

Profil évolutif d'un cas de syndrome néphrotique infantile par mutation génétique NPHS3 à Dakar

Case report of a childhood nephrotic syndrome with NPHS3 genetic mutation, in Dakar

Ndongo AA1, Seck N2, Diouf PMD1, Keita Y1, Lemrabott AT3, Sylla A1

1. Service de pédiatrie de l'hôpital Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

2. Service de pédiatrie du centre hospitalier Régional, Saint Louis, Sénégal

3. Service de néphrologie de l'hôpital Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

Auteur correspondant : Dr Aliou Abdoulaye Ndongo, pédiatre, néphrologue pédiatre, IPNA-Fellow, Assistant-Chef de Clinique, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal) Email : Aliou.ndongo@yahoo.fr

RESUME

Les auteurs rapportent un cas de syndrome néphrotique (SN) infantile génétique révélé chez un garçon à l'âge de huit mois. Il présentait un syndrome néphrotique impur avec hématurie et insuffisance rénale. Il s'agissait d'un SN corticorésistant. La biopsie rénale avait permis de noter une hyalinose segmentaire et focale (HSF) classique. L'étude génétique a permis de retrouver une mutation dans le gène NPHS3. L'évolution était marquée par une persistance de la protéinurie, un retard staturopondéral et la survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC) d'aggravation progressive. Le décès était survenu dans un tableau d'anurie, d'hypertension artérielle (HTA) et d'œdème aigu du poumon (OAP) entre deux séances d'hémodialyse. Le protocole néphrectomie-dialyse-transplantation rénale aurait permis de prendre en charge cet enfant.

Mots clefs : Syndrome néphrotique génétique, NPHS3, Enfant, Dakar

SUMMARY

Authors report a case of an hereditary form of childhood nephrotic syndrome documented on a 8-month-old infant. He developed a steroid-unresponsive impur nephrotic syndrome with haematuria and renal failure. Renal biopsy revealed a classic focal and segmental hyalinosis (FSH). The genetical approach found a mutation on NPHS3 gene. Patient assessment revealed an persistence of proteinuria, growth retardation and the occurrence of a chronic renal failure (CRF) that worsens gradually. Death occurred in a clinical course of anuria, high blood pressure (HBP) and acute pulmonary edema between two sessions of haemodialysis. The protocole nephrectomy-dialysis-transplant could be used in our patient as a therapeutic option.

Key words: Genetic nephrotic syndrome, NPHS3, childhood, Dakar

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique génétique de l'enfant est plus fréquemment dû à une mutation des gènes NPHS1 et NPSH2 codant pour la néphrine et la podocine respectivement [1-3]. D'autres mutations génétiques ont été rapportées parmi lesquelles la mutation des gènes NPHS3, WT1, INF2 [1, 4, 5]. Les auteurs rapportent le profil évolutif d'un cas de SN infantile par mutation du gène NPHS3 dans un service de pédiatrie à Dakar.

OBSERVATION

Il s'agissait d'un garçon de cinq ans suivi dans l'unité de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Aristide Le Dantec depuis décembre 2014 (dès l'âge de huit mois) pour syndrome néphrotique infantile primitif. Il présentait à

l'admission un syndrome œdémateux de type rénal d'apparition brutale et d'aggravation progressive et une pression artérielle normale à 90/60 mmHg. La bandelette urinaire permettait de noter une protéinurie importante et une hématurie. Son poids était de 12 Kg pour une taille de 75 cm avec un IMC à 21,3 Kg/m² (+2 ; +3DS) Il ne présentait pas de signe extrarénal. La protéinurie initiale était de 73,63 mg/Kg/24h, l'albuminémie à 15,3 g/L, la protidémie à 53 g/L avec une hématurie à 37500 éléments /min et une leucocyturie à 71875 éléments /min au compte d'Addis. La créatininémie était de 46 mmol/L avec un débit de filtration glomérulaire à 59,8 ml/min/1,73m² de surface corporelle. L'échographie des reins et des voies urinaires était normale. Le complément sérique était

