

Fiche pathologie

ACIDOSE TUBULAIRE PROXIMALE

Qu'est-ce que l'Acidose tubulaire proximale ?

L'acidose est le fait de retenir trop d' «acide» dans le sang. L'acidose tubulaire « proximale » (ATP), est une maladie caractérisée par l'incapacité des cellules de la première partie du tubule rénale, le tubule proximal, à réabsorber le bicarbonate (limitation de sa perte rénale). Le bicarbonate est le tampon majoritaire du sang qui empêche le développement d'une acidité dans l'organisme. En effet, la charge acide (en protons) amenée chaque jour par l'alimentation fait rapidement varier le pH sanguin et entraîne l'acidose. Par ailleurs, l'anomalie du tubule proximal peut diminuer la capacité du rein à éliminer la charge acide (en protons) sous la forme d'ammonium qui est produit dans cette partie du rein.

A quelle fréquence trouve-t-on l'acidose tubulaire proximale ?

Les causes d'ATP sont très variées et sa fréquence inconnue dans la population générale mais probablement rare. Il existe des formes transitoires (notamment celles dues à des médicaments ou à des complications d'autres maladies générales) qui peuvent être plus importantes en fréquence mais passer inaperçues. Les formes dues à des anomalies génétiques probablement parmi les plus rares.

Quelles sont les causes et les moyens de transmission de l'acidose tubulaire proximale ?

L'ATP peut être isolée (dans de rares cas de maladies génétiques) ou associée à une autre acidose tubulaire rénale (l'acidose tubulaire distale et être alors mixte dans le cas d'une anomalie d'une enzyme, l'anhydrase carbonique de type II CAII) ou à une maladie plus générale touchant le tubule proximal. Dans ce dernier cas, on parle de syndrome de Toni-Debré-Fanconi (ou syndrome de Fanconi Rénal) ; tout ou partie des fonctions du tubule proximal peuvent être touchées : il peut y avoir une perte rénale de nombreux solutés comme le phosphate, l'eau et le chlorure de sodium, le potassium, l'acide urique, les acides aminés, les petites protéines et le

glucose mais aussi une diminution de l'activation de la vitamine D (et limiter ainsi l'absorption intestinale de calcium et la minéralisation osseuse).

La seule cause génétique d'ATP isolée identifiée à l'heure actuelle est liée à une anomalie d'une protéine permettant de réabsorber le bicarbonate dans le tubule proximal (NBCe1) mais il existe encore probablement d'autres causes génétiques qu'il reste à identifier. Sa transmission est autosomique récessive, comme dans le cas des mutations de CAII : il existe souvent une notion de consanguinité dans la famille, les parents ne sont pas (ou peu) malades, un enfant sur 4 est malade alors que 2 autres enfants sur 4 sont porteurs sains de la mutation.

Les causes génétiques de syndrome de Fanconi sont assez nombreuses : cystinose, syndrome de Dent, syndrome de Lowe, cytopathies mitochondriales. Si certaines ont une transmission autosomique récessive (cystinose) – qui est donc la même que dans les mutations de NBCe1 et CAII – d'autres ont une transmission liée à l'X (syndrome de Lowe et de Dent par exemple) : la mère transmet la maladie (et n'est en général pas malade) à un fils (qui est malade) sur deux. Enfin, dans le cas des cytopathies mitochondriales, c'est la mère qui transmet la maladie à ses enfants, sans distinction de sexe, et la transmission de la maladie est aléatoire.

Les causes non génétiques (acquises) de syndrome de Fanconi sont dues principalement soit à des médicaments (antirétroviraux, chimiothérapies, antiépileptiques, etc...), soit à une intoxication à des métaux lourds (mercure, plomb, cadmium, etc...) soit entrant dans le cadre des complications d'une autre maladie générale comme le myélome multiple des os ou de l'amylose rénale. Dans ces cas-là, il n'y a pas de transmission à la descendance.

Quels sont les symptômes de l'acidose tubulaire proximale ?

