliales).

3. Les lettres NPHP sont l'acronyme de NéPHronoPhtise.

Plus récemment, des variations pathogènes ont été identifiées dans des gènes codant pour des sous-unités des complexes IFT-A et IFT-B, nécessaires au fonctionnement du cil (le transport intraflagellaire).

Pour une minorité d'entre elles, les données de la littérature sont moins claires, mais certaines pourraient être associées au cil ou au corps basal, alors que d'autres ne le sont pas, bien qu'ayant des fonctions ciliaires indirectes.



*Localisation des protéines impliquées dans les Néphronoptises dans les différents compartiments du Cil primaire et dans la cellule.*

# LES GÈNES

## Le gène *NPHP1*

### *NPHP1, gène majeur de la Néphronoptise*

*NPHP1* est le premier gène identifié en 1997<sup>4</sup>.

Ses variations pathogènes, découvertes chez 28 % des jeunes patients de la cohorte pédiatrique Imagine, sont la cause principale de la Néphronoptise juvénile.

Situé sur le chromosome 2, le gène code pour une protéine, la Néphrocystine 1, localisée au niveau de la zone de transition où elle interagit avec d'autres protéines.

- La principale variation pathogène du gène *NPHP1* est une grande délétion homozygote : elle touche chacun des deux chromosomes et emporte le gène entier chez environ 80 % des enfants atteints.
- Mais chez quelques patients, cette grande délétion ne concerne que l'un des deux chromosomes. L'autre chromosome est le siège d'une anomalie différente : il s'agit d'une variation pathogène ponctuelle, l'une des bases sur l'ADN étant remplacée par une autre.

### *Les aspects cliniques*

Les variations pathogènes touchant le gène *NPHP1* conduisent généralement à une Néphronoptise juvénile qui peut parfois se révéler tardivement.

- 70 % des patients ont une atteinte rénale isolée.
- 30 % présentent une atteinte extra-rénale.

### *Les autres gènes*

Les variations pathogènes touchant les autres gènes sont responsables de 1 à 3 % , ou moins du nombre total des patients.

Les données épidémiologiques et cliniques concernant chacun de ces gènes sont rapportées sur le tableau en fin de chapitre.

---

4. *NPHP1* a été identifié par une équipe de chercheurs experts en génétique, biologie cellulaire, physiopathologie et de médecins néphrologues et généticiens de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler M-C, Weissenbah J, Antignac C. *A novel gene that encodes a protein with a putative src homology3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronoptosis*. Hum Mol Genet 1997 ; 6 (13) : 2317-23.

Année de découverte du gène	Acronyme Gène (Localisation du gène sur un chromosome)	Autres acronymes	Protéine	Fréquence	Forme	Type Isolé/ Syndromique	Atteinte extra-rénale si Type syndromique
<b>ZONE DE TRANSITION</b>							
1997	<i>NPHP1</i> (2)	<i>JBTS4</i> <i>SLSN1</i>	Néphrocystine 1	28 %	Juvenile 60 % Tardive 38 %	Isolé 70 % Syndromique 30 %	Rétinopathie Atteinte cérébelleuse
2002	<i>NPHP4</i> (1)	<i>SLSN4</i>	Néphrocystine 4	2.3 %	Juvenile 47 % Tardive 53 %	Isolé 70 % Syndromique 30 %	Rétinopathie
2005	<i>NPHP5</i> (3)	<i>IQCB1</i> <i>SLSN5</i>	IQ calmodulin-binding motif-containing protein 1	2.1 %	Juvenile 40 % Tardive 60 %	Syndromique 100 %	Rétinopathie
2006	<i>NPHP6</i> (12)	<i>CEP290</i> <i>JBTS35</i> <i>MKS4</i> <i>SLSN6</i>	Centrosomal protein of 290kDa	2.1 %	Juvenile 36 % Tardive 45 %	Syndromique 100 %	Rétinopathie Atteinte cérébelleuse
2007	<i>NPHP8</i> (16)	<i>RPGRIPL</i> <i>JBST7</i> <i>MKS5</i>	RPGRIPL-like protein	<1 %	Juvenile*	Syndromique 100 %	Atteinte cérébelleuse Anomalie de développement du cerveau
2009	<i>NPHP11</i> (8)	<i>TMEM67</i> <i>JBTS6</i> <i>MKS3</i>	Meckeline	1 %	Juvenile 60 % Tardive 40 %	Syndromique 80 %	Atteinte cérébelleuse Anomalie de développement du cerveau Fibrose hépatique
<b>COMPARTIMENT INVERSINE</b>							
2003	<i>NPHP2</i> (9)	<i>INVS</i>	Inversine	1.7 %	Infantile 94 %	Isolé 50 % Syndromique 50 %	Rétinopathie Fibrose hépatique
2003	<i>NPHP3</i> (3)	<i>MKS7</i> <i>SLSN3</i>	Néphrocystine 3	2.8 %	Infantile 65 % Juvenile 26 % Tardive 9 %	Syndromique 82 % Isolé 28 %	Rétinopathie Fibrose hépatique
2008	<i>NPHP9</i> (17)	<i>NEK8</i>	Never In Mitosis A-related kinase 8	<1 %	Infantile	Syndromique 100 %	Atteinte hépatique <i>Situs inversus</i>
2013	<i>NPHP16</i> (9)	<i>ANKS6</i>	Ankyrin repeat and SAM domain-containing protein 6	<1 %	Juvenile*	Isolé >50 % Syndromique < 50 %	Atteinte hépatique <i>Situs inversus</i>
<b>CORPS BASAL</b>							
2010	<i>NPHP10</i> (1)	<i>SDCCAG8</i> <i>SLSN7</i>	Serologically defined colon cancer antigen 8	<1 %	Infantile 50 % Juvenile 50 %	Syndromique 100 %	Rétinopathie
2012	<i>NPHP15</i> (11)	<i>CEP164</i>	Centrosomal protein of 164kDa	<1 %	Juvenile*	Syndromique 100 %	Rétinopathie Atteinte cérébelleuse



2014	<i>NPHP18</i> (12)	<i>CEP83</i>	Centrosomal protein of 83 kDa	<1 %	Juvenile*	Syndromique 70 % Isolée 30%	Atteinte cérébrale Rétinopathie Atteinte hépatique
<b>AXONÈME</b>							
2015	<i>NPHP19</i> (6)	<i>DCDC2</i>	Doublecortin domain-containing protein 2	<1 %	Juvenile*	Syndromique 100 %	Fibrose hépatique
<b>COMPLEXE DU SYSTÈME DE TRANSPORT INTRA-FLAGELLAIRE IFT-A</b>							
2011	<i>NPHP13</i> (4)	<i>WDR19</i> <i>SLSN8</i> <i>IFT144</i>	WD repeat-containing protein 19	1.2 %	Infantile 25 % Juvenile 25 % Tardive 50 %	Syndromique 100 %	Atteinte osseuse Fibrose hépatique Rétinopathie Atteinte cérébelleuse
2012	<i>IFT140</i> (16)	<i>SRTD9</i>	transport protein 140 homolog	1.1 %	Infantile 50 % Juvenile 50 %	Isolé 17% Syndromique 83 %	Rétinopathie Atteinte osseuse
2014	<i>NPHP12</i> (2)	<i>TTC21B</i> <i>JBTS11</i> <i>IFT139</i>	Tetratricopeptide repeat protein 21B	3.4 %	Infantile 50 % Juvenile 25 % Tardive 25 %	Isolé 13% Syndromique 86 %	Atteinte cérébelleuse Atteinte osseuse Rétinopathie
<b>COMPLEXE DU SYSTÈME DE TRANSPORT INTRA-FLAGELLAIRE IFT-B</b>							
2013	<i>NPHP17</i> (2)	<i>IFT172</i>	Intraflagellar transport protein 172 homolog	<1 %	Juvenile 33 % Tardive 50 %	Syndromique 100 %	Atteinte osseuse Obésité Atteinte hépatique
2015	<i>TRAF3IP1</i> (2)	<i>IFT54</i> <i>SLSN9</i>	TRAF3-interacting protein 1	<1 %	Infantile 25 % Juvenile 50 % Tardive 25 %	Syndromique 100 %	Rétinopathie
<b>CYTOPLASME DE LA CELLULE</b>							
2018	<i>NPHP20</i> (15)	<i>MAPKBP1</i>	Mitogen-activated protein kinase-binding protein 1	<1 %	Tardive*	Isolé 100 %	--
2019	<i>NPHP21</i> (3)	<i>ADAMTS9</i>	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 9	<1 %	Infantile*	Syndromique 100 %	Atteinte cérébelleuse
<b>NOYAU DE LA CELLULE</b>							
2007	<i>NPHP7</i> (16)	<i>GLIS2</i>	Zinc finger protein GLIS2	1 patient	Tardive*	Syndromique	Atteinte cérébrale
2012	<i>NPHP14</i> (16)	<i>JBTS19</i> <i>ZNF423</i>	Zinc finger protein 423	aucun patient	Infantile*	Syndromique 100 %	Atteinte cérébelleuse

Liste des 23 gènes impliqués dans les Néphronophaties, ordonnés selon la localisation des protéines correspondantes au sein des cils. Par ordre des colonnes, la date de découverte du gène, son nom et le chromosome sur lequel il est situé, les autres dénominations du gène, la protéine codée, la fréquence, sa forme, son type, les atteintes extra-rénales éventuelles.

Ces données sont celles de la cohorte pédiatrique de l'Institut Imagine. Ce tableau ne fournit donc pas de données sur la Néphronopathie de l'adulte.

### *Remarque*

*Certains gènes ont une double, voire une triple dénomination. Chaque gène reçoit pour nom, en général lors de la première publication où il apparaît, une abréviation ou un acronyme. Suivant le type d'informations dont on dispose, ce nom représente la maladie associée à une variation pathogène de ce gène, ou la voie métabolique dans laquelle intervient la protéine qu'il code, ou la réaction biochimique éventuellement catalysée, ou encore un type d'interaction moléculaire. Les noms de gènes ne sont pas « gravés dans le marbre ». Pour différentes raisons, comme l'homogénéisation de la nomenclature entre espèces ou la caractérisation plus précise d'une fonction moléculaire, ils peuvent être rebaptisés.*

### *Données épidémiologiques et cliniques*

*Les données provenant de cohortes constituées dans des pays autres que la France peuvent être différentes. Les données rapportées pour le gène NPHP14 sont celles d'une cohorte étrangère.*

#### *1. Fréquence.*

*Les pourcentages correspondent à la proportion de patients porteurs de variations pathogènes pour ces différents gènes par rapport au nombre de patients testés pour suspicion de Néphronopathie. Les très rares patients sont marqués par un astérisque.*

#### *2. Forme de Néphronopathie (selon la classification utilisée dans la cohorte Imagine).*

*Juvenile : Insuffisance rénale terminale survenant après 5 ans et avant ou à l'âge de 15 ans ; Infantile : Insuffisance rénale terminale survenant avant ou à l'âge de 5 ans ; Tardive : Insuffisance rénale terminale après l'âge de 15 ans.*

#### *3. Type de Néphronopathie.*

*Isolé : les patients ayant une atteinte rénale isolée ; Syndromique : les patients présentant une atteinte rénale associée à une ou plusieurs atteintes extra-rénale(s).*

# LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LES NÉPHRONOPHTISES

## LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

### *Quels sont ses objectifs ?*

- Évaluer le risque de survenue de la maladie dans la descendance d'un couple, lorsqu'une personne (enfant ou adulte) de la famille est atteinte de cette maladie.
- Informer le couple sur les éventuelles solutions permettant d'avoir des enfants non atteints, dans le cas d'une affection d'une particulière gravité sans ressource thérapeutique.
- Informer le reste de la famille sur la maladie et son mode de transmission.

### *Qui s'en occupe ?*

Le conseil génétique se fait par étapes où chaque intervenant a son rôle.

#### *Première étape. Le néphrologue ou le néphrologue pédiatre*

Il établit le diagnostic exact de la maladie chez la personne atteinte.

Il recueille l'histoire familiale afin de savoir si d'autres personnes sont ou ont été atteintes.

Il informe le patient et/ou les parents - s'il s'agit d'un enfant - sur les caractéristiques cliniques et évolutives de la maladie.

C'est en règle lui qui parle le premier du rôle de facteurs génétiques dans la maladie et demande au patient, ou aux parents, leur consentement éclairé pour réaliser une étude moléculaire, c'est-à-dire le séquençage des gènes dont les variations peuvent être responsables de la maladie<sup>1</sup>.

1. En France, la loi n'autorise que les tests génétiques prescrits par un médecin.

Lorsqu'il recueille le consentement éclairé, il informe le patient, ou les parents, de l'obligation légale d'informer les autres membres de la famille de l'existence « *d'une anomalie génétique dont les conséquences graves peuvent justifier des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins*<sup>2</sup> ».

Il précise le délai d'attente pour leur obtention des résultats. Il leur transmettra les résultats lors d'une consultation individuelle.

Le plus souvent, les prélèvements sanguins sont effectués chez le patient et aussi chez ses parents lorsque cela est possible. En fonction des résultats, il pourra être discuté d'étendre aussi l'enquête aux frères et sœurs.

