

NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE CHRONIQUE AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC HYPERURICÉMIE PRÉCOCE

Y. PIRSON*, G. LOUTE**, J.P. COSYNS***,
K. DAHAN**** et C. VERELLEN****

En 1960, Duncan et Dixon rapportent l'histoire d'un agriculteur anglais de 19 ans atteint d'une insuffisance rénale chronique et, depuis 5 ans, de goutte articulaire sévère ; constatant que 5 des 7 membres de sa fratrie ainsi que leur mère cumulent également une hyperuricémie et une atteinte rénale, ils sont les premiers à attirer l'attention sur une maladie manifestement familiale qu'ils proposent d'appeler néphropathie hyperuricémique [1]. Dix ans plus tard, Van Goor et al. étudient aux Pays-Bas une famille similaire : 10 de leurs 67 membres présentent une goutte et/ou une hyperuricémie associées à une insuffisance rénale, la maladie se transmettant clairement selon le mode autosomique dominant [2] ; ces auteurs affinent la description clinique et histologique de la néphropathie : le tableau est celui d'une néphrite interstitielle chronique avec un épaississement marqué des vitrées tubulaires [2]. Au cours des deux décennies suivantes, la maladie est reconnue aux États-Unis [3], en Australie [4], en Suisse [5], au Japon [6], en Espagne [7] et en Polynésie [8]. Le groupe du Guy's Hospital (Londres) rassemble le plus grand nombre de familles et apporte une contribution majeure à la connaissance de cette affection [9-14]. Frappés initialement par la précocité de l'hyperuricémie, ces auteurs proposent la dénomination de néphropathie goutteuse juvénile familiale [15] ; la goutte étant inconstante, ils préfèrent parler aujourd'hui de néphropathie hyperuricémique juvénile familiale (NHJF) [12].

L'anomalie biologique la plus caractéristique de l'affection étant une hypoexcrétion des urates, nous entamons cette revue par un bref rappel du transport des urates par le rein.

* Service de néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

** Service de néphrologie, hôpital Princesse Paola, Marche-en-Famenne, Belgique.

*** Service d'anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

**** Centre de génétique humaine, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

EXCRÉTION URINAIRE DES URATES

L'acide urique est le produit terminal du métabolisme des purines chez l'homme. Il est éliminé à concurrence de 70 p. 100 par le rein et de 30 p. 100 par le tube digestif. Il est très peu lié aux protéines plasmatiques et donc ultrafiltré dans sa totalité par le glomérule. Dans les conditions normales, l'excrétion urinaire des urates atteint 10 p. 100 de la charge filtrée. Elle est le résultat d'un transport complexe tout au long du tubule proximal comportant successivement une réabsorption, une sécrétion et probablement une réabsorption postsécrétoire [16]. Les différents transporteurs impliqués chez l'homme sont encore imparfaitement connus : du côté luminal, la réabsorption serait opérée par un échangeur urate-anion tandis que la sécrétion serait assurée par un canal sensible à la différence de potentiel dont la séquence présumée présente une analogie avec certaines galectines [16-18].

La fraction des urates filtrés par le glomérule qui est éliminée dans les urines (excrétion fractionnelle des urates ou FEur, soit clairance urates/clairance créatinine $\times 100$) est moindre chez l'homme (8 p. 100) que chez la femme (12 p. 100) et moindre chez l'adulte que chez l'enfant (15 à 30 p. 100 dans les deux sexes) [12]. L'uricémie reflète ces différences : les valeurs normales sont de l'ordre de 5 mg/dl chez l'homme, de 4 mg/dl chez la femme et de 3 à 4 mg/dl chez l'enfant [12, 19].

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la FEur s'accroît progressivement (dès que la filtration glomérulaire devient inférieure à 50 ml/min) jusqu'à atteindre 85 p. 100 [10]. En revanche, les états d'hypoperfusion rénale réduisent la FEur [16]. De nombreux médicaments sont capables de modifier le transport rénal des urates. Deux d'entre eux, le pyrazinamide, qui diminue la FEur, et le probénécide, qui l'augmente, ont souvent été utilisés à titre de test pour faire la part d'un trouble de la réabsorption ou de la sécrétion des urates : l'interprétation des résultats de ces tests est limitée par l'incertitude qui plane sur le site et le mode d'action de ces molécules [16].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La NHJF est caractérisée par une néphrite interstitielle chronique s'accompagnant d'une hyperuricémie précoce, disproportionnée par rapport au débit de filtration glomérulaire [13]. L'existence d'une néphrite héréditaire annoncée par une goutte juvénile fait souvent suspecter le diagnostic : nous avons ainsi reconnu la maladie dans une famille belge dans laquelle nous avons recensé à ce jour 14 membres atteints sur 4 générations [20].

