

Journée TUBULOPATHIES 17/01/2025

POINTS CLES

1- Dr Vincent GUIGONIS : Tubulopathies, Physiopathologie et Classification

- Intérêt de comprendre la physiologie et physiopathologie tubulaire pour bien comprendre les tubulopathies
- Quand évoquer une tubulopathie ? Symptômes différents entre adultes/enfants
- Traitements pourvoyeurs de tubulopathies : lithium, deferasirox, amphotericin B, Foscarnet...
- Intéressant de raisonner avec la kaliémie : Hyperkaliémie : Déficit ou résistance à l'aldostérone ?, Hypokaliémie : Comment est le pH sanguin ? (Acidose : rechercher d'autres stigmates de tubulopathie proximale, Alcalose : voir comment est la pression artérielle car ça sent l'hyperaldostéronisme ! Est-il alors primaire, secondaire ou pseudohyper ?)
- Rechercher des signes extrarénaux qui orientent aussi vers certaines tubulopathies en particulier ORL, ophtalmo et neurologiques
- Ne pas oublier de mesurer la magnésémie pour orienter vers certaines tubulopathies. En cas d'hypomagnésémie, on regarde si la calciurie est normale ou élevée !
- L'hypermagnésémie est rare, mais se voit dans le sd HELIX
- Les dysnatrémies orientent vers des tubulopathies du canal collecteur (ADH)

Références utiles :

Atlas des cellules tubulaires : <https://www.nature.com/articles/s41586-023-05769-3>

Toxicité du Deferasirox : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943300/>

Syndrome HELIX : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771254/>

Approche pratique devant une suspicion de tubulopathie
: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9842573/>

2- Dr Marguerite HUREAUX, Dr Louis LE BRETON : Démarche diagnostique génétique dans les tubulopathies héréditaires

- 20 000 gènes qui codent pour une protéine chez l'Homme. Quasi tous les gènes sont soumis à l'épissage alternatif, c'est-à-dire qu'un même gène va potentiellement donner des séquences protéiques différentes/multiples
- On connaît les fréquences des variations grâce à de grandes études génétiques en population. Cela aide à savoir si un variant peut-être pathogène ou non, en cas de maladie rare
- Classification ACMG : classe 5 = variant pathogène, classe 4 : probablement pathogène (« Likely pathogenic »), classe 1,2 : bénins, Classe 3 les fameux VUS !
- Si on a un variant de classe 4 ou 5, on n'a pas trop de doute sur l'imputabilité de la variation, si cela colle avec la transmission de la pathologie (pathologies récessives nécessitent deux variants pathogènes, exprimés sur des allèles différents !)
- La plupart des analyses génétiques ne permettent pas de savoir si les variants sont des allèles différents. Il faut donc étudier « la ségrégation » des variants, avec les prélèvements des parents ou des enfants (majeurs), pour vérifier que les mutations sont bien sur des allèles différents
- En cas de VUS (variant de signification indéterminée) : vérifier les bases de données si le VUS est « ancien » (de nouvelles connaissances sont peut-être disponibles), faire l'étude familiale avec le phénotype, investiguer ce VUS avec une étude du RNAseq

- GTex peut être utilisé pour savoir où l'ARN du gène est exprimé, et pouvoir faire l'étude du RNAseq. Tubes Paxgène
- Panel, exome ou génome ? Les choses évoluent mais sont surtout orientés par la logistique, les financements, et les délais de rendu.
- Concernant les panels : Rendement génétique chez l'enfant autour de 60% (tests génétiques objectivant des variants), versus 30% chez l'adulte. Très bons rendements !
- HTA de l'enfant : un nouveau gène découvert en 2023 NPR1
- Des atteintes du gène MYH11 peuvent donner un phénotype de mégavessie, colon et insuffisance rénale. Le génome a permis de trouver d'autres types de transmission du variant
- KCNJ16 : un pseudo Gitelman avec surdité. KCNJ16 peut s'associer à KIR4.2 dans le proximal et impacter l'acide base aussi. Y penser si génétique Gitelman négatif, surdité et acide/base variable (défaut d'absorption des bicarbonates dans le proximal mais syndrome de perte de sodium pouvant favoriser l'alcalose !)