### *Seconde étape. Le généticien clinicien*

Il est ensuite souhaitable que le patient, ou ses parents, soi(en)t adressé(s) à un généticien qui le(s) rencontrera à l'occasion d'une ou de plusieurs consultations. Au préalable, des informations (cliniques, biologiques sur le patient) lui ont été transmises par le néphrologue. Le généticien construit un arbre généalogique complet. Une discussion du généticien clinicien avec le biologiste moléculaire responsable de l'étude génétique est indispensable. En effet, les connaissances dans le domaine des Ciliopathies sont en constant progrès.

Au vu des résultats de l'étude génétique, lorsque celle-ci a permis d'identifier des variations pathogènes bialléliques (c'est-à-dire sur le chromosome d'origine maternelle et sur le chromosome d'origine paternelle) touchant un gène de Néphronophtise, le généticien confirme le diagnostic et le mode de transmission de la maladie.

Il précise le risque d'être atteint par la maladie pour les autres enfants, qu'il s'agisse des enfants en vie (les frères et sœurs) ou des enfants à venir, ou pour les autres membres de la famille.

Il discute avec les parents d'un enfant atteint sur les éventuelles solutions (diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire) permettant d'avoir des enfants non atteints par la maladie dans les cas d'affections d'une particulière gravité sans ressource thérapeutique. C'est le généticien qui redira au patient, ou à ses parents, l'obligation légale d'informer les autres membres de la famille et proposera de les recevoir en consultation (ou de les adresser à un autre généticien proche de leur domicile).

Chacun de ces points doit être conduit dans le respect des contraintes médico-légales bien connues par le généticien clinicien.

### *Le conseil génétique, un travail d'équipe !*

Le conseil génétique repose sur un travail d'équipe regroupant néphrologue pédiatre, néphrologue, généticien clinicien, biologiste moléculaire spécialiste des maladies rénales génétiques, et fréquemment un psychologue.

---

2. JORF n°0143 du 22 juin 2013. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

## *Le conseil génétique dans les Néphronophaties*

En fonction de l'âge, en fonction des signes extra-rénaux et en fonction du stade d'évolution de la maladie, le diagnostic de Néphronopathie est plus ou moins difficile à faire.

*Une consultation est-elle nécessaire si une seule personne de la famille est atteinte ?*

Comme pour toute maladie génétique, même si une seule personne est atteinte, il est nécessaire d'organiser une consultation de conseil génétique pour informer les patients, ou les parents, du risque de survenue de la maladie pour des enfants à venir, pour discuter du dépistage d'autres individus, et pour rappeler la nécessité d'informer les apparentés.

### *Quel est le risque de transmission à la descendance*

Le patient a hérité d'une variation pathogène à la fois de son père et de sa mère. Le risque de transmission à la descendance pour un couple, qui a eu un enfant atteint, est de 1 sur 4 pour chaque future naissance, quel que soit le sexe de l'enfant.

Comme pour toutes les maladies autosomiques récessives, les parents d'un enfant atteint sont le plus souvent porteurs d'une seule copie du gène porteur de la variation pathogène sans conséquence pour leur propre santé.

### *Première situation. Les variations responsables sont identifiées*

À l'heure actuelle, les variations responsables de la maladie sont identifiées dans un gène de Néphronopathie chez environ 60 % des patients.

- La variation la plus fréquemment identifiée chez les patients atteints de Néphronopathie juvénile est une délétion emportant le gène *NPHPI*.

Mais cette délétion n'est pas rare : dans la population générale, on estime qu'elle est présente chez 0.25 % des personnes. Par conséquent, la délétion est fréquemment retrouvée à l'état homozygote (sur chacun des deux chromosomes) chez les patients, même en l'absence de consanguinité entre les deux parents.

- Pour les autres variations du gène *NPHPI* et pour tous les autres gènes de Néphronopathie, dans les pays à faible taux de consanguinité, le patient a le plus souvent hérité d'une variation différente de chacun de ses parents : il est dit « *bétérozygote composite* » (ou double hétérozygote).
- Lorsque les parents sont apparentés, ils peuvent être porteurs d'une même variation héritée d'un ancêtre commun, et l'avoir transmis à leur enfant qui est alors « *homozygote* » pour cette variation.

### *Seconde situation. L'anomalie génétique n'est pas identifiée*

Chez 40 % des patients, soit le gène n'a pas encore été identifié, soit les variations responsables de la maladie sont dans des régions des gènes connus non explorées en routine diagnostique. Il peut aussi arriver qu'une seule des deux variations soit identifiée. Dans toutes ces situations, le conseil génétique sera plus difficile. Le généticien expliquera l'évolution possible des connaissances et la possibilité de ré-analyse des résultats en fonction des avancées scientifiques.

#### *Des possibilités de diagnostic dans l'avenir !*

L'évolution des techniques de diagnostic moléculaire pourra permettre d'actualiser le conseil génétique plusieurs mois ou années après une première démarche.

### *Informez les autres membres de la famille ?*

Pendant la consultation de génétique, le médecin s'informe sur l'existence d'unions entre personnes apparentées dans les familles.

Lorsque de telles unions existent, les personnes concernées doivent être informées de l'existence de la maladie dans la famille, du fait que les variations responsables de la maladie ont été identifiées, et de la possibilité de se faire tester.

Cette responsabilité d'information incombe *a priori* au médecin qui a fait signer le consentement pour études génétiques.

### *Faut-il rechercher l'anomalie génétique chez les personnes asymptomatiques de la famille ?*

La réponse à cette question est complexe. Elle doit tenir compte de la singularité de chaque situation.

### *Que dit la loi en France ?*

Les termes de la loi pour le diagnostic moléculaire chez une personne asymptomatique sont les suivants (Décret 2000-570 du 23 juin 2000)<sup>3</sup> :

« Chez une personne asymptomatique..., la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, effectuée

3. JORF n°147 du 27 juin 2000 page 9652. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le code de la santé publique.

*par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine. (Elle est)... interdite chez un mineur ou majeur sous tutelle sauf si ce dernier ou sa famille peuvent individuellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ».*

### *Que fait-on en pratique ?*

Le généticien doit, au cas par cas, peser les impacts positifs et négatifs de l'analyse de génétique moléculaire chez la personne apparentée bien portante, souvent avec l'aide d'un psychologue.

Il faut prendre soin de donner aux parents des enfants asymptomatiques de la fratrie le temps de mener une réflexion afin de préserver l'intérêt supérieur de leur enfant.

Il faut également ne pas risquer de perte de chance pour la santé d'un apparenté (souvent un enfant de la fratrie).

### *Quels sont les impacts positifs ?*

La recherche de l'anomalie génétique chez un apparenté bien portant peut permettre :

- d'éviter des diagnostics tardifs ayant entraîné une perte de chance par rapport à la prise en charge d'une maladie rénale chronique (retard dans le traitement de la croissance, retard dans le traitement de l'anémie ...);
- de rassurer les personnes qui ne sont pas porteuses de la variation pathogène : la probabilité de ne pas être atteintes étant de 75 %;
- de lever l'incertitude et l'anxiété qui en découle.

### *Quels sont les impacts négatifs*

S'il s'agit d'un enfant, le principal impact négatif est le fardeau psychologique, pour lui et pour ses parents, de connaître, parfois de très nombreuses années à l'avance dans les formes juvéniles de la maladie, qu'il développera un jour une insuffisance rénale, alors qu'il est actuellement en bonne santé

## *LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL*

### *Le diagnostic prénatal en France*

Comme le diagnostic génétique, le diagnostic prénatal s'inscrit en France<sup>4</sup> dans un cadre juridique strict.

---

<sup>4</sup> La législation diffère selon les pays.

« Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité et inaccessible au traitement au jour du diagnostic. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique par un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.<sup>5</sup>»

### *Quand et comment faire un diagnostic prénatal ?*

Le diagnostic prénatal peut être lié :

- à la détection de signes d'appel échographique (révélant des anomalies morphologiques) ;
- à la présence d'une maladie génétique connue dans la famille.

Les tissus étudiés peuvent être :

- le liquide amniotique ; un prélèvement du liquide amniotique (ou amniocentèse) est réalisé à partir de la 15<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée ;
- les villosités choriales (cellules du placenta) dès la 11<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée ;
- rarement le sang du cordon ombilical.

Les examens réalisés à partir de ces prélèvements sont variés, dépendant de la pathologie recherchée. Ils peuvent être chromosomiques, moléculaires, biochimiques, infectieux, hématologiques.

### *La demande des parents*

Un couple (du point de vue légal, une femme) peut être amené à faire une demande de diagnostic prénatal lorsqu'il existe un risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie jugée grave et incurable, et sans ressource thérapeutique.

Le plus souvent, la demande du couple est alors de réaliser une interruption médicale de grossesse précoce si le fœtus est atteint.

Chaque demande est examinée par une instance hospitalière, un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN)<sup>6</sup> qui doit attester de la gravité et de l'incurabilité de la maladie diagnostiquée. Lorsque la demande est acceptée et si le fœtus est atteint, l'interruption médicale de grossesse peut être réalisée si le couple maintient sa demande. En France, l'interruption médicale de grossesse peut légalement être réalisée à n'importe quel stade de la grossesse, mais le diagnostic moléculaire prénatal précoce est le plus souvent réalisé par une biopsie de villosités choriales entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée. À partir de l'ADN extrait de cette biopsie, l'étude moléculaire permet de déterminer si le fœtus est ou non porteur des variations génétiques responsables de la pathologie. Les décisions des CPDPN varient en fonction des différentes formes de la maladie rénale, des atteintes extra-rénales, et de l'histoire de chaque famille.

5. Art. L.162-16 du code de la santé publique.

6. Voir ANNEXES. Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.



# LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic préimplantatoire est un diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur un ou des embryon(s) conçu(s) *in vitro*.

Il conduit à l'implantation dans l'utérus maternel d'embryons triés dont le statut génétique *non atteint* (c'est-à-dire non porteur des variations pathogènes) a été établi au préalable. Une mise au point technique est nécessaire pour chaque variation pathogène.

Il permet d'éviter une interruption médicale de grossesse. Mais la lourdeur de la méthode et le faible taux de grossesses menées à terme sont actuellement des limites majeures.

## *Les règles juridiques*

Contrairement à d'autres pays, en France, le diagnostic préimplantatoire est soumis au même cadre juridique strict que le diagnostic prénatal.

Il n'est pratiqué que sous certaines conditions :

- le couple a un risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
- l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie ont été précisément identifiées chez les parents.

Chaque demande est discutée dans un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) associé à l'un des cinq centres de diagnostic préimplantatoire agréés en France<sup>7</sup>.

---

7. Les centres sont ceux de Strasbourg, Clamart/Paris, Montpellier, Nantes, Grenoble.

# ET LA RECHERCHE DANS LES NÉPHRONOPHTISES ?

## *DÉCOUVRIR DE NOUVEAUX GÈNES*

Au cours des dix dernières années, les équipes de recherche françaises ont largement contribué à l'identification et à la caractérisation des gènes impliqués dans l'apparition de Néphronophtise.

À partir d'une large cohorte de patients comprenant plus de 1 000 familles recueillies à travers un réseau clinique multicentrique et grâce au développement de stratégies innovantes de *séquençage d'exome total* ou de *séquençage d'exome ciblé*, les chercheurs ont participé à la caractérisation de plus de la moitié des gènes identifiés à ce jour.

Des anomalies génétiques sont découvertes chez environ 60 % des patients ayant une Néphronophtise.

Malgré ces avancées, 40 % des patients présentant soit une atteinte rénale isolée, soit une atteinte rénale associée à une atteinte extra-rénale compatible avec un diagnostic de Ciliopathie, n'ont pas d'anomalies génétiques identifiées dans les gènes connus.

### *Quel sont les buts des recherches actuelles ?*

Identifier :

- d'autres gènes pouvant être impliqués dans la maladie par l'analyse de l'*exome* entier ;
- d'autres types de variations pathogènes présentes dans les régions non codantes régulatrices des gènes par l'analyse du *génom*e entier.

### *Quelles sont les difficultés de l'analyse génétique ?*

Dans le cadre du diagnostic génétique, les méthodes de séquençage détectent un grand nombre de variations génétiques dans la séquence nucléotidique des gènes du patient qui est comparée à la séquence nucléotidique « de référence » du gène donné.

### *Première situation*

Lorsque chez un patient, des variations pathogènes sont mises en évidence dans un gène déjà connu de Néphronoptise, le diagnostic génétique est établi. Le résultat peut être rendu à ce patient par le généticien dans le cadre de son parcours de soins.

### *Seconde situation*

Lorsque des variations sont trouvées dans un nouveau gène, susceptible d'être à l'origine de la maladie, ce gène est appelé *gène candidat*. Ces variations devront être validées par le laboratoire de recherche afin de démontrer leur responsabilité dans la maladie.

### *Comment valider un gène candidat ?*

Pour confirmer l'implication de ce gène, il faut démontrer qu'il induit des anomalies rénales compatibles avec celles observées dans les Ciliopathies lorsqu'on perturbe ses fonctions dans des modèles cellulaires et/ou dans des modèles animaux. Si, par exemple, des cellules mises en culture ou des animaux chez qui ce gène a été rendu défectueux développent des caractéristiques physiopathologiques typiques de la maladie étudiée (comme, par exemple, un défaut de formation du cil, un défaut de la fonction ciliaire, une maladie rénale), le gène pourra être validé.