L'hyperuricémie est déjà détectée durant l'enfance. Elle va de pair avec une réduction marquée de la FEur [14]. Elle est souvent découverte à l'occasion d'une crise de goutte articulaire. Celle-ci attire d'autant plus l'attention quand elle survient chez un sujet jeune et non obèse, a fortiori du sexe féminin [2, 5, 9, 11, 21]. L'âge de la première crise de goutte est variable au sein d'une même famille : il va de 8 à 32 ans parmi les membres atteints de notre famille belge. Mais une hyperuricémie sévère peut demeurer asymptomatique, parfois jusqu'au stade de l'urémie [2, 3, 7].

L'examen des urines est pauvre : la protéinurie est absente ou faible, inférieure à 1 g/24 h ; le sédiment urinaire est banal. Une incapacité de concentrer les urines de façon maximale peut être mise précocement en évidence [2, 5, 9].

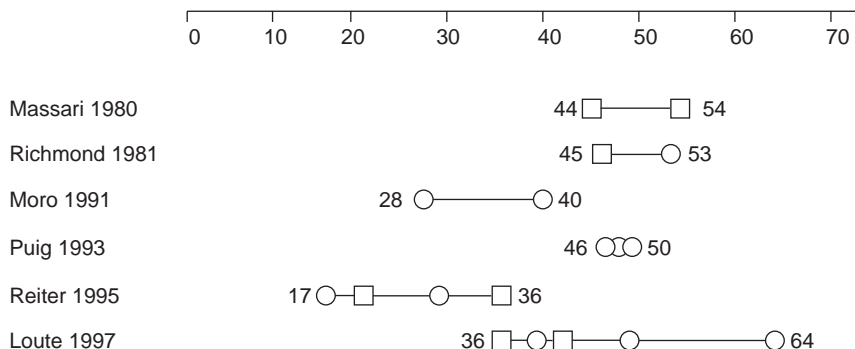


FIG. 1. — Âge d'arrivée en insuffisance rénale terminale dans 6 familles atteintes de NHJF.

L'hypertension artérielle est généralement absente au début de la maladie, pour apparaître souvent au cours de la progression de l'insuffisance rénale. Elle peut même tardivement se maligniser [4, 5].

L'insuffisance rénale apparaît généralement entre l'âge de 15 et de 40 ans. Sa progression est habituellement lente, atteignant le stade terminal en une ou deux décennies. L'âge d'arrivée en insuffisance rénale terminale est très variable, non seulement d'une famille à l'autre, mais aussi parmi les membres atteints d'une même famille comme le montre la figure 1 qui reprend les familles pour lesquelles l'âge d'arrivée en IRT est connu chez au moins 2 membres. De même, dans la famille rapportée par Puig, 3 malades atteignent le stade terminal entre 46 et 50 ans alors que deux autres gardent une fonction rénale autonome à 56 et 63 ans [7]. La fréquence élevée d'hyperparathyroïdie sévère observée dans cette maladie [4, 20] peut s'expliquer par la longue évolution de l'insuffisance rénale et peut-être par l'effet inhibiteur de l'hyperuricémie sur la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [22].

En imagerie, les reins sont diminués de volume. La ressemblance clinique et histologique de la NHJF avec la maladie kystique de la médullaire rénale (MKMR) autosomique dominante (voir plus loin), nous a amenés à revoir les échographies rénales disponibles dans notre famille belge ainsi que dans une petite famille italienne. Au moins un kyste est détecté chez 4 des 7 adultes étudiés (âge : 34-54 ans), tous au stade d'insuffisance rénale (créat. sér. 1,6-7 mg/dl) : un kyste dans un rein (un cas), deux dans un rein (deux cas), deux dans chaque rein (un cas). L'échographie était normale 5 ans auparavant chez un de ces patients. Aucun kyste n'est détecté chez 3 enfants atteints (âge : 7-16 ans). Dans la littérature, l'existence d'un kyste rénal, chaque fois unique, n'est mentionné que chez 3 malades [4, 21].

