

MANIFESTATIONS RÉNALES DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME CHEZ L'ADULTE

par

D. CHAUVEAU*, B. VANDERPERREN*, L. TRICOT*, J.-P. GRÜNFELD*,
P. REMY**, D. RABIER***, J.-M. SAUDUBRAY****

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) forment un groupe de maladies individuellement rares – il s'agit principalement de maladies orphelines – mais collectivement nombreuses. La plupart sont transmises sur le mode autosomique récessif, même si la majorité des observations semble sporadique en raison de l'exiguïté des fratries dans les pays développés. Les MHM peuvent être classées en trois groupes de physiopathologie distincte :

- les anomalies du métabolisme énergétique, où un défaut dans le métabolisme intermédiaire affecte le foie, le muscle ou le cœur, ou encore le cerveau, incapables de produire ou d'utiliser un support énergétique ;

- les anomalies responsables d'intoxication aiguë ou chronique : un blocage du métabolisme intermédiaire provoque l'accumulation en amont de métabolites toxiques. Les signes d'intoxication sont aigus (vomissements, coma, insuffisance hépatique, maladie thrombo-embolique) ou chroniques (retard d'acquisition, anomalie du cristallin, cardiomyopathie, etc.). Le traitement des intoxications aiguës peut nécessiter une épuration extracorporelle par hémodialyse ou dialyse péritonéale ;

- les anomalies de synthèse ou du catabolisme des molécules complexes impliquées dans la maturation et le trafic intracellulaire. Sont concernées les maladies des lysosomes et des peroxysomes, les anomalies de glycosylation des protéines et les anomalies de synthèse du cholestérol. Les symptômes sont permanents, progressifs, et indépendants des apports alimentaires ou des événements intercurrents.

* Service de Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

** Service de Néphrologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil.

*** Service de Biochimie B, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

**** Service des Maladies métaboliques, Fédération de Pédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Le spectre clinique des MHM est immense. Des progrès considérables ont été effectués depuis 40 ans dans leur identification et leur traitement. La plupart de ces maladies sont symptomatiques chez l'enfant, parfois dès la naissance ou dans la première année de vie, et les néphrologues pédiatres sont familiers des conséquences rénales lorsqu'elles sont au premier plan : c'est le cas dans la cystinose ou l'hyperoxalurie primaire par exemple. D'autres MHM s'accompagnent de manifestations plus tardives, débutant seulement à l'âge adulte. Le médecin d'adulte peut y être confronté pour deux raisons : d'une part, la survie durable des enfants puis des adolescents liée aux progrès accomplis par les pédiatres expose désormais à l'apparition de complications rénales qui n'existent pas avant l'âge adulte. D'autre part, un nombre croissant d'affections héréditaires ont un début en apparence différé, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Dans le champ des MHM, les porphyries aiguës et leurs complications rénales illustrent bien cette possibilité.

Cette revue brosse le spectre des complications rénales des MHM répertoriées chez l'adulte, ou susceptibles d'être rencontrées chez l'adulte. Pour éviter un catalogue lassant, la majorité de l'information est présentée sous forme de tableaux. La place conférée dans le texte à chacune des maladies ne reflète pas nécessairement son importance épidémiologique. En particulier, pour les maladies qui ont fait récemment l'objet de percées physiopathologiques ou thérapeutiques déterminantes le lecteur est renvoyé aux articles récents facilement accessibles : c'est le cas par exemple de la maladie de Dent ou de la maladie de Fabry. Préférence a été donnée à expliciter les concepts fondamentaux des MHM, à la croisée de la biochimie cellulaire, des flux métaboliques, des bilans et des possibilités ouvertes par la transplantation.

URGENCES DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME : ÉPURATION EXTRACORPORELLE

L'épuration extracorporelle – et le recours au néphrologue – peut être indiquée dans deux situations : 1) les rhabdomyolyses ; 2) les intoxications endogènes (hyperammoniémie, accumulation d'acides aminés ou acidémie organique).

Rhabdomyolyses

Les rhabdomyolyses associées aux MHM sont dues à des anomalies primitives du métabolisme aboutissant à une production insuffisante d'ATP dans le muscle squelettique. La synthèse de l'ATP dépend de trois sources, le glycogène, le glucose et les acides gras. Les rhabdomyolyses « métaboliques » primitives se répartissent en deux groupes principaux, anomalies de la glyco-génolyse ou de la glycolyse et anomalies de l'oxydation des acides gras. D'autres mécanismes plus exceptionnels sont possibles (tableau I).

Les signes d'intolérance musculaire à l'effort sont souvent au premier plan dans ces affections, mais la présentation clinique peut se résumer à une myopathie progressive. Les anomalies du métabolisme du glucose et du glycogène sont souvent asymptomatiques au repos, avec des manifestations qui surviennent précocement au cours de l'effort, lorsque la glycolyse anaérobie est critique pour la fourniture

TABLEAU I. — RHABDOMYOLYSE AU COURS DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME CHEZ L'ADULTE.

Maladies du glycogène et du métabolisme du glucose

- Déficit en myophosphorylase (glycogénose de type V, ou maladie de McArdle) [1]
- Déficit en phosphofructokinase (glycogénose de type VII, ou maladie de Tarui) [2]
- Déficit en phosphoglycérate kinase [3]
- Déficit en phosphoglycérate mutase [4]
- Déficit en lactico-déshydrogénase [5]
- Déficit en phosphorylase kinase [6]

Anomalies de l'oxydation des acides gras

- Déficit en carnitine palmityl transférase (CPT-2) [7]
- Déficit en enzyme trifonctionnelle [8]

Autres

- Déficit en myoadénylate désaminase [9]
- Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale [10-12]

Toutes ces maladies sont autosomiques récessives, à l'exception du déficit en phosphoglycérate kinase, dont la transmission est liée à l'X, et des maladies du génome mitochondrial dont la transmission est maternelle. Le chiffre entre crochets désigne la référence.

d'énergie. Les formes graves de rhabdomyolyse secondaire aux glycogénoses débutent souvent chez l'adulte jeune et sont précédées de manifestations musculaires mineures d'intolérance à l'effort, fatigabilité, crampes, myalgies après l'exercice, diminution de force musculaire, myoglobulinurie : une réduction spontanée des efforts précède souvent le premier épisode de rhabdomyolyse. Les anomalies du métabolisme des acides gras se manifestent typiquement pendant un effort prolongé ou à jeun, c'est-à-dire dans les deux circonstances où les acides gras sont la source d'énergie prédominante. Les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent être symptomatiques au repos. La présentation clinique dépend également de l'expression tissulaire de l'enzyme déficitaire : les manifestations systémiques sont souvent multiples dans les anomalies de la β -oxydation et les cytopathies mitochondriales, alors qu'elles sont absentes dans la maladie de McArdle car l'enzyme déficiente est spécifiquement musculaire [1]. Dans le déficit en phosphofructokinase, l'enzyme est également déficiente dans les réticulocytes, et la maladie musculaire s'accompagne d'anémie hémolytique et de goutte [2].

Le diagnostic des maladies du glycogène et de la glycolyse repose sur la mesure des activités enzymatiques dans le muscle prélevé par biopsie. Il n'y a pas de traitement spécifique, et les recommandations se bornent à déconseiller les efforts musculaires intenses ou prolongés, et le jeûne prolongé, tout en maintenant une activité physique aérobie régulière.

Les acides gras libres du sang circulant ou des stocks musculaires forment la source majeure d'énergie au repos et pendant l'effort prolongé. Leur dégradation se déroule dans quatre voies métaboliques distinctes : entrée dans la mitochondrie via le cycle de la carnitine, β -oxydation aboutissant à libérer un acétyl-CoA,

transfert d'électrons requis pour la synthèse d'ATP vers la chaîne respiratoire mitochondriale, et synthèse des corps cétoniques exportés principalement vers le cerveau. Parmi la douzaine de déficits génétiques connus de la β -oxydation, la plupart se manifestent en période néonatale par un coma hypoglycémique sans cétose, à l'occasion d'un jeûne. D'autres déficits débutent par des manifestations musculaires touchant le cœur ou le muscle squelettique : cardiomyopathie aiguë ou chronique, myopathie progressive ou rhabdomyolyse. Deux maladies du métabolisme des acides gras doivent être connues des médecins d'adulte susceptibles de prendre en charge une rhabdomyolyse : 1) le déficit en carnitine palmitoyl transférase-II (CPT-II) donne lieu à une forme cardiohépatomusculaire sévère chez le nouveau-né, ou à une rhabdomyolyse dans la 2^e ou la 3^e décennie, selon le degré d'activité résiduelle de l'enzyme [7]. Le déficit en CPT-2 est la cause la plus fréquente de myoglobulinurie héréditaire. Les épisodes aigus sont déclenchés par le jeûne, un effort prolongé ou une exposition au froid. Le diagnostic est établi par mesure de l'activité enzymatique dans le muscle. 2) Les anomalies de l'enzyme trifonctionnelle de la mitochondrie, qui est un complexe multienzymatique. Les mutations d'une sous-unité peuvent donner lieu à une myoglobulinurie récidivante chez l'adulte jeune, avec rétinite pigmentaire et neuropathie périphérique ; les mères hétérozygotes de ces patients peuvent avoir développé une stéatose aiguë gravidique ou un syndrome HELLP à l'occasion de leurs grossesses [8]. L'exploration de l'oxydation des acides gras repose sur le profil des acylcarnitines plasmatiques et urinaires, la chromatographie des acides organiques urinaires et les dosages enzymatiques dans les lymphoblastes et fibroblastes.