Une fois la validation effectuée, le gène candidat devient le *gène causal*, c'est-à-dire l'un des gènes dont les variations pathogènes sont responsables de la maladie.

Son identification permet par conséquent de reconnaître les patients porteurs de variations pathogènes dans ce nouveau gène, en l'incluant notamment dans les différents panels (exomes ciblés).

### *Quelles sont les limites actuelles du diagnostic génétique ?*

Le diagnostic de Néphronoptise, fondé sur des manifestations cliniques, est confirmé ensuite par l'identification du gène porteur de la variation pathogène.

Cependant, même chez des patients dont le gène causal a été identifié, il est impossible de prédire :

- quelle sera la sévérité de la maladie ;
- quelle sera la rapidité d'apparition des premiers symptômes si le patient est asymptomatique au moment du diagnostic ;
- quelle sera la vitesse d'évolution de la maladie.

### *Les deux questions cruciales*

- Pouvoir détecter plus tôt les patients à risque de développer une insuffisance rénale chronique.
- Pouvoir prédire la vitesse d'évolution de la maladie.

# IDENTIFIER DES BIOMARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES

## *Un autre axe de recherche*

Cet axe, complémentaire de l'identification des gènes, est la caractérisation des mécanismes cellulaires qui permettent d'expliquer le développement des lésions rénales observées, c'est-à-dire la fibrose rénale, les dilatations tubulaires, la formation de kystes dans le rein et le développement de lésions dans les autres organes.

## *Il faut déterminer*

- les fonctions cellulaires des protéines altérées ;
- les partenaires protéiques avec lesquels ces protéines interagissent ;
- la cascade des altérations induites par l'inactivation de ces protéines.

## *Que va-t-on étudier dans ces modèles ?*

Les défauts ciliaires (anomalies du pourcentage de cellules ciliées, de la longueur des cils, de l'organisation et de la composition des cils) sont analysés par les différentes techniques de microscopie ou d'autres techniques permettant d'étudier leur fonction d'*antenne de signalisation*.

Sont analysés également d'autres processus cellulaires, pertinents pour une maladie comme la Néphronophtise, comme par exemple les mécanismes de formation des jonctions entre les cellules épithéliales rénales au cours du développement du néphron.

Ces analyses se font sur des cellules provenant des patients, cultivées *in vitro* ainsi que dans les tissus des animaux, dit *modèles*, chez qui la fonction rénale peut être également étudiée. Ces études permettent de mieux comprendre la fonction des protéines NPHP et l'impact des variations pathogènes retrouvées chez les patients et *in fine* de comprendre les processus physiopathologiques responsables de la maladie.

## *Quelles sont les conclusions de ces études ?*

Des défauts ainsi caractérisés vont permettre d'associer des protéines, dont l'expression ou la structure sont altérées, au dysfonctionnement rénal et à l'évolution de l'altération rénale.

Ces protéines, dont l'expression est dérégulée, seront utilisées comme des marqueurs diagnostiques et pronostiques de l'altération rénale et de réponse au traitement chez les patients à risque d'insuffisance rénale chronique.

# CRIBLER DES MOLÉCULES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE

Malgré la variabilité assez grande dans l'âge d'apparition, les différentes formes de Néphronophtise conduisent inévitablement à l'insuffisance rénale terminale. Actuellement, il n'y a pas de traitement spécifique. La seule option tolérable thérapeutique est la transplantation rénale.

## *Identifier des solutions thérapeutiques est crucial*

- Il faut ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique.
- Il faut retarder la dialyse ou la transplantation.

## *Des essais cliniques sont-ils possibles ?*

À ce jour, aucun essai clinique n'a été mené chez les patients atteints de Néphronophtise. L'une des contraintes principales pour la mise en place de ces essais est l'âge des patients, car la plupart ont moins de 18 ans<sup>1</sup>.

## *Les recherches sur la Néphronophtise infantile*

Les formes infantiles de Néphronophtise ne laissent que très peu de temps pour intervenir, temps qu'on appelle la *fenêtre thérapeutique*, avant l'insuffisance rénale terminale. La greffe rénale est la seule option à l'heure actuelle.

Ces formes infantiles diffèrent de plus des formes de Néphronophtise juvénile et de Néphronophtise adulte par la présence de nombreux kystes, suggérant des mécanismes physiopathologiques différents.

Les modèles de souris pour les gènes *NPHP3* et *NPHP9* développent des maladies rénales kystiques. Ces modèles ont été utilisés pour tester des molécules ciblant les maladies rénales kystiques comme la Polykystose rénale dominante autosomique. Ces études ont permis de mettre en évidence l'effet bénéfique de molécules, dont le Tolvaptan qui inhibe la production d'un médiateur impliqué dans l'expansion des kystes et est actuellement proposée pour traiter des patients adultes atteints de Polykystose rénale dominante autosomique<sup>2</sup>.

Il semble cependant difficile d'utiliser ces molécules chez des enfants dont la maladie rénale est différente et progresse trop rapidement pour espérer un effet bénéfique.

1. Voir ANNEXES. Recherche chez les patients mineurs.

2. Cette molécule, utilisée au long terme dans le traitement de la Polykystose rénale dominante autosomique, ralentit la progression des kystes et de l'insuffisance rénale. Mais son utilisation est limitée par des effets indésirables.

### *Les recherches sur la Néphronoptise juvénile*

Des recherches sont menées actuellement pour identifier de potentielles thérapies spécifiques à la Néphronoptise juvénile, qui se caractérise par l'importance de la fibrose rénale et la rareté des kystes.

L'âge d'apparition de l'insuffisance rénale, plus tardif que dans la forme infantile, laisse une fenêtre thérapeutique suffisante pour espérer la mise en place d'une intervention pharmacologique.

Une stratégie de criblage de molécules déjà validées cliniquement pour d'autres pathologies (ce qu'on appelle le « repositionnement de molécules ») a été mise en place en recherche. Elle utilise des cellules tubulaires rénales de patients, isolées à partir de leurs urines.

L'objectif est :

- d'identifier des molécules capables de corriger les défauts ciliaires retrouvés dans les cellules des patients ;
- puis de tester ces molécules dans des modèles de souris dont ces mêmes gènes *NPHP* ont été inactivés.

#### *Une molécule prometteuse identifiée !*

Un composé a été identifié et validé dans des cellules tubulaires rénales de patients porteurs d'une délétion homozygote du gène *NPHP1*.

Ses effets thérapeutiques permettent de corriger les défauts des cils observés dans les cellules de patients.

Ces effets ont été confirmés par l'amélioration des lésions rénales dans un modèle de souris invalidées pour le gène *Nphp1*<sup>3</sup>.

Ces études encourageantes sont actuellement poursuivies. Elles permettront sur le long terme d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de Néphronoptise d'un point de vue diagnostique, pronostique et thérapeutique.

## *MODÈLES CELLULAIRES MODÈLES ANIMAUX*

Ces modèles jouent un rôle majeur dans l'identification de molécules capables de restaurer des cils fonctionnels chez les patients.

---

3. Le gène *Nphp1* est l'équivalent chez la souris du gène *NPHP1* chez l'homme.

## *Modèles dérivés des patients*

Il est important de préciser que les patients restent le meilleur modèle de leur maladie : des informations essentielles sur les mécanismes de la pathologie sont fournies lors de l'étude des cellules provenant des patients eux-mêmes.

La mise en évidence des mécanismes cellulaires et des signaux qui passent par le cil et qui sont perturbés chez les patients a pour but de développer des approches thérapeutiques ciblées qui permettront de pallier l'absence de ces signaux.

### *Étudier les cellules tubulaires rénales du patient*

Les urines de patients non transplantés constituent une source non invasive de matériel cellulaire. À partir de prélèvements d'urines, il est possible d'isoler, puis de cultiver les cellules épithéliales rénales qui recouvrent la paroi des tubes rénaux, où sont principalement localisées les protéines défectueuses dans la Néphronophtose. Ces cellules permettent donc de directement étudier l'anomalie génétique causale chez le patient.

Après collecte des urines, l'utilisation de milieux de croissance spécifiques permet de sélectionner et d'amplifier les cellules tubulaires rénales. Afin de stimuler la prolifération des cellules tubulaires adhérentes, la composition du milieu est modifiée à partir du troisième jour. Les premiers foyers cellulaires peuvent être observés une semaine plus tard environ, parfois plus tardivement.

### *Quelles sont les études proposées ?*

La population de cellules obtenues dans les urines de patients est issue des différentes parties du néphron : il est possible de détecter des cellules issues du tubule proximal (30 à 40 % des cellules), de l'anse de Henlé, du tubule distal, et du canal collecteur.

1. À partir de ces cellules tubulaires en culture, des cils primaires vont pouvoir se former, ce qui permettra d'analyser :
  - le pourcentage de cellules ciliées, la longueur des cils, la composition des cils ;
  - l'influence des variations pathogènes sur ces différents paramètres ciliaires ;
  - l'effet de molécules candidates sur ces paramètres.
2. D'autres études peuvent être réalisées sur ces cellules, comme par exemple l'étude de l'expression des gènes (ce qu'on appelle le *transcriptome* : l'ensemble des ARN messagers issus de la transcription<sup>4</sup> du génome), ce qui permet d'identifier les voies de signalisation cellulaire perturbées chez les patients et l'effet des molécules testées.
3. Ces cellules produisent également des petites vésicules qui sont relarguées dans le milieu extracellulaire, comme dans les urines. Elles pourraient être utilisées comme biomarqueurs, aides au diagnostic et prédictifs de la progression de la maladie.

## *Organismes modèles*

Un organisme modèle est une espèce non humaine, étudiée en laboratoire de manière approfondie pour comprendre un ou plusieurs phénomènes biologiques. La physiologie d'un organisme modèle est proche de celle d'une ou de plusieurs autres espèces. Les observations d'un phénomène biologique tirées des recherches sur cet organisme modèle peuvent donc être, au moins partiellement, valables pour d'autres espèces, dont l'Homme.

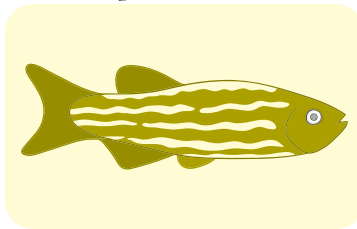
Ce transfert des connaissances d'une espèce à l'autre est rendu possible par l'origine commune de tous les organismes vivants, la conservation du métabolisme et une partie commune du patrimoine génétique au cours de l'évolution chez les vertébrés (poisson) et surtout parmi les mammifères (souris, rat, macaque).

Les organismes modèles permettent de faire des avancées importantes dans la compréhension du développement et des processus physiopathologiques ; ils servent donc d'outils de modélisation pour les maladies humaines. Ils permettent de réaliser des études complexes ou impossibles sur notre espèce ou les plus proches de nous (grands singes) pour des raisons techniques et éthiques.

Néanmoins, les extrapolations d'un organisme à l'autre doivent être faites avec précaution, car les données obtenues dans les organismes modèles ne sont pas toujours transposables à l'homme, chaque organisme ayant ses spécificités.

Les deux modèles animaux étudiés dans le cadre des Néphronophitises sont le poisson-zèbre et la souris. Dans ces modèles, les fonctions de la plupart des protéines impliquées dans les Néphronophitises et les maladies associées ont pu être établies.

### *Le poisson-zèbre*



Le poisson-zèbre est une espèce tropicale de poisson qui mesure entre 4 et 5 centimètres à l'âge adulte. Son nom provient des bandes bleu-acier longitudinales qui ornent son corps sur toute sa longueur. Il se trouve naturellement, sous forme de petits bancs en Inde dans les rizières, les eaux stagnantes et les petits cours d'eau à faible courant.

---

4. Voir CHAPITRE . Quelques notions de génétique.



Il possède 26 000 gènes codants, l'un des plus importants génomes pour un vertébré, en raison de la duplication de certains gènes.

Depuis la fin des années 1990, il est couramment utilisé en recherche comme organisme modèle, notamment pour l'analyse des gènes ciliaires, en raison de ses nombreux atouts :

- du fait de sa taille, il prend peu de place, son élevage est facile et ne coûte pas cher ;
- il se reproduit rapidement et en grand nombre ;
- son développement est uniforme entre les individus et est rapide puisqu'il devient adulte en moins de trois mois.

### *Caractéristiques morphologiques de son développement*

L'embryon de poisson :

- se développe rapidement, à l'extérieur de l'organisme maternel ;
- possède de nombreux organes ciliés aux stades précoces de l'embryogénèse ;
- est transparent, ce qui facilite l'observation des cils et de leurs mouvements ;
- son rein fonctionnel, appelé *pronéphros*, ressemble au rein en développement des mammifères (en version simplifiée) : il est constitué d'un glomérule d'où partent deux tubes qui longent tout le corps de l'animal jusqu'au cloaque (l'extrémité commune avec l'intestin).

Le pronéphros est constitué de cellules multi-ciliées et de cellules mono-ciliées. Bien que le pronéphros comporte des cils motiles qui sont absents de l'épithélium rénal des mammifères, des défauts ciliaires entraînent également la formation de kystes (dits *pronéphriques*).

