

Le reflux vésico-rénal familial

(Aspects génétiques du reflux primitif)

Introduction

Depuis la première description de STEPHENS [38] en 1955 d'un reflux chez deux jumeaux, et la première étude réelle sur le reflux familial par BURGER et SMITH en 1971 [7], plus de 500 familles ont été décrites où un reflux vésico-rénal intéresse plusieurs membres de la même famille ou, mais plus rarement [13,20] 2-3 voire 4 générations. La première étude rétrospective est celle de ZEL et RETIK [41] en 1973 : leur conclusion est que si un enfant d'une famille a un reflux vésico-rénal, ses frères et soeurs en ont probablement un [48]. DE VARGAS [12] réalisait la première étude prospective utilisant l'urographie pour le diagnostic des lésions rénales associées et, en 1982, JERKINS et NOE, publiaient les premiers résultats de leur enquête prospective (utilisant la scintigraphie au DMSA pour l'étude des lésions rénales) [21].

I. Fréquence du reflux dans la fratrie

VAN DEN ABBEELE [43] étudie en 1987 60 sujets (41 filles) asymptomatiques dans la fratrie d'enfants porteurs d'un reflux vésico-rénal. En réalisant des cystographies isotopiques chez des sujets de 9 mois à 15 ans, il découvrait 27 reflux (45 %), bilatéraux dans 44 % des cas et intéressant les filles dans 70 % des cas.

Dans les mêmes conditions AGGARWAL [62] découvre 7 reflux vésico-rénaux sur 11 cystographies réalisées chez 16 collatéraux asymptomatiques (63 %). Il recommandait la recherche systématique

du reflux chez les enfants de moins de 2 ans ou si l'échographie ou l'urographie dans la fratrie est anormale.

En 1982 JERKINS et NOE [21] rapportent les résultats d'une recherche systématique du reflux chez 104 enfants de 3 à 15 ans, frères ou soeurs de 78 patients présentant un reflux vésico-rénal. Ils découvrent **32% de reflux** (25 filles et 9 garçons). Soixante pour cent de ces enfants n'avaient jamais présenté d'infection et il s'agissait dans 56 % des cas d'un reflux de grade III à V. Le taux de cicatrices rénales dans la fratrie était de 26 % contre 50 % chez les sujets «index» (sujet «index» : sujet atteint du reflux et dont on explore la famille). Le reflux dans la fratrie était plus fréquent (36 % contre 20 %) lorsque l'«index» n'avait pas de troubles fonctionnels vésicaux (argument en faveur d'une origine malformatrice congénitale). Lorsque «l'index» présente des troubles fonctionnels majeurs, le taux de reflux chez les collatéraux tombe même à 17 % [28].

En 1992, NOE [29] donne des résultats concernant cette fois 354 enfants frères ou soeurs de 275 sujets index. Le taux de reflux était de **34 %**, sans différence significative entre filles et garçons. Soixante quinze pour cent de ces enfants de la fratrie étaient asymptomatiques et n'avait jamais présenté d'infection. Avant 18 mois le taux de reflux découvert est de 46 % (contre 28 % au delà de 18 mois). Dans 61 % des cas il s'agit d'un reflux de grade supérieur à III. La présence ou l'absence de cicatrice chez le sujet «index», le grade de son reflux ou son sexe n'ont aucune influence sur la fréquence du reflux dans la fratrie. Il existe toutefois statistiquement plus de reflux chez les soeurs de sujet index fille.

En 1991, KENDA [23] publie les résultats d'une enquête sur 53 enfants asymptomatiques de moins

de 6 ans, étudiés par cystographie isotopique. Le taux de reflux découvert est **42 %** (45 % chez les garçons, 36 % chez les filles).

L'incidence varie d'ailleurs en fonction de l'âge :

- avant 1 an 83 % chez les garçons, 33 % chez les filles;
- entre 1 et 2 ans : 57 % chez les garçons, 50 % chez les filles,
- entre 2 et 6 ans : 28 % chez les garçons, 32 % chez les filles.

