

Fiche pathologie

SYNDROME DE DENYS DRASH

Qu'est-ce que le syndrome de Denys Drash ?

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire qui atteint le rein de manière constante.

Le syndrome de Denys Drash est une **maladie génétique rare** qui associe une **atteinte rénale** (néphropathie glomérulaire), des **anomalies génitales**, et une **prédisposition pour les tumeurs rénales** (néphroblastome), se manifestant dans les premiers mois de vie.

A quelle fréquence trouve-t-on le syndrome de Denys Drash dans la population ?

C'est une maladie très rare avec moins d'un nouveau cas pour un million d'habitants et par an (incidence). Le nombre total de cas dans le monde n'est pas connu (prévalence), on compte 150 cas décrits dans la littérature.

Quelles sont les causes et les moyens de transmission du syndrome de Denys Drash ?

C'est une **maladie génétique dite autosomique dominante** liée à une mutation (anomalie) du gène WT1, situé sur le chromosome 11. Ce gène code pour la protéine WT1 qui joue un rôle de régulation dans le développement des reins et des organes génitaux (gonades c'est-à-dire ovaires et testicules) durant la grossesse. Une anomalie de cette protéine entraîne des **anomalies de structure du filtre rénal** (glomérule), des anomalies du développement sexuel par **malformation des gonades**, et un **sur-risque de tumeur rénale** (tumeur de Wilms ou néphroblastome).

Cette maladie survient si l'enfant possède **un exemplaire de gène muté** (allèle muté), qui peut être transmis par un des parents ou apparaître de novo chez l'enfant (mutation pendant la vie foetale).

Quels sont les symptômes du syndrome de Denys Drash ?

Chez le **garçon**, les anomalies de développement sexuel sont observées dès la naissance avec des **organes génitaux** pouvant être **malformés voire d'aspect féminin**, et des testicules qui sont anormaux, non descendus ou absents mais parfois normaux.

Les **symptômes rénaux** apparaissent le plus souvent avant 3 mois de vie, avec une fuite de protéines dans les urines notamment l'albumine, responsable de l'apparition d'**œdèmes** généralisés, qui se traduisent par un gonflement au niveau des paupières, des extrémités (mains et pieds), de l'abdomen (ascite) et parfois au niveau des poumons et de la plèvre (épanchement pleural). On parle de syndrome néphrotique congénital.

Les facteurs d'anticoagulation et les immunoglobulines (anticorps) sont également perdus dans les urines, avec comme conséquence un risque de formation de caillots dans le sang (**thromboses**) et d'**infections** sévères.

Cette fuite de protéines est responsable de lésions rénales sévères avec une évolution vers une **insuffisance rénale chronique** pendant l'enfance, le plus souvent avant l'âge de 4 ans. Cette insuffisance rénale peut se compliquer d'une **hypertension artérielle**.

L'apparition d'une tumeur rénale peut se manifester par l'apparition de **sang dans les urines** (hématurie), la diminution de production d'urines, une fièvre avec une fatigue importante, une perte de poids ou une **masse abdominale** avec augmentation du volume de l'abdomen.

Quels examens doit-on passer pour le diagnostic?

La fuite de protéine dans les urines est mise en évidence par l'analyse des urines à l'aide d'une **bandelette urinaire** et est confirmée par une analyse d'urine au laboratoire.

La **prise de sang** peut montrer un taux de protéines abaissé (syndrome néphrotique) ou une élévation de la créatinine (insuffisance rénale).

En cas de doute diagnostique, une biopsie rénale peut être réalisée et montre des lésions cicatricielles au niveau des vaisseaux sanguins rénaux et du filtre rénal (glomérulosclérose ou sclérose mésangiale diffuse).

L'**échographie** montre une masse rénale ou pelvienne en cas de tumeur.

Le diagnostic est confirmé par **l'étude du gène WT1** sur une prise de sang pour rechercher l'anomalie génétique. Les mutations sont habituellement sporadiques.

Quels sont les organes atteints ?