Une rhabdomyolyse aiguë peut être chez l'enfant la manifestation inaugurale d'une cytopathie mitochondriale [10]. Chez l'adulte, cette éventualité est exceptionnelle et des manifestations systémiques mettent le plus souvent sur la voie du diagnostic [11, 12].

Le traitement immédiat des rhabdomyolyses métaboliques primitives repose sur l'hémodialyse en cas d'anurie ou d'hyperkaliémie menaçante, et sur l'administration de glucose à 10 p. 100 à un débit suffisant pour bloquer l'oxydation des acides gras dans le foie, via la sécrétion d'insuline.

Intoxications endogènes

Les MHM aboutissant à une intoxication endogène résultent d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de divers acides aminés (tableau II). Toutes ces maladies ont une transmission autosomique récessive, à l'exception du déficit en ornithine carbamyl transférase (OCT), lié à l'X, et qui représente 75 p. 100 des causes de déficits du cycle de l'urée. La fréquence de chacune d'elles est inférieure à 1/30 000 naissances. À l'exception du déficit en OCT qui peut débuter chez l'homme ou chez la femme adulte, ces intoxications endogènes sont symptomatiques dans l'enfance, et le patient et son entourage sont bien informés de la possibilité de décompensation ultérieure à l'occasion d'erreurs de régime ou d'affection intercurrente. Les décompensations aiguës résultent d'une rupture de la balance entre production d'un acide aminé (ou d'un métabolite intermédiaire) issu du catabolisme cellulaire ou de l'alimentation protidique et son épuration par l'anabolisme protéique, l'excrétion rénale ou la dégradation métabolique. Au cours de ces intoxications, le toxique endogène a un petit poids

TABLEAU II. — SOURCES ET VOIES D'ÉLIMINATION DES TOXIQUES DANS LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME AVEC INTOXICATION ENDOGÈNE.

MALADIE	SUBSTRAT TOXIQUE	SOURCE	ÉLIMINATION		
			VOIE ENDOGÈNE	EXCRÉTION URINAIRE	MÉDICAMENT ÉPURATEUR
Leucinose	Leu, Val, Ile	Catabolisme protéique	Anabolisme protéique	Minime	0
Déficits du cycle de l'urée	Tous les AA	Catabolisme protéique	Anabolisme protéique	Modérée	Épurateurs de NH ₃ ± arginine
Aciduries organiques : a. méthylmalonique	Val, Ile, Thr, Met, AG nombre impair	Catabolisme protéique	Anabolisme protéique et lipogénèse	Forte	Carnitine Épurateurs de NH ₃ , Vit B12, Métronidazole

moléculaire et une toxicité neurologique qui s'accompagne d'œdème cérébral. Les troubles de la vigilance ou le coma s'accompagnent d'une hyperammoniémie majeure (déficit du cycle de l'urée), ou d'une acidocétose (leucinose ; acidémies organiques : acidémie méthylmalonique, acidémie propionique et acidémie isovalérique) [13].

Le traitement comprend deux volets spécifiques. D'abord, diminuer la production du toxique en interrompant tout apport protidique alimentaire et en traitant l'affection aiguë source de catabolisme accru (infection le plus souvent). Ensuite, augmenter l'élimination du toxique, ce qui peut être obtenu de trois façons : d'une part en relançant l'anabolisme protidique avec une réhydratation et des apports caloriques glucidolipidiques suffisants (50 kcal/kg/j) ; parallèlement optimiser l'épuration endogène en stimulant l'enzyme déficiente ou en utilisant un médicament « épurateur » (voir tableau II ; voir fig. 1) ; enfin en recourant à l'épuration extracorporelle dans les formes les plus graves.

L'épuration extracorporelle est indiquée en cas de trouble neurologique grave, ou d'une intoxication sévère sur les critères biologiques ; il n'y a pas de consensus à ce sujet chez l'adulte – pour fixer les repères, les seuils suivants ont été proposés chez l'enfant : concentration de leucine > 1 700 µmol/l dans la leucinose ; ammoniémie > 300-400 µmol/l dans les hyperammoniémies ou les aciduries organiques ; pH artériel < 7,00 dans les aciduries organiques [13]. Chez l'adulte, l'hémodialyse conventionnelle, ou mieux encore l'hémodialyse continue sont les techniques de choix [14]. La qualité de correction de la maladie métabolique est appréciée par la quantification du taux de leucine sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques (leucinose), l'ammoniémie (déficit du cycle de l'urée) ou la gazométrie et l'ammoniémie (aciduries organiques).

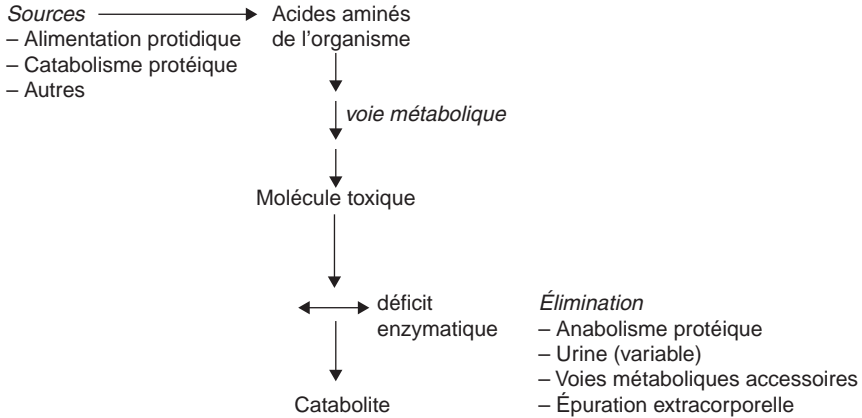


FIG. 1. — Intoxications endogènes au cours des maladies héréditaires du métabolisme.

COMPLICATIONS RÉNALES CHRONIQUES DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

(tableau III)

Maladies du métabolisme énergétique

GLYCOGÉNOSES

Le glycogène est la macromolécule de stockage tissulaire du glucose, principalement localisée dans le foie et les muscles. Les glycogénoses résultent d'anomalies des enzymes impliquées dans la dégradation du glycogène. Leurs conséquences divergent selon que l'enzyme concernée est hépatique ou musculaire : dans le premier cas, hépatomégalie et hypoglycémie sont les principaux symptômes, dans le second les manifestations musculaires sont prééminentes. Enfin, le déficit enzymatique peut être diffus, et les symptômes initiaux concernent l'organe le plus sévèrement atteint. On connaît ainsi 9 variétés de glycogénose. Les conséquences rénales aiguës des glycogénoses musculaires (myoglobinurie et rhabdomyolyse) ont déjà été évoquées. Deux variétés de glycogénose ont des conséquences rénales chroniques, la glycogénose de type I et le syndrome de Bickel-Fanconi.

Glycogénose de type Ia (glycogénose hépatorénale ou maladie de von Gierke)

La fréquence de cette affection autosomique récessive est de 1/100 000. L'enzyme déficiente est la glucose-6-phosphatase qui hydrolyse le glucose-6-phosphate en glucose et phosphate. Le déficit aboutit à une accumulation de glycogène dans le foie, le tube digestif et les reins. La production insuffisante de glucose est responsable d'hypoglycémie de jeûne, et d'une acidose lactique avec hyperlipidémie. En l'absence de traitement, un gros foie, le retard statural, l'amyotrophie et

TABLEAU III. — MANIFESTATIONS RÉNALES DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME.

