

La dysplasie rénale sous toutes ses formes

Fred Avni & Annie Lahoche

Bruxelles – Lille

avnifreddy@gmail.com

Les malformations des reins et des voies urinaires (CAKUT) représentent 20-30% des malformations présentes à la naissance et leur prévalence se situe entre 3 et 7/ 1000 naissances. Elles causent 7% des insuffisances rénales terminales de l'adulte. Le spectre des CAKUT est large ; parmi les anomalies représentées, l'hypoplasie et la dysplasie rénale (souvent regroupées sous le vocable hypodysplasie) ont potentiellement comme conséquence une importante altération de la fonction rénale.

Les concepts de *dysplasies* et d'*hypoplasie rénale* ont une **définition** histologique précise :

- *Dysplasie* = anomalie de développement tissulaire causée par une altération de la taille, forme et organisation de cellules arrivées à maturation
- *Dysplasie rénale* = anomalie congénitale caractérisée par une différenciation anormale du parenchyme rénal (uni- ou bilatérale) avec présence conséquente de tubules primitifs, de tissu métaplasique (cartilage) et éventuellement des kystes glomérulaires ; les néphrons sont (partiellement ou totalement) anormaux et le plus souvent non fonctionnels
- *Hypoplasie rénale* = anomalie congénitale caractérisée par des reins de petite taille mais dont le développement néphronique et l'architecture rénale sont relativement normaux ; les néphrons sont normaux et le plus souvent normo-fonctionnels

Deux théories s'affrontent sur l'origine de la dysplasie: l'effet de l'hyperpression rétrograde d'une obstruction ou d'un reflux vs une dérégulation du développement rénal normal en rapport avec des anomalies génétiques.

Il est primordial de réaliser le diagnostic des dysplasies rénales afin d'éviter des complications et des altérations fonctionnelles supplémentaires. Les biopsies systématiques étant impossibles, l'imagerie (l'**échographie** première, cystographie, scintigraphie, IRM...) représente depuis toujours une méthode alternative de diagnostic. Cependant, depuis de nombreuses années, des controverses existent quant au diagnostic précis et aux prises en charges optimales, ce d'autant que les dysplasies rénales peuvent faire partie de syndromes polymalformatifs.

Deux facteurs ont profondément modifié nos connaissances et notre compréhension des dysplasies rénales: avant tout, le diagnostic anténatal (DAN) qui a contribué grandement au diagnostic et fourni de nombreuses informations quant à la constitution des uro-néphropathies (dont les dysplasies). Par ailleurs, le développement des techniques génétiques

modifient profondément les mises aux points. Il devient de plus en plus évident que les mutations génétiques jouent un rôle primordial dans la constitution des malformations des reins et des voies urinaires.

Il faut également souligner qu'au quotidien, le terme de « dysplasie rénale » couvre de fait différentes entités - potentiellement reliées entre elles par des anomalies génétiques similaires: dysplasie rénale multikystique, dysplasie rénale kystique syndromique ou non syndromique, dysplasie rénale kystique obstructive, dysplasie associée au reflux vésico-urétéral.

Un questionnaire consacré au diagnostic et à la prise en charge des dysplasies rénales a été réalisé par la *Société européenne de néphrologie pédiatrique* en 2017. Il a démontré (comme on pouvait s'y attendre) l'hétérogénéité des attitudes.

- À la question *quel est pour vous l'aspect caractéristique d'un rein dysplasique (plusieurs réponses possibles) ?* 85% des participants ont répondu un petit rein hyperéchogène, 32% un grand rein hyperéchogène, 80% un rein HE avec kystes.
- À la question *quand demanderiez-vous une imagerie complémentaire ?* 75% ont répondu lorsque les 2 reins sont atteints alors que 53% ont répondu en cas d'un petit rein unilatéral.
- A la question *quel examen complémentaire réaliseriez-vous ?* > 80% ont répondu une cysto et un DMSA, seuls 16% ont répondu une IRM et 6% un CT scan.
- A la question *demanderiez-vous un examen génétique en cas d'anomalie kystique unilatérale ?* 50% ont répondu non, 15% oui, 35% parfois; *le demanderiez-vous en cas d'antécédents familiaux* 83% ont répondu oui.
- De manière unanime, quelle que soit la spécialité médicale des participants, l'échographie représentait l'examen d'imagerie indispensable pour aborder les dysplasies rénales et permettre d'orienter diagnostics et mise au point.