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen histologique met invariablement en évidence une néphrite interstitielle chronique, caractérisée par une atrophie tubulaire focale avec fibrose de l'interstitium et accompagnée occasionnellement d'un infiltrat lymphocytaire [2-7, 9, 21]. La présence de cristaux d'acide urique dans l'interstitium est exceptionnelle [6]. L'épaississement, et très souvent le feuilletage, des membranes basales tubulaires,

essentiellement au niveau du tubule distal et collecteur, constituent l'anomalie la plus typique [2-7, 9, 21]. Il s'étend souvent à la capsule de Bowman [2-6, 21]. Les glomérules situés dans les zones de fibrose apparaissent ischémiques et sclérosés.

L'épaississement des basales est déjà frappant dans les biopsies les plus précoces, effectuées chez 3 patientes âgées de 8 ans qui n'avaient qu'une altération modérée de la fonction rénale (taux de créatinine entre 1 et 1,2 mg/dl) [4, 5]. Une hyalinose artérielle inhabituelle pour l'âge est en outre mentionnée dans un des cas [4]. En immunofluorescence, on ne met en évidence aucun dépôt d'immunoglobuline, de complément ou de fibrine [3, 6, 7, 21].

En microscopie électronique, on peut observer des mitochondries géantes au sein de cellules tubulaires proximales et des granules osmiophiliques entre les feuillettes des membranes tubulaires épaissies [5, 21].

L'examen anatomopathologique réalisé chez 4 de nos malades (deux biopsies ; 3 pièces de néphrectomie obtenues au moment de la transplantation) appartenant à deux familles de NHJF confirme largement les données de la littérature chez chaque malade (fig. 2A et 2D). En outre l'examen macroscopique révèle, dans chacune des 3 pièces de néphrectomie — et pour la première fois à notre connaissance dans la NHJF — l'existence de plusieurs kystes médullaires (fig. 2B et 2C).

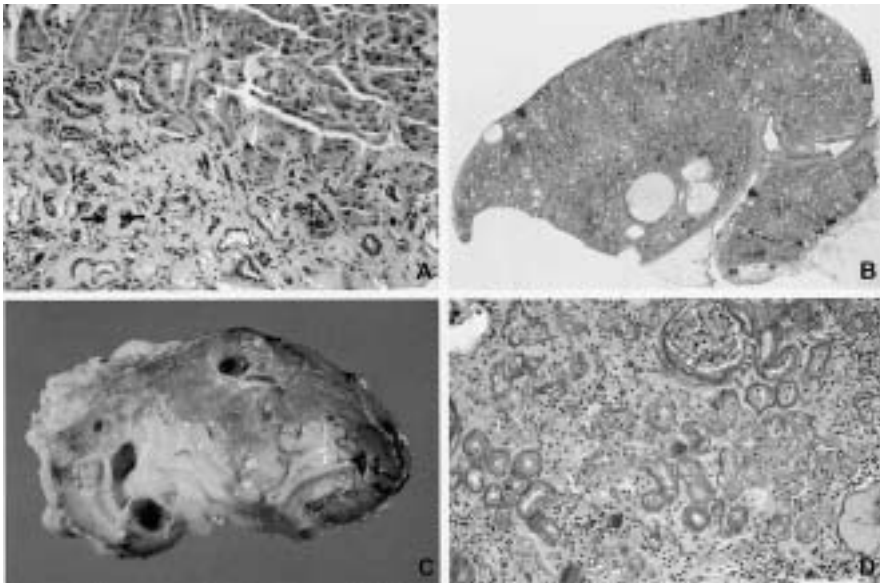


FIG. 2. — A : Biopsie d'un malade de 33 ans atteint de NHJF ayant un taux de créatinine de 4,4 mg/dl. Foyer d'atrophie tubulaire épithéliale avec épaississement considérable (flèches) des vitrées (HE \times 280).

B : Section longitudinale de la pièce de néphrectomie du même malade que A, obtenue 4 ans plus tard, montrant plusieurs kystes médullaires (\times 11).

C : Pièce de néphrectomie d'une malade de 41 ans (cousine germaine du patient A) montrant de multiples kystes médullaires.

D : Examen en microscopie optique de la pièce de néphrectomie C. Tubes diffusément atrophiques. Épaississement et feuilletage considérables des vitrées tubulaires et des capsules de Bowman (PAS \times 280).

DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE

McBride et al. ont mesuré l'uricémie et l'excrétion urinaire des urates chez 34 enfants asymptomatiques âgés de 3 à 17 ans, issus de 10 familles atteintes de NHJF [14]. Fixant le seuil supérieur de l'uricémie normale à 4,4 mg/dl, ils diagnostiquent une hyperuricémie (\bar{m} : $6,1 \pm 0,5$ mg/dl) chez 17 d'entre eux qu'ils considèrent dès lors comme atteints, soit la proportion exactement attendue dans une maladie autosomique dominante. Parmi les 17 enfants hyperuricémiques, 10 ont une filtration glomérulaire (normalisée pour $1,73 \text{ m}^2$) supérieure à 50 ml/min et 7 inférieure à 50 ml/min. La FEur est clairement abaissée chez les 10 sujets du premier sous-groupe (5 p. 100, contre 18 p. 100 dans un groupe contrôle et 14 p. 100 chez les 17 sujets étudiés normo-uricémiques) ; comme on s'y attend (voir plus haut) la FEur est moins nettement abaissée chez les 7 sujets du sous-groupe à fonction rénale altérée (11,5 p. 100).

Sur base de cette étude, les auteurs recommandent un dépistage de la maladie par la détermination de la FEur et proposent l'instauration d'un traitement précoce par allopurinol [14]. Il faut toutefois noter que la valeur seuil de l'uricémie départageant les sujets à risque n'a pas été validée à ce jour par une étude longitudinale. Qui plus est, le recours à la mesure de la FEur n'améliore pas la valeur discriminante de l'uricémie, comme en témoigne le chevauchement des valeurs extrêmes de la FEur entre normouricémiques et hyperuricémiques [14].

La localisation chromosomique du (des) gène(s) de la maladie permettrait de clarifier le diagnostic présymptomatique des sujets ayant une valeur limite de l'uricémie et de la FEur.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le défaut d'excrétion des urates (et/ou l'hyperuricémie qui en résulte) est-il la cause de la néphropathie interstitielle chronique, comme le proposait Duncan dans sa description princeps [1] ? Son existence invariable et son antériorité, parfois très prolongée [14], sur les premiers signes de dysfonction rénale, pourraient le suggérer. Par contre, plusieurs arguments militent contre cette hypothèse. Le premier se fonde sur l'analogie avec une maladie beaucoup plus fréquente, la goutte idiopathique, caractérisée elle aussi par une hyperuricémie associée le plus souvent à une hypoexcrétion urinaire des urates. Contrairement à une opinion ancienne, cette maladie n'est plus tenue pour une cause plausible de néphropathie progressive [23, 24]. Deux vastes études épidémiologiques ont fait la preuve que 1) la prévalence d'insuffisance rénale chronique n'est pas accrue chez les sujets ayant une hyperuricémie idiopathique asymptomatique ; 2) les néphropathies chroniques rencontrées chez les goutteux s'expliquent en général aisément par une comorbidité (hypertension, artériosclérose, diabète) ; 3) la prévalence de néphropathie chronique est identique chez les goutteux traités et non traités [25, 26]. Dans une étude autopsique récente portant sur plus de 11 000 patients dont 199 avaient une insuffisance rénale chronique, le diagnostic de néphropathie goutteuse chronique n'a été retenu que dans 3 cas, alors que la prévalence de la goutte dans cette population est supérieure à 1 p. 100 [24]. Même les maladies génétiques caractérisées par une hyperproduction majeure d'urates, comme le syndrome de Lesch-Nyhan, n'entraînent pas d'atteinte rénale chronique (hormis une néphropathie obstructive) [13].

Un deuxième argument plaçant contre un rôle direct des urates dans la constitution de la néphropathie est l'absence habituelle de cristaux d'urates dans l'interstitium du rein des sujets atteints de NHJF : des microtophi interstitiels ne sont en effet retrouvés que chez 3 des 50 malades dont le rein a fait l'objet d'un examen histologique [13]. En outre, le contenu en acide urique du rein de 3 malades atteints de NHJF s'est avéré identique à celui de sujets témoins [7].

Si l'hyperuricémie rendait compte de la progression de la néphropathie, on s'attendrait enfin à ce que son traitement par l'allopurinol en retarde l'évolution. Cette thèse, défendue par le groupe de Simmonds qui a suivi des patients traités pendant plus de 10 ans [11, 27] n'est toutefois pas entièrement convaincante (voir plus loin) et n'est pas corroborée par d'autres investigateurs [6, 7].

