

Introduction

- Les néphropathies héréditaires représente une cause importante d'insuffisance rénale terminale .
- Environ 50% des enfants et plus de 15% des patients adultes nécessitant la dialyse et/ou la transplantation rénale ont une néphropathie héréditaire comme cause sous-jacente.
- Les néphropathies héréditaires peuvent affecter toutes les parties du néphron ou du rein soit sous la forme d'anomalies rénales primitives, soit sous la forme d'une atteinte rénale compliquant une affection plus généralisée comme c'est le cas en particulier au cours des maladies métaboliques .
- Les plus fréquentes : polykystose rénale autosomique dominante et syndrome d'Alport lié à l'X

Classification des néphropathies héréditaires

- Les affections héréditaires du rein peuvent être classées de façon arbitraire en plusieurs sous- groupes :

1.Les malformation du rein

2.Les maladies kystiques des reins

- *Maladie kystique de la médullaire (ou néphronophthie)
- *Ectasie canaliculaire précalicelle(ou maladie de Cacci-Ricci)
- *Polykystose rénale autosomique récessive.
- *Polykystose rénale autosomique dominante.

3.Les affections glomérulaires héréditaires

- *Syndrome néphrotique congénital.
- *Syndrome d'Alport.
- *Syndrome onycho-patello-rénal.

4.les affections interstitielles prédominantes

- * Syndrome de bardet-Biedl.

5. les tubulopathies (anomalies du transport tubulaire)

- *Amino-aciduries et le syndrome de Fanconi
- *Diabète insipide néphrogénique
- *Acidose tubulaires rénales
- *Syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman
- *pseudo-hypoaldostérisme de type 1
- *Syndrome de Liddle(pseudo-hyperaldostérisme)

6.les affection métaboliques avec atteintes rénales

- *Déficit en alpha-galactosidase A(maladie de Fabry) et autres lipidoses.
- *Déficit en lécithine-cholestérol-acyltransférase(LCAT)
- *Cystinose.

7.les affections héréditaires associées à des calculs rénaux et/ou une néphrocalcinose

- * Hyperoxalurie primitive
- *Cystinurie
- *Acidose tubulaire distale

8.les phacomatoses et les tumeurs héréditaires du rein

- *les neurofibromatoses et la sclérose tubéreuse de Bourneville
- *la maladie de Von Hippel Lindau
- *la tumeur de Wilms

La polykystose rénale autosomique dominante

1. Epidémiologie – génétique:

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une **maladie héréditaire fréquente** .
- prévalence **1/1 000 dans la population générale**.
- C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires : elle cause 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
- La transmission de la maladie se fait sur le mode **autosomique dominant**.
- Le risque qu'un parent** atteint transmette la maladie est de 50 % pour chacun de ses enfants, quel que soit le sexe de celui ci.
- Un sujet à risque mais non atteint ne transmet pas la maladie.
- La PKRAD est **génétiquement hétérogène : deux gènes sont impliqués, PKD1 et PKD2**.

	PKD1	PKD2
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Incidence	85 %	15 %
Proteine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Fonction(s) possible(s) de la protéine	*Mécano-recepteur * Interaction avec la matrice extracellulaire	Homologie avec un canal calcique
Age moyen de l'IRT	54 ans	69 ans

2. Clinique et diagnostic

1-Circonstances de découvertes et symptomatologie clinique :

1.1 atteintes rénales

- *Douleur (40%) : pesanteur ou colique néphritique.
- *Hématurie microscopique (25%) ou macroscopique (50%)
- *Protéinurie modérée < 1g/24h
- *HTA 60 – 80% précoce souvent révélatrice
- *Infection urinaire
- *Insuffisance rénale : 50% à l'âge de 60 ans

1.2 Atteintes extra rénales

- * Kystes hépatiques (1/3 des cas)
- * Anévrismes intracrâniens
 - Touche surtout artère cérébrale moyenne
 - Rupture avec hémorragie méningée (TDM) ; décès 50%
 - Dépistage des malades à risque
- * cardiaques : valvulopathies (25%), anévrisme Aorte.
- * Diverticulose colique(2/3 cas)
- * Hernie inguinale (15%)
- * Kystes ovariens, pancréas, rate, œsophage et cerveau

2. Diagnostic positif : posé devant

- * L'histoire familiale:
 - . ATCD de maladie kystique chez un des parents ou un frère.
 - . Un arbre généalogique détaillé est indispensable.
- *L'échographie abdominale :
 - . Deux gros reins, bilatéraux dont les contours sont déformés par des kystes.
 - .une polykystose hépatique dans 30 -70% des cas
 - .Le nombre des kystes augmente avec l'âge.
- *A l'âge adulte, la révélation se fait souvent entre 15 ans et 30 ans par de multiples kystes de petite taille
- *Une échographie négative n'exclut pas une PKD jusqu'à l'âge de 30 ans

Critères de Ravine :

Diagnostic de PKAD posé si:

- * au moins 2 kystes rénaux (uni ou bilatéraux) chez un patient de moins de 30 ans .
- * au moins 2 kystes dans chaque rein chez un patient entre 30 et 59 ans
- * au moins 4 kystes dans chaque rein chez un patient au-delà de 59 ans