- **Atteinte rénale**
 - syndrome néphrotique avec protéinurie, ou une protéinurie isolée
 - insuffisance rénale sévère d'apparition précoce
 - tumeur rénale (dans 90% des cas) : néphroblastome ou tumeur de Wilms

- **Atteinte gonadique**
 - anomalie du développement sexuel chez le garçon (de caryotype normal 46 X,Y) avec organes génitaux non différenciés ou féminisés et anomalies testiculaires
 - tumeurs testiculaires (gonadoblastome) ou ovariennes
 - infertilité chez le garçon

Comment évolue le syndrome de Denys Drash ?

On observe une altération rapide de la fonction rénale avec évolution vers une **insuffisance rénale terminale** pendant l'enfance, liée au syndrome néphrotique mais aussi à la nécessité fréquente d'une ablation des reins (néphrectomie) de façon préventive du fait du risque tumoral.

L'atteinte génitale est marquée par le **risque de tumeur des gonades**.

Quelles situations de handicaps peuvent découler du syndrome de Denys Drash ?

- **Pour l'atteinte rénale :**

L'insuffisance rénale chronique entraîne un retard de croissance, une fatigue, une anémie et impose des hospitalisations fréquentes et parfois prolongées, y compris après la mise en place du traitement de suppléance de la fonction rénale par dialyse. On observe souvent une hypertension artérielle avec à terme un risque d'atteinte cardiaque secondaire qui peut entraîner une fatigue surajoutée. Après la greffe rénale les patients doivent prendre un traitement anti-rejet (immunosuppresseurs) à vie et sont régulièrement hospitalisés pour leur suivi et en cas de complications infectieuses liées aux traitements.

- **Pour l'atteinte génitale :**

- Infertilité chez le garçon.
- Complications post opératoires des reconstructions chirurgicales.

Quels sont les traitements à suivre?

Il n'y a pas de traitement curatif (pouvant guérir la maladie), l'objectif du traitement est de **prévenir les complications du syndrome néphrotique et la survenue de tumeurs**.

- **Pour le syndrome néphrotique :**

Pour limiter les œdèmes, un régime pauvre en sel est mis en place, associé à un traitement diurétique, et à des perfusions d'albumine. Des traitements ayant pour but de diminuer la protéinurie sont prescrits pour protéger le rein. L'hypertension artérielle doit être traitée, avec une alimentation peu sodée, une restriction des apports hydriques, et des traitements médicamenteux. Des traitements anticoagulants sont prescrits pour limiter le risque de thrombose. Le risque infectieux est prévenu par les vaccinations et une antibiothérapie préventive à faible dose. Il est parfois nécessaire de supplémenter en hormones thyroïdiennes de synthèse. Un traitement par hormone de croissance est débuté en cas de retard de croissance.

Une mise en dialyse est souvent rapidement nécessaire.

Le syndrome néphrotique est résistant aux corticoïdes et aux traitements immunosuppresseurs mais ne récidive pas après transplantation rénale.

- **Pour le risque tumoral :**

- Tumeurs rénales : néphrectomie bilatérale (ablation des deux reins) préventive (avant l'apparition du cancer) ou curative (en cas de tumeur identifiée) associée à une chimiothérapie
- Tumeurs gonadiques : surveillance sans ablation systématique des gonades

- **Pour l'anomalie des organes génitaux :**

Reconstruction chirurgicale avec possibilité de pose de prothèse testiculaire. Traitement hormonal substitutif pour apporter les hormones sexuelles manquantes en cas de dysfonction testiculaire ou ovarienne.

Comment surveille-t-on le syndrome de Denys Drash ?

- Surveillance clinique et échographique pour le risque de tumeur rénale et des gonades.
- Surveillance du syndrome néphrotique (protéinurie, taux d'albumine sanguin) et de ses complications (infections, thromboses, dosage des hormones thyroïdiennes).
- Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (pression artérielle, croissance, anémie, autres anomalies biologiques)
- Surveillance du développement pubertaire.

En conclusion, **le dépistage de la protéinurie** doit être réalisé de façon systématique en cas **d'anomalies du développement sexuel** afin de dépister précocement cette pathologie rare dont les complications sévères peuvent être prévenues par une prise en charge adaptée.

Rédaction :

Dr Maud SORDET, Pr Jérôme HARAMBAT, Dr Astrid DUBRASQUET, Dr Brigitte LLANAS (CHU de Bordeaux)