

# **Échanges transfrontaliers et multicentriques: quelle bonne manière de progresser.... !**

*En hommage au Dr Catherine Garel, ses  
compétences et son amitié*

**Marie Cassart et Freddy Avni**

**Bruxelles, Belgique**

[Marie.Cassart@icloud.com](mailto:Marie.Cassart@icloud.com)

[avnifreddy@gmail.com](mailto:avnifreddy@gmail.com)

*Les livres, les cours et les réunions (pluridisciplinaires) font progresser nos connaissances et nous amènent à dépasser nos limites. Les échanges entre « collègues » sont tout aussi importants, encore faut-il trouver les interlocuteurs non seulement compétents mais qui ont en plus la générosité de partager. Il faut aussi avoir de la constance et de la patience car les réponses aux interrogations n'arrivent pas toujours immédiatement. Enfin, dans chaque domaine, quelle chance d'avoir un expert référent pour lequel chaque cas paraît « simple ».*

*C'est ce que nous souhaitons illustrer au travers des néphrocalcinoses pédiatriques et fœtales, d'actualités concernant les polykystoses hépato-rénales et les reins dysplasiques multikystiques.*

## **1. Néphrocalcinose**

Une néphrocalcinose (NC) résulte de dépôts de cristaux d'oxalate (le + souvent) ou de phosphate de calcium dans la lumière des tubules, au sein des cellules épithéliales des tubules rénaux ou encore dans le tissu interstitiel. Ces dépôts surviennent à la suite d'un défaut des mécanismes de rétention des cristaux. La NC peut éventuellement conduire à la formation d'urolithiases mais représente une entité différente. La NC est un diagnostic histologique, en particulier si les dépôts sont microscopiques, cependant, l'imagerie au travers de l'échographie peut être très suggestive.

Les détections de NC – ou de suspicions de NC - deviennent d'ailleurs plus fréquentes du fait de l'augmentation du nombre et de l'amélioration de la qualité des examens échographiques. L'échographie en différencie 3 formes: la plus fréquente est la *NC médullaire*; une deuxième est la *NC corticale*, enfin une troisième correspond à une *NC mixte*, à la fois médullaire et corticale. Les étiologies de chacune de ces formes sont multiples: l'origine peut, entre autres,

en être métabolique, vasculaire, iatrogène médicamenteuse et souvent génétique (Tableaux I-III).

Dans la *NC médullaire*, seules les pyramides présentent un aspect hyperéchogène: discrète et punctiforme, plus marquée et périphérique ou encore diffuse à l'ensemble des pyramides de manière homogène ou inhomogène . Ces différents aspects dépendent probablement du stade de la NC et de son étiologie. Dans les *NC corticales*, c'est le cortex rénal qui présente des calcifications, qui peuvent être soit localisées soit diffuses; enfin dans les *formes mixtes*, l'ensemble du rein apparaît (fortement) hyperéchogène sans différenciation cortico-médullaire (DCM).

Le Doppler couleur peut être utile lorsqu'une étiologie vasculaire ou la présence de lithiases (artéfact de scintillement) sont suspectés.

La confirmation d'une NC pourrait théoriquement être obtenue au CT scanner; le recours à cette technique doit cependant être limité aux cas complexes lorsque l'on s'interroge sur la présence d'une lithiase associée ou de complications inhabituelles. L'ASP n'a pas d'indication pour les NC sans urolithiases.

La plupart des enfants présentant une NC sont asymptomatiques. La NC peut être découverte à l'occasion de la mise au point d'une hématurie, d'une anomalie du bilan phospho-calcique, de la mise au point d'une tubulopathie, d'une polyurie – polydipsie voire d'un retard de croissance....Une fois découverte, une mise au point extensive sera donc nécessaire.

Ce sont les mises au point des NC médullaires qui sont les plus complexes; des étiologies très différentes peuvent produire les mêmes images échographiques Il s'agit d'investiguer les antécédents personnels et familiaux, la présence de maladies préexistantes; vérifier l'âge de découverte, la prise de

médicaments, la tension artérielle, les signes fonctionnels urinaires et compléter si le contexte le nécessite, par des examens génétiques..... Cette mise au point permet globalement de différencier trois groupes (les groupes présentant une hypercalciurie avec (1) ou sans (2) hypercalcémie et le groupe comprenant les cas sans hypercalciurie (3)). Dans chaque groupe, différentes étiologies pourront être envisagées. Sans oublier qu'en fonction de l'âge, la liste des diagnostics différentiels pourra varier. Dans ce cadre, il faut désormais envisager le diagnostic possible d'une NC médullaire fœtale ainsi que ses diagnostics différentiels.