Dans la plupart des cas, l'acidose n'est pas la cause de la découverte de l'ATP. Lors d'une mutation de NBCe1, les anomalies précoces ophtalmologiques (principalement de la cornée) peuvent amener au diagnostic. Il peut aussi y avoir un retard de développement psychomoteur et/ou de croissance comme dans le syndrome de Lowe. Plus tard, il peut y avoir une manifestation principalement rénale à type de calculs et/ou néphrocalcinose (syndrome de Dent). Les causes dues aux médicaments sont le plus souvent mises en évidence au cours du suivi systématique de ces traitements qui sont connus pour donner ce type de complication.

Les symptômes au cours du syndrome de Fanconi dépendent essentiellement de la cause et l'ATP est rarement le mode de découverte isolé. En générale, il existe un retard de croissance. En particulier, la cystinose peut être évoquée chez le nourrisson lorsqu'il a une perte rénale importante de fluide (eau et chlorure de sodium) ou chez l'enfant lorsqu'il a des anomalies ophtalmologiques, de la thyroïde, un diabète, des anomalies du foie et/ou du cerveau.

Quels examens doit-on passer pour le diagnostic ?

Le diagnostic d'une ATP est essentiellement biologique. Il faut des examens sanguins (une prise de sang) et des examens urinaires : on mesure alors les concentrations des ions (sodium, potassium, chlore, bicarbonate, pH) dans le sang et l'urine. On peut être amené à réaliser certaines mesures spécifiques : acides aminés urinaires, petites protéines, glucose, acide urique, etc... Dans certaines situations, le diagnostic est plus difficile à réaliser et il faut avoir recours à des épreuves dites « dynamiques » (chez les grands enfants et l'adulte) : dans certains centres

spécialisés, on administre du bicarbonate par voie sanguine afin d'évaluer si les reins continuent d'en perdre ou pas. Dans tous les cas, il est préférable d'avoir recours à une équipe spécialisée (de médecins et de biologistes) qui pourra réaliser les examens appropriés.

Pour faire le diagnostic de la cause, il faut parfois rechercher la présence de métaux lourds (dans le sang, les urines et/ou les cheveux), rechercher un myélome (par une prise de sang, une analyse d'urine spécialisée et un examen de la moelle osseuse), mesurer la concentration sanguine de certains médicaments ou rechercher les anomalies des gènes impliqués (une prise de sang suffit).

Quels sont les organes atteints ?

L'ATP atteint d'abord le rein : il y a une perte rénale de bicarbonate entraînant un défaut d'adaptation à la charge acide quotidienne. Dans les formes liées à un syndrome de Fanconi, il peut aussi y avoir une perte rénale glucose (donc d'énergie), de phosphate, d'acides aminés, d'acide urique et de fluides. Les calculs rénaux (et la néphrocalcinose) sont rares et dépendent en grande partie de la cause (notamment dans le syndrome de Dent). L'insuffisance rénale est rare et dépend le plus souvent plus de la cause que de l'ATP en elle-même. Dans certaines formes d'ATD, il peut y avoir aussi une polyurie (augmentation du volume des urines sur la journée) entraînant une polydipsie (augmentation de la sensation de soif) et/ou une hypokaliémie (diminution de la concentration de potassium dans le sang).

L'ATP peut aussi toucher l'os : il peut y avoir une simple déminéralisation qui peut aller jusqu'au retard de croissance chez l'enfant jeune et jusqu'à l'ostéoporose (chez l'adulte).

D'autres atteintes sont spécifiques de certaines causes : il peut y avoir une atteinte de l'œil (principalement au cours des mutations de NBCe1) qui peuvent aller jusqu'à une cécité ; une atteinte cérébrale qui peut aller jusqu'à un retard mental et des convulsions (syndrome de Lowe) ; une atteinte endocrinienne et/ou exocrine (de la thyroïde, du pancréas, des organes sexuels, etc...) comme dans la cystinose ou des métaux lourds.

Comment évolue l'acidose tubulaire proximale ?

L'évolution de l'ATP dépend en grande partie de sa cause : si elle peut être traitée (comme dans le cas d'une intoxication à des métaux lourds ou des médicaments) précocement, l'évolution est plutôt favorable. Lorsque l'ATP est prise en charge précocement au cours des mutations de NBCe1 et CAII, l'évolution est aussi favorable même si les complications ophtalmologiques évoluent pour leur propre compte. Dans les cas de syndrome de Fanconi, si la cause peut être traitée, l'évolution est aussi favorable : en particulier au cours de la cystinose, si le traitement est rapidement entrepris et suivi, les complications rénales sont rares.