-
- 1) à l'occasion d'une manifestation aiguë
- acidose métabolique avec cétose ou hyperlactacidémie
 - intolérance à l'effort ou rhabdomyolyse
- 2) à l'occasion d'un symptôme ou d'un syndrome
- Coloration anormale de l'urine

noir	alcaptonurie
rouge	myoglobinurie
rouge	porphyurie
bleu	indicanurie
 - Odeur anormale de l'urine

moisi	phénylcétonurie
sirop d'érable	leucinose
poisson	triméthylaminurie
	déficit en diméthylglycine déshydrogénase
chat	3-méthyl-notomyglycinurie
ped en sueur	acidurie isovalérique
	acidurie glutarique
chou cuit	tyrosinémie type I
 - Lithiase urinaire ou néphrocalcinose
 - cystine : cystinurie
 - oxalate : hyperoxalurie primaire type I ou II
 - calcique :
 - hyperparathyroïdie héréditaire
 - glycogénose de type I
 - maladie de Wilson
 - maladie de Dent
 - mucoviscidose
 - tyrosinémie de type I
 - acide urique :
 - Lesch-Nyhan (déficit en HGPRT)
 - hyperactivité de la PPRP-synthétase
 - hyperuricémie rénale héréditaire (HNF-1 β ; mutation du gène UMOD)
 - xanthine :
 - déficit en xanthine oxydase
 - déficit en cofacteur du molybdène
 - 2,8-dihydroxyadénine : déficit en adénine-phosphoribosyltransférase (APPRT)
 - 2,8-dihydroxyadénine : acidose tubulaire distale sans ou avec surdité
 - ochronose : alcaptonurie
 - cystinose
 - Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
 - glycogénose type I
 - acidurie méthylmalonique
 - porphyrie hépatique
 - anomalies de la chaîne respiratoire
 - Tubulopathie
 - proximale (syndrome de Fanconi)
 - intolérance héréditaire au fructose
-

TABLEAU III. — (suite)

galactosémie
tyrosinémie type I
glycogénose
syndrome de Lowe
cystinose
anomalies de la chaîne respiratoire
maladie de Wilson
acidose tubulaire
distale (type I)
proximale (type II)
déficit en pyruvate carboxylase
acidurie méthylmalonique
glycogénose type I
déficit en carnitine-palmityl transférase I
• Syndrome néphrotique et protéinurie
anomalie de glycosylation protéique (CDG)
anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale
Imerslund-Grasbeck
• Kystes rénaux
syndrome de Zellweger (maladie peroxysomale : perte de fonctions peroxysomales multiples)
syndrome d'Alagille
acidurie glutarique type II
déficit en carnitine-palmityl transférase type II
anomalie de glycosylation protéique (CDG)
syndrome de Smith-Lemli-Opitz (anomalie de biosynthèse du cholestérol)
cytopathie mitochondriale (Pearson).

la thrombopathie sont caractéristiques. L'objectif du traitement est d'éviter l'hypoglycémie : des repas fréquents, et l'apport nocturne d'hydrates de carbone par gavage continu chez l'enfant, ou sous forme de farine de maïs non cuite chez l'adolescent et l'adulte sont nécessaires (maïzena, 2 g/kg à minuit). Malgré ces précautions des complications sont fréquentes : adénome du foie unique ou multiple, avec un risque de rupture hémorragique ou la possibilité exceptionnelle de transformation en carcinome ; pancréatite secondaire à l'hypertriglycéridémie ; déminéralisation osseuse qui est un fait fréquent dans toutes les MHM ; hypertension artérielle pulmonaire.

Les complications rénales de la glycogénose Ia sont diverses. L'hyperuricémie s'observe chez la quasi-totalité des patients et peut se compliquer de goutte ou de lithiase. Il y a 15 ans, Chen et coll. ont attiré l'attention sur le profil particulier de la néphropathie [15] : une hyperfiltration précoce précède l'apparition d'une microalbuminurie dont la prévalence augmente avec l'âge [15, 16]. Dans une étude européenne regroupant 288 patients, 10 p. 100 ont une microalbuminurie excessive

à la fin de la première décennie, et la prévalence atteint 95 p. 100 des patients âgés de plus de 20 ans. Une protéinurie est observée chez 50 p. 100 des adultes ; l'HTA est rare [17]. La contrepartie histologique est une glomérulosclérose progressive [18]. Dans cette cohorte européenne, 6 patients développent une insuffisance rénale franche, quatre par progression de la glomérulonéphrite et deux par complication lithiasique. Les autres caractéristiques histologiques incluent une hypertrophie glomérulaire et des dépôts de glycogène dans le tubule proximal. Curieusement, une protéinurie tubulaire est observée précocement dans la maladie, mais une tubulopathie proximale complète est rare [19]. Enfin une atteinte tubulaire distale se manifestant par une hypercalciurie et une hypocitraturie s'accroît avec l'âge [20].

Le mécanisme de la néphropathie est incertain. Bien que la glycogénose de type III s'accompagne d'hypoglycémie, il n'y a pas de conséquence rénale dans cette affection. Le rôle de l'hyperlipémie dans la progression de la néphropathie est débattu. En contradiction avec son profil athérogène, il n'y a pas d'athérosclérose prématurée dans la glycogénose Ia. Le strict contrôle métabolique réduit l'intensité des anomalies tubulaires proximales [21, 22]. Les recommandations de la prise en charge de cette néphropathie incluent l'usage d'allopurinol dès que l'uricémie est élevée, une alcalinisation si la concentration veineuse de bicarbonates est inférieure à 20 mmol/l, en utilisant du bicarbonate de sodium (1-2 mmol/kg/j) ou du citrate de potassium (10 mEq toutes les 8 heures chez l'adulte) ; l'emploi d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui réduit à court terme l'abondance de la microalbuminurie ou de la protéinurie mais dont l'effet néphroprotecteur à long terme n'est pas établi [23, 24] ; l'indication d'une statine est débattue [24]. Dialyse et transplantation rénale ont été effectuées chez des patients ayant une glycogénose de type Ia.

Syndrome de Bickel-Fanconi

Bien qu'il aboutisse à une glycogénose hépatique et rénale, le syndrome de Bickel-Fanconi (SBF) ne résulte pas d'une anomalie de la glycogénolyse mais d'une anomalie de transport du glucose et du galactose par mutation de *Glut2*, le gène qui code pour le transport facilité du glucose et du galactose [25, 26]. Le transporteur GLUT2 est exprimé dans les hépatocytes, les cellules bêta du pancréas et les membranes basolatérales des entérocytes et des cellules tubulaires rénales. La maladie est transmise sur le mode autosomique récessif. Un gros foie avec hypoglycémie de jeûne et hypergalactosémie en sont les indices habituels. L'incapacité du foie à transporter le glucose et la fuite urinaire massive de glucose contribuent à l'hypoglycémie. L'intensité de la tubulopathie proximale peut atteindre ce qui est observé au cours de la cystinose ou de la tyrosinémie de type I, avec un retard de croissance [27]. Une glomérulopathie semblable à celle des glycogénoses de type I est observée chez l'adolescent et l'adulte, incluant hyperfiltration, microalbuminurie puis insuffisance rénale progressive [28].

Cytopathies mitochondriales

Pour se convaincre de la diversité des atteintes rénales observées chez l'enfant et l'adolescent, le lecteur se reportera aux revues de Niaudet et Lee [29, 30]. Chez l'adulte, nous avons tout récemment résumé notre expérience et les observations

de la littérature : seule la mutation A3243G s'associe à des complications rénales identifiées à l'âge adulte. La néphropathie est hétérogène : hyalinose segmentaire et focale, néphropathie tubulo-interstitielle chronique ou kystes rénaux bilatéraux sont observés. Des manifestations extrarénales dont l'association est insolite – surdité de perception qui précède souvent la maladie rénale, diabète, cardiomyopathie hypertrophique, atteinte neuromusculaire ou dystrophie de la macula – constituent un appoint considérable pour le diagnostic. L'insuffisance rénale terminale survient entre la 2^e et la 6^e décennie. Si une transplantation rénale est envisagée, une greffe familiale est possible avec un rein paternel – la mutation A3243G est d'origine maternelle, ce qui conduit à écarter les mères du don d'organe. Les patients doivent être informés du risque très élevé de diabète post-transplantation [31].

Anomalies du métabolisme dans les organelles intracellulaires

Il s'agit d'affections où l'anomalie métabolique est localisée dans les lysosomes, les peroxysomes ou l'appareil de Golgi. Épinglons-en trois qui intéressent le néphrologue.

MALADIES LYSOSOMALES

La maladie de Fabry et la cystinose sont les illustrations les plus caractéristiques de maladies lysosomales. Elle sont aussi exemplaires des possibilités de traitement. Dans la cystinose, la cystine intralysosomale est empêchée de sortir par un déficit du transporteur spécifique de l'acide aminé. Une tubulopathie proximale précoce s'ensuit, qu'accompagne des dépôts cornéens puis une encéphalopathie. L'insuffisance rénale terminale survient entre 6 et 12 ans. Une cystinose d'évolution plus lente a été observée chez quelques adolescents [32]. La cystéamine (Cystagon[®]) est utilisée avec succès pour s'opposer à la néphropathie [33]. Elle se lie dans le lysosome avec la cystine formant une molécule de cystéine ou un composé cystéine-cystéamine qui sont exportés hors du lysosome, respectivement par le transporteur de la cystéine et de la lysine. Dans la maladie de Fabry, l'usage d'un traitement enzymatique substitutif peut modifier la vitesse de progression de l'insuffisance rénale lorsque celle-ci a déjà débuté, sans stabiliser totalement la maladie [34, 35]. Les travaux en cours diront si le recours au traitement précoce prévient la survenue de la néphropathie [36-38].