Chez le **grand enfant**, on détecte essentiellement des NC médullaires. C'est dans ce groupe aussi qu'on trouve le plus fréquemment l'association entre NC et urolithiases ainsi que les complications de ces dernières. Ces enfants présentent un risque accru d'évoluer vers une insuffisance rénale chronique ou terminale. Comme indiqué, les aspects échographiques seront souvent identiques quelle que soit l'étiologie. Les mises au point biologique et génétique ainsi que dans certains cas les malformations associées permettent dans certains cas d'orienter vers un diagnostic précis.

- ✓ Par exemple, le *syndrome de Dent* (mutation du gène *CLCN5*, Xp11.22) correspond à une tubulopathie proximale, récessive liée à l'X. Elle entraîne une hypercalciurie, une protéinurie, une hypophosphatasie et une NC augmentant progressivement. Des lésions squelettiques de type rachitisme peuvent être observées. L'ensemble est caractéristique du syndrome.
- ✓ L' *acidose tubulaire distale* résulte d'une mutation de la pompe à H<sup>+</sup>ATPase. Elle induit une acidose métabolique à TA normale, une hypokaliémie, hypercalciurie et une hypocitraciurie. La NC peut

s'accompagner de kystes médullaires. Cette association peut suggérer le diagnostic.

Chez le grand enfant, deux diagnostics différentiels doivent être envisagés : la polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR) qui détermine un piqueté hyperéchogène diffus (lié à la présence de microkystes et de dépôts de cristaux hyalins) ainsi que la drépanocytose. Chez les patients drépanocytaires les pyramides apparaissent hyperéchogènes en rapport potentiellement avec l'inflammation chronique et des ischémies médullaires.

Chez les **enfants plus jeunes et en période néonatale** d'autres diagnostics et d'autres diagnostics différentiels doivent être envisagés. En terme de NC médullaire, il faut surtout envisager le syndrome de Bartter néonatal ; il s'agit d'une maladie métabolique de transmission autosomique récessive (4 types en fonction de la mutation ( Type I – Gène *SLC12A1* – 15q15-21 (NKCC2) ; Type II – Gène *KCNJ1* – 11q24-25 (ROMK) ; Type IV – Gène *BSND* – 1p31 (+ surdité)). Le début des symptômes peut se situer déjà in utero et se traduit par hydramnios et un retard de croissance. Les naissances sont souvent prématurées. L'hypercalciurie et une NC augmentant progressivement sont la règle. La gamme des diagnostics différentiels d'une NC dans cette tranche d'âge est plus large que chez le grand enfant (Tableau IV) et les examens complémentaires appropriés doivent être effectués en fonction des données cliniques et des antécédents.

Les causes de NC corticale sont plus limitées. Une *nécrose corticale* doit être envisagée dans les où l'ensemble du cortex apparaît hyperéchogène, aminci et éventuellement calcifié (de manière diffuse). Il faut plutôt évoquer des séquelles de thrombose de veine rénale, si les calcifications sont linéaires interlobaires et/ou périvasculaires.

Une NC mixte (médullaire + corticale) correspond dans la plupart des cas à une hyperoxalurie primitive de forme infantile. C'est une maladie autosomique récessive résultant d'un défaut du métabolisme du glyoxalate (co-enzyme de la vitamine B6 dans les peroxysomes hépatiques). Elle provoque une excrétion excessive d'oxalate de calcium. Il s'en suit des dépôts d'oxalate rénaux dans différents organes dont les yeux et les reins. La greffe hépato-rénale constitue à ce jour le seul traitement de cette maladie.