3. Évolution et pronostic

- *l'insuffisance rénale: 50 à 60 ans
- * Facteurs d'aggravation rapide (Facteurs pronostic péjoratif) :
 - sexe masculin
 - hypertension artérielle
 - hématurie macroscopique récidivante

-génotype PKD1

*Lithiase: 11 à 34% (PKD) vs 8% population générale (lithiase urique)

*Cancer: association rare, , bilatéraux et sarcomateux (TDM)

*Grossesse: risque de prématurité + éclampsie si HTA et IR

4. Traitement

* HTA: IEC

* Insuffisance rénale :

Traitement conservateur

Hémodialyse et transplantation

* Infection :

Infection parenchymateuse: **3semaines**

Infection intrakystique: **6 semaines**

*Hématurie :

Boissons abondantes

Embolisation ou néphrectomie : exceptionnelles

Polykystose rénale autosomique récessive

Âge au diagnostic	Anténatal le plus souvent, puis formes néonatales, infantiles et juvéniles
Mode de transmission	Autosomique récessive
Âge d'apparition de l'insuffisance rénale	75% de décès anténatal Insuffisance rénale vers l'âge moyen de 4 ans
Signes néphrologiques	Diminution du pouvoir de concentration des urines (polyurie), HTA, infections
Signes cliniques extrarénaux	Atteinte hépatique+++ (dilatation VBIH, fibrose périportale) Hypoplasie pulmonaire avec détresse respiratoire+++
Morphologie taille des reins	Taille augmentée+++ (responsable de l'hypoplasie pulmonaire) Parenchyme hyperéchogène dédifférencié
Localisation et taille des kystes	Kystes de petite taille. De disposition radiée corticomédullaire
Fréquence	1/40 000

Clinique:

*Formes à révélation périnatale:75%

-Volume rénal énorme(dystocie et hypoplasie

Pulmonaire)

-Décès dans les premières heures ou jours de la vie

*Formes à révélation infantile dans la 1^{ère} année de vie

-Gros reins, IR , HTA , hépatomégalie

*Formes à révélation tardive

-IR majeure vers 15 –20 ans, hypertension portale (hgie digestive, pas IHC)

Maladie d'alport

1. Généralité

-C'est une néphropathie glomérulaire familiale qui associe deux anomalies extra rénale :

-surdité de perception

-troubles oculaires

-Elle se définit par des **hématuries macroscopiques** et une protéinurie d'abondance variable

-Dans **85%** des cas, la transmission se fait selon un mode dominant lié à l'**X**, et dans **15%** des cas sur un mode autosomique récessif.

-1 -2% de IRCT adulte

2. Pathogenie

-Le syndrome d'Alport est du à une mutation du collagène de type IV , qui est un des composants essentiels des membranes basales.

-Composant matriciel de la barrière de filtration glomérulaire :

*La MBG : élément essentiel du filtre glomérulaire constitué de: le collagène type IV, Laminine , PG à héparane sulfate et Entactine .

*Le collagène de type IV est constitué de 03 chaînes alpha enroulées en triple helice.

*Distribution tissulaire des chaînes α du collagène IV : Six chaînes α ont été identifiées :

$\alpha 1$ et $\alpha 2$: toutes membranes basales

$\alpha 3$ et $\alpha 4$: MB glomérulaire + cochléaire + oculaire

$\alpha 5$: MB glomérulaire + cochléaire + oculaire + MB dermoépidermique

$\alpha 6$:absente MBG et codistribuée avec $\alpha 5$: dans la MB extra glomérulaire

*Distribution tissulaire chaînes α dans syndrome d'Alport :

Lié à X : COL4A5 chromosome X (Xq22): $\alpha 5$

Atteinte plus sévère chez le garçon+++

Récessive: COL4A3 ou COL4A4 chromosome 2 : $\alpha 3$ et $\alpha 4$

Même sévérité dans les deux sexes

(IRCT 20-30 ans)

3. Clinique

*L'hématurie est le signe le plus fréquent macroscopique ou microscopique après un effort violent ou infection des voies aériennes supérieures ou au cours d'une grossesse.

*La protéinurie est d'abondance variable peut être néphrotique

*L'HTA est fréquente

*IR fréquente (mode d'évolution ultime)

Le pronostic est plus mauvais chez le sexe masculin que féminin

La biopsie rénale confirme précisément le diagnostic : anomalies ultra structurales de la membrane basale glomérulaire (signe pathognomonique) au microscope électronique.

4. Anomalies associées

- **anomalie auriculaire** :

Surdité de perception symétrique et bilatérale (par l'audiogramme)

*Parfois révélatrice de la maladie dans l'enfance

* Prédomine sur les fréquences aiguës

* Jamais présente à la naissance

* Inconstante +++

-**anomalies oculaires** (examen à la lampe à fente) portent surtout sur le cristallin :

-Lenticône antérieur ou postérieur (pathognomonique)

-Maculopathie pigmentaire

-Érosions récurrentes de la cornée

-**Léiomyomatose diffuse**

Touche oesophage, arbre trachéo bronchique et organes génitaux féminins.

5. Diagnostic positif

Histologie :++++

Biopsie rénale

Biopsie cutanée : absence d'expression de la chaîne $\alpha 5$

6. Evolution

L'insuffisance rénale chronique s'installe progressivement . le stade terminal étant atteint chez le garçon entre 15 et 35 ans