ANOMALIES DU GOLGI

Les anomalies héréditaires de la glycosylation sont désignées collectivement par l'acronyme CDG (pour *congenital defects of glycosylation*) et sont caractérisées par une anomalie de la synthèse des chaînes d'oligosaccharides participant aux glycoprotéines. Leur transmission est autosomique récessive, avec une hétérogénéité génétique et biochimique. La présentation est hétérogène, avec des manifestations neurologiques dès la petite enfance, ou un tableau systémique plus tardif associant des manifestations digestives, hépatiques, cardiaques ou rénales [39]. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de la transferrine, qui est normalement chargée d'acide sialique, un sucre déficitaire dans les CDG. Les manifestations rénales des CDG sont hétérogènes : reins hyperéchogènes liés à la présence de kystes ou syndrome néphrotique [40-42].

Anomalies du transport des acides aminés

Leur principale conséquence biochimique est la fuite urinaire d'acides aminés, et éventuellement une baisse de leur concentration plasmatique. Les symptômes cliniques résultent tantôt de l'excès d'un acide aminé dans l'urine – c'est le cas de la cystinurie où les lithiases urinaires sont dues à la médiocre solubilité de la cystine dans l'urine – ou à un défaut d'acides aminés dans l'organisme – c'est le cas dans l'intolérance aux protéines dibasiques.

CYSTINURIE

Dans la cystinurie, l'anomalie du transport de la cystine et des acides aminés dibasiques (lysine, arginine et ornithine) est localisée au pôle apical des cellules rénales. Les conséquences rénales de cette maladie bien connue de tous les néphrologues ne sont pas détaillées ici.

ALCAPTONURIE

L'alcaptonurie fait partie des maladies du catabolisme de la tyrosine, l'un des acides aminés les moins solubles. C'est une maladie autosomique récessive rare (prévalence entre 1/250 000 et 1/1 000 000) caractérisée par un déficit de l'activité de l'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGO) dans le foie et les cellules tubulaires rénales proximales (fig. 2). Il s'ensuit une accumulation dans tous les tissus conjonctifs et une élimination urinaire accrue de l'acide homogentisique (HGA) et de son métabolite oxydé, l'acide acétique benzoquinone. En se polymérisant, ce dernier se transforme en un pigment proche de la mélanine, d'où une coloration noirâtre des urines exposées à l'air, et une pigmentation des tissus cartilagineux. Le diagnostic biochimique repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires.

Dans la moitié des cas le diagnostic est évoqué dans la première année de vie à la vue d'urines fonçant juste après leur émission. Les symptômes cliniques apparaissent à l'âge adulte : l'atteinte cutanée se manifeste à partir de l'âge de 30 ans sous forme d'une coloration gris-ocre de la sclérotique et du pavillon de l'oreille, puis de la peau du nez et des plis. L'atteinte articulaire ressemble à une spondylarthrite ankylosante avec atteinte invalidante du rachis dorso-lombaire et des grosses articulations mais respect des sacro-iliaques. Les douleurs ont les caractéristiques d'une polyarthrite inflammatoire ou microcristalline. L'installation d'une cyphose et une fusion des corps vertébraux avec des calcifications des disques intervertébraux sont très suggestives. Des ruptures ligamentaires ou tendineuses surviennent à l'occasion de traumatismes mineurs. Un remplacement prothétique articulaire des hanches et des genoux est nécessaire entre 45 et 70 ans. Des calcifications valvulaires ou coronariennes et une dilatation aortique sont banales à partir de l'âge de 50 ans.

La maladie lithiasique urinaire est rare avant l'âge de 30 ans, mais son incidence atteint 100 p. 100 à 80 ans [43]. Elle aboutit à l'expulsion de calculs noirâtres formés dans les reins, ou dans la prostate chez 30 p. 100 des hommes. La lithogénèse semble liée aux quantités abondantes (de l'ordre du gramme) de HGA éliminés dans les urines en rapport avec la filtration et l'excrétion tubulaire de ce métabolite [43, 44]. Aucune insuffisance rénale chronique spécifique n'a été observée dans une cohorte récente de 58 patients [43], mais cette complication a été rapportée

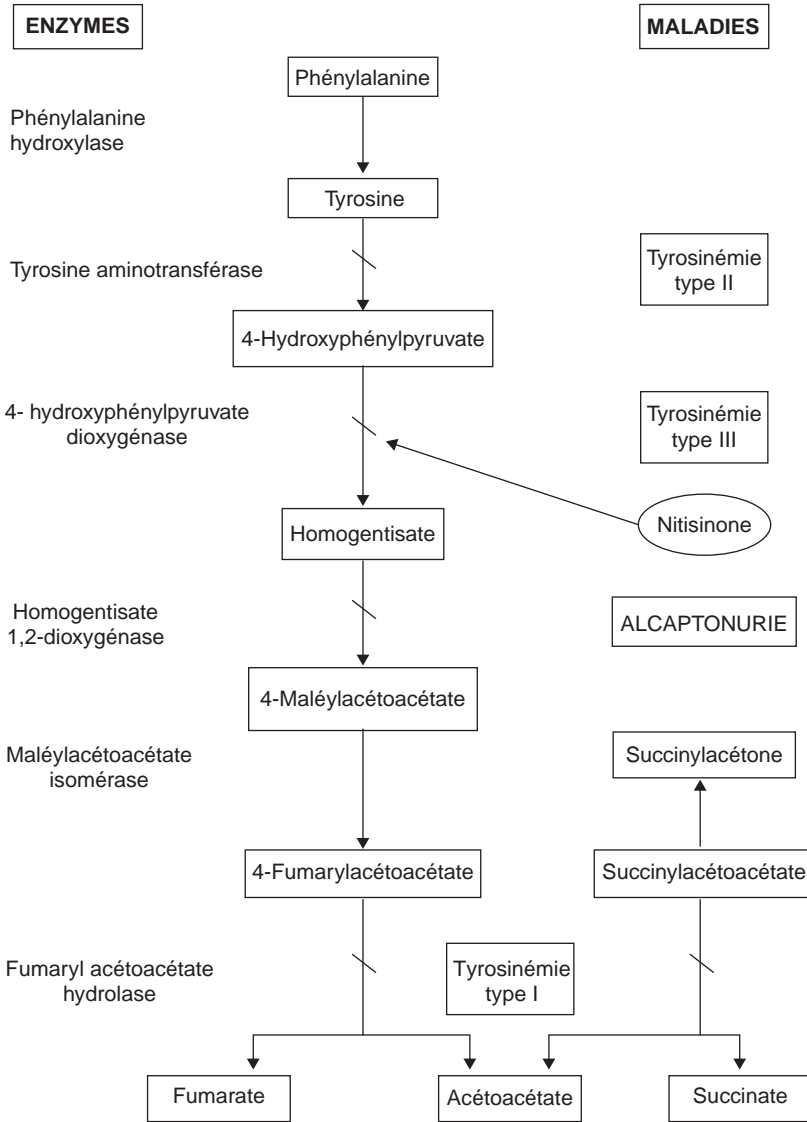


FIG. 2. — Métabolisme de la tyrosine et alcaptonurie.

La tyrosine est un acide aminé aromatique impliqué dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, des catécholamines et de la mélanine. L'hépatocyte et les cellules tubulaires proximales sont les deux types cellulaires qui possèdent la voie de dégradation complète de la tyrosine. Des trois variétés de tyrosinémie, celle de type I est la plus sévère. Elle se traduit principalement par un syndrome de Fanconi et une insuffisance hépatocellulaire secondaire à l'accumulation du fumarylacétoacétate dans ces cellules. La tyrosinémie de type II se caractérise par des ulcères cornéens ou des kératites dendritiques et des lésions érythémateuses papulaires. Il n'y a pas d'atteinte rénale ou hépatique. La tyrosinémie de type III est marquée par des anomalies neurologiques sans atteinte systémique. On ne connaît pas de maladie liée au déficit en maléylacétoacétate isomérase.

sous forme isolée : la néphropathie est d'allure interstitielle avec mise en évidence de dépôts du pigment dans les cellules tubulaires et mésangiales, et la membrane basale [45]. Chez des patients souffrant d'alcaptonurie, la survenue d'une IRC qu'elle qu'en soit la cause, s'accompagne d'une élévation importante des taux de HGA circulants qui hâte les dépôts et la destruction des tissus conjonctifs, et l'accentuation des dépôts cutanés. La transplantation rénale a été proposée dans cette situation pour ralentir la progression de la maladie articulaire [44].

Le traitement du déficit enzymatique n'est pas établi. L'efficacité de l'acide ascorbique est douteuse. L'administration brève de nitisinone (dont l'efficacité est établie dans le traitement de la tyrosinémie de type I qui résulte d'un bloc enzymatique en aval de l'HGA) réduit nettement la production de HGA en inhibant la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, mais au prix d'une élévation des taux de tyrosine qui, à long terme, pourrait favoriser l'induction d'une tyrosinémie aux conséquences oculaires, neurologiques et cutanées incertaines [43-46].