L'hypothèse alternative est qu'il n'y a pas de relation causale entre l'hypoexcrétion des urates et la néphropathie interstitielle, la première étant simplement la manifestation la plus précoce d'une maladie tubulointerstitielle héréditaire conduisant par ailleurs à la fibrose et à l'insuffisance rénale. Dans ce cas, le défaut génétique pourrait théoriquement porter, soit sur un métabolite ayant une toxicité rénale analogue au plomb — qui est réputé induire concomitamment un trouble de l'excrétion des urates et une néphrite interstitielle [28] — soit sur un élément structurel du tubule rénal. L'absence de récurrence de la maladie après transplantation rénale (voir plus loin), n'est pas en faveur de l'existence d'un métabolite toxique. La mutation d'un gène codant pour un élément structurel du tubule rénal semble donc une hypothèse plus attrayante.

GÈNES CANDIDATS

La recherche de gènes candidats peut être orientée soit vers l'anomalie d'excrétion des urates soit vers les particularités histologiques de la NHJF.

L'hypoexcrétion des urates pourrait être due à un défaut d'un de leurs transporteurs tubulaires [16-18] : la structure moléculaire de ces transporteurs n'est toutefois pas encore connue chez l'homme. Elle pourrait aussi être la conséquence d'un état d'hypoperfusion rénale chronique. Chez deux enfants que nous avons suivis, l'hyperuricémie asymptomatique s'accompagnait d'une élévation concomitante du taux d'urée sanguine, disproportionnée par rapport à celui de la créatinine. Ces éléments sont compatibles avec une vasoconstriction rénale. La mise en évidence, chez des malades atteints de NHJF, d'une majoration des résistances vasculaires rénales [7], oriente également vers une anomalie ayant pour effet de perturber l'hémodynamique intrarénale.

L'anomalie histologique la plus remarquable de la NHJF, déjà présente durant l'enfance [4, 5], est l'épaississement marqué des vitrées tubulaires, analogue à celle qui caractérise la néphronophtose et la MKMR [29, 30]. Le parallèle avec la MKMR mérite d'être approfondi, d'autant plus que nous avons mis en évidence des kystes médullaires chez nos malades. Rappelons que cette maladie est une entité désormais distincte de la néphronophtose, tant sur le plan clinique (transmission dominante ; insuffisance rénale à l'âge adulte) que sur le plan génétique (loci différents) [31-33]. Revoyant 12 familles avec MKMR publiées dans la littérature [31-36], nous nous apercevons qu'une hyperuricémie et/ou une goutte articulaire étaient présentes, souvent comme manifestation inaugurale, chez plusieurs

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES DE 4 FAMILLES ATTEINTES DE MALADIE KYSTIQUE DE LA MÉDULLAIRE RÉNALE AVEC HYPERURICÉMIE PRÉCOCE

AUTEUR	NOMBRE DE SUJETS ATTEINTS	NOMBRE DE PATIENTS AVEC		ÂGE À L'IRT	NOMBRE DE PATIENTS AVEC KYSTES MÉDULLAIRES	
		GOUTTE (ÂGE 1 ^{RE} CRISE)	HYPER-URICÉMIE		MACRO (1)	MICRO (1)
Thompson, 1978	5	3 (14, 17, 20)	5	31, 34, 38	?	2/3
Burke, 1982	6	2 (18, 38)	5	9, 35, 51	?	3/5
Stavrou, 1998	23	4/15 (?)	7/13	51-78	6/14	?
Scolari 1998	10	2 (19, 48)	5/7	33, 41, 44, 63	1/7	0/3

IRT : insuffisance rénale terminale.

⁽¹⁾ macro : détectés par imagerie (échographie et/ou tomodensitométrie) ; micro : détectés à l'examen histologique.

membres atteints de 4 de ces familles (tableau I). Tout comme dans la NHJF, l'hyperuricémie résulte d'un défaut d'excrétion urinaire des urates : deux enfants d'un sujet atteint ont une hyperuricémie franche et une FEur réduite à 4 et 6 p. 100 [34]. Ajoutons que des kystes ne sont identifiés que chez un tiers des patients examinés par ultrasonographie ou tomodensitométrie et dans la moitié des reins ayant fait l'objet d'un examen histologique. On ne peut donc s'empêcher de rapprocher la MKMR avec hyperuricémie de la NHJF observée dans notre famille belge.

L'analyse génétique seule permettra d'évaluer cette hypothèse. À ce jour, un locus chromosomique a été identifié dans deux familles atteintes de MKMR avec hyperuricémie, respectivement en 1q21 dans une famille chypriote rapportée par Stavrou et Christodoulou [33, 37] et en 16p12 dans une famille italienne rapportée par Scolari [38]. Dans notre famille belge atteinte de NHJF nous avons exclu la liaison de la maladie au locus 1q21 ; nous sommes en train de tester la liaison au locus 16p12.