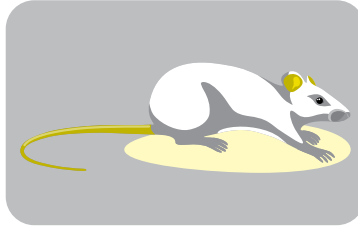
### *Les expérimentations*

1. Il est possible d'inactiver un gène supposé responsable de la maladie (le *gène candidat*) grâce à l'injection de molécules d'ARN synthétisées en laboratoire, ce qu'on appelle *morpholinos*. Ces molécules vont interférer/bloquer l'expression du gène cible et de la protéine correspondante. Ce blocage permet de caractériser rapidement les fonctions de ce gène *in vivo*.

Les embryons/larves ainsi traités sont appelés *morphants* ; il est possible de les analyser jusqu'à l'âge de 5 jours. Le blocage des gènes ciliaires provoque des anomalies de différents organes, dont des kystes au niveau du pronéphros.

2. Dans un second temps, il est possible de « compléter » les morphants avec la version humaine du gène. Cela permet d'annuler l'effet des morpholinos et d'étudier les conséquences fonctionnelles des variations du gène identifiées chez les patients. En effet, une version du gène humain porteuse de variations pathogènes et délétères ne sera plus capable d'annuler les effets des morpholinos, ce qui permet de valider leur effet pathogène.

## Souris



La souris est un organisme-modèle très utilisé en recherche biomédicale.

Elle présente de nombreux intérêts :

- sa taille (10 centimètres) et son poids (35 grammes en moyenne) ;
- sa courte durée de vie (de l'ordre d'un an) ;
- son rythme rapide de reproduction (3 à 8 petits par portée et une gestation de 21 jours) ;
- et... son coût raisonnable !

Le séquençage complet du génome de la souris a montré l'intérêt de ce modèle : 90 % des gènes humains ont un équivalent chez la souris (on dit qu'ils sont *orthologues*) ce qui permet ainsi d'élaborer des approches génétiques et fonctionnelles valides.

### *Les expérimentations*

Il est devenu possible d'inactiver totalement un gène ou de manière spécifique de l'inactiver dans un organe donné et de façon contrôlée dans le temps.

Il est possible ainsi de créer et d'étudier des souris chez qui les gènes orthologues des gènes associés à la Néphronophtise chez l'homme sont *invalidés* (rendus non fonctionnels).

Certains de ces modèles ne sont pas viables, car des gènes, comme les gènes du transport intra-flagellaire (*IFT*) sont indispensables au développement ; ce problème peut être maintenant contourné.

La plupart des souris développent des phénotypes qui sont compatibles avec la maladie humaine aussi bien au niveau du rein qu'au niveau des différents organes (rétine, squelette, cerveau).

1. L'invalidation totale des gènes *NPHP* (ce qui ne correspond pas forcément aux variations pathogènes observées chez des patients) aboutit à des reins *multikystiques* et à une maladie rénale ressemblant à la Néphronophtise infantile et à la Polykystose rénale.

Les modèles de Néphronophtise juvénile (invalidation des gènes *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5*) ne développent pas la fibrose caractéristique de la maladie rénale humaine.

Seule la souris invalidée pour le gène *NPHP7* présente un phénotype rénal similaire à celui trouvé chez les patients. Mais la rareté des variations pathogènes de ce gène chez l'homme a limité pour l'instant l'intérêt de ce modèle pour le développement d'approches thérapeutiques.

2. L'étude des souris invalidées pour les gènes *Nphp1* et *Nphp4* montre que ces souris présentent une cécité et une infertilité, mais ne développent pas de phénotype rénal majeur, mis à part le développement de dilatations des tubes rénaux. Ceci suggère que ces gènes ne sont pas cruciaux pour le développement rénal dans cette espèce, ni pour le maintien de l'équilibre du milieu intérieur.

## Organoïdes

Un *organoïde* est une structure en trois dimensions, obtenue à partir de *cellules souches*. Ces cellules sont capables, dans des milieux particuliers de s'auto-organiser et de se différencier pour obtenir les différents types cellulaires constituant un organe donné. Des organoïdes ont ainsi pu être obtenus pour reproduire le cerveau, le poumon, le foie et le rein.

La possibilité de dériver ces organoïdes à partir de cellules de patients apporte un nouvel outil qui permet :

- de tester l'impact des variations pathogènes présentes chez les patients sur la différenciation de différents organes ou de types cellulaires spécifiques au sein de ces organes ;
- de tester des molécules ou de nouvelles approches thérapeutiques<sup>5</sup> dans le contexte humain.

### *Les cellules souches*

Les *cellules souches pluripotentes* sont des cellules capables de se différencier en n'importe quels autres types cellulaires qui forment les différents organes. Elles sont normalement présentes aux stades précoces du développement de l'embryon. Mais il est possible de *reprogrammer* des lymphocytes (globules blancs) ou des fibroblastes (obtenus à partir de la peau) en cellules souches.

### *Différenciation d'un organoïde rénal*

Comme pour les autres organes, il est possible d'obtenir des organoïdes rénaux en suivant des protocoles complexes, initialement établis par des laboratoires pionniers dans ce domaine.

Ces protocoles permettent d'obtenir des structures qui correspondent à des néphrons présentant un glomérule connecté à un tubule qui comporte une partie proximale et une partie distale ; d'autres protocoles permettent d'obtenir des tubes collecteurs. L'idéal serait de pouvoir fusionner ces deux types d'organoïdes.

Ces organoïdes ne sont pas non plus connectés à des vaisseaux sanguins : ils ne produisent pas d'urine. Il n'y a donc pas de flux au sein des tubules.

---

5. Cette approche a révélé tout son potentiel pour la COVID et a permis de caractériser les mécanismes d'infection du tissu pulmonaire par le SARS-COV-2 et de tester l'effet de molécules.

La situation n'est pas parfaite ; on est loin de pouvoir tester la fonction rénale sur ces structures, mais les avancées sont rapides dans ce domaine fascinant.

### *Les expériences possibles*

Même si les études faisables sur les organoïdes sont limitées, il est possible d'étudier par différentes techniques l'impact de variations pathogènes présentes chez les patients sur leur différenciation, que ce soit sur le nombre de néphrons ou sur la différenciation des différentes parties du néphron.

La seule publication à ce jour sur les Ciliopathies a permis de déterminer les défauts d'épithélialisation des cellules tubulaires en les isolant des organoïdes et en étudiant leurs propriétés une fois mises en culture.

Il a également été montré qu'il est possible d'induire des kystes dans les organoïdes de modèles de Polykystose rénale dominante autosomique par certains traitements pharmacologiques.

Il est également possible d'étudier la fibrose en suivant le nombre de fibroblastes présents, soit « naturellement », soit en traitant les organoïdes avec des inducteurs pharmacologiques.

Dans le cadre des Néphronoptises, les études en sont aux premiers stades. Une fois les phénotypes identifiés (fibrose, kystes), il sera possible de traiter ces organoïdes avec les différentes molécules qui ont ou auront été identifiées.

## ET DANS LE FUTUR ?

Des travaux<sup>6</sup> de l'équipe de recherche de l'Institut Imagine en collaboration avec la compagnie Medetia<sup>7</sup>, publiés en avril 2022, montrent que, parmi les 1120 composés étudiés, des dérivés de la prostaglandine<sup>8</sup> E2 (PGE2), sont de très bonnes molécules candidates. Elles paraissent particulièrement efficaces pour restaurer la ciliogenèse et/ou la longueur des cils à la fois dans des cellules issues d'urines de patients, mais aussi dans les modèles animaux comme le poisson-zèbre et la souris. De plus, ces travaux montrent que ces molécules peuvent diminuer les lésions des tubules rénaux, et également améliorer les lésions de la rétine chez les animaux porteurs de variations pathogènes pour le gène *Nphp1*.

Cette découverte pourrait bénéficier non seulement aux patients atteints de Néphrophtise, mais aussi aux patients présentant une Ciliopathie avec atteinte oculaire.

---

6. Garcia H, Serafin AS, Silbermann F, Porée E, Viau A, Mahaut C, Billot K, Birgy É, Garfa-Traore M, Roy S, Ceccarelli S, Mehrzad M, Rodriguez PC, Deleglise B, Furio L, Jabot-Hanin F, Cagnard N, Del Nery E, Fila M, Sin-Monnot S, Antignac C, Lyonnet S, Krug P, Salomon R, Annereau JP, Benmerah A, Delous M, Briseño-Roa L, Saunier S. *Agonists of prostaglandin E2 receptors as potential first in class treatment for nephronophthisis and related ciliopathies*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 May 3 ;119(18).

7. Medetia est une start-up (implantée sur la plateforme Lab-in-labs de l'Institut des maladies génétiques Imagine) spécialisée dans la recherche et le développement de molécules thérapeutiques pour traiter les ciliopathies graves de l'enfant.

8. Molécules d'acides gras produites par de nombreux tissus et jouant des rôles variés dans la communication et la régulation entre les cellules de l'organisme. La prostaglandine 2, synthétisée dans le rein, intervient dans la formation et l'excrétion de l'urine. Grâce à leurs propriétés, les analogues synthétiques des prostaglandines sont utilisés comme médicaments dans diverses indications. Montrer l'efficacité de ces molécules sur les symptômes de la Néphronophthie en étudiant sur des modèles plus proches de la maladie, en particulier sur les organoïdes rein humains, est la prochaine étape de cette étude.

# LA NÉPHRONOPHTISE DANS LES PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT

La Néphronophtise, comme toute maladie rénale chronique chez l'enfant, n'est malheureusement pas une priorité de santé publique dans la plupart des pays en voie de développement.

Le taux de consanguinité élevé ne fait qu'aggraver la situation.

Dans plusieurs de ces pays, cette maladie n'est pas prise en charge par l'État. C'est le patient lui-même qui doit payer les frais de son traitement, ce qui entraîne un vrai problème de discrimination sociale.

## *Une fréquence imprécise*

Les données statistiques sont souvent inexistantes.

Le manque de données est parfois dû à l'absence de registres nationaux ou même à l'absence de diagnostic bien défini chez des patients ayant une maladie rénale chronique.

## *Un diagnostic souvent tardif*

Le début insidieux de la Néphronophtise, avec une polyurie-polydipsie, amène à un retard au diagnostic. L'enfant vient consulter en général alors qu'il présente une maladie rénale chronique à un stade déjà avancé. Parfois, c'est l'association d'une atteinte rénale et d'atteintes extra-rénales (œil, foie, os, système nerveux) qui amène au diagnostic.

Mais le diagnostic précis de Néphronophtise n'est pas toujours posé. Il faudrait une étude génétique, ce qui est rarement réalisée ou, à défaut une biopsie rénale précoce, avant le passage vers un stade avancé de la maladie rénale, le diagnostic histologique devenant alors très difficile.

## *Un diagnostic génétique pas toujours réalisé*

En raison de son coût élevé et de l'absence fréquente de couverture sociale, l'étude génétique n'est pas toujours réalisée.

Cependant, lorsque cette étude a pu être effectuée (patient aisé, couverture sociale adéquate, prise en charge par le laboratoire de génétique), plusieurs anomalies génétiques ont été décrites (au Pakistan, en Iran, en Turquie, en Égypte, au Maroc).

### *Une évolution sévère*

Le plus souvent, l'enfant vient consulter alors qu'il présente déjà un stade avancé de l'insuffisance rénale. La prise en charge est alors beaucoup plus difficile devant des troubles hydro-électrolytiques majeurs, une anémie sévère, un retard de croissance manifeste, une hyperparathyroïdie secondaire très avancée.

Les séances d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale sont réalisées dans des conditions sub-optimales, souvent en urgence. Elles sont parfois interrompues après les premières séances pour des raisons financières ou familiales, ...

### *Une prise en charge difficile*

Les obstacles sont liés à plusieurs facteurs, à savoir :

- La difficulté à faire passer le message auprès des parents (ayant parfois un niveau culturel bas, ou des convictions personnelles, ...).
- Le manque de néphrologues pédiatres.
- Un personnel infirmier spécialisé presque absent.
- Un service de diététique souvent inexistant.
- Une unité de psychologie souvent débordée.
- Un plateau technique hospitalier souvent mal équipé : que ce soit en Laboratoires (Biochimie, Hématologie, Bactériologie, Sérologie, Endocrinologie, Anatomie-pathologique, Génétique, ...) ou en Radiologie (Conventionnelle, Échographie, Scanner, IRM, ...).
- Une unité de Dialyse et une unité de Transplantation souvent mal rodées pour accueillir les enfants.
- Le problème financier, l'un des facteurs les plus importants dans des pays dans lesquels le ministère de la santé, selon les pays, couvre une partie ou la totalité, ou même parfois ne couvre presque rien de la lourde facture des dépenses de santé. Ainsi l'on assiste à une discrimination sociale assez prononcée : le patient aisé pourra se faire soigner sur place ou à l'étranger, tandis que son compatriote démuné, ne le pourra malheureusement pas.

### *Un conseil génétique mal intégré, peu suivi*

Il n'est pas rare de constater que les parents n'étaient pas au courant de la transmission de la Néphronophtise à leur descendance.

Lorsqu'un conseil génétique leur est donné, il est difficile de savoir s'il est bien assimilé.

Une bonne proportion de parents tente cependant d'avoir d'autres enfants qui risquent d'être atteints, malgré la mise en garde du conseil génétique. La fatalité a une place prépondérante dans le comportement de la plupart de ces populations qui se résignent à la volonté divine.