INTOLÉRANCE AUX PROTÉINES DIBASIQUES

Ici c'est au contraire le transport basolatéral des acides aminés dibasiques qui est génétiquement affecté : l'absorption intestinale insuffisante et la fuite rénale abondante aboutissent à une carence en arginine et ornithine, deux acides aminés essentiels au cycle de l'urée, et donc à l'élimination d'ammoniaque. Les manifestations cliniques sont donc proches de celles des déficits du cycle de l'urée – aversion marquée pour les repas riches en protéines et coma hyperammonémique. Une hépatosplénomégalie, un retard de croissance et des anomalies immunologiques sont habituels. Les deux complications tardives les plus préoccupantes sont une protéinose alvéolaire responsable d'insuffisance respiratoire et une néphropathie glomérulaire progressive [47]. L'aspect histologique est hétérogène [48]. Dans une observation personnelle de jeunes adultes, l'atteinte rénale est dissociée dans la fratrie.

NÉPHROPATHIE DE L'ACIDURIE MÉTHYLMALONIQUE

L'acidurie méthylmalonique (MMA) est une variété d'acidurie organique liée à un déficit enzymatique touchant également les acides aminés ramifiés : brièvement, la méthylmalonyl coenzyme A (CoA) qui est issue du catabolisme de l'isoleucine et de la valine s'accumule par suite d'une anomalie de la méthylmalonyl CoA mutase ou de son cofacteur, l'adénosine cobalamine. Le mode de présentation habituel est une détresse vitale néonatale, mêlant un coma progressif, des troubles digestifs et une acidose métabolique avec cétonurie. Un début tardif, avec une détérioration neurologique à l'adolescence ou chez l'adulte jeune est possible. Une acidose tubulaire avec hyperuricémie peut également être le mode tardif de présentation de l'AMM. Les patients ayant une anomalie du cofacteur ont une excellente réponse à la supplémentation en vitamine B12. Chez les autres, les conséquences neurologiques sont mortelles dans la moitié des cas avant 10 ans, et les survivants développent une insuffisance rénale chronique. La néphropathie a les caractéristiques d'une néphropathie interstitielle dont le mécanisme est inconnu : peut-être y a-t-il toxicité directe de l'acide méthylmalonique. En période stable, la créatininémie est un mauvais reflet de la fonction rénale car la masse musculaire est souvent réduite ; des anomalies permanentes de la concentration ou de l'acidification de l'urine sont observées. Les épisodes de décompensation aiguë

s'accompagnent d'une perte massive de sodium et de bicarbonates. L'hémodialyse épure très efficacement l'acide méthylmalonique plasmatique et améliore l'état nutritionnel [49-51]. La transplantation rénale isolée s'accompagne d'une excrétion urinaire accrue de méthylmalonate et d'un meilleur contrôle métabolique de l'affection [52]. L'enzyme déficitaire responsable de l'AMM étant localisée dans le foie, une transplantation combinée du foie et des reins a été effectuée chez quelques malades, sans empêcher une évolutivité neurologique chez certains d'entre eux de sorte que les modalités optimales de la transplantation ne sont pas codifiées [53-55].

Anomalies du métabolisme de l'hème : les porphyries hépatiques aiguës

CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les porphyries sont des maladies du métabolisme de l'hème. Avec une prévalence du gène muté de 0,6/1 000, la porphyrie aiguë intermittente (PAI) est la plus fréquente et la plus sévère des porphyries hépatiques aiguës (PHA) qui regroupent, outre la PAI, la coproporphyrine héréditaire (CP), la porphyrie variegata (PV) et la porphyrie de Doss, extrêmement rare (fig. 3). L'hème synthétisé dans le foie sert principalement de précurseur aux cytochromes P450, et les facteurs qui influencent leur synthèse hépatique (médicaments, alimentation, hormones) contribuent à l'expression clinique. La présentation des PHA combine des crises aiguës faites de manifestations neurologiques et abdominales (tableau IV) et l'émission d'urines couleur porto. Deux d'entre elles (CP et PV) associent aussi un tableau cutané inconstant (dermatoses bulleuses, photosensibilité, hyperpigmentation) souvent induit par le soleil et indépendant des crises. Les facteurs déclenchant des crises aiguës comptent la période prémenstruelle, l'ingestion d'alcool, une infection, un jeûne ou la prise d'un médicament porphyrinogène.

Les PHA ont une transmission autosomique dominante et elles se caractérisent, en accord avec le statut hétérozygote du patient, par un déficit partiel (50 p. 100) de l'activité de l'enzyme impliquée dans la maladie. Pourtant elles ont une pénétrance incomplète puisque seulement 1 à 10 p. 100 des patients porteurs du gène muté exprime la maladie, avec une franche prédominance féminine, notamment pendant la période de procréation : la maladie débute souvent entre 20 et 40 ans, et les crises s'atténuent après la 6^e décennie. Si le diagnostic de PHA repose sur la clinique et la mesure per-critique des taux plasmatiques d'acide amino-lévulinique (ALA) et de porphobilinogène (PBG), c'est le dosage des autres porphyrines (coproporphyrines, uroporphyrines, protoporphyrines) dans les urines, les selles et le sérum qui oriente vers la nature du déficit enzymatique (tableau V). L'étape diagnostique ultérieure est le dosage de l'activité enzymatique de l'enzyme incriminée orientée par le type de PHA suspectée. Le diagnostic moléculaire offre la possibilité d'un dépistage familial (tableau VI). Les mutations sont habituellement privées.

À l'heure actuelle, aucun traitement spécifique ne prévient les crises de PHA. En crise, le traitement consiste en l'éviction du facteur déclenchant, le soulagement de la douleur par des dérivés opiacés, l'administration de glucides et la perfusion précoce d'hémine humaine (Normosang[®], 3 mg/kg/j pendant 4 jours). La prophylaxie des crises consiste à informer tout patient porteur d'une PHA des facteurs

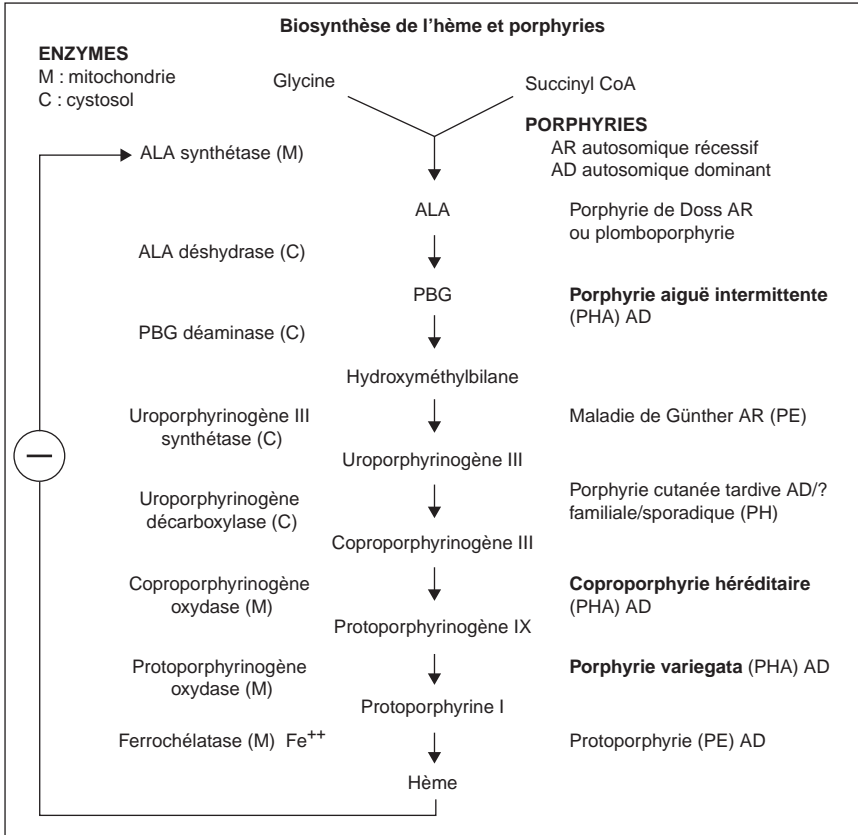


FIG. 3. — Biosynthèse de l'hème et porphyries.

L'hème est le constituant d'hémostoprotéines diverses : hémoglobine, myoglobine, catalase, peroxydase, cyclooxygénase et cytochromes. Les porphyries forment un groupe d'affections héréditaires secondaires à un déficit de l'une des sept enzymes (à partir de l'ALA-déshydrase) impliquées dans la biosynthèse de l'hème. Elles sont caractérisées par une accumulation et une élimination accrue de porphyrines et de leurs composés précurseurs, l'acide-delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG). Selon l'organe où l'anomalie métabolique prédomine, on oppose les porphyries érythropoïétiques (maladie de Günther et protoporphyrie érythropoïétique) et les porphyries hépatiques qui comprennent la porphyrie cutanée tardive se limitant à des manifestations cutanées et les porphyries hépatiques aiguës regroupant la coproporphyrine, la porphyrie variegata et la porphyrie de Doss. La crise de porphyrie est caractérisée par un besoin accru en hème, qui ne peut être satisfait en présence d'un déficit enzymatique partiel. La stimulation soutenue de l'ALA-synthétase conduit à l'accumulation de grandes quantités d'ALA et de PBG et des porphyrines, puisque cette première enzyme ne subit pas d'inhibition par l'hème. L'hémine humaine (Normosang®), administrée en crise se substitue à l'hème endogène et rétablit le rétrocontrôle négatif.

susceptibles de favoriser les crises, et à leur procurer la liste des médicaments « porphyrinogènes » tenue régulièrement à jour par le Centre français des Porphyries (site Internet www.porphyrines.com.fr). Les PHA peuvent se compliquer de trois manifestations chroniques, une élévation isolée du HDL-cholestérol (30 p. 100 des cas), une insuffisance rénale chronique (IRC) ou un hépatocarcinome [56].