L'échographie est certainement l'examen clé ; ceci, cependant à condition de réaliser un examen détaillé de l'écho-architecture rénale en utilisant des sondes de haute fréquence en privilégiant autant que possible l'abord postérieur. L'examen doit comprendre la mesure des reins (comparée à des abaques), l'évaluation de l'épaisseur du cortex, de l'échogénicité du parenchyme et de la médullaire, de la différenciation C-M, de la présence de kystes, des cavités rénales.

Bien entendu l'échographie doit s'intégrer dans la prise en charge globale des patients. Ce d'autant que l'échographie n'évalue pas la fonction

rénale. Cette évaluation est du ressort de la biologie et de la scintigraphie (Potentiellement l'IRM).

À partir des constatations échographiques, deux entités distinctes peuvent être envisagées et discutées: les dysplasies rénales *avec kystes* à l'échographie et les dysplasies rénales *sans kystes*

1. Dysplasies rénales avec kystes

a. La dysplasie rénale multikystique (DRMK)

La DRMK est une entité bien connue depuis de nombreuses années. Elle est relativement fréquente 1/4000 naissances. Elle correspond au type II de l'ancienne classification de Potter. Le parenchyme rénal est remplacé par de multiples kystes de taille variable ne communiquant pas entre eux. L'origine causale est discutée et potentiellement multiple: la mauvaise connexion entre le bourgeon urétéral et le blastème rénal, une mauvaise re-canalisation de l'uretère, une interférence génétique dans le développement rénal....La DRMK est le plus souvent unilatérale, Une DRMK bilatérale est létale.

L'aspect échographique anté-ou postnatal est le plus souvent caractéristique. Des kystes de tailles variables sans communications entre eux ainsi que l'absence de parenchyme rénal normal. (cf aussi l'ED de M Cassart - F Avni).

Le rein dysplasique multikystique est non-fonctionnel. Le rein controlatéral est habituellement normal et subit une hypertrophie compensatrice. Des anomalies peuvent toutefois survenir au niveau du rein controlatéral (reflux vésico-urétéral 7%, obstruction de la jonction pyélo-urétérale 20%). La plupart des auteurs considère qu'une échographie rénale suffit au diagnostic et qu'en cas d'absence d'anomalie rénale controlatérale, une cystographie n'est pas indiquée.

Dans le suivi, l'attention doit être portée sur l'involution du rein dysplasique mais aussi sur le caractère rassurant de l'hypertrophie compensatrice. Inversement, l'absence d'hypertrophie doit questionner sur la fonction du rein controlatéral.

Contrairement aux publications anciennes, il a été démontré que la DRMK peut avoir une transmission héréditaire.

b. La dysplasie rénale kystique syndromique (DRKS)

La dysplasie rénale syndromique est un terme général qui recouvre des pathologies rénales non isolées d'origine génétique entrant dans le cadre de syndromes polymalformatifs variés. Le diagnostic différentiel entre les différents syndromes voire la différenciation entre DRKS et DRMK sont parfois difficiles; ce sont les anomalies associées qui permettent souvent d'obtenir le diagnostic final.

Il s'agit pour la plupart des cas de ciliopathies mono- ou multigéniques (HNF1 β , polykystoses hépato-rénales, Joubert, Bardet-Biedl, Néphronophtise...). Les kystes sont de localisation, de taille et de nombre variables, Certains aspects sont caractéristiques (Voir aussi l'ED de M Cassart et Fr Avni)

Il faut noter que contrairement à la DRMK, les reins des DRKS sont souvent (en tous les cas au moins partiellement) fonctionnels.