Références utiles :

Documentation pour la prescription de génome : <https://laboratoire-sequoia.fr/notre-documentation/>

Publication sur les variants NPR1 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080586/>

Publication sur le gène MYH11 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38625590/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25407000/>

Publication sur le gène KCNJ16 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811157/>

Base de données Clinvar : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

Base de données des transcrits GTex : <https://www.gtexportal.org/home/>

Dr Denis MORIN : Pathologies du récepteur V2 de la vasopressine

- ADH/vasopressine agit sur 3 types de récepteurs. Pas de pathologies connues des récepteurs V1a et V1b pour l'instant. On s'intéresse donc aux V2, exprimés dans le collecteur !
- Effets de l'ADH sur un récepteur V2 concernant la fonction du facteur Von Willebrand, mais la localisation du récepteur pour cette fonction n'est pas connue (en tout cas il n'est pas dans le rein, car l'effet persiste après néphrectomie !)

Diabète insipide

- The Hopewell hypothesis ! Les premiers cas auraient été décrits chez des écossais émigrés au Canada à bord du bateau Hopewell ! (1761)
- Mutations *de novo* fréquentes du récepteur de l'AVP (AVPR2), aboutissant à une perte de fonction du récepteur.
- Diagnostic différentiel du DINC en période néonatale : 1 seule description de variant du gène de la pro vasopressine : Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus: onset in early infancy - PubMed
- Dosage de la copeptine peut aider pour le diagnostic de diabète insipide si doute diagnostique. Recommandations l'indiquent dans l'arbre diagnostique si doute : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39438674/>. Attention au test de restriction hydrique, la natrémie monte très vite !
- Problématique d'incontinence nocturne qui peut persister longtemps.
- Traitement chez l'enfant : régime contrôlé en sodium et protéines. Discuter indométhacin/Hydrochlorothiazide/Amiloride. Hydratation éventuellement par gastrostomie
- Attention à fournir un protocole d'hydratation en cas d'anesthésie générale +++
- Traitement chez l'adulte : souvent arrêtent les traitements, gèrent leurs boissons, et peuvent prendre de l'indométhacine en ponctuel en cas de régime riche en sel !
- Attention aux AINS aux long cours (fonction rénale, risque digestif)

- Autres approches thérapeutiques : molécules chaperonnes. Vaptan qui restaure l'expression membranaire de certains récepteurs V2 mutés et la réabsorption de l'eau, même si cela peut paraître contre intuitif dans la pathologie ! Le vaptan se détache ensuite du récepteur et permet l'action de l'ADH endogène du patient sur ce récepteur. Ne fonctionne pas sur tous les mutants. Etudes sur petites cohortes : [Functional rescue of the constitutively internalized V2 vasopressin receptor mutant R137H by the pharmacological chaperone action of SR49059 - PubMed](#)
- Des agonistes non peptidiques du récepteur V2 sont à l'étude avec plusieurs types de mutation (2024) : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38748623/> : nécessité d'avoir le bon agoniste pour le bon variant !
- Autres approches thérapeutiques en cours d'analyse ou hypothétiques : Sécrétine, agonistes du B3-AR, Calcitonine, prostaglandine, Sildenafil, Metformine, statine, Fluconazole... : tout ce qui est dans la voie entre récepteur V2 et l'AQP2 !

Pseudo SIADH (Hyponatrémie, ADH basse par mutation activatrice du récepteur V2)

- Expression parfois très retardée : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17115194/>
- 5 variants décrits uniquement
- Attention mauvaise tolérance de la charge hydrique
- Hyponatrémie variable car équilibre entre la stimulation de l'ADH et la dégradation du RV2 par la voie de la beta arrestine
- Vaptans pas forcément efficaces selon le variant

Références utiles :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge du diabète

insipide : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39438674/>

Diagnostic différentiel rarissime : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10329029/>

Evolution du diabète insipide. NDT

2023 : <https://academic.oup.com/ndt/article/38/10/2120/6053087>

Vaptans dans le diabète

insipide : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC377482/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319185/>

4- Dr Mathilde GRAPIN : Pompes de magnésium pour les tubulopathies avec hypomagnésémie

- La magnésémie est un très mauvais marqueur du reflet du magnésium, car c'est un cation principalement intracellulaire !
- C'est le rein qui régule la magnésémie ! Dans le tube proximal (à 30 %), dans l'anse de Henle (60%) et dans le tube contourné distal (10 %)
- Le Mg est un inhibiteur des récepteurs NMDA. Douleurs neuropathiques liées à l'hypomagnésémie chez les patients ? : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7468697/#B3-nutrients-12-02184>
- Toxicité veineuse du Mg intraveineux, limitant les perfusions chroniques
- Biodisponibilités variables ainsi que le pourcentage d'absorption, selon la forme utilisée (sels de magnésium)