Il conclut que le reflux asymptotique du garçon paraît plus fréquent qu'il n'est généralement admis. La plupart des reflux de haut grade ont été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans.

En 1996, WAN [45], étudiant 422 familles, concernant 622 enfants, publie les résultats d'une recherche de reflux chez 532 frères et soeurs. Cent quarante quatre reflux sont dépistés soit **27 %** (20 % des garçons et 33 % des filles). Les deux tiers des reflux sont reconnus avant l'âge de 4 ans (contre 5 % seulement après 10 ans). 75 % des reflux ont des grades de II ou III et 6 % des grades IV ou V. Les enfants les plus jeunes ont autant de reflux que l'ensemble du groupe. Les frères et soeurs plus âgés ont moins de risques d'avoir un reflux mais autant de lésions rénales statistiquement que l'ensemble du groupe.

Enfin en 1996 CONNOLLY [11] recherche un reflux par *cystographie isotopique* chez des collatéraux asymptotiques (295 filles et 196 garçons). Il découvre 176 reflux soit **36,5 %**. Il y a pratiquement autant de filles (39,3 %) que de garçons (32,1 %). Avant 24 mois, l'incidence est de 45,7 % (46,8 % chez les filles, 44,1 % chez les garçons). De même avant 24 mois le reflux est 3 fois plus souvent bilatéral. Entre 25 et 72 mois, le taux de reflux passe à 33 % et à 7 % au delà de 72 mois (mais il est donc toujours supérieur à l'incidence dans la population générale, aux alentours de 1 %).

II. Fréquence du reflux dans la descendance

Les variations d'incidence du reflux en fonction des groupes ethniques ou des pays, la description de familles de reflux confirment le probable caractère génétique du reflux mais la transmission de parents à enfant a été moins étudiée que l'existence du reflux dans la fratrie. En 1989, AGGARWAL [2] étudie 17

enfants de 15 mères présentant une néphropathie de reflux. Sur les 12 cystographies réalisées, 5 enfants ont un reflux (**41 %**).

C'est encore une fois NOE [32] qui apporte l'étude la plus intéressante : chez 36 enfants de 23 parents ayant présenté un reflux, il retrouve **66 % de reflux vésico-rénal** au minimum de grade II. Le taux est de 76 % si c'est la mère qui avait un reflux et de 45 % si c'est le père mais cette différence n'est pas significative. Il n'y a pas non plus de différence significative entre enfants masculins ou féminins. En étudiant la littérature et les familles déjà décrites, il retrouve un taux de transmission de 65 % (43/66). La majorité des reflux ainsi découverts étaient asymptotiques.

III. Evolution du reflux vésico-rénal familial

Il n'y a à priori aucune raison pour que le reflux dépisté par les recherches systématiques dans une famille évolue d'une manière différente que le reflux symptomatique (en 1992 NOE signale que sur un suivi d'une dizaine d'années : 50 reflux sur 119 ont disparu).

CONNOLLY en 1997 suit des enfants de 7 mois à 5 ans (18,5 mois, en moyenne). Cinquante sept sur 108 reflux disparaissent (52,8 %) soit un taux annuel de 28 % environ. Il ne dégage aucun élément prédictif de la disparition du reflux [11].

IV. Fréquence de la néphropathie de reflux

JERKINS et NOE se sont particulièrement intéressés à la fréquence de cicatrices rénales chez les enfants dépistés [21]. En effet si la fréquence des lésions rénales est moins importante dans ce groupe que dans le groupe des reflux révélés par une infection, cela constitue un argument important pour l'intérêt du dépistage. Dans leur étude, le taux de cicatrice chez les sujets dépistés est de **13 % contre 24 %** chez les patients index.

KENDA [23] en 1991 cite un taux de 37,5 % de lésions rénales, WAN [45] en 1996 : 13,6 % (quel que soit le grade du reflux) et CONNOLLY [11] en 1997 : 4,7 % seulement (ce dernier signale que le taux de néphropathie de reflux ne semblait pas augmenter avec l'âge des patients).