Des informations détaillées supplémentaires peuvent également être trouvées dans les différents articles donnés comme références.

c. La dysplasie rénale kystique segmentaire

Dans certains cas, la dysplasie (multi)kystique ne concerne qu'une partie du ou des reins. Le reste du rein est d'aspect normal et normo-fonctionnel. Le diagnostic différentiel doit être réalisé avec des DRMK se développant dans un des pôles d'une duplication rénale (pôle supérieur plus souvent que pôle

inférieur) ou encore avec des kystes rénaux complexes voire de rares tumeurs kystiques. Une IRM avec injection de Gd facilite ce diagnostic différentiel.

d. La dysplasie rénale kystique obstructive

Une obstruction au flux urinaire pendant la vie fœtale induit une dilatation en amont de l'obstacle à de degrés variables ainsi que des lésions parenchymateuses liées à la pression rétrograde. Cette hyperpression va se traduire, à l'échographie, au niveau du parenchyme rénal, par une hyperéchogénicité corticale diffuse, un amincissement cortical et/ ou des kystes. Ces kystes de taille variable peuvent se développer au niveau du cortex rénal mais aussi au niveau des pyramides. Ils traduisent à ce niveau à des dilatations des tubules rénaux. Une dilatation des voies urinaires est quasi toujours associée. Les valves de l'urètre postérieur en sont une étiologie classique.

2. Dysplasie rénale sans kystes

a. Reflux vésico-urétéral (RVU) et dysplasie

Le RVU est une pathologie classique de l'enfant. Il est lié à un raccourcissement de la longueur de l'uretère dans la paroi vésicale ou à une ectopie d'ouverture de l'orifice urétéral dans la vessie. Il existe deux formes de RVU : celui *congénital* développé durant la vie fœtale (surtout chez les BB de sexe masculin) et celui *acquis* dans l'enfance secondaire à des troubles mictionnels (surtout chez les fillettes). La présence d'un RVU est un facteur de risque pour des infections urinaires (IU) et de ce fait il représente un risque majoré de lésions rénales chroniques. 8% des enfants avec RVU vont développer une insuffisance rénale terminale (IRT) et la « néphropathie de reflux » représente 25% des cas d'IRT. Le traitement du reflux acquis et la prévention des complications sont donc essentielles. Dans le cadre du travail présent, c'est le reflux congénital qui est envisagé puisqu'il peut être associé à une dysplasie ou à une hypodysplasie rénale dès la vie fœtale.

Des travaux récents mettent en avant la relation entre RVU et anomalies génétiques. Ceci est confirmé par le fait que de nombreux syndromes peuvent inclure un RVU (Bardet Biedl, Di George, Goldenhar, Townes Brocks...). Les uropathies en général et le RVU en particulier, résulteraient d'une

« interruption » de la ramification du bourgeon urétéral et de la différenciation cellulaire. Des mutations des gènes *PAX2*, *EYA1* ou encore *SALL1* seraient impliquées (entre autres).

La dysplasie associée au RVU pourra s'exprimer soit par des anomalies du parenchyme (aminci, irrégulier et hétérogène) soit par une « hypodysplasie » globale (voir plus loin).

Le RVU sera le mieux démontré par les cystographies radiologiques ou sonographiques ; la dysplasie rénale pourra certainement être suggérée à l'échographie mais sera bien mieux démontrée par l'IRM.

Des controverses persistent et des confirmations doivent encore être apportées: tous les reflux doivent-ils être détectés ? Faut-il demander une enquête génétique systématique ? Faut-il examiner les fratries ?....

b. « Hypodysplasies » rénales

Comme indiqué au début de ce travail, les approches diagnostiques et de prise en charge des dysplasies et des hypodysplasies rénales sont très variables suivant les équipes. Une tentative de consensus a fait récemment l'objet d'une publication par ***Kohl S & al*** en 2022. Les auteurs ont tenté (sur base d'un consensus d'un groupe d'experts) de s'accorder sur les critères *pathologiques, cliniques, d'imagerie* et de *génétiques* qui permettraient d'optimiser tant l'approche diagnostique que la prise en charge.