normal. La recherche d'infection à virus de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B, de toxoplasmose et de syphilis était négative. L'électrophorèse de l'hémoglobine était normale de même que la glycémie. Le patient était déclaré corticorésistant après un mois de prednisone orale à 2mg/Kg/j et trois bolus de solumédrol espacés de 48h à 1g/1,73 m² de surface corporelle par bolus avec une protéinurie de contrôle à 420 mg/Kg/24h. La ponction biopsie rénale avait permis de retrouver une hyalinose segmentaire et focale (HSF) de

type classique selon la classification de Columbia 2004 [6]. L'étude génétique par la méthode next generation sequencing (NGS) faite avec l'aide de l'institut pasteur de Dakar, via biomnis international, permit d'objectiver une mutation du gène NPHS3. L'évolution sous corticoïdes à faible dose associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion était marquée par la persistance d'une protéinurie massive, un retard staturopondéral important et la diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (Tableau 1).

Tableau I : Profil évolutif des paramètres de surveillance chez le patient

Recul de prise en charge	Poids (kg)	PA mmHg	Rapport PU/CU (mg/mmol)	Protidémie (g/L)	Albuminémie (g/L)	DFG mL/min/1,73 m ²
Admission	12	90/60	1800	53	13,5	59,8
J15	12	100/60	2520	52	15,3	58
M1	12	100/50	1600	54	14	60
M4	12,5	110/70	403	55	15	50
M6	12,5	100/80	3060	50	12	52
M12	13	110/70	4270	49	13	45
M22	13	110/80	4500	41	11	38
M30	13,5	120/90	2055	47	13	30
A 5 ans	14	130/90	4140	54	17	7

J : jours ; M : mois ; PU : protéinurie ; CU : créatininurie ; DFG : débit de filtration glomérulaire

La diurèse était conservée à 1,48 ml/kg/h. Au stade III de l'IRC, le patient recevait du calcium et de la vitamine D3 bi hydroxylé per os, de l'érythropoïétine injectable, du fer oral et du bicarbonate de sodium en gélules. Il avait été mis en hémodialyse sur cathéter fémoral en présence de signes d'intolérance aigue de l'urémie à raison de deux séances successives puis de deux séances par semaine. A terme, le décès était survenu au 5^{ième} mois de dialyse entre deux séances dans un tableau d'anurie, d'hypertension artérielle et d'œdème aigue du poumon.

DISCUSSION

Le terme de syndrome néphrotique infantile s'applique aux enfants dont la maladie débute entre le troisième et le douzième mois de vie [2,7]. Ce fut le cas chez ce garçon dont la maladie a été vue à l'âge de 8 mois. Les 2/3 des SN génétiques sont diagnostiqués à la première année de vie avec un âge médian de 0,8

an [4]. Le diagnostic précis de la maladie chez ce patient reposait sur des critères clinico-biologiques, histologiques et génétiques. En effet, le SN de l'enfant est le plus souvent découvert devant un syndrome œdémateux d'installation rapide lié à une albuminurie massive [8]. Le patient présentait un SN impur avec une hématurie, une insuffisance rénale à diurèse conservée et un retard staturopondéral qui est souvent révélateur d'une maladie rénale chronique [9].

Sur le plan histologique, la biopsie rénale avait permis d'objectiver une lésion de HSF chez ce patient. L'étude génétique avait permis de mettre en évidence une mutation du gène NPHS3. Ce type histologique est retrouvé en cas de mutations faux-sens du gène NPHS3 [1, 4, 5, 10]. Les mutations de ce gène sont retrouvées dans 10% des cas de SN génétique [4]. Le gène NPHS3 est localisé sur le chromosome 10q23 et exprimé au niveau du podo-

cyte [11]. Il a été identifié chez des individus présentant un SN infantile évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant cinq ans. Ce gène code la phospholipase C epsilon 1, une lipase qui initie une cascade de voies de signalisation de croissance et de différenciation cellulaire [4, 10, 12].