Une série de cas collectés au travers d'échanges « transfrontaliers » (☺) montrent qu'une hyperéchogénicité des pyramides liée à une NC ou à d'autres étiologies (constituant des DgD – voir Tableau IV) peuvent s'observer chez le **foetus** ou apparaître dans le suivi post natal de reins hyperéchogènes de DAN. La PKRAR semble constituer la cause la plus fréquente, elle n'est pas la seule; parmi les autres causes de NC foetale, il faut évoquer l'hypersensibilité à la vitamine D liée à des mutations gènes actifs dans le métabolisme de la vit D ainsi que la cystinurie congénitale. Un diagnostic précoce grâce à l'échographie anté- ou directement postnatale permet une prise en charge rapide et optimale après confirmation génétique. Parmi les autres causes de NC foetale et ses diagnostics différentiels, il faut aussi envisager certains syndromes néphrotiques, le syndrome de Bardet Biedl et de Beckwith Wiedeman.

## **2. Les polykystoses rénales héréditaires – Quoi de neuf ?**

Depuis de nombreuses années maintenant, l'échographie obstétricale contribue au diagnostic des principales polykystoses ainsi qu'à leur diagnostic différentiel. De manière concomitante, on assiste au développement rapide de des examens génétiques qui permettent de démontrer de manière de plus en plus précise de démontrer les mutations génétiques impliquées mais aussi la complexité des transmissions; ceci dernière permettant d'expliquer la

variabilité phénotypique rencontrée en échographie périnatale. De nouveaux gènes sont également démontrés. Par ailleurs, du fait de cette transmission complexe, une même maladie peut s'exprimer sous des phénotypes différents dans une même famille.

- *Par exemple lors d'une transmission bi-allélique, une polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) peut apparaître sous la forme de très gros reins présentant de multiples microkystes qui suggèrent une polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR). Le pronostic de cette forme de PKRAD est plus péjoratif.*
- *Par ailleurs, dans une même famille porteuse de PKRAD, les reins d'un fœtus atteint apparaîtront soit sous la forme classique (cortex hyperéchogène, augmentation de la DCM) soit sous une forme glomérulokystique (reins diffusément hyperéchogènes avec des kystes sous capsulaires).*

Les polykystoses héréditaires font partie intégrante des ciliopathies.

L'atteinte multi-organique est la règle. Plus particulièrement, les polykystoses autosomiques récessives et dominantes présentent par définition une atteinte hépatique concomitante. Pour les PKRAR, cette atteinte (de type fibrose hépatique progressive) s'exprime habituellement dans l'enfance au-delà de 6 ans. Certains cas peuvent se déclarer plus précocement comme par exemple l'association d'une polykystose et d'un syndrome de Caroli ; on peut citer également, les kystes du cholédoque associés aux mutations HNF1 $\beta$ . Des complications liées aux atteintes hépatiques (non détectées) peuvent survenir dans la petite enfance (! aux septicémies).

### **3. La dysplasie rénale multikystique (DRMK) – Pas toujours simple**

La DRMK est la dysplasie (kystique) rénale la plus fréquente (1/4000 naissances). Chez le fœtus, elle peut survenir de manière uni- ou bilatérale. La forme bilatérale est létale. L'aspect échographique est habituellement univoque et connu : plusieurs formations kystiques de taille variable, sans

connexion entre-elles ainsi que l'absence de parenchyme rénal normal. Cet aspect s'observe identiquement in utéro ou après la naissance. Classiquement, le rein multikystique qui est non fonctionnel involue progressivement (le plus souvent après la naissance) et le rein controlatéral s'hypertrophie.

A la naissance, une échographie de confirmation suffit sauf s'il existe une anomalie du rein controlatéral (20% des cas) (SJPU ou RVU). Si des anomalies sont observées au niveau du rein controlatéral, des examens complémentaires seront nécessaires (cystographie, examens fonctionnels) en fonction du diagnostic suspecté. IL faut également rester vigilant à l'hypertrophie compensatrice ; en son absence, une mauvaise fonction de ce rein devra être envisagée.

L'avancée de nos connaissances et les améliorations technologiques ont mis en avant certaines circonstances où le rein DRMK n'est pas une malformation isolée et nécessite un suivi et une mise au point plus particuliers.

Il s'agit des cas où la DRMK est associées à des *anomalies d'insertion urétérale* (ectopie d'insertion ou urétérocèle), les cas où les DRMK se développent dans les pyélons supérieur ou inférieur de *duplication rénales* ou encore dans *un rein ectopique*. Il y a encore les associations des DRMK avec les *anomalies génitales* et enfin contrairement à ce qui apparaît dans des articles anciens, les DRMK peuvent avoir une *transmission héréditaire*.