## *Comment améliorer le pronostic ?*

### *Par un diagnostic et une prise en charge précoces*

Ces conditions permettraient l'institution d'un traitement efficace au début de la maladie afin d'éviter les épisodes de déshydratation aiguë, et également de retarder la dégradation de la fonction rénale, grâce à un suivi clinico-biologique adéquat.

Mais malheureusement, ce n'est pas toujours le cas, vu la fréquence assez souvent constatée de refus ou d'interruption du traitement que les parents trouvent contraignant, long et surtout coûteux.

### *Mais aussi par différents facteurs*

- La formation de néphrologues pédiatres, tout en les encourageant à retourner au pays natal afin de subvenir aux besoins urgents de ces enfants si vulnérables.
- Une meilleure couverture sociale de la part des Gouvernements.
- Des hôpitaux mieux équipés (en personnel et en plateau technique).
- L'aide si précieuse des Associations humanitaires.
- Une action multicentrique incluant des stratégies, au sein de ces pays en voie de développement, tant sur le plan éducatif, informatif et probablement législatif afin de limiter, voire même décourager les mariages consanguins.



# PLANCHES DE DIÉTÉTIQUE

Ces cinq planches<sup>1</sup> ne sont données qu'à titre indicatif. Dans chaque service de Néphrologie, les équipes de diététique pourront donner des informations, adaptées à la situation de chaque jeune patient.

- Aliments contenant du phosphore
- Teneur en sel des aliments
- Équivalence en sel pour les repas festifs
- Équivalence en potassium des légumes
- Équivalence en potassium des fruits

1. Ces documents proviennent des Hospices civils de Lyon. Direction centrale des soins. Service diététique.

## *Aliments contenant du phosphore*

<b>Aliments</b>	<b>Portion (g)</b>	<b>Quantité de phosphore (mg)</b>
Beaufort, Parmesan, fromage de chèvre sec	30	240
Poisson cuit moyenne	100	226
Volaille cuite moyenne	100	223
Viande cuite moyenne	100	213
Foie cuit	50	212
Comté, Mimolette vieille	30	204
Œuf cru	100 = 2 œufs	204
Noix du Brésil	Une poignée = 30g	197
Fromage à pâte pressée cuite moyenne	30	192
Muesli floconneux aux fruits ou fruits secs	50	157
Gouda, Edam, Morbier	30	156
Crustacé moyenne	100	150
Légumes sec / Légumineuse cuit	100	140
Fromage à pâte molle type camembert	30	132
Petit suisse	100	126
Yaourt nature ou aux fruits	125	115
Fromage blanc	100	
Noix, Noix de Cajou, Amande	20 = une poignée	90
Fromage à pâte molle type St Marcellin ou St Félicien	30	55
Noisette, Noix de Pécan	20 = une poignée	54
Fromage de chèvre frais	30	46
Fromage frais à tartiner	30	33
Fruit sec	40 = une poignée	32
Pâte à tartiner	15 = une càc bombée	28
Chocolat au lait ou noir	10 = 2 petits carreaux	24
Cola	200 ml = 1 verre	20

## Teneur en sel des aliments

**1 g de sel apporte 400 mg de sodium.**

**Il peut être apporté par :**



1 sachet de sel de 1 g.

**Moutarde : 3 cuillères à café rases ou 1 cuillère à soupe.**



60 g de pain salé.

8 à 10 biscottes salées.

4 petites tranches ou 2 grandes tranches de pain de mie.

30 g de corn flakes ou 60 g d'autres céréales pour petit déjeuner.

1 croissant ou pain au chocolat ou 2 tranches de brioche (80 g).

1 part de gâteau « maison » préparé avec de la levure chimique.

100 g de pâte à tarte prête à l'emploi (feuilletée, brisée, sablée ou à pizza).



25 à 30 g (1 portion) de roquefort ou fromage fondu type crème de gruyère.

60 g (2 portions) de camembert, reblochon, Babybel, chèvre, tomme, raclette, demi-sel, bleu, fêta, beaufort, édam.

80 g (2 portions) de comté, emmental, coulommiers, crottin de Chavignol, Saint-Marcellin



1 tranche de jambon cuit (50 g)

20 g de jambon cru (nombre de tranches selon épaisseur).

20 g de saucisson sec (2 tranches fines), chorizo, salami.

30 g de lardons ou de bacon.

50 g de saucisse (Strasbourg, Toulouse, chipolata, merguez), de pâté.



**ATTENTION aux PRODUITS EN CONSERVE ou PRETS A L'EMPLOI :**  
regarder les étiquettes

100 à 150 g de légumes en conserves.

100 g de thon au naturel, sardines à l'huile, maquereaux en conserve.

70 g de quiche, pizza = 1/2 part

125 mL de potage (en brique ou en sachet) = 1/2 assiette = 1/2 portion



30 g de saumon fumé (1 petite tranche),

60 g de surimi (3 batonnets).

5 à 6 huîtres (sans l'eau).

1/2 litre de moules cuisinées sans sel (100 g cuits de chair de moule)

3 à 4 noix de Saint Jacques (cuisson sans sel ; 150 à 180 g).

100 g de chair de crabe ou langoustine (cuisson sans sel).



# Équivalence en sel pour les repas festifs

Voici quelques équivalences à 1 g de sel et des conseils pour composer des repas festifs :



**1 g de sel (soit 400 mg de sodium) peut être apporté par :**

## → A l'apéritif :

- ✓ 8 olives vertes de moyen calibre (3 g)
- ✓ 15 olives noires de moyen calibre (3 g)
- ✓ 100 g de cacahuètes grillées salées (3 petites poignées)
- ✓ 60 g de pistaches grillées salées (2 petites poignées)
- ✓ 60 g de chips
- ✓ 50 g de saucisses cocktail (soit 6 saucisses)
- ✓ 60 g de biscuits types crackers et 30 g de biscuits types soufflés

## → Aux repas :

- ✓ 5 à 6 huîtres (sans l'eau)
- ✓ 1/2 litre de moules cuisinées sans sel (100 g cuits)
- ✓ 60 g de surimi = 3 bâtons de surimi environ
- ✓ 8 filets d'Anchois
- ✓ 180 g de noix de Saint Jacques avec corail, cuisson sans sel (soit 4 à 5 noix)
- ✓ 100 g de chair de crabe ou 100 g de langoustine (soit environ 15 langoustines moyennes) cuisson sans sel
- ✓ 90 g de foie gras
- ✓ 1 tranche de foie gras (40-50 g) + 4 canapés nature
- ✓ 1 boudin blanc (50 g)
- ✓ 70 g de Tarama

**Attention : 1 tranche de saumon fumé (40 à 50 g) apporte 1,5 g de sel.**

## Au restaurant

Pour profiter des sorties au restaurant ou des repas entre amis penser à :

- Limiter la consommation d'aliments riches en sel type charcuterie, fromage sec, ...
- **Préférer par exemple une entrée type salade ou un fromage blanc si cela est possible.**
- Oser demander qu'on ne rajoute pas de sel sur un plat.
- Réajuster la quantité de sel consommée dans la journée, au cours des autres repas.

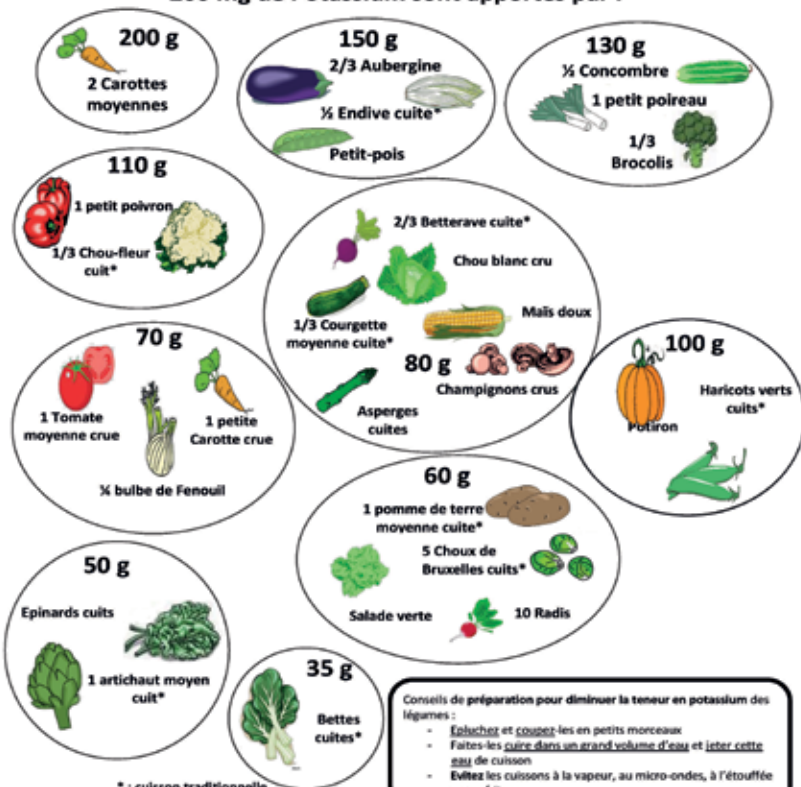
## A l'apéritif

A la maison, penser à prévoir des aliments PEU ou PAS salés :

- Cacahuètes grillées NON SALÉES
- Chips de pomme-fruit, type « Crousti'Pom »
- Dés de melons, tomates-cerise, radis...
- Bâtonnets de légumes à consommer avec du fromage blanc à la ciboulette.

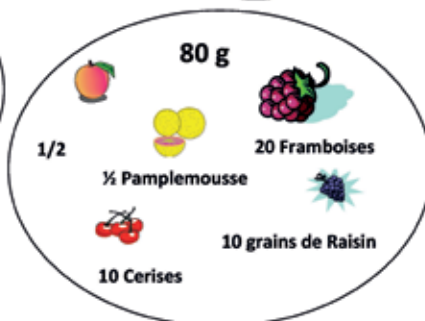
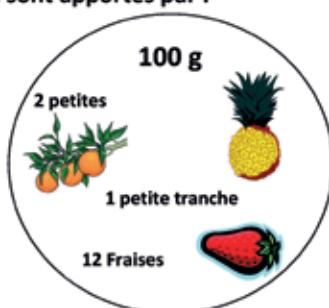
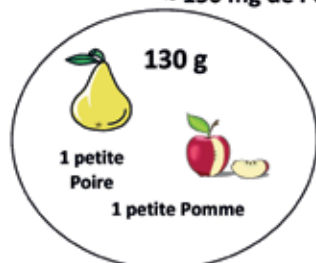
# Équivalence en potassium des légumes

≈ 200 mg de Potassium sont apportés par :



## Équivalence en potassium des fruits

≈ 150 mg de Potassium sont apportés par :



# ANNEXES

## *ORGANISATION DES SOINS DES MALADIES RÉNALES RARES*

La Néphronophtise est une maladie rare. À ce titre, elle bénéficie de l'organisation de soins des maladies rares en France définie depuis 2004 par les différents Plan Nationaux de Maladies Rares (PNMR).

### *Prise en charge de la maladie rénale chronique*

La prise en charge se fonde sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la maladie rénale chronique de l'enfant publié en Novembre 2018<sup>1</sup>.

Ce protocole a été rédigé par les centres de référence des maladies rénales rares en collaboration avec ORKiD, la filière de santé des maladies rénales rares de l'enfant et de l'adulte, et la Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP).

### *Les Filières de santé maladies rares*

Les Filières de santé maladies rares sont des organisations qui ont pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares.

Chaque filière regroupe de nombreux acteurs : les centres de référence maladies rares (CRMR) et les centres de compétences qui leur sont rattachés, les structures de soins travaillant avec ces centres, les laboratoires et plateformes de diagnostic approfondi, les professionnels et structures des secteurs social et médico-social, les équipes de recherche fondamentale, clinique et translationnelle et les associations de personnes malades.

### *La Filière ORKiD*

L'action de la Filière ORKiD<sup>2</sup> s'articule autour de différents axes de développement.

- Améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rénales rares.
- Dynamiser les activités de recherche.

1. Le protocole est disponible dans son intégralité sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de la filière ORKiD : [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)

2. L'AIRG-France fait partie du bureau de la filière ORKiD.

- Développer l'enseignement, la formation des professionnels.
- Diffuser l'information auprès des professionnels, des patients et du grand public.
- Favoriser les liens avec l'Europe (Réseau Européen de Référence ERKNet).

### *Les Centres de référence des maladies rénales rares*

Les centres regroupés au sein de la filière ORKiD sont :

- MARHEA : Centre de référence des maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte.
- NEPHROGONES : Centre de référence des maladies rénales et phosphocalciques.
- SORARE : Centre de référence des maladies rénales du sud-ouest.
- SNI : Centre de référence du syndrome néphrotique idiopathique.

### *Les Centres de compétences des maladies rénales rares*

Ces Centres sont également répartis dans l'ensemble des grands services de néphrologie. Ils assurent le suivi et la prise en charge des personnes au plus près de leur domicile. Ils travaillent en lien avec les centres de référence et la filière ORKiD.

La filière ORKiD travaille en lien avec 24 centres de compétence.

#### *Un maillage territorial*

Ce maillage de centres experts dans les maladies rénales rares permet d'assurer, au patient et à sa famille, une prise en charge optimale.

## *MESURES ADMINISTRATIVES CONCERNANT L'INSUFISANCE RÉNALE*

### *Sécurité Sociale*

L'Insuffisance Rénale est reconnue comme Affection de Longue Durée (ALD) par la Sécurité Sociale. La demande est faite par le médecin référent.