- Protocole actuellement à l'étude : Pompe 24h/24h puis diminution à 14h par jour. Sulfate de Mg 10% dilué avec Serum phy/G5 ou EPPI selon tolérance cutanée
- Pompes efficaces sur la magnésémie. Tolérance cutanée : douleurs, prurit, hématomes. 1 abcès chez un patient également sous antilL1
- Quelques premières données en terme de qualité de vie sur le ressenti des premiers patients : diminution des troubles du sommeil et des douleurs chroniques

5- Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS, Dr Lucile FIGUERES Hypercalciuries

- Des définitions multiples en fonction de l'âge, du sexe, du poids
- Eliminer des causes diététiques : apports en sel, en protéines, ou en calcium
- Supplémentation en vitamine D nécessaire en cas d'hypercalciurie rénale ou résorptive, pour limiter le risque d'ostéoporose. Attention à la supplémentation, contre indiquée théoriquement chez les patients avec variants de CYP24A1
- Néphrocalcinose : à rechercher par une échographie rénale chez l'enfant, un scanner basse dose sans IV chez l'adulte. Analyse génétique essentielle !
- Test de charge calcique utile pour phénotyper et éliminer l'hyperparathyroïdie primitive normocalcémique chez l'adulte
- Traitement par thiazidique pas toujours bien toléré chez le patient avec tubulopathie. Efficace que si les apports en sodium sont contrôlés. Contre indiqués chez les patients avec syndrome de perte de sodium (Bartter)
- Attention au Citrate qui peut majorer le pH urinaire, et favoriser la cristallisation de brushite/carbapatite
- Pronostic rénal dépend de la cause (en particulier présence d'une néphrocalcinose)

Références utiles :

Synthèse des tubulopathies génétiques : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8092065/>

Minirevue sur la démarche diagnostique de l'hypercalciurie :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219589/>

Recommandations dans l'acidose tubulaire : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914889/>

6- Dr Eloise COLLIOU Croissance, Qualité de vie et Tubulopathies

- Plusieurs phases de croissance au cours de l'enfance/adolescence
- Evaluer la taille cible selon la taille des parents
- Facteurs impactant la croissance, que l'on peut retrouver chez le patient avec tubulopathie : l'acidose chronique, la malnutrition, la prématurité, la MRC, le rachitisme, la malabsorption, l'hygiène de vie, les troubles de la concentration urinaire, les maladies associées en particulier endocriniennes
- La petite taille augmente le risque de morbimortalité de façon indépendante à la cause
- Physiopathologie du retard de croissance dans la MRC : baisse de l'IgF1 par résistance à la GH
- GH peu utilisée en Europe. Parfois mal pris en charge en terme de remboursement en Europe, parfois refus es parents. Non indiquée si la croissance est terminée ou une hyperparathyroïdie non contrôlée en particulier.

- Indication théorique de la GH : Taille < - 2 DS, âge > 2 ans, âge osseux < 11 ans fille/13 ans garçon, malgré traitement symptomatique depuis au moins 1 an
- Atteinte de la qualité de vie nette dans les tubulopathies mais il nous manque un questionnaire spécifique qualité de vie pour chaque tubulopathie
- Intérêt de l'évaluation de la qualité de vie nécessaire pour apprécier impact des traitements
- Impact de la tubulopathie sur la qualité de vie : propre à chaque patient. Déculpabiliser les patients du retentissement de leurs maladies (fatiguabilité +++)

Référence utile :

Prescription de l'hormone de croissance chez l'enfant avec MRC :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197263/>

7- Dr Isabelle HYON Tubulopathies et atteintes dentaires

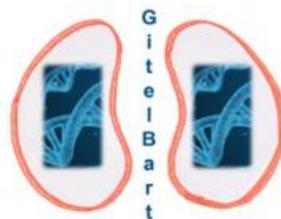
- Ici on parlera de la dent, et non de l'os autour de la dent !
- On distingue les tubulopathies congénitales avec atteinte phénotypique de la dent, versus les tubulopathies liées à la fuite des ions, et les tubulopathies acquises qui n'auront pas d'impact si elles surviennent après la période de formation dentaire
- Tubulopathies congénitales : Claudin-16, Claudin-19, FAM20A = Amélogénèse imparfaite
- Tubulopathies avec fuite : rachitisme (les abcès dentaires sont liés à un problème d'attache du ligament alvéolo dentaire, ce qui laisse la place pour les bactéries !)
- Intérêt de se rapprocher des centres de référence et de compétence, qui sera sensibilisé au risque dentaire et va évaluer précautionneusement chaque situation et savoir demander si besoin !
- Conduite à tenir dans le rachitisme : éviter le passage des bactéries : idéalement consultation tous les 3 mois, bonne hygiène bucco-dentaire quotidienne, Fluoration, scellement des sillons.
- Supplémentation calcium et vitamine D (si la pathologie le requiert) est importante lors de la minéralisation des dents permanentes
- Attention aux gestes chirurgicaux, qui peuvent majorer le problème si non adaptés à la pathologie !