TABLEAU IV. — PORPHYRIES AIGÜES : PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES EN CRISE.

ANOMALIES CLINIQUES	POURCENTAGE
Douleurs abdominales	95
Vomissements	90
Constipation	85
Asthénie	89
Myalgies	72
Tachycardie	70
HTA	36
Troubles psychiatriques	30
Convulsions	12
Parésies	10
Paralysies	2
Amaurose transitoire	1

TABLEAU V. — PRINCIPALES ANOMALIES BIOLOGIQUES DANS LES PORPHYRIES HÉPATIQUES AIGÜES. ALA/PBG : PRÉCURSEURS. URO : UROPORPHYRINES. COPRO : COPROPORPHYRINES. PROTO : PROTOPORPHYRINES. L'ÉMISSION EN LUMIÈRE UV D'UN PIC DE FLUORESCENCE À 620 NM EST PATHOGNOMONIQUE DE LA PV.

MALADIES	URINES			SELLES			SÉRUM
	ALA/PBG	URO	COPRO	URO	COPRO	PROTO	
Porphyrie aiguë intermittente							
En crise	+++	++	++	++	+		
En rémission							
ou patient latent	++		+				
Coproporphyrurie							
en crise	+++	++	+++	++	++++	+	
en rémission							
ou patient latent	+		+		+++		
Porphyrie variegata							Pic 620 nm
en crise	+++	++	+++	+	++	+++	
en rémission							
ou patient latent	+		+		+	++	

TABLEAU VI. — VARIÉTÉ DES PHÉNOTYPES OBSERVÉS AU SEIN D'UNE FAMILLE ATTEINTE DE PHA.

Dépistage familial par diagnostic moléculaire :

Patients porteurs de la mutation

- patients symptomatiques (« PAI manifeste ») : crises aiguës
- patients « latents » : pas de crise mais un taux urinaire élevé des porphyrines urinaires
- patients « porteurs sains » : pas de crise, pas d'élévation des porphyrines urinaires

Patients non porteurs de la mutation

PORPHYRIES HÉPATIQUES AIGÜES ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC)

Mécanismes physiopathologiques et faits cliniques

Dans les registres de PAI, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique varie de 5,6 p. 100 à 9 p. 100 ; elle atteindrait 25 p. 100 selon le Centre français des Porphyries, toutes formes de PHA confondues [1, 4, 7]. Une HTA apparaît souvent 5 à 10 ans après les premières crises et précède ou accompagne l'IRC [57, 58]. La survenue de l'IRC s'observe surtout dans les formes manifestes de PAI et affecte principalement les femmes. Le délai entre la première crise et l'apparition de l'IRC est fort variable, pouvant aller de cinq ans à plus de dix ans. L'âge moyen d'apparition de l'IRC est de 52 ans chez les femmes et 63 ans chez les hommes [58]. L'installation de l'IRC semble indépendante du nombre et de la sévérité des crises. Il n'y a pas de lien entre les taux de porphyrines ou de leurs précurseurs plasmatiques ou urinaires, en crise ou à distance, et l'émergence de l'IRC [58, 59]. L'IRC a les caractéristiques d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique : pas ou peu de protéinurie, sédiment urinaire pauvre et reins de taille réduite. Une goutte précoce peut être observée. Les caractéristiques biologiques de l'IRC combinent un sédiment pauvre, une protéinurie modérée et l'absence d'anomalie radiologique. Dans l'expérience des Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles (76 patients atteints de PAI, dont 6 ont développé une IRC), une crise sévère unique peut déclencher une IRC voire transformer une IRC en insuffisance rénale terminale (IRT), mais l'évolution de l'IRC est habituellement lente et 5 à 10 ans peuvent s'écouler avant le stade terminal [58, 60, 61]. L'examen anatomopathologique montre une fibrose interstitielle, et parfois des vitrées tubulaires épaissies et des kystes de la médullaire [1, 4-7, 14, 26, 32]. Les premières observations attribuaient l'IRC à un abus d'analgésiques bien qu'aucun argument épidémiologique ne soutint cette hypothèse et alors même que beaucoup d'antalgiques sont porphyrinogènes. Plus récemment, les porphyrines *per se* ont été incriminées dans la genèse de l'IRC. L'exposition expérimentale à des concentrations importantes de porphyrines ou de leurs précurseurs, par exemple par injection de glycérol *in vivo* ou *in vitro*, engendre des phénomènes oxydatifs générant des altérations lipidiques et protéiques aboutissant au relargage de cytokines inflammatoires et finalement à une fibrose tubulo-interstitielle [62, 63].

Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique

La prise en charge des patients développant une atteinte rénale au cours d'une PAI présente certaines particularités. La prescription d'un traitement antihypertenseur n'est pas aisée puisque bon nombre d'entre eux ont un effet porphyrinogène, curieusement indépendant de la classe à laquelle ils appartiennent (tableau VII). L'administration de furosémide n'est pas contre-indiquée. La colchicine est autorisée pour traiter les accès de goutte, mais le traitement préventif par l'allopurinol est interdit. L'infection de l'appareil urinaire se traite par quinolones ou amoxicilline. Le contrôle de l'hypercholestérolémie ne peut se faire que par atorvastatine, bézafibrate, cérivastatine. L'insulinothérapie, l'acide acétylsalicylique, toutes les formes d'héparines et les antivitaminés K sont autorisés. Le clopidrogel et la ticlopidine sont à éviter. L'oméprazole est autorisé alors que la ranitine est interdite. Les antiémétiques sont autorisés à l'exception de l'alizapride. Le lopéramide n'est pas contre-indiqué. La cétirizine peut être prescrite. Le paracétamol est formellement proscrit. Toutes les vaccinations, les vitamines, le fer, l'érythropoïétine

TABLEAU VII. — LISTE DES PRODUITS ANTIHYPERTENSEURS AUTORISÉS ET INTERDITS AU COURS DES PAI (D'APRÈS LE CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES).

TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS	STATUT
Anticalciques	
– amlodipine	autorisé
– vérapamil	autorisé
– nifédipine	interdit
– isradipine	interdit
– félodipine	autorisé
– nicardipine	autorisé
– diltiazem	autorisé
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	
– bénazépril	autorisé
– captopril	interdit
– cilazapril	autorisé
– énalapril	interdit
– fosinopril	autorisé
– périndropil	autorisé
– quinapril	interdit
– ramipril	interdit
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine	
– candésartan	autorisé
– irbésartan	interdit
– losartan	autorisé
Bêta-bloquants	
– aténolol	autorisé
– bisoprolol	interdit
– timolol	autorisé
– nadolol	autorisé
– propranolol	autorisé
– métoprolol	autorisé
– labétolol	autorisé
– céliprolol	autorisé
– acébutolol	autorisé
– sotalol	autorisé
Diurétiques	
– furosémide	autorisé
– hydrochlorothiazide	autorisé
– spironolactone	interdit
Antihypertenseurs centraux	
– méthyldopa	interdit
– clonidine	interdit
– guanfacine	autorisé
Vasodilatateurs	
– urapidil	interdit
– dihydralazine	interdit
Alpha-bloquants	
– térazosine	autorisé
– prazosine	autorisé

recombinante (EPO) sont autorisés. Il convient toutefois d'éviter une surcharge martiale. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de bonne information sur l'utilisation de molécules récentes dont certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou le sevelamer... En pratique, une consultation préalable de la liste des médicaments porphyrinogènes (site Internet www.porphyrines.com.fr) s'impose avant toute nouvelle prescription. Il faut cependant garder à l'esprit que la détermination du caractère porphyrogénique d'un médicament repose sur les résultats d'expériences réalisées sur des modèles de laboratoires testés avec des posologies élevées du médicament. Des discordances entre données expérimentales et faits cliniques sont possibles avec des accidents lorsque le médicament est administré à dose thérapeutique. De plus, des variations interindividuelles de tolérance d'un médicament donné sont possibles. En l'absence d'IRC, les patients atteints de PHA ont tendance à développer une anémie normochrome normocytaire par réduction du taux circulant d'EPO. Cette observation faite s'expliquerait par l'existence d'une toxicité sélective des porphyrines sur les structures péritybulaires du cortex rénal [64] qui aboutirait à des besoins plus précoces ou plus importants d'EPO recombinante.

Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale

Les deux formes de traitement de suppléance rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) peuvent être proposées. L'IRT n'abolit pas le risque de développer une crise, bien que l'âge habituel coïncide souvent avec celui de l'atténuation des crises. Chez le dialysé, le diagnostic de crise repose avant tout sur la clinique vu la difficulté d'interprétation des valeurs plasmatiques et urinaires des précurseurs de l'hème. Néanmoins, il peut être utile de mesurer les taux plasmatiques de l'ALA et du PBG chez des patients en IRC ou IRT qui présentent régulièrement des crises de porphyrie afin de déterminer la concentration-seuil de ces précurseurs signant une crise en préparation, et d'instaurer précocement un traitement spécifique. L'ALA et le PBG sont des petites molécules hydro-solubles qui sont éliminées par voie urinaire et qui ont un poids moléculaire (PM) de 131 et 177 daltons respectivement, proches de ceux de l'urée et de la créatinine. Il s'ensuit que ces précurseurs sont éliminés par les membranes de dialyse en polysulfone à haute perméabilité (ou par la membrane péritonéale). Les travaux portant sur l'épuration des précurseurs de l'hème réalisées par Carson et coll. et Fontanellas et coll. ont montré que le taux plasmatique des uroporphyrinogènes était réduit de 37 p. 100 au cours d'une séance d'hémodialyse [65, 66]. Ces porphyrines ont un PM de l'ordre de 1 kD, elles sont lipophiles et présentent donc une haute affinité pour les protéines transporteuses [19-22]. Ces données suggèrent que l'hémodialyse pourrait faire partie de l'arsenal thérapeutique en présence de crises sévères non contrôlées par les traitements classiques. L'une de nos patientes a bénéficié de cette approche. Enfin, l'hémine humaine est une petite molécule qui se fixe rapidement à ses protéines de transport (hémopexine et albumine). Elle peut donc être administrée au cours d'une séance d'hémodialyse.

Comme chez tout patient dialysé, des lésions bulleuses prurigineuses peuvent être observées, même en cas de PAI normalement caractérisée par l'absence de lésion cutanée. Ces lésions bulleuses peuvent entrer dans le cadre de lésions de porphyrie cutanée tardive sporadique ou de pseudoporphyrurie surajoutée. Elles sont le plus souvent déclenchées par un facteur précipitant : ingestion d'alcool, sur-

charge en fer, hépatite virale, médicament (phénytoïne, hydroxyde d'aluminium) dans le cas de la porphyrie cutanée tardive ou favorisées par la prise de 5-fluorouracile, de tétracyclines, de furosémide ou encore de naproxène dans le cas de la pseudoporphyrie. La survenue de lésions de porphyrie cutanée tardive, en présence d'une IRT, s'explique par une inhibition surajoutée de l'uroporphyrinogène décarboxylase hépatique, favorisée par l'IRC [23-25].

Transplantation rénale

Dans la littérature, peu d'informations indiquent le taux de succès de la transplantation rénale dans les PHA. Le petit nombre de cas rapportés s'explique sans doute par la survenue de l'IRT à un âge avancé et la crainte d'introduire des médicaments immunosuppresseurs susceptibles de précipiter des crises de porphyrie. Les rares observations confirment que la prednisolone et l'azathioprine ne sont pas porphyrinogènes [67, 68]. Les anticalcineurines et les globulines anti-thymocytaires paraissent bien supportées [60, 61, 69]. La rapamycine et le mycophénolate mofétil semblent également bien tolérés bien que l'expérience soit très limitée [60, 61]. L'attitude suggérée par Barone et coll. d'administrer au candidat à une transplantation rénale les immunosuppresseurs avant la greffe, et de doser l'ALA et le PBG lors de ce traitement d'épreuve est un moyen tout à fait honorable de prédire la tolérance des nouveaux traitements anti-rejet chez des patients à risques [60]. Dans l'ensemble, ces observations encouragent à proposer la transplantation rénale chez tout patient en IRT secondaire à une PHA. La prévention de l'infection à CMV par ganciclovir semble elle aussi bien tolérée. Il n'existe aucune donnée dans la littérature suggérant que l'hémine humaine induise des lésions de rejet ou interagisse avec les immunosuppresseurs.

La transplantation par donneur vivant apparenté peut être proposée après avoir exclu de façon certaine (analyse génétique) que le donneur potentiel n'est pas atteint de l'affection [31]. Il va de soi qu'une transplantation combinée hépatorenale ou une greffe médullaire n'a aucun intérêt dans ces affections vu le caractère ubiquitaire (non circulante) des enzymes impliquées dans les diverses formes de PHA. En théorie, une récurrence sur le greffon rénal pourrait être observée. Le diagnostic d'une récurrence ne serait pas facile à établir, compte tenu de la non-spécificité des lésions et de leur similitude avec des lésions de rejet chronique. La consultation des listes de médicaments porphyrinogènes reste de rigueur et les mesures thérapeutiques qui s'imposent en crise restent applicables. Pour le reste, la prise en charge au long cours d'un greffé rénal souffrant de PAI est identique à celle des autres greffés rénaux.

AUTRES COMPLICATIONS CHRONIQUES DES PORPHYRIES HÉPATIQUES AIGUËS

Les patients souffrant de PHA sont à haut risque de développer un carcinome hépatocellulaire sur foie sain. L'incidence annuelle atteint 1,5 p. 100. Le cancer survient chez les patients souffrant de PHA manifeste ou latente, une élévation du taux d'alpha-fœtoprotéine est habituelle. Le risque néoplasique s'expliquerait par l'accumulation et la toxicité hépatique de l'ALA. Un suivi hépatologique annuel s'impose chez tout sujet porteur d'une PHA manifeste ou latente d'autant plus qu'une autre affection fragilise le tissu hépatique (hépatite, consommation de substances hépatotoxiques...).

CONCLUSION

Les PHA semblent prédisposer à l'IRC, sans doute par une toxicité des précurseurs de l'hème. L'IRC survient plus de 10 ans après les premières manifestations de la maladie et semble être indépendante du nombre ou de la sévérité des crises. Elle s'accompagne souvent d'hypertension et son évolution vers l'IRT est lente à l'instar des autres néphropathies tubulo-interstitielles. La prise en charge des patients atteints de PHA et d'IRC ne diffère pas fondamentalement de celle de tout autre patient en IRC, hormis les recommandations propres à la maladie. Des besoins accrus en EPO sont parfois nécessaires au maintien d'un hémocrite optimal. La dialyse péritonéale et l'hémodialyse peuvent être proposées à ces patients et les deux membranes pourraient jouer un rôle dans l'épuration des précurseurs de l'hème. La transplantation rénale (isolée) doit être proposée aux patients en IRT. La récurrence de l'atteinte rénale sur le greffon est théoriquement possible mais n'a pas été rapportée. Un dépistage annuel de l'hépatocarcinome doit être organisé chez tout patient atteint de PHA.

BIBLIOGRAPHIE

1. TSUJINO S, SHANSKE S, DiMAURO S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med*, 1993, **329**, 241-245.
2. HALLER RG, LEWIS SF. Glucose-induced exertional fatigue in muscle phosphofructokinase deficiency. *N Engl J Med*, 1991, **324** (6), 364-369.
3. ROSA R, GEORGE C, FARDEAU M et al. A new case of phosphoglycerate kinase deficiency : PGK Creteil associated with rhabdomyolysis and lacking hemolytic anemia. *Blood*, 1982, **60**, 84-91.
4. TSUJINO S, SHANSKE S, SAKODA et al. The molecular genetic basis of muscle phosphoglycerate mutase (PGAM) deficiency. *Am J Hum Genet*, 1993, **52**, 472-477.
5. KANNO T, SUDO K, TAKEUCHI I et al. Hereditary deficiency of lactate dehydrogenase M-subunit. *Clin Chim Acta*, 1980, **108**, 267-276.
6. WILKINSON DA, TONIN P, SHANSKE S et al. Clinical and biochemical features of 10 adult patients with muscle phosphorylase kinase deficiency. *Neurology*, 1994, **44**, 461-466.
7. TARONI F, VERDERIO E, DWORZAK F et al. Identification of a common mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myoglobinuria patients. *Nat Genet*, 1993, **4**, 314-320.
8. SPIEKERKOEETTER U, SUN B, KHUCHUA Z et al. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat*, 2003, **21**, 598-607.
9. BAUMEISTER FA, GROSS M, WAGNER DR et al. Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *Eur J Pediatr*, 1993, **152**, 513-515.
10. DE LONLAY-DEBENEY P, EDERY P, CORMIER-DAIRE V et al. Respiratory chain deficiency presenting as recurrent myoglobinuria in childhood. *Neuropediatrics*, 1999, **30**, 42-44.
11. CHINNERY PF, HOWELL N, ANDREWS RM, TURNBULL DM. Clinical mitochondrial genetics. *J Med Genet*, 1999, **36**, 425-436.
12. CHINNERY PF, JOHNSON MA, TAYLOR RW et al. A novel mitochondrial tRNA phenylalanine mutation presenting with acute rhabdomyolysis. *Ann Neurol*, 1997, **41** (3), 408-410.
13. JOUVET P. Maladies héréditaires du métabolisme par intoxication endogène : rééquilibration métabolique en réanimation pédiatrique. *In : Actualités en réanimation et urgences 2004*. Société de Réanimation de Langue française. Paris, Elsevier SAS, 2004, 547-556.
14. LEGRAS A, LABARTHE F, MAILLOT F et al. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients : polymorphic presentations. *Crit Care Med*, 2002, **30**, 241-244.