TRAITEMENT

Le traitement de l'hyperuricémie, est-il susceptible de ralentir le cours de la néphropathie ? On ne dispose, comme on peut s'en douter, d'aucune étude prospective comportant un groupe témoin. L'évaluation des quelques résultats rapportés se heurte à plusieurs difficultés : hétérogénéité des patients quant à l'âge et au niveau de fonction rénale au début du traitement ; variabilité de l'histoire naturelle, y compris, nous l'avons vu, au sein d'une même famille ; difficulté de séparer l'effet de ce traitement de celui des autres médicaments prescrits simultanément, par exemple les hypotenseurs.

Duncan et Dixon signalent une réduction du taux d'urée chez un patient traité durant 6 mois par le probénécide [1]. Van Goor et al. concluent par contre à l'absence d'amélioration de la fonction rénale chez 5 patients traités par un uricosurique (probenécid ou sulphinpyrazone) durant au moins 4 ans [2]. Les observations plus récentes portent sur l'allopurinol.

Nous avons analysé dans la littérature les patients qui ont été traités durant au moins 4 ans par allopurinol. Des 20 cas analysables, 11 proviennent de divers auteurs [4-7] et 9 du seul groupe du Guy's Hospital [11] (tableau II). Chez 13 d'entre eux, le traitement n'empêche pas la fonction rénale de se dégrader. Chez les 7 autres, la fonction rénale reste stable ou s'améliore un peu ; il faut toutefois noter que 4 d'entre eux ont moins de 20 ans et que le suivi est ≤ 5 ans dans 3 cas. Au total, le bénéfice d'un traitement par allopurinol sur la fonction rénale ne nous paraît pas encore clairement démontré. McBride et al. ne partagent pas cette opinion, forts de leur expérience portant maintenant sur 31 patients. Ils sont convaincus que la clé du succès est un traitement précoce, instauré quand la fonction rénale est encore normale [27]. Compte tenu de la relative innocuité du traitement et de son effet au moins favorable sur l'uricémie, il est aujourd'hui difficilement défendable de ne pas le prescrire à un sujet atteint.

TABLEAU II. — EFFET DU TRAITEMENT PAR ALLOPURINOL SUR LA FONCTION RÉNALE CHEZ 20 MALADES ATTEINTS DE NHJF

AUTEUR	CAS	DÉBUT TRAITEMENT		NOMBRE D'ANNÉES DE TRAITEMENT	FIN TRAITEMENT	
		ÂGE	CRÉAT. SÉR (MG/DL)		CRÉAT. SÉR.	ÉVOLUTION CRÉAT. SÉR.
Richmond, 1981	RJ	38	2,8	7	IRT	↗
	DJ	8	1,0	4	1,1	=
	GJ	19	1,7	4	1,1	↘
Leumann, 1983	cas 1	9	1,2	10	2,1	↗
	cas 2	7	1,0	10	1,9	↗
Murakami, 1990	cas 1	14	1,6	7	3,3	↗
	cas 2	12	1,9	4	8,1	↗
Puig, 1993	III-1	63	1,7	4	2,5	↗
	IV-1	38	2,0	4	3,6	↗
	IV-3	37	2,3	4	3,2	↗
	IV-4	32	1,1	4	1,7	↗
Moro, 1991	1	17	2,0	7	2,2	=
	2	29	2,1	7	1,8	↘
	3	31	1,7	5	1,7	=
	4	26	1,4	6	1,2	=
	5	16	3,5	13	IRT	↗
	6	16	1,7	23	2,7	↗
	7	39	3,1	13	IRT	↗
	8	14	1,9	13	2,2	↗
	9	12	1,2	13	1,1	=

IRT : insuffisance rénale terminale.

TRANSPLANTATION RÉNALE

Un très petit nombre de transplantations rénales a été publié [6, 12]. Quatre des 7 patients mentionnés par le groupe du Guy's ont présenté, après la greffe, une infection pulmonaire (fatale chez deux d'entre eux). Les auteurs attribuent cette complication à une sensibilité particulière à l'azathioprine [15]. Aucun de nos 5 patients greffés n'a par contre souffert d'infection sévère malgré une trithérapie comprenant de l'azathioprine chez 3 d'entre eux.