Quelles situations de handicaps peuvent découler de la maladie?

Lorsque le traitement est rapidement mis en place, les situations de handicap sont limitées. Dans le cas des mutations de NBCe1, il est possible que l'atteinte ophtalmologique soit responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. Par ailleurs, lorsque le diagnostic a été tardif, il est possible qu'il existe une anomalie de minéralisation osseuse (favorisant ainsi les fractures) et/ou un retard de croissance pouvant être handicapant. Dans certains autres cas (CAII, syndrome de Lowe), l'atteinte cérébrale peut être invalidante et être la cause d'un handicap sévère : retard psychomoteur et/ou convulsions. Le traitement peut parfois être en lui-même source de handicap : au cours de la cystinose, la cystéamine peut entraîner un retentissement social assez important.

Dans les cas où l'ATP est compliquée d'une lithiase et/ou néphrocalcinose (syndrome de Dent), une insuffisance rénale terminale peut nécessiter une technique de suppléance (dialyse et transplantation rénale) qui peut être invalidante.

Quels sont les traitements à suivre ?

Le traitement principal de l'ATP est la correction de l'acidose : pour ce faire, il faut apporter beaucoup d'agents alcalins. Le principal utilisé dans cette indication est le bicarbonate qui existe sous forme de gélule, poudre à boire ou eaux minérales. Compte tenu de la perte rénale importante, il faut parfois avoir recours à de grandes quantités et la tolérance digestive peut être médiocre.

Compte tenu de l'atteinte osseuse et rénale, il est parfois nécessaire d'ajouter des médicaments qui diminuent la perte rénale de calcium qui provient de l'os ou de potassium : pour cela, il est possible d'utiliser certains diurétiques. Lorsqu'il existe une hypokaliémie, il est parfois nécessaire de prendre du potassium par voie orale (sous forme de comprimés ou compris avec le citrate). Lorsqu'il existe une diminution de l'activation rénale de la vitamine D, il est parfois nécessaire d'en donner par voie orale sous forme de comprimés.

Les autres atteintes spécifiques nécessitent une prise en charge dédiée : l'atteinte ophtalmologique peut nécessiter des interventions chirurgicales de la cornée par exemple. Dans tous les cas, il est souvent nécessaire de traiter la cause : une chimiothérapie dans le cadre du myélome ou de l'amylose, l'arrêt d'un traitement médicamenteux toxique, la mise en place d'un traitement par cystéamine dans le cas de la cystinose, une chélation dans le cas des métaux lourds, etc....

Comment surveille-t-on l'acidose tubulaire proximale ?

La surveillance de l'ATP est clinique et biologique. L'ensemble de cette surveillance est au mieux effectuée par un médecin qui a l'habitude de prendre en charge des patients avec une ATP et/ou un médecin qui a l'habitude de prendre en charge des patients présentant la cause de l'ATP : généralement des néphrologues et/ou pédiatres de centres spécialisés.

Sur le plan clinique, il faut surveiller l'évolution de la croissance chez l'enfant et la survenue de colique néphrétiques (syndrome de Dent) chez l'adulte principalement mais aussi une baisse de l'acuité visuelle (NBCe1) et le développement psychomoteur (syndrome de Lowe).

Sur le plan biologique, il faut surveiller la correction des troubles métaboliques liés à l'ATP : la concentration basse dans le sang de bicarbonate et/ou de potassium et les autres pertes rénales de solutés.

Les autres atteintes spécifiques (œil, cerveau, etc...) nécessitent une prise en charge et un suivi spécialisé par des médecins ayant l'habitude de suivre des patients présentant ce type de complications et de façon coordonnée avec l'ensemble des acteurs de santé s'occupant du malade. En particulier, au cours de la cystinose, des mesures répétées de l'efficacité du traitement doivent être effectuées.

Rédaction :

Dr Jean Philippe BERTOCCHIO, Dr Rosa VARGAS POUSSOU – Hôpital Européen Georges Pompidou