KENDA [24] a suivi pendant une période de 3 à 7 ans 40 frères et soeurs asymptomatiques précocement détectés :

- 66 % des reflux grades I et II ont disparu,
- les lésions rénales ont progressé, en l'absence de toute infection, chez 2 des 9 enfants qui présentaient des lésions rénales dès le diagnostic (tous deux ayant un reflux de haut grade).

V. Dépistage du reflux familial

SCOTT [36] réalise un véritable dépistage du reflux familial. Il recherche très soigneusement des antécédents familiaux de reflux présumé ou certain chez des femmes enceintes, leurs partenaires et leurs familles. Si ces antécédents sont retrouvés les nouveaux-nés ont à la naissance une échographie et une cystographie ; une épreuve isotopique au DMSA est réalisée à 3 mois lorsqu'un reflux est mis en évidence. Sur 20 891 questionnaires, 260 sont positifs et 212 femmes enceintes sont incluses (soit 1 % des questionnaires). 186 enfants auront une cystographie à la naissance, permettant de découvrir 38 reflux vésicorénaux soit 20,4 %. Dans 42 % des cas, les antécédents familiaux concernent la mère et dans 29% les frères et soeurs. Sur les 38 reflux il y a 15 garçons et 23 filles (33 fois sur 36 l'échographie postnatale était normale chez ces enfants). L'étude isotopique au DMSA est positive une fois sur 38. Chez les familles présentant plusieurs antécédents familiaux, le taux de reflux dépistés est de 31 %. Cette étude, réalisée sur 3 ans et permettant finalement de découvrir un reflux par mois pose clairement la question du dépistage du reflux familial. Pour l'auteur ce dépistage est utile en particulier dans les familles où il y a plus de 1 cas de reflux ou plus d'une génération atteinte.

En explorant ainsi près de 2400 nouveau-nés asymptomatiques et en réalisant une cystographie en cas d'hydronéphrose modérée ou sévère ou de dilatation urétérale TSAI [41] découvre seulement 30 reflux soit une incidence de 1, 26 %.

VI. Quels examens pour le dépistage ?

A côté de la cystographie radiologique classique, qui nécessite un cathétérisme vésical et entraîne une

irradiation, y-a-t-il place pour d'autres examens ?

DIAMOND propose une *cystographie mictionnelle «sur mesure»*, avec clichés fluoroscopiques. Il réduit ainsi l'irradiation à 0,029 milligrays (2,9 milligrads) c'est-à-dire comparable à celle d'une cystographie isotopique [14].

VAN DEN ABBELLE préconise la *cystographie isotopique* qui entraîne une irradiation 50 à 200 fois moindre que celle de la cystographie radiologique mais comporte aussi un cathétérisme vésical [43].

L'interleukine - 8 [17] et les *enzymes urinaires* ont également été étudiés : bêtahexosaminidase urinaire [19], N-acétyl-bétaglucosaminidase (NAG) [8, 22, 46]. La NAG est probablement la plus intéressante : il s'agit d'une enzyme lysosomiale présente dans les cellules des tubes proximaux et distaux ainsi que des canaux collecteurs et dont le taux urinaire augmente en cas de lésion tubulaire. L'élévation de la NAG a cependant peu de valeur prédictive sur la présence ou l'absence d'un reflux vésico-rénal. D'autres enzymes telles que la pyruvate kinase, l'hexokinase, la phosphofruktokinase ont également été utilisés mais finalement aucune d'entre elles ne paraît meilleure que la simple hyperthermie pour l'identification d'une anomalie «curable» de l'appareil urinaire [22].

L'*échographie* est, on le sait, non fiable dans le dépistage d'un reflux, elle ne met en évidence que des signes indirects plus ou moins évocateurs. BLANE [5], démontre dans une étude rétrospective de 272 reins «refluants» que l'échographie est normale dans 3/4 des cas. De plus dans le quart restant l'échographie ne révèle 1 fois sur 3 qu'une duplication de la voie excrétrice ou un rein pyélonéphrétique et seulement 2 fois sur 3 une dilatation pyélique. Près de 30 % des reflux de grade III ou plus sont ainsi manqués par l'échographie qui se révèle un examen peu sensible et peu spécifique.