Trois des patients observés au Guy's ont un greffon toujours fonctionnel au bout de 10 ans, sans récurrence de goutte ou d'hyperuricémie [12]. De même, aucun de nos 5 patients greffés n'a eu de récurrence de goutte (avec un recul de 3 mois, 1, 2, 8 et 10 ans depuis la greffe) alors que celle-ci avait été chez tous la manifestation inaugurale de la maladie. Chez nos deux patientes dont la fonction rénale s'est complètement normalisée après la greffe, l'uricémie était revenue à une valeur normale (3,2 et 4,7 mg/dl) ; la FEur, mesurée chez l'une d'elles un an après la greffe, était normale : 10 p. 100 pour une clairance de la créatinine de 95 ml/min. Chez les 3 malades dont la fonction du greffon est restée déficitaire, l'uricémie était comparable à celle d'autres greffés ayant une filtration glomérulaire et un traitement immunosuppresseur analogues.

Chez une de nos malades dont la fonction du greffon s'est lentement détériorée, une biopsie effectuée 78 mois après la greffe a montré une fibrose interstitielle diffuse compatible avec un rejet chronique ; il est à noter que les vitrées tubulaires gardaient un aspect strictement normal.

Il est trop tôt pour tirer de ces résultats un enseignement sur la pathogénie de la maladie. Leur interprétation est en outre rendue malaisée par l'intrication de multiples facteurs pouvant affecter le métabolisme de l'acide urique après la greffe rénale : ainsi, une tubulopathie (par exemple postischémique) peut majorer son excrétion ; à l'inverse, l'administration de cyclosporine ou de diurétiques la réduit. Sur base des observations de Cameron et des nôtres, on peut néanmoins affirmer que rien n'indique à ce jour que la maladie récidive dans le greffon.

CONCLUSION

La NHJF est une maladie autosomique dominante annoncée par une hyperuricémie durant l'enfance et caractérisée par une néphrite interstitielle chronique — avec épaississement des vitrées tubulaires — conduisant à l'insuffisance rénale à l'âge adulte. Provisoirement, il serait logique de l'appeler néphropathie interstitielle chronique autosomique dominante avec hyperuricémie précoce. Ses caractéristiques cliniques et histologiques la rapprochent très étroitement d'une variété de la MKMR. L'identification de sa base moléculaire devrait permettre non seulement de clarifier sa place nosologique mais aussi de comprendre le mécanisme de l'hypoexcrétion des urates (et le rôle qu'elle joue éventuellement dans la genèse de l'atteinte interstitielle) et peut-être, enfin, d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Remerciements

Au Professeur Bonomini (Bologne), au Docteur E. Goffin (Cliniques universitaires Saint-Luc) et au Docteur J.J. Lafontaine (Arlon) pour leurs précieuses informations cliniques, à Madame S. Adamis pour l'enquête génétique, à Monsieur S. Lagasse pour la reproduction des documents histologiques et à Madame K. Voss pour la mise en page du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUNCAN H, DIXON ASJ. Gout, familial hyperuricaemia and renal disease. *Q J Med*, 1960, **29**, 127-136.
2. VAN GOOR W, KOOIKER CJ, DORHOUT MEES EJ. An unusual form of renal disease associated with gout and hypertension. *J Clin Pathol*, 1971, **24**, 354-359.
3. MASSARI PU, HSU CH, BARNES RV et al. Familial hyperuricemia and renal disease. *Arch Intern Med*, 1980, **140**, 680-684.
4. RICHMOND JM, KINCAID-SMITH P, WHITWORTH JA et al. Familial urate nephropathy. *Clin Nephrol*, 1981, **16**, 163-168.
5. LEUMANN EP, WEGMANN W. Familial nephropathy with hyperuricemia and gout. *Nephron*, 1983, **34**, 51-57
6. MURAKAMI T, KAWAKAMI H, NAKATSUKA K et al. Underexcretory-type hyperuricemia, disproportionate to the reduced glomerular filtration rate, in two boys with mild proteinuria. *Nephron*, 1990, **56**, 439-442.
7. PUIG JG, MIRANDA ME, MATEOS FA et al. Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med*, 1993, **153**, 357-365.
8. REITER L, BROWN MA, EDMONDS J. Familial hyperuricemic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1995, **25**, 235-241.
9. SIMMONDS HA, WARREN DJ, CAMERON JS et al. Familial gout and renal failure in young women. *Clin Nephrol*, 1980, **14**, 176-182.
10. CALABRESE G, SIMMONDS HA, CAMERON JS et al. Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Q J Med*, 1990, **277**, 441-450.
11. MORO F, OGG CS, SIMMONDS HA et al. Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoxcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol*, 1991, **35**, 263-269.
12. CAMERON JS, MORO F, SIMMONDS HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*, 1993, **7**, 105-118.
13. CAMERON JS, MORO F, McBRIDE M et al. Inherited disorders of purine metabolism and transport. *In* : AM Davison, JS Cameron, JP Grünfeld et al. Oxford textbook of clinical nephrology, Oxford, Oxford University Press, 1998, vol. 3, 2469-2482.
14. McBRIDE MB, RIGDEN S, HAYCOCK GB et al. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, 1998, **12**, 357-364.
15. CAMERON JS, MORO F, SIMMONDS HA. What is the pathogenesis of familial gouty nephropathy ? *In* : RA Harkness et al. Purine and pyrimidine metabolism in man. VIII, Part A, New York, Plenum Press, 1991, 185-189.
16. MAESAKA JK, FISHBANE S. Regulation of renal urate excretion : a critical review. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 917-933.
17. ROCH-RAMEL F, WERNER D, GUISAN B. Urate transport in brush-border membrane of human kidney. *Am J Physiol*, 1994, **266**, F797-F805.
18. LEAL-PINTO E, TAO W, RAPPAPORT J et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 617-625.