Les auteurs proposent donc de différencier dysplasie d'hypoplasie rénale sur base de l'échographie. Dans les deux cas les reins peuvent être petits; cependant, un rein dysplasique se caractérise par l'absence d'une différenciation cortico-médullaire (DCM) alors que cette DCM sera présente dans les hypoplasies. L'idée est de pouvoir vérifier l'hypothèse que la présence d'une DCM à l'échographie serait un facteur de meilleur pronostic pour la fonction rénale et son évolution au long cours.

Un arbre décisionnel (Tableau 1) est proposé utilisant comme point de départ comme base l'échographie; cet arbre décisionnel attire l'attention sur les anomalies dont la présence indique un risque accru d'évolution péjorative et qui nécessitent un suivi plus rapproché (par ex. consultation 2x/ an). Il

devrait servir de base aux corrélations échographiques et cliniques et orienter les indications d'examens complémentaires.

À noter que les auteurs concluent qu'en l'absence de dilatation des voies urinaires, il n'est pas nécessaire de réaliser une cystographie ni un examen scintigraphique. Ils estiment enfin que des examens génétiques devraient être proposés dans des cas familiaux, syndromiques ainsi qu'en cas de dysplasie bilatérale.

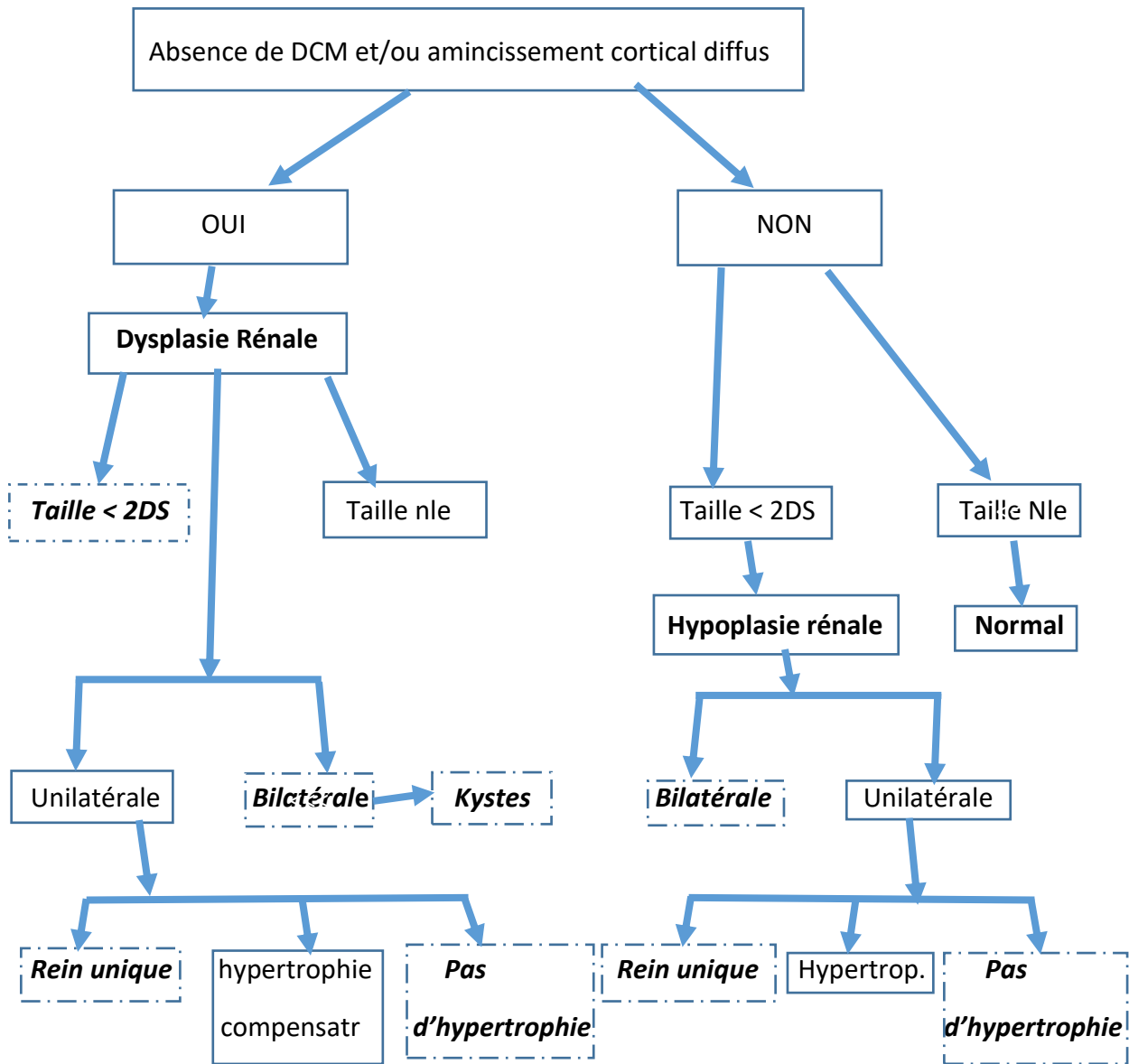


Tableau 1 Arbre décisionnel pour l'approche des dysplasies et hypoplasies rénales basé sur les présentations échographiques

Les cadres à traits interrompus indiquent les cas présentant un risque accru d'évolution vers l'IRC. La taille du rein est évaluée sur base de la publication de Obrycki & al. (Les percentiles 2,5 et 97,5 correspondent à respectivement - ou + 2DS). La présentation d'une dilatation des voies urinaires et les antécédents du patient sont des éléments additionnels qui doivent être pris en compte.

Références

Woolf AS Renal hypoplasia and dysplasia: starting to put the puzzle together JASN 2006 ; 17 : 2647-2649