La théorie qui prévaut quant à constitution des DRMK est celle du défaut de connexion entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphritique. D'autres théories sont rapportées dans la littérature, impliquant des mutations génétiques ou encore un défaut de recanalisation de l'uretère durant l'embryogénèse. D'autres théories enfin, insistent sur le développement concomitant d'une anomalie supérieure (la DRMK) mais aussi inférieure de

l'insertion de l'uretère. Cette insertion inférieure peut se faire soit de manière ectopique dans le col vésical voire en extravésical (au niveau des vésicules séminales chez le garçon, au niveau du col ou du vagin chez la fille) soit sous la forme d'une urétérocèle. Des complications infectieuses sont possibles; de plus comme quelques néphrons peuvent quand même être fonctionnels, un peu d'urine est produit et des fuites urinaires peuvent survenir, surtout chez la petite fille.

Les DRMK peuvent se développer dans des reins dupliqués et des reins ectopiques. Classiquement la DRMK se développe dans le pyélon supérieur et plus rarement dans le pyélon inférieur. L'involution est la même que pour un rein simple. Une DRMK peuvent aussi survenir dans un rein en fer à cheval ou dans un rein pelvien.

Les associations entre DRMK et anomalies des organes génitaux internes chez la fille sont également classiques. De ce fait, lors de l'échographie de confirmation, il faut absolument vérifier les organes génitaux. Dans ce cadre, il faut souligner l'association décrite entre duplication utérine, hémivagin borgne et DRMK (ou agénésie rénale unilatérale) homolatérale correspondant au syndrome de Herlyn Wunderlich.

Enfin, et contrairement à ce qui a été longtemps rapporté, la DRMK peut avoir une transmission héréditaire dans 8-10 %% des cas. On peut signaler en particulier les cas survenant dans le cadre des mutations *HNF1B*

#### **4. Et ce n'est pas tout....**

*Catherine a bien d'autres compétences dans de nombreux domaines, dont le cerveau fœtal, la thyroïde, le squelette .... heureusement, car devant des cas compliqués, il est rassurant de pouvoir compter sur ces compétences*

*À suivre.....*

## **Références**

### **1) Néphrocalcinose et DgD**

Monet-Didailler C Chateil J-F Allard L & al Néphrocalcinose de l'enfant Néphrol Therap\_2021;17: 58-66

Hoppe B Kemper MJ Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis Pediatr Nephrol 2010;25 :403-413

Vervaeet BA Verhulst A D'haese PC De Broe ME Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 2030-2035

Daneman A Navarro OM Somers GR et al Renal pyramids: focused US of normal and pathologic processes RadioGraphics 2010 ; 30 : 1287-1307

Strauss SB Waltuch T Bicvin W Kaskel F Primary hyperoxaluria : spectrum of clinical and imaging findings Pediatr Radiol 2017 ; 47 : 96-103

Maruyama H Shinno Y Fujiwara K & al Nephrocalcinosis and placental findings in neonatal Bartter syndrome Am J Perinatol Rep 2013; 3 : 21-24

Hureaux M Molin A Jay N et al Prenatal hyperechogenic kidneys in three cases of infantile hypercalcemia associated with *SLC34A1* mutations Pediatr Nephrol 2018 ; 33 : 1723-1729

Karlheinz M, Reis M and Zenker M Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome, a newly defined congenital nephrosis syndrome Prenat Diagn 2006; 26: 262–266

Tostivint I, Royer N, Nicolas M, et al. Spectrum of mutations in cystinuria patients presenting with prenatal hyperechoic colon. Clinica genet 2017; 92(6):632-8.