### *Congé parental*

Les parents peuvent prétendre, dans certains circonstances, à un congé de présence parentale (CPP) lorsqu'ils ont un enfant à charge qui a besoin d'une présence soutenue et de soins contraignants suite à une maladie ou un handicap ou un accident d'une particulière gravité.

L'assistante sociale peut les aider dans cette démarche.



### *Handicap éventuel*

Pour certains enfants, un dossier, déposé auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), peut permettre :

- d'attribuer un taux d'incapacité ;
- d'évaluer le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne ;
- de proposer des compensations.

### *La constitution du dossier*

Le médecin référent remplit un certificat médical (téléchargeable sur le site du service public : [www.service-public.fr](http://www.service-public.fr), cerfa 15695\*01).

Il le complète en listant les éléments cliniques rénaux et extra-rénaux de l'enfant et leurs répercussions quotidiennes :

- projet de l'enfant ;
- difficultés rencontrées dans les différents domaines de la vie (les gestes de la vie quotidienne) ;
- contraintes du handicap sur la vie familiale comme par exemple, la diminution de l'activité professionnelle, des frais non remboursés par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) et la mutuelle.

### *La scolarité*

Cet enfant peut être accompagné dans sa scolarité par un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) élaboré par la MDPH qui sert à définir ses besoins particuliers.

Les parents doivent remplir de leur côté un dossier administratif (également sur le site du service public, cerfa °15692\*01) avec l'aide de l'assistante sociale du service ou de leur secteur.

## *SCOLARITÉ DE L'ENFANT AYANT UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE*

L'enfant en insuffisance rénale traversera une série d'épreuves (contraintes thérapeutiques et alimentaires, interventions chirurgicales, dialyse, transplantation rénale).

Les répercussions de la maladie sur la scolarisation peuvent entraîner des besoins éducatifs particuliers. Des aménagements spécifiques doivent être mis en place concernant la vie scolaire et/ou les temps de classe. Il s'agit de permettre à ces jeunes enfants d'apprendre au mieux de leurs capacités, grâce à des adaptations pédagogiques individuelles ou au sein de petits groupes.

En hémodialyse, la situation pédagogique est particulière. L'enfant ou l'adolescent est

scolarisé en deux lieux : pendant les soins, à l'école du service d'hémodialyse par des enseignants spécialisés; en dehors des soins, à l'école de leur quartier. Une bonne communication entre l'enseignant de l'hôpital et les enseignants de l'établissement d'origine est absolument cruciale.

Du fait des contraintes liées aux thérapeutiques, il est nécessaire d'organiser l'emploi du temps, d'adapter le rythme des apprentissages en tenant compte de la fatigabilité du jeune.

Un lien avec l'équipe scolaire de l'établissement d'origine de l'enfant peut être élaboré afin de prévenir et accompagner les répercussions de la maladie sur la scolarité de l'enfant.

Plusieurs démarches sont à mettre en place selon que l'enfant est porteur ou non d'un handicap reconnu par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

### *Projet d'Accueil Individualisé (PAI)*

Un Projet peut être mis en place à chaque début d'année scolaire à la demande des parents ou de l'équipe enseignante.

Le document, fourni par l'école, est complété par le médecin référent de l'enfant. Il sera ensuite validé au sein de l'établissement scolaire par le médecin scolaire.

Il permet de préciser :

- Les mesures et adaptations nécessaires à mettre en place à l'école comme :
  - le soutien à l'hyperhydratation, la mise à disposition d'une bouteille d'eau ;
  - l'accès aux toilettes quand l'enfant le souhaite ;
  - la mise en place de panier-repas en cas de régime alimentaire adapté ;
  - les sports adaptés en cas de cathéter de dialyse : les sports de contact direct sont à éviter ;
  - des soins infirmiers éventuels.
- Les traitements à donner durant le temps scolaire, en particulier au cours du repas de midi. Les enfants qui sont sous dialyse ou qui ont un rein transplanté ne doivent jamais prendre de médicaments n'ayant pas été inscrits dans le PAI.
- Les précautions particulières et les mesures d'urgences : information impérative des parents en cas d'épidémie virale dans l'école (gastro-entérite, grippe, varicelle).

### *Équipe de Suivi de Scolarisation (ESS) pour les enfants ayant un handicap reconnu par la MDPH*

L'Équipe de Suivi se réunit au minimum chaque année. La réunion peut être organisée à la demande de la famille ou de l'équipe éducative.

L'Équipe réunit la famille et les différentes personnes intervenant autour de l'enfant : enseignant référent, directeur de l'établissement, enseignant de l'enfant, psychologue scolaire, médecin et/ou infirmière scolaires, assistante sociale et professionnels qui suivent l'enfant en dehors de l'école.

L'équipe pluridisciplinaire hospitalière peut se joindre à l'Équipe de Suivi.

### *Quel est l'objectif ?*

Définir les besoins propres de chaque enfant dans l'accompagnement de sa scolarité.

L'enseignant référent auprès des élèves handicapés est un enseignant spécialisé, nommé par l'Inspecteur d'Académie sur un secteur géographique pour exercer les fonctions de référent vis-à-vis de chacun des élèves en situation de handicap dans son secteur.

Il a un rôle de personne-ressource pour les parents et l'équipe enseignante.

Il coordonne l'Équipe de Suivi de Scolarisation et rédige le Guide d'Évaluation des besoins en matière de scolarisation (GEVA-Sco), qui est discuté et rempli à l'issue de la réunion. Ce Guide est ensuite remis à la famille. L'enseignant référent (ou la famille dans certains départements) doit le transmettre à la MDPH.

#### *Projet Personnalisé de Scolarisation*

En se basant sur le Guide d'Évaluation, la MDPH va élaborer un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) pour chaque élève et notifier ses décisions à la famille :

- attribution d'une aide humaine, c'est-à-dire d'Accompagnants d'Élèves en Situation de Handicap (AESH) ;
- adaptation de la scolarité.

Le Projet sera également transmis à l'enseignant référent et au directeur de l'établissement. L'enseignant référent veille à la mise en œuvre du PPS et assure le lien avec l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH.

La MDPH notifie ainsi à la famille l'attribution d'une AESH qui peut être individuelle (dédiée à l'enfant) ou mutualisée (s'occupant de plusieurs enfants au sein du même établissement sur son temps de présence) et le nombre d'heures attribué par semaine.

Les missions de l'AESH sont précisées dans le Projet Personnalisé de Scolarisation et dans le Guide d'Évaluation de chaque élève.

## *VACCINATIONS OBLIGATOIRES OU RECOMMANDÉES*

Le système immunitaire protège l'organisme contre bactéries, virus, parasites, ... Il élimine tous ces intrus et garde en mémoire leurs caractéristiques pour pouvoir les combattre rapidement lors d'une nouvelle attaque. La vaccination s'appuie sur cette propriété de mémorisation.

## STRATÉGIE VACCINALE HABITUELLE

### *Dans l'enfance*

Les vaccinations sont indispensables chez les nourrissons et les enfants. Elles permettent de les protéger efficacement et durablement contre différentes maladies infectieuses graves, parfois mortelles pour les plus petits.

#### *Vaccinations de la naissance à 13 ans*

##### *Onze vaccinations obligatoires chez l'enfant de moins de 2 ans<sup>3</sup>*

Diphthérie, Tétanos, Poliomyélite (DTP)

Coqueluche

*Haemophilus influenzae* de type b (responsable de méningites)

Hépatite B

Pneumocoque (responsable de méningites, pneumonies et septicémies)

Méningocoque de sérotype C (responsable de méningites et de septicémies)

Rougeole, Oreillons, Rubéole

#### *Vaccinations recommandées*

- Le vaccin BCG contre la tuberculose n'est plus obligatoire, mais fortement recommandé à partir de 1 mois dans les zones géographiques où la tuberculose est fortement présente.
- Les vaccins contre la Varicelle ou contre le Rotavirus (responsable de gastroentérites sévères) peuvent être proposés.
- Le vaccin contre le Papilloma virus est recommandé chez les filles âgées de 11 à 14 ans. La vaccination a été étendue aux garçons aux mêmes âges.
- Les vaccins contre l'Hépatite A, la Fièvre jaune sont recommandés dans des situations à risque.

### *Durant l'adolescence*

Les vaccinations restent nécessaires. Il peut s'agir de vaccinations utiles à cette période de la vie ou de rattrapages pour des vaccinations non effectuées durant l'enfance. Certaines vaccinations sont recommandées chez l'adolescent présentant une maladie chronique ou en contact étroit avec une ou plusieurs personnes immunodéprimées dans son entourage.

---

3. Onze vaccinations sont obligatoires chez les nourrissons de moins de 2 ans depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018. Ces vaccinations sont exigées depuis le 1<sup>er</sup> juin 2018 pour l'entrée ou le maintien en collectivité des enfants nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018. Pour les enfants nés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2018, les vaccinations contre la Diphthérie, le Tétanos et la Poliomyélite sont obligatoires aux âges de 2, 4 et 11 mois et restent exigées pour l'entrée en collectivité.

### *Chez l'adulte*

La vaccination ne concerne pas que les enfants. La mise à jour des rappels à l'âge adulte est importante, car la protection conférée par certains vaccins ne dure pas toute la vie. Certaines vaccinations (Grippe, Zona) sont recommandées chez l'adulte dans des situations particulières, notamment en cas de projet de grossesse, de maladie chronique ou de personne fragile dans l'entourage.

## *LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS*

### *Les vaccins inactivés ou inertes*

Les vaccins inactivés ne contiennent pas d'agents infectieux vivants.

Ils peuvent contenir :

- soit un fragment de l'agent infectieux (sa paroi ou sa toxine) ;
- soit la totalité de l'agent infectieux qui est inactivé.

Plusieurs injections, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, sont souvent nécessaires pour obtenir une immunisation suffisante. Il faut également pratiquer des injections de rappels pour maintenir l'immunité tout au long de la vie. C'est le cas du vaccin polio-myélitique injectable par exemple.

#### *Vaccins inactivés ou inertes*

##### *Vaccins obligatoires*

Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite  
Coqueluche  
Hépatite B  
Méningocoques A et B  
Pneumocoque  
*Haemophilus influenzae*

##### *Vaccin recommandé*

Papilloma virus

##### *Vaccins recommandés dans certaines situations*

Hépatite A, Typhoïde, Grippe, Rage  
Encéphalite japonaise, Encéphalite à tiques

### *Les vaccins vivants atténués*

Les vaccins vivants atténués sont constitués de germes (virus, bactéries) vivants qui ont été modifiés afin qu'ils perdent leur pouvoir infectieux en gardant leur capacité à induire une protection chez la personne vaccinée.

La vaccination crée une infection *a minima*. Elle induit une protection immunitaire proche de celle qui fait suite à une infection naturelle, c'est-à-dire rapide et généralement durable.

Le mode d'administration est important. En effet, l'*immunogénicité*, et par conséquent, l'efficacité vaccinale diffèrent selon la voie d'administration :

- certains vaccins sont injectables, inoculés par voie sous-cutanée ou par voie intradermique ;
- d'autres sont administrés par voie orale ou par voie intra-nasale avec l'avantage d'induire, *via* l'administration par une muqueuse, des taux élevés d'anticorps.

### *Vaccins vivants atténués*

#### *Vaccins obligatoires*

Rougeole, Oreillons, Rubéole,  
vaccin oral contre la Poliomyélite

#### *Vaccins recommandés dans certaines situations*

Varicelle, Zona  
Dengue, Fièvre jaune (obligatoire en Guyane), Rotavirus,  
BCG

## *STRAGÉGIE VACCINALE ET TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR*

### *Avant la transplantation*

Il faut vérifier la protection vaccinale du patient et rattraper les vaccinations manquantes le plus rapidement possible.

### *Après la transplantation*

Il existe un risque accru d'infections graves en raison des conditions de santé préexistantes et du traitement immunosuppresseur nécessaire à prévenir un rejet.

### *Que faire et ne pas faire après la transplantation ?*

*Les vaccins inactivés ou inertes ne sont pas contre-indiqués*

Ils ont perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique.

Ils sont exempts de tout risque infectieux.

*Les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués*

Parce qu'ils contiennent un agent infectieux vivant, ils comportent un faible risque d'induire une maladie infectieuse vaccinale qui peut exceptionnellement être sévère du fait d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur.

Ils doivent être faits avant la greffe.

### *Dans l'entourage proche d'un patient (enfant ou adulte) transplanté*

Il est recommandé aux proches (parents, grands-parents, fratrie,...) et au personnel de santé de vérifier et compléter leurs vaccinations aussi rapidement que possible afin d'assurer une protection optimale des patients.

Il est important que ces personnes soient à jour de leur vaccination contre la Rougeole et la Varicelle (si elles n'ont pas eu la maladie) et soient vaccinées contre la Grippe et l'Hépatite B.

## *LE CAS PARTICULIER DE LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19*

L'épidémie due au Sars-CoV-2, un coronavirus, sévit depuis fin 2019. Le virus est à l'origine de la maladie Covid-19, une infection respiratoire aiguë, très contagieuse, parfois grave, voire mortelle.

Sa sévérité a entraîné dans le monde entier des recommandations vaccinales. Les vaccins sont créés pour limiter le développement de ces formes graves<sup>4</sup>.