Kerecuk L Schreuder MF Woolf AS Renal tract malformations : perspectives for nephrologists Nature clinical practice Nephrology 2008 ; 4 : 312-325

Woolf AS Price KL Scambler PJ & al Evolving concepts in human renal dysplasia JASN 2004 ; 15 : 998-1007

Capone VP Morello W Taroni F & al Genetics of congenital anomalies of the kidney and UT: the current state of play Int J Mol Sci 2017 ; 18 : 796

Montini G Busutti M Yalcinkaya F & al A questionnaire survey of radiological diagnosis and management of renal dysplasia in children J Nephrol 2018 ; 51 : 93-102

Meyers ML Treece AL Brown BP & al Imaging of fetal cystic kidney disease: MCDK vs renal cystic dysplasia Pediatr Radiol 2020; 50 : 1921-1933

Cardona- Grau D Kogan BA Update on MDK Curr Urol Rep 2015; 16 :67

Berbari NF O' Connor AK Haycraft CJ & al The primary cilium as a complex signaling center Curr Biol 2009 ; 19 : R526

Hildebrandt F Benzing T Katsanis N Ciliopathies NEJM 2011; 364: 1533-1543

Gimpel C Avni F Breyssem L & al Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children Radiology 2019;290 : 769-782

Murer L Benetti E Artifoni L Embryology and genetics of primary VUR and associated renal dysplasia Pediatr Nephrol 2007;22 : 788-797

Greenbaum LA Renal dysplasia and MRI : a clinician perspective Pediatr Radiol 2008; 38 (suppl 1): S70-S75

Grattan-Smith JD Little SB Jones RA Evaluation of reflux nephropathy, pyelonephritis and dysplasia Pediatr Radiol 2008; 38 (Suppl 1): S83 – S105

Kohl S Avni FE Boor P & al Definition, diagnosis and clinical management of non obstructive kidney dysplasia : consensus statement by the ERKNet Working group on kidney malformations Nephrol Dial Transplant 2022;37 : 2351-2362

Obrycki L Sarnecki J Likosick M & al Kidneys lengths normative values in children aged 0-19 years : a multicenter study *Pediatr Nephrol* 2022;37 :1075-1085