L'étude génétique est rarement disponible dans les pays en développement comme le Sénégal bien qu'il en existe des indications [5, 8, 13]. La génétique a été réalisée chez ce patient par la méthode NGS avec l'aide de l'institut Pasteur de Dakar, via Biomnis International. Cette méthode étudie un large panel de gènes connus et recherche des mutations de novo [14]. Sur le plan thérapeutique, le traitement est essentiellement symptomatique comme la majorité des cas de syndrome néphrotique infantile par mutation génétique [7, 8, 9]. En effet, les SN corticorésistants liés à une anomalie génétique ne répondent à aucune thérapie immunosuppressive et sont donc, en règle, de mauvais pronostic [15]. En cas de résistance à l'ensemble des traitements, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale devient inéluctable [4,8,16]. La seule alternative est, dans ce cas, la transplantation rénale [15]. Ce traitement n'étant pas encore accessible dans le contexte sénégalais, l'épuration extrarénale restait la seule alternative en particulier la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse.

Dans les pays à ressources limitées, le choix de la technique d'épuration extrarénale dépend de nombreux facteurs en particulier la disponibilité du consommable de dialyse, l'accessibilité à la technique et le choix du patient et du praticien. Selon les auteurs, la plupart des patients atteints d'IRC qui commencent une dialyse en Afrique subsaharienne arrêtent le traitement et meurent. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des stratégies équitables et durables de gestion des personnes atteintes de la maladie du rein en Afrique subsaharienne [13,17].

CONCLUSION

Le SN par mutation génétique NPHS3 est une maladie rénale sévère. Son évolution est

émaillée de complications comme le retard de croissance et l'IRC terminale qui survient dès la petite enfance. La difficulté de prise en charge de ce patient dans le contexte sénégalais, témoigne de la nécessité d'élaborer des stratégies durables pour les enfants atteints de maladie rénale chronique.

REFERENCES

1. Tenenbaum J, Baudouin V, Macher MA, Maisin A, Deschenes G, Denamur E et al. Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles d'origine génétique : étude de 34 cas. Arch. Pediatr. 2010 ; 17 (6) : 30-31.
2. Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 ;10 (4):592-600.
3. Teka C, Soua H, Ayadi A, Brahem M, Benhsouna R, Mahjoub B et al. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais. À propos de deux observations. J Pediatr Puericulture, 2009 ; 22 (7-8) : 341-345.
4. Boyer O, Machuca E, Esquivel E, Antignac C. Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique cortico-résistant. Arch. Pediatr. 2009 ; 16 (6) : 796-798.
5. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. World J Pediatr. 2016;12(2):149-158.
6. D'agati VD, Fogo AB, Bruijn JA (2004) Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. Am J Kidney Dis 43: 368-432.
7. Niaudet P. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles. Nephrol Ther. 2005 ; 1 (1) : 63-70.
8. Boyer O, Baudouin V, Bérard E, Dosier C, Audard V, Guignonis I et al. Aspects cliniques du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Arch. Pediatr. 2017 ;24 (12) : 1338-1343.
9. Llanas B, Godron A. Quand penser à l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant ? Arch. Pediatr. 2012 ; 19 (6) :209-210.

10. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G et al. Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006;38(12):1397-1405.
11. Gbadegesin R, Bartkowiak B, Lavin PJ, Mukerji N, Wu G, Bowling B, et al. Exclusion of homozygous *PLCE1* (*NPHS3*) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(2): 281–285.
12. Wu LQ, Hu JJ, Xue JJ, Liang DS . Two novel NPHS mutations in a chinese family with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res*. 2011;10(4):2517-2522.
13. Cochat P, Cazet F, Liutkus A, Mourani C, Exantus J, Akatcherian C. Néphrologie pédiatrique dans les pays en développement. *Arch. Pediatr*. 2005;12(6):723-725.
14. Harris PC . The time for next-generation molecular genetic diagnostics in nephrology is now! *Kidney int* ,2018 ; 94 (2) : 237-239.
15. Chemli J, Harbi A. Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant . *Arch. Pediatr*. 2009;16(3):260-268.
16. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al., editors. *Pediatric nephrology*. 1. 7th ed., Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
17. Ashuntantang G, Osafo C, Olowu WA, Arogundade F, Niang A, Porter J et al. Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(4):408-417.