En France, la vaccination contre la Covid-19 est recommandée pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans<sup>5</sup> à risque de forme grave et ceux vivant dans l'entourage d'une personne immunodéprimée.

### *Le virus*

Le Sars-CoV-2 est un virus composé notamment d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées diverses protéines, dont la glycoprotéine S.

4. Début 2022, la France dispose de quatre vaccins pour lutter contre la Covid-19 : deux vaccins à ARN messager, Comirnaty® de Pfizer/BioNTech et Spikevax® de Moderna, et deux vaccins à vecteur viral, Vaxzevria® d'AstraZeneca et le vaccin Covid-19 de Janssen. D'autres vaccins sont attendus.

5. Depuis le 22 décembre 2021, les enfants de 5 à 11 ans sont éligibles à la vaccination. Une forme pédiatrique est utilisée.

Cette protéine a un rôle essentiel dans la pénétration du virus dans les cellules. Elle est à l'origine d'une immunité avec production d'anticorps empêchant la fixation du virus sur les cellules et ainsi sa pénétration dans celles-ci.

### *Les différents types de vaccins<sup>6</sup>*

Différentes techniques de développement sont utilisées.

#### *Vaccins Covid 19 à ARN messenger*

Ces vaccins sont surtout conçus pour déclencher une réaction immunitaire contre la glycoprotéine S. Deux vaccins codant pour la même protéine virale, on été autorisés dans l'Union européenne.

Ils consistent à injecter dans l'organisme, non pas le virus, mais des molécules d'ARN messenger fabriquées en laboratoire, encapsulées dans des particules de lipides et codant pour la protéine immunogène du virus. Ces vaccins, ne contenant pas le virus, ne provoquent pas d'infection.

L'injection entraîne une réaction inflammatoire locale, à l'origine de l'arrivée de cellules. L'ARN messenger pénètre dans le cytoplasme de ces cellules qui vont alors produire la protéine de l'agent infectieux. La protéine, relarguée dans l'espace extracellulaire, déclenche une réaction immunitaire dirigée contre elle.

Le système immunitaire gardera la mémoire de cette protéine, comme une infection virale naturelle.

L'ARN messenger est ensuite rapidement éliminé.

#### *Que devient l'ARN messenger ?*

L'ARN messenger réside dans le cytoplasme de la cellule.

Il ne pénètre jamais dans le noyau de la cellule.

Il n'a aucune action sur le génome.

Il est détruit dans le cytoplasme de la cellule en quelques minutes à quelques jours. Une fois l'ARN messenger détruit, les cellules cessent de produire la protéine virale.

#### *Vaccins utilisant un « vecteur viral non réplcatif »*

Ils ont recours à un virus inoffensif (un adénovirus) utilisé pour transporter le matériel génétique du coronavirus.

Après injection du vaccin, le vecteur viral pénètre dans les cellules qui synthétiseront la protéine contre laquelle se déclenche une réponse immunitaire souhaitée.

6. Tous les vaccins sont évalués de façon rigoureuse par l'Agence européenne des médicaments. Aucun vaccin n'est mis sur le marché sans une évaluation exigeante de son efficacité et sa sûreté et sans recommandation vaccinale propre à ses caractéristiques.



## *Stratégie vaccinale<sup>7</sup>*

*Chez les patients particulièrement exposés aux formes graves de Covid-19.*

### *Recommandations*

Étant donné le risque élevé de développer une forme grave de Covid-19, la vaccination est recommandée chez tout patient dialysé, transplanté ou ayant une insuffisance rénale chronique sévère.

Le vaccin utilisé est un vaccin à ARN messenger<sup>8</sup>.

La vaccination doit se faire idéalement au sein de la structure de soin dans laquelle le patient est suivi.

### *Autres situations rencontrées*

- Chez le patient ayant une transplantation récente, il est conseillé de procéder à la vaccination dans un délai d'au moins un mois et de 3 à 6 mois pour les patients ayant reçu des agents déplétant les lymphocytes T ou B.
- Chez les patients en attente de transplantation, la vaccination est recommandée avec l'objectif d'être protégé au moment de la transplantation.
- Dans le cas de transplantation à partir de donneur vivant apparenté, le donneur devra aussi être vacciné.
- La vaccination des personnes vivant dans l'entourage d'une personne sévèrement immunodéprimée ou à risque de forme grave de Covid-19 est fortement recommandée, dès l'âge de 5 ans.
- La vaccination est fortement recommandée chez les femmes ayant un désir de grossesse ainsi que chez les femmes enceintes quel que soit le terme de la grossesse, mais préférentiellement entre la 10<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

# *HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT EN INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE*

## *Généralités sur l'hormone de croissance*

L'hormone de croissance est fabriquée par une partie du cerveau, l'hypophyse.

7. Cette stratégie est celle recommandée début 2022. Des changements peuvent intervenir les années suivantes.

8. En 2022, le vaccin utilisé est le vaccin ARN Pfizer/BioNTech ayant reçu l'Autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe le 21/12/2020.

Lorsque, dans certaines pathologies, sa synthèse est diminuée ou absente, on parle de déficit. L'enfant grandit mal. Il est possible de compenser ce déficit par des injections sous-cutanées quotidiennes d'hormone de croissance de synthèse (ou recombinante : rhGH). Dans le cas d'une maladie rénale chronique, sa synthèse est normale (ce n'est pas un déficit), mais son action est diminuée au niveau des cellules cibles, en particulier, les cellules osseuses et les cellules musculaires. Les injections d'hormone de croissance permettent d'augmenter la quantité d'hormone pour compenser son manque d'efficacité au niveau cellulaire.

### *Prescription chez l'enfant en insuffisance rénale chronique*

En France, l'hormone de croissance a une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant en insuffisance rénale chronique présentant un ralentissement de la croissance ou une taille insuffisante, inférieure à - 2 Déviations Standard (- 2DS)<sup>9</sup> pour l'âge et le sexe.

La prescription est réservée à certains spécialistes.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques sont possibles. Les présentations (stylo, cartouche, flacon) diffèrent selon les spécialités.

### *Conditions de prescription et de délivrance*

La demande est faite par un spécialiste en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Elle est renouvelée au moins une fois par an.

Le traitement est prescrit sur une ordonnance dite "ordonnance pour médicament d'exception", valable 6 mois à partir de la date de prescription. Le pharmacien délivre le traitement pour un mois.

Le traitement est pris en charge à 100% par la caisse de Sécurité sociale après accord.

### *Hormone de croissance et greffe rénale*

Le traitement est arrêté au moment de la greffe rénale.

En l'absence de reprise de croissance une année après la greffe, l'indication à reprendre le traitement pourrait exceptionnellement être discutée.

Cette décision doit être prise en fonction de la situation néphrologique : qualité du greffon, évolution de la fonction rénale.

Chez un enfant dont la fonction rénale est dégradée et dont le potentiel de croissance est important, le traitement pourrait être repris sur l'indication "insuffisance rénale", jusqu'à l'attente d'une seconde greffe.

---

9. La déviation standard exprime les tailles autour de la moyenne de la population. La taille normale se situe entre - 2DS et + 2DS.

# *PARCOURS DU PATIENT ADULTE EN INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE*

Au cours de sa vie, le patient peut être amené à connaître des périodes pendant lesquelles il sera transplanté et d'autres pendant lesquelles il sera dialysé.

## *Transplantation rénale*

En l'absence de contre-indication, la transplantation rénale est le traitement de suppléance le plus efficace.

Les possibilités de greffe à partir de donneur vivant sont à discuter systématiquement. La transplantation rénale à partir de donneur vivant présente comme avantages par rapport à la transplantation à partir de donneur décédé : de raccourcir, voire d'éviter le passage en dialyse ; d'augmenter la survie du greffon à long terme ; d'augmenter aussi la survie du receveur qui est meilleure après ce type de greffe.

Lorsqu'il s'agit d'une transplantation envisagée chez un patient adulte, le donneur peut soit appartenir au cercle familial, soit avoir un lien affectif et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

## *Épuration extra-rénale*

C'est un traitement contraignant qui a un impact important sur la qualité de vie des patients. Le choix de la modalité, hémodialyse ou dialyse péritonéale, résulte du dialogue entre l'équipe, le patient et son entourage. Les différentes modalités se distinguent par les techniques utilisées et le degré de participation du patient. Mieux comprendre et mieux prendre en compte le retentissement de la dialyse sur la vie des patients est une préoccupation constante des équipes néphrologiques.

La surveillance du traitement à distance, rendue possible par les nouvelles technologies de l'information, a permis, en améliorant la sécurité du traitement, de réduire l'inquiétude du patient vis-à-vis du traitement au domicile.

## *Hémodialyse*

Les patients adultes peuvent être pris en charge en centre de dialyse (présence continue d'un médecin), en unité de dialyse médicalisée (sans présence continue d'un médecin), en unité d'autodialyse (en totale autonomie ou avec l'assistance d'un infirmier).

Les recommandations prévoient au moins 12 heures de dialyse par semaine en au moins 3 séances. L'adaptation du temps de dialyse peut être envisagée afin de répondre aux besoins du patient. L'hémodialyse quotidienne comporte en général six séances par semaine. L'hémodialyse longue nocturne est possible.

L'hémodialyse à domicile, pratiquée par le patient chez lui, est moins contraignante.

Elle peut être réalisée trois fois par semaine (séances de 4 heures) comme en centre de dialyse, ou la nuit sur une longue durée (entre 6 à 8 heures, trois fois par semaine), voire quotidienne (environ 2 heures, six jours sur sept). Elle nécessite l'installation d'une machine de dialyse spécifique. Elle ne s'adresse qu'aux patients en mesure d'assurer eux-mêmes tous les gestes nécessaires à leur traitement et en présence d'une tierce personne : une formation est nécessaire pour la personne dialysée et pour une personne de son entourage. Une équipe soignante reste joignable 24 heures sur 24.

### *Dialyse péritonéale*

Les deux formes de traitement, la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et la dialyse péritonéale automatisée (DPA) se pratiquent à domicile à des horaires relativement libres. Le choix dépend du mode de vie, de la préférence et de l'état de santé du patient. Une formation obligatoire est dispensée à la personne pour qu'elle soit capable d'effectuer seule ou avec de l'aide (un proche ou un infirmier) les gestes nécessaires à son traitement. La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) est réalisée manuellement par le patient ou un aidant (un proche ou un infirmier). La plupart du temps, quatre échanges diurnes sont réalisés, avec une stase longue la nuit.

Dans le cas de la dialyse péritonéale automatisée (DPA), les échanges sont réalisés la nuit par un cycleur qui les gère de manière automatique, entre quatre et cinq fois par nuit. Après un dernier échange matinal, la stase longue a lieu la journée, durant laquelle le dialysat reste dans la cavité péritonéale. Les échanges étant nocturnes, cette technique favorise particulièrement le maintien des activités professionnelles et sociales.

## *PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 ET MALADIES RARES<sup>10</sup>*

Une maladie rare touche un nombre limité de personnes, ce qui rend nécessaire une organisation adaptée de la prise en charge. En France, elles représentent un enjeu majeur de santé publique car les 7 000 maladies rares identifiées à ce jour atteignent plus de 3 millions de personnes soit 4.5 % de la population. Elles concernent dans la moitié des cas des enfants de moins de 5 ans et sont responsables de 10 % des décès entre un an et 5 ans.

La grande majorité (80 %) des maladies rares sont d'origine génétique. Le plus souvent, elles sont sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la

---

10. À côté des maladies rares, les cancers et certaines maladies communes sont également concernés par ce Plan.

qualité de vie des personnes malades. Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50 % des cas et une perte totale d'autonomie dans 9 % des cas. On emploie le terme de « maladie orpheline » pour désigner une pathologie rare ne bénéficiant pas d'un traitement efficace.

Les maladies rares constituent un problème de santé publique majeur par la difficulté de leur prise en charge, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

L'efficacité des nouvelles technologies de séquençage très haut débit dans le diagnostic a été confirmée ces dernières années. Elles permettent d'identifier des variations génétiques pouvant être la cible de nouveaux traitements.

Pour s'assurer que chaque patient puisse accéder aux nouvelles technologies de la médecine génomique de manière équitable sur tout le territoire, le PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025, un plan national, a été mis en place<sup>11</sup>.

### *Son but*

Mieux diagnostiquer, prévenir et soigner les personnes atteintes de maladies rares en intégrant le Séquençage Génomique à très haut débit dans leur parcours de soin.

Cette innovation permettra d'améliorer le diagnostic des quelque 7 000 maladies rares recensées à ce jour et à éviter « l'errance diagnostique » de patients qui passent souvent d'établissement en établissement avant d'être dépistés.

### *Quel parcours de soin ?*

Le parcours de soin des patients sera optimisé par une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée afin de diminuer l'errance diagnostique et ainsi éviter les examens inutiles.

Le médecin propose un examen génomique au patient. Lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, un collège d'experts cliniciens valide ou non l'entrée du patient dans le parcours de diagnostic génomique.

Le patient et ses apparentés seront informés de ce qu'implique un examen génomique et signent le consentement. Le patient entre alors dans le parcours de diagnostic génomique par la prescription du séquençage de son génome.

Deux plateformes de Séquençage à très haut débit, couvrant l'ensemble du territoire français, sont actuellement opérationnelles : SeqOIA (parties nord et ouest de la France) et AURAGEN (partie sud-est de la France).