### **2) Polykystoses rénales héréditaires**

Hidebrandt F, Benzing T Katsanis N Ciliopathies NEJM 2011 ; 364 :16

Gimpel C Avni FE Bermann C et al Perinatal diagnosis, management and follow-up of cystic renal diseases A clinical practice recommendation with systematic literature review JAMA Pediatr 2018 ; 172 : 74-86

Gimpel C Avni FE Breyssem L et al Imaging kidney cysts and kidney cystic diseases : an international working group consensus statement Radiology 2019 ; 290 : 769-782

Bergmann C Genetics of ARPKD and its differential diagnosis Frontiers Pediatr 2018 ; 5 : 221

Bergmann C Early and severe PKD and related ciliopathies: an emerging field of interest Nephron 2019 ; 141 : 50-60

Cornec-Le Gall Emilie Torres VE Harris PC Genetic complexity of ADPKD and liver disease J Amer Soc Nephrol 2018 ; 29 :13-23

Garel J Lefebvre M Cassart M et al Prenatal US of ADPKD mimicking recessive type: case series Pediatr Radiol 2019 ; 49 : 906-912

Büscher R Büscher AK Weber S et al Clinical manifestation of ARPKD : kidney- related and non-kidney-rela phenotypes Pediatr Nephrol 2014 : 29 : 1915-1925

Kettunen JLT Parvianene H, Miettinen PJ et al Biliary anomalies in patients with *HNF1B* diabetes  
J Clin Endocrinol Metab 2017 ; 102 : 2075-2082

### **3) *DRMK – pas toujours si simple***

Scala C McDonnell S Murphy F et al Diagnostic accuracy of midtrimester antenatal US for MDKD  
Ultrasound Obstet Gynecol 2017 ; 50 : 464-469

Cardona –Grau D Kogan BA Update on MDKD Curr Urol Rep 2015; 16 : 67

Gaither TW Patel A Patel G Chunag KW et al Natural history of contralateral hypertrophy in patients with MDK J Urol 2018; 199 : 280-286

Cassart M Majoub N Irtan S et al Prenatal evaluation and postnatal follow-up of ureteral ectopic insertion in multicystic dysplastic kidneys Fetal Diagn Ther 2019 ; 45 : 373-380

## **Tableau I Causes de néphrocalcinose en fonction de la biologie**

### ***Causes d'hypocalciurie avec hypercalcémie :***

- Hyperparathyroïdie primaire
- NEM type 1
- Sd de William et Beuren
- Trisomie 21
- Hypercalcémie et hypercalciurie familiale
- Sarcoïdose
- Malabsorption intestinale
- Hypothyroïdie
- Iatrogène : hypervit D, A, Ca<sup>2+</sup>

### ***Causes d'hypercalciurie sans hypercalcémie***

- Hypercalciurie idiopathique
- Hypercalciurie iatrogène
- Acidose tubulaire distale
- Sd Bartter
- Sd Dent
- Sd hypercalciurie hypomagnésie
- Sd hypocalcémie hypercalciurie
- Lepreschaunisme
- Furosémide, théophylline +/- corticoïdes
- Nutritions parentérales
- Régime cétogène

### ***Absence d'hypercalciurie***

- Oxalose
- Excès de minéralo-corticoïdes
- Hypokaliémie chronique ( Liddle, Hyperaldo, SAG)
- Nécrose corticale
- Thrombose des veines rénales
- Nécrose papillaire

## **Tableau II NC avec hypercalciuries génétiques**

- Acidose tubulaire distale
- Sd de Bartter
- Sd de Lowe
- Sd de Dent
- Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et NC (FHHNC)
- Hypocalcémie AD (Mutation *CaSR*)
- Plus rarement: cystinose, Wilson, tyrosinémie I, pseudohypoaldostéronisme

## **Tableau III NC avec hypercalciuries iatrogènes**

- Furosémide
- Prématurité par immaturité tubulaire
- Surdosage vit D
  - o Préventif
  - o Curatif (rachitisme hypoP)
  - o Génétique
- Médicaments
  - o Acétazolamide
  - o Cinalcacet
- Nutrition parentérale
- Régime cétogène

## **Tableau IV DgD des hyperéchogénicités médullaires chez les nouveaux nés (nné) et fœtus (f)**

- Protéinurie de Tamm Horsfal **Nné**
- Candidose rénale **Nné**
- Iatrogène (prématuré) **Nné**
- Reflux vésico-urétéral **Nné**
- Nécrose médullaire **Nné**
- PKRAR **Nné + f**
- Uropathie obstructive **Nné + f**
- Sd Beckwith-Wiedman **Nné + f**
- Sd Bardet-Biedl **Nné + f**
- Sd néphrotique **Nné + f**