8- Dr Pascale GUILLOT, Tubulopathies et atteintes osseuses

- Atteintes osseuses multiples : liées aux fuites de calcium/phosphate, liées à l'IRC, liées directement à l'atteinte génétique (exemple cystinose)
- Ostéomalacie : os mou, non minéralisé. Rachitisme : ostéomalacie de l'enfant (altération du cartilage et de la croissance)
- Ostéoporose ne fait pas mal, sauf quand ça casse. Ostéomalacie peut être douloureuse sans fracture sur déformation de l'os (mou)
- Attention aux fissures dans l'ostéoporose ou l'ostéomalacie, radiographies le plus souvent normales au départ. Patients douloureux sur ces fissures
- Os cortical représente 85% du squelette. Os trabéculaire 15% très vascularisé, en lien avec les hormones. La matrice osseuse contient du collagène, des protéines non collagéniques et du minéral

- Ostéocytes représente 95% des cellules osseuses. Celles dendritiques avec de grands prolongements. Ont des récepteurs à la pression. Stimulent les ostéoblastes pour refaire de l'os donc il faut faire du sport pour lutter contre l'ostéoporose !
- La masse osseuse évolue en fonction de l'âge : pic de masse osseuse vers 23 ans (femme), 25 ans (homme), perte osseuse environ 1% par an. Plus de fractures chez la femme car pic de masse osseuse plus faible chez la femme, ménopause et les femmes vivent plus longtemps !
- La peau en vieillissant synthétise moins de vitamine D et les personnes âgées s'exposent moins. Pas d'apport en vitamine D suffisants pour obtenir 25OHD > 30 ng/ml même avec alimentation équilibrée.
- FDR de perte osseuse : femme, âge, ménopause, atcd familial de fractures (quel que soit l'âge), IMC < 19, apports calciques faibles, sédentarité, ethnie caucasienne ou asiatique, irrégularité des règles, maladie osseuse inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, même s'ils n'ont pas reçu de corticoïdes !), prise de corticoïdes, endocrinopathies, tabagisme, alcool, affections génétiques (hémochromatose, mastocytose, tubulopathies !)
- Evaluer la densité minérale osseuse. Tscore chez l'adulte, Zscore utilisé chez l'enfant. Donc DMO encore plus difficile d'interprétation chez l'enfant (puberté, retard de croissance....). Permet d'évaluer le risque fracturaire du patient à un temps donné. Si T score ou Zscore bas, il faut vérifier qu'il s'agit d'une ostéoporose (éliminer une ostéomalacie, un myélome....) = Bilan biologique
- DXA remboursée pour un premier examen en cas de pathologie à risque d'ostéoporose ou de fracture d'allure ostéoporotique, quelque soit l'âge et le sexe
- Faire les marqueurs osseux le matin à jeun. Plus les CTX sont élevés, plus il y a un risque de fracture. (couplés à DMO basse)
- Fractures sévères : FESF, humérus, vertèbre, bassin
- FRAX pas très utile, utilité du TBS ? La densité minérale osseuse reste le meilleur marqueur prédictif de fracture.
- Cystinose avec atteinte osseuse spécifique liée à l'atteinte tubulaire proximale + IRC + atteinte osseuse directe liée à la mutation + l'hypothyroïdie etc...
- Rachitisme XLH avec FGF23 élevés : ont également des enthésopathies et peuvent être diagnostiquées à tort comme des spondylarthropathies

Nous tenons à remercier chaleureusement toutes les associations de patients qui ont participé à notre journée dédiée aux patients atteints de tubulopathies. Grâce à vous, nous avons pu sensibiliser davantage de personnes et offrir un réel soutien à ceux qui en ont besoin.



Merci !



Les associations en lien avec les TUBULOPATHIES