---

11. Le Plan a été lancé en décembre 2016 par le Ministère chargé de la santé.

Les données sont interprétées par des experts afin de proposer au patient une prise en charge adaptée.

### *Les indications de maladies rares et leurs filières de santé<sup>12</sup>*

Parmi les indications en relation avec les Néphronophthises et sélectionnées par la Haute Autorité de Santé, sont validées les maladies rares suivantes et leurs filières de santé :

- Néphropathies chroniques.  
Filière de santé ORKiD (Maladies rénales rares).
- Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique.  
Filière de santé FILFOIE (Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte).
- Maladies osseuses constitutionnelles.  
Filière de santé OSCAR (Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage).
- Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral.  
Filière de santé DéfiScience (Maladies rares du neurodéveloppement).
- Dystrophies rétiniennes héréditaires.  
Filière de santé SENSGENE (Maladies rares sensorielles).

## *CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL*

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), constitués par la Loi de Bioéthique de 1994, fonctionnent depuis 1999, date de parution des décrets d'application de cette loi.

Ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon (diagnostic préimplantatoire ou DPI) souhaité par le législateur.

Concrètement, ils ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (art. R. 2131-10 du code de la santé publique (CSP)).

Sur le plan pratique, la médecine fœtale s'entend des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie, ayant pour but le diagnostic et l'évaluation pronostique ainsi que, le cas échéant, le traitement, y compris chirurgical, d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître (art.19. Révision de la loi de bioéthique 2018-2019).

---

12. De nouvelles pré-indications sont régulièrement soumises.

Lorsque l'anomalie fœtale détectée est considérée comme ayant une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic » (art. L. 2231-1 du CSP), les CPDPN ont la charge de l'attester. Ceci rend alors possible, si les parents le souhaitent, l'interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG). Dans le cas contraire, les CPDPN ont la charge de contribuer au suivi de la grossesse, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles.

Chaque région est couverte par un CPDPN. Les CPDPN sont une assemblée de compétences en diagnostic prénatal pour répondre principalement aux questions des médecins (mais aussi des patientes) qui concernent les dossiers médicaux en cours. Il s'agit d'apporter des avis d'expertise où des recommandations sont émises et qui sont ensuite transmises aux différents correspondants, principalement au médecin qui a sollicité l'avis et qui a charge de transmettre l'information.

Chaque centre est responsabilisé par un coordonnateur qui peut recevoir patientes ou médecins à la demande.

## *RECHERCHE CHEZ LES PATIENTS MINEURS. RAPPEL DU DROIT EUROPÉEN ET DU DROIT FRANÇAIS*

Dans chaque pays, la population des mineurs est considérée comme vulnérable jusqu'à la majorité légale, soit 18 ans en général en Europe.

À ce titre, cette population doit être particulièrement protégée. Les Comités d'éthique sont vigilants et très prudents avant de donner un avis favorable pour des recherches les concernant.

### *Conditions pour l'inclusion de mineurs*

L'inclusion des mineurs repose sur deux articles.

1. Rappel de l'Article 32 du Règlement (UE) N°536/2014 du parlement européen (16 avril 2014) relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.  
« Un essai clinique ne peut être conduit sur des mineurs que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées :  
e) l'essai clinique est destiné à étudier des traitements pour une condition médicale qui ne touche que les mineurs ou l'essai clinique est essentiel en ce qui concerne les

mineurs pour valider les données obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche.  
f) l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale touchant le mineur concerné ou est d'une nature telle qu'il ne peut être réalisé que sur des mineurs, ... »

2. Rappel de l'Art. L1121-7 du Code de la Santé publique, modifié par Loi n°209-180 du 8 mars 2019 - art. 3.

« Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

### *Information des parents et des mineurs*

Art. L1122-2 du Code de la Santé publique, modifié par ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 12.

« Les mineurs non émancipés, ... reçoivent, lorsque leur participation à une recherche sur la personne humaine est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargées de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »

La notice d'information des parents doit signaler que leur enfant a le droit de refuser de participer. Son refus sera respecté même si les parents ont donné leur autorisation. De même, les enfants doivent être informés explicitement de ce droit, quel que soit leur âge.

Ils ont également le droit de changer d'avis en cours d'étude.



## **ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES**

Créée en 1988, régie par la loi de 1901,  
reconnue d'utilité publique en 2007

Association habilitée à représenter les patients auprès des Établissements de Santé  
Composée de bénévoles animés par des valeurs d'écoute, de solidarité et d'espoir : chacun combat sa maladie et aussi celles dont souffrent les autres afin d'unir leurs forces contre toutes les maladies.

### **SES OBJECTIFS**

Informers les patients sur tous les sujets afférents aux maladies rénales génétiques. Les aider dans le parcours du combattant lorsque survient la maladie. Soutenir la recherche médicale sur ces maladies.

### **SES ACTIONS EN FAVEUR DES PATIENTS**

#### **INFORMATION**

Journées annuelles, Ateliers par maladie, Réunions spécifiques par maladie, Conférences internationales.  
Journal Néphrogène, Infolettre, page Facebook, site ([www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)), Livrets par maladie.

#### **AIDE AU PATIENT**

Permanence, un lieu d'écoute et de réconfort ([airg.permanence@orange.fr](mailto:airg.permanence@orange.fr))  
Présence dans les hôpitaux.

Dialogue entre les patients et les médecins. Collaboration avec les centres de référence des maladies rares et le réseau national des maladies rénales rares de l'enfant et de l'adulte (ORKID). Participation à la Semaine du Rein.

#### **SOUTIEN À LA RECHERCHE**

Depuis 1999, près de 100 000 euros ont été attribués en moyenne par an pour aider des travaux de Recherche sur les maladies rénales génétiques. Ces cinq dernières années 500 000 euros ont été alloués à la Recherche.

**PROMOTION DU DON D'ORGANES,**  
notamment de son vivant

#### **CONCERTATION AVEC LES MÉDECINS**

Le Conseil scientifique, rassemblant néphrologues et généticiens, oriente l'action scientifique et anime les réunions de patients.

#### **ACTION RÉGIONALE**

Délégués et Correspondants, Antennes de l'AIRG-France et également Adhérents actifs mettant tous leur bonne volonté et leurs idées au service de l'Association.

#### **ACTION INTERNATIONALE**

Diffusion de son message en Europe et au Maghreb en aidant à la création d'AIRG-sœurs, AIRG-España, AIRG-Suisse, AIRG-Belgique et AIRG-Maroc.

**SOUTENEZ SON ACTION  
EN ADHÉRANT**

## BULLETIN D'ADHÉSION

Pour soutenir les efforts de l'AIRG-France dans son action d'aide, d'information aux malades et de soutien à la recherche sur les maladies rénales génétiques.

### JE DEMANDE OU RENOUELE MON ADHÉSION EN TANT QUE :

- Membre actif :**  
cotisation annuelle de 40 € <> 90 € ..... €
- Membre bienfaiteur**  
cotisation annuelle de 100 € <> 190 € ..... €
- Membre donateur**  
cotisation annuelle de > 200 € ..... €
- Affectation souhaitée de votre adhésion :
- AIRG-France
- La recherche médicale
- Une maladie en particulier (préciser) .....

### JE SOUHAITE FAIRE UN DON PONCTUEL :

- Don mensuel** ..... €
- Don ponctuel** ..... €
- Souhaite que mon don soit attribué à :
- AIRG-France
- La recherche médicale
- Une maladie en particulier (préciser) .....

### MES COORDONNÉES :

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_| Ville : .....

Mail : .....

Téléphone : .....

Ci-joint mon règlement de ..... €  
Chèques à libeller à l'ordre de l'AIRG-France

Les contribuables particuliers bénéficient d'une déduction fiscale égale à 66 % du montant de leurs dons (article 200 du code général des impôts). Ainsi un don de 100 € ne coûtera au donateur que 34 €. Pour les entreprises, la déduction est de 60 % (article 238bis du code général des impôts).

À RETOURNER COMPLÉTÉ À :  
AIRG-FRANCE – BP 78 – 75 261 – PARIS CEDEX 06

Date :

Signature :

**Bureau**

Présidente  
Vice -Président  
Trésorier  
Secrétaire

Sandra Sarthou-Lawton  
Nicolas Mullier  
Jean-Pierre Schiltz  
Véronique Neveu

**Administrateurs**

Jeannine Besler  
Jean-Marie Bourquard  
Catherine Cabantous  
Brigitte Champenois  
François Couppey  
Jérôme Defazio  
Ingrid Féjan  
Catherine Jagu  
Michel Laurent  
Hélène Monnier  
Dominique Rousiot  
Valérie Slama  
Karlheinz Steinecker  
Nathalie Touraine

Contact : [airg.permanence@orange.fr](mailto:airg.permanence@orange.fr)

Association AIRG-France - BP 78 - 75261 Paris Cedex 06  
01 53 10 89 98 - [www.airg.fr](http://www.airg.fr)

En 2009, l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes :



*Médaille  
Jean Hamburger  
de la Société de Néphrologie*



*Médaille d'or  
de l'Académie Française  
de Médecine*

### **Président**

Pr Jérôme HARAMBAT      Unité de Néphrologie pédiatrique.  
CHU de Bordeaux.  
Groupe hospitalier Pellegrin.

### **Président d'honneur**

Pr Jean-Pierre GRÜNFELD      Néphrologie adulte.  
AP-HP. Centre - Université de Paris.  
Hôpital Necker - Enfants Malades.

### **Membres**

Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS      Néphrologie - Rhumatologie Dermatologie pédiatriques.  
Hospices civils de Lyon - CHU.  
Groupement Hospitalier Est.  
Hôpital Femme-Mère-Enfant.

Pr Dominique CHAUVEAU      Néphrologie, Immunologie clinique et maladies rares.  
CHU de Toulouse.  
Hôpital de Rangueil.

Pr Christian COMBE      Néphrologie -Transplantation - Dialyse.  
CHU de Bordeaux.  
Groupe hospitalier Pellegrin.

Pr Émilie CORNEC-LEGALL      Néphrologie adulte.  
CHRU de Brest.  
Hôpital Cavale Blanche.

Dr Claire DOSSIER      Néphrologie-Hémodialyse. Pédiatrie médicale.  
AP-HP. Nord - Université de Paris.  
Hôpital Robert Debré.

Dr Lucile FIGUERES      Néphrologie et Immunologie clinique.  
CHU de Nantes. Hôtel Dieu.

Pr Luc FRIMAT	Néphrologie adulte. CHRU de Nancy. Hôpitaux de Brabois.
Pr Fitsum GUEBRE	Néphrologie adulte. Hospices civils de Lyon - CHU. Hôpital Édouard Herriot.
Pr Jean-Michel HALIMI	Néphrologie-Immunologie clinique. CHRU de Tours. Hôpital Bretonneau.
Dr Laurence HEIDET	Néphrologie pédiatrique. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker-Enfants Malades.
Pr Bertrand KNEBELMANN	Néphrologie – Dialyse Adulte. AP-HP. Centre - Université de Paris. Hôpital Necker-Enfants Malades.
Pr Christophe MARIAT	Néphrologie adulte. CHU de Saint-Étienne. Hôpital Nord.
Dr Robert NOVO	Néphrologie pédiatrique. CHRU de Lille. Hôpital Jeanne de Flandre.
Pr Paloma PARVEX	Néphrologie pédiatrique. Hôpitaux Universitaires de Genève. Hôpital des Enfants (Suisse).
Pr Emmanuelle PLAISIER	Néphrologie adulte. Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel en région parisienne. Paris.
Dr Ariane ZALOSZYC	Néphrologie pédiatrique. Hôpitaux universitaires de Strasbourg. Hôpital de Haute-Pierre. Hôpital mère-enfant.

# ÉDITIONS DE L'AIRG-FRANCE

Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT

(Seconde édition)

-

LA CYSTINOSE

(Seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NÉPHRONOPHTISE

(Première édition)

-

LA NÉPHROPATHIE à IgA

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

-

LA CYSTINURIE

-

HYPEROXALURIES PRIMITIVES

-

LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

(Troisième édition)

-

SYNDROME HÉMOLYTIQUE

ET URÉMIQUE ATYPIQUE

-

ENCADREMENT JURIDIQUE

DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE EN FRANCE



**AIRG**  
France

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

[www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)

L'AIRG-France, fondée en 1988, reconnue d'utilité publique en 2007, a quatre missions principales.

**Inform**er sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la greffe rénale.

**Aider** les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque.

**Soutenir** la Recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et à lutter contre leurs conséquences.

**Promouvoir** le Don d'Organe.

Ce Livret a été conçu comme une aide destinée aux parents d'enfants atteints de Néphronophtise, à ces enfants lorsqu'ils sont plus grands et aux patients adultes. Il détaille les aspects cliniques de la maladie rénale, qu'elle soit isolée ou associée à des anomalies extra-rénales, et explique les particularités de sa transmission héréditaire. Il précise les mécanismes génétiques qui, récemment identifiés, contribuent au dysfonctionnement des reins. Il souligne la nécessité d'une prise en charge médicale permettant de lutter contre la détérioration de la fonction rénale évoluant inévitablement vers l'insuffisance rénale terminale

Dans cette seconde édition, une large place est faite aux travaux de recherche, porteurs d'espoir de futures approches thérapeutiques.

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