19. BALDREE LA, STAPLETON FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am*, 1990, **37**, 391-418.
20. LOUTE G, JAUMOTTE C, GOFFIN E et al. La néphropathie familiale hyperuricémique (goutteuse) juvenile (NFHJ). *Néphrologie*, 1998, **19**, 285.
21. SAEKI A, HOSOYA T, OKABE H et al. Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. *Nephron*, 1995, **70**, 359-366.
22. VANHOLDER R, PATEL S, HSU CH. Effect of uric acid on plasma levels of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1993, **4**, 1035-1038.
23. BECK LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int*, 1986, **30**, 280-287.
24. NICKELT V, MIHATSCH MJ. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease. Review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1832-1838.
25. FESSEL WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*, 1979, **67**, 74-82.
26. YU T, BERGER L. Impaired renal function in gout. *Am J Med*, 1982, **72**, 95-100.
27. MCBRIDE MB, SIMMONDS HA, OGG CS et al. Efficacy of allopurinol in ameliorating the progressive renal disease in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN). *In* : Griesmacher et al. Purine and pyrimidine metabolism in man. IX, New York, Plenum Press, 1998, 7-11.
28. BENNET WM. Lead nephropathy. *Kidney Int*, 1985, **28**, 212-220.
29. HILDEBRANDT F. Nephronophthisis. *In* : TM Barratt, ED Avner, WE Harmon. Pediatric nephrology, Philadelphie, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 453-458.
30. ANTIGNAC C, KLEINKNECHT C, HABIB R. Nephronophthisis. *In* : AM Davison, JS Cameron, JP Grünfeld et al. Oxford textbook of clinical nephrology, Oxford, Oxford University Press, 1998, vol. 3, 2417-2426.
31. NEUMANN HPH, ZAUNER I, STRAHM B et al. Late occurrence of cysts in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1242-1246.
32. SCOLARI F, GHIGGERI GM, CASARI G et al. Autosomal dominant medullary cystic disease : a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2536-2546.
33. STAVROU C, PIERIDES A, ZOUVANI I et al. Medullary cystic kidney disease with hyperuricemia and gout in a large Cypriot family : no allelism with nephronophthisis type 1. *Am J Med Genet*, 1998, **77**, 149-154.
34. THOMPSON GR, WEISS JJ, GOLDMAN RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med*, 1978, **138**, 1614-1617.
35. BURKE JR, INGLIS JA, CRASWELL PW et al. Juvenile nephronophthisis and medullary cystic disease — the same disease (report of a large family with medullary cystic disease associated with gout and epilepsy). *Clin Nephrol*, 1982, **18**, 1-8.
36. FUCHSHUBER A, DELTAS CC, BERTHOLD S et al. Autosomal dominant medullary cystic kidney disease : evidence of gene locus heterogeneity. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1955-1957.
37. CHRISTODOULOU K, TSINGIS M, STAVROU C et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD). *Hum Mol Genet*, 1998, **7**, 905-911.
38. SCOLARI F, PUZZER D, AMOROSO A et al. Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet*, 1999, **64**, 1655-1660.