15. CHEN YT, COLEMAN RA, SCHEINMAN JI et al. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med*, 1988, **318**, 7-11.
16. BAKER L, DAHLEM S, GOLDFARB S et al. Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. *Kidney Int*, 1989, **35**, 1345-1350.
17. RAKE JP, VISSER G, LABRUNE P et al. Glycogen storage disease type I : diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*, 2002, **161 Suppl 1**, S20-S34.
18. VERANI R, BERNSTEIN J. Renal glomerular and tubular abnormalities in glycogen storage disease type I. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, **112**, 271-274.
19. LEE PJ, DALTON RN, SHAH V et al. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol*, 1995, **9**, 705-710.
20. WEINSTEIN DA, SOMERS MJ, WOLFSDFORF JI. Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr*, 2001, **138**, 378-382.
21. CHEN YT, SCHEINMAN JI, PARK HK et al. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 590-593.
22. WOLFSDFORF JI, LAFFEL LM, CRIGLER JF Jr. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis*, 1997, **20**, 559-568.
23. PELA I, DONATI MA, ZAMMARCI E. Effect of ramipril in a patient with glycogen storage disease type I and nephrotic-range proteinuria. *J Inherit Metab Dis*, 2001, **24**, 681-682.
24. RAKE JP, VISSER G, LABRUNE P et al. European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr*, 2002, **161 Suppl 1**, S112-S119.
25. SANTER R, SCHNEPPENHEIM R, DOMBROWSKI A et al. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet*, 1997, **17**, 324-326. Erratum in: *Nat Genet* 1998, **18**, 298.
26. SANTER R, STEINMANN B, SCHAUB J. Fanconi-Bickel syndrome – a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med*, 2002, **2**, 213-227.
27. MANZ F, BICKEL H, BRODEHL J et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1987, **1**, 509-518.
28. SANTER R, SCHNEPPENHEIM R, SUTER D et al. Fanconi-Bickel syndrome – the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr*, 1998, **157**, 783-797.
29. NIAUDET P, RÖTIG A. The kidney in mitochondrial cytopathies. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1000-1007.
30. LEE YS, YAP HK, BARSHOP BA et al. Mitochondrial tubulopathy : the many faces of mitochondrial disorders. *Pediatr Nephrol*, 2001, **16**, 710-712.
31. GUERY B, CHOUKROUN G, NOEL LH et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 2099-2108.
32. HORY B, BILLEREY C, ROYER J, SAINT HILLIER Y. Glomerular lesions in juvenile cystinosis : report of 2 cases. *Clin Nephrol*, 1994, **42**, 327-330.
33. GAHL WA, THOENE JG, SCHNEIDER JA. Cystinosis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 111-121.
34. GRUNFELD JP, CHAUVEAU D, LEVY M. Anderson-Fabry disease : its place among other genetic causes of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13 Suppl 2**, S126-S129.
35. DE SCHOENMAKERE G, CHAUVEAU D, GRUNFELD JP. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease : beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 33-35.
36. GRUNFELD JP, LIDOVE O, JOLY D, BARBEY F. Renal disease in Fabry patients. *J Inherit Metab Dis*, 2001, **24 Suppl 2**, 71-74, discussion 65.
37. THADHANI R, WOLF M, WEST ML et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int*, 2002, **61**, 249-255.
38. ENG CM, GUFFON N, WILCOX WR et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 9-16.
39. DE LONLAY P, SETA N, BARROT S et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I : a series of 26 cases. *J Med Genet*, 2001, **38**, 14-19.

40. STROM EH, STROMME P, WESTVIK J, PEDERSEN SJ. Renal cysts in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993, **7**, 253-255.
41. HUTCHESON AC, GRAY RG, SPENCER DA, KEIR G. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome ; multiple abnormalities and diagnostic delay. *Arch Dis Child*, 1995, **72**, 445-446.
42. VAN DER KNAAP MS, WEVERS RA, MONNENS L et al. Congenital nephrotic syndrome : a novel phenotype of type I carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis*, 1996, **19**, 787-791.
43. PHORNPHUTKUL C, INTRONE WJ, PERRY MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 2111-2120.
44. INTRONE WJ, PHORNPHUTKUL C, BERNARDINI I et al. Exacerbation of the ochronosis of alkaptonuria due to renal insufficiency and improvement after renal transplantation. *Mol Gen Metab*, 2002, **77**, 136-142.
45. VENKATASESHAN VS, CHANDRA B, GRAZIANO V et al. Alkaptonuria and renal failure : a case report and review of the literature. *Mod Pathol*, 1992, **5**, 464-467.
46. LORENZINI S, MANNONI A, SELVI E. Alkaptonuria. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1408.
47. DIROCCO M, GARIBOTTO G, ROSSI GA et al. Role of haematological, pulmonary and renal complications in the long-term prognosis of patients with lysinuric protein intolerance. *Eur J Pediatr*, 1993, **152**, 437-440.
48. PARSONS H, SNYDER F, BOWEN T et al. Immune complex disease consistent with systemic lupus erythematosus in a patient with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis*, 1996, **19**, 627-634.
49. D'ANGIO CT, DILLON MJ, LEONARD JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr*, 1991, **150**, 259-263.
50. WALTER JH, MICHALSKI A, WILSON WM et al. Chronic renal failure in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr*, 1989, **148**, 344-348.
51. BAUMGARTNER ER, VIARDOT C. Long-term follow-up 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr*, 1999, **18**, 138-142.
52. VAN CALCAR SC, HARDING CO, LYNE P et al. Renal transplantation in a patient with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis*, 1998, **21**, 729-737.
53. CHAKRAPANI A, SIVAKUMAR P, MCKIERNAN PJ, LEONARD JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr*, 2002, **140**, 261-263.
54. NYHAN WL, GARGUS JJ, BOYLE K et al. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr*, 2002, **161**, 377-379.
55. LEONARD JV, WALTER JH, MCKIERNAN PJ. The management of organic acidemias : the role of transplantation. *J Inherit Metab Dis*, 2001, **24**, 309-311.
56. KAPPAS A, SASSA S, GALBRAITH RA, NORDMANN Y. The Porphyrrias. *In* : CR server. The metabolic basis of inherited diseases. 6th ed. New York, McGraw Hill, 1995, 2103-2159.
57. LAIWAH AACY, MACTIER R, MCCOLL KEL et al. Early-onset chronic renal failure as complication of acute intermittent porphyria. *Q J Med*, 1983, **52**, 92-98.
58. ANDERSSON C, WIKBERG A, STEGMAYR B, LITHNER F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med*, 2000, **248**, 319-325.
59. ONAZATO ML, TOJO A, KAMIJO A et al. Tubulointerstitial nephritis associated with acute intermittent porphyria. *Clin Nephrol*, 2001, **55**, 171-174.
60. BARONE GW, GURLEY BJ, ANDERSON KE et al. The tolerability of newer immunosuppressive medication in a patient with acute intermittent porphyria. *J Clin Pharmacol*, 2001, **41**, 113-115.
61. EL HAGGAN W, LOBBEDEV Th, RYCKELYNCK J-P et al. Sirolimus tolerability in a kidney transplant recipient with acute intermittent porphyria. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 1147.
62. NATH KA, CROATT AJ, HAGGARD JJ, GRANDE JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins : Chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int*, 2000, **57**, 2423-2433.
63. NATH KA, VERCELLOTTI GM, GRANDE JP et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation : Suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int*, 2001, **59**, 106-115.
64. WINKLER AS, MARSDEN J, DEACON A et al. Serum erythropoietin levels may be inappropriately low in the acute neuropsychiatric porphyries. *Clinica Chimica Acta*, 2002, **317**, 93-100.
65. FONTANELLAS A, HERRERO JA, MORAN MJ et al. Efficiency of three different hemodialysis membranes for plasma porphyrin removal. *Am J Kidney Dis*, 1995, **25**, 30-33.

66. CARSON RW, DUNNIGAN EJ, DU BOSE TD et al. Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in porphyria cutanea tarda associated with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **2**, 1445-1450.
67. KUMAR S, JONASSON O, KURTZMAN NA. Symptomatic coproporphyrinuria after renal transplantation. *Transplantation*, 1979, **28**, 428-429.
68. NUNEZ DJ, WILLIAMS PF, HERRICK AL et al. Renal transplantation for the chronic renal failure in acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant*, 1987, **2**, 271-274.
69. MOORE MR, HIFT RJ. Drugs in the acute porphyrias-toxicogenetic diseases. *Cell Mol Biol*, 1997, **43**, 89-94.