TIBALLS et DE BRUYN confirment que l'échographie postnatale est insuffisante : revoyant 177 dossiers de nouveau-nés, ils notent que près du quart des échographies normales correspondaient à des reflux de grade élevé (III et IV sur V).

La *cystographie isotopique indirecte*, qui ne nécessite pas de cathétérisme vésical, est plus coûteuse et moins précise que la cystographie classique et surtout actuellement peu accessible. L'*urographie* ne permet pas le dépistage. Quant à l'*échographie doppler couleur*, elle reste à valider.

Finalement pour NOE [30] deux méthodes peuvent se discuter : la cystographie radiologique directe classique ou la cystographie isotopique directe, celle-ci ne mettant pas en évidence des anomalies tels que les diverticules paraméatiques, un reflux intrarénal et ne permettant ni la stadification du reflux ni l'étude de l'urètre.

VII. Intérêt du dépistage

Sachant que *les frères et soeurs ont au moins une «chance» sur trois* d'être porteurs d'un reflux vésico-rénal et que *la descendance de parents atteints a deux «chances» sur trois* de présenter un reflux vésico-rénal, le dépistage du reflux familial est à priori rentable. Il n'est en effet pas possible [30] de dépister le reflux dans la population générale. Il est donc impératif de rechercher le reflux dans les populations à risque, fratrie et descendance de sujets reflnants connus, et ceci le plus vite possible car la majorité des lésions rénales se constituent avant 3 à 5 ans (même si quelques rares lésions peuvent encore se constituer entre 5 et 10 ans). Le dépistage du reflux pourrait limiter ces lésions de néphropathie de reflux en prévenant les conséquences d'une infection, ou les plus hypothétiques conséquences mécaniques ou immunologiques d'un reflux stérile. A l'évidence le dépistage du reflux familial ne permettra pas d'éviter les lésions congénitales.

Les *risques* de ce dépistage sont les éventuelles *complications* de la cystographie mictionnelle (radiologiques ou isotopiques) c'est-à-dire du cathétérisme vésical mais ces risques sont sûrement minimes en particulier si une antibioprofylaxie est mise en route dès que le reflux est diagnostiqué.

Les *bénéfices* peuvent s'évaluer :

- en *prévention des altérations rénales* et donc d'une évolution éventuelle vers l'insuffisance rénale terminale et la greffe : même si cette évolution ne concerne que 1 à 2 % des sujets, en terme financier le coût de l'hémodialyse et de la greffe couvre certainement largement le coût du dépistage.
- surtout si l'on ajoute également la *prévention de l'hypertension artérielle* (qui concerne 10 à 20 % des sujets présentant des lésions rénales) et des conséquences cardio-vasculaires de cette hypertension.
- mais aussi en terme de *prévention des traitements et des hospitalisations pour pyélonéphrite aiguë*.

Toutefois, même s'il paraît actuellement recommandé, seules les études à long terme révéleront si ce dépistage peut, en définitive, diminuer la morbidité [44].

VIII. Recommandations de dépistage

Le reflux vésico-rénal est donc familial et héréditaire.

Il n'est bien entendu pas nécessaire d'évaluer par cystographie les parents d'enfants présentant un reflux : les lésions sont installées, le risque de nouvelles lésions est pratiquement nul et le reflux peut même avoir disparu (mais la découverte d'un reflux chez un enfant peut faire rechercher une protéinurie, une bactériurie asymptomatique, une néphropathie de reflux chez la mère surtout si elle désire d'autres enfants).

Par contre il est intéressant d'évaluer la fratrie et la descendance et ce certainement le plus vite possible car l'incidence du reflux paraît plus importante avant 18 à 24 mois, et les lésions rénales s'installent précocement.

En matière de recommandations, les idées ont progressivement évolué. En 1987, VAN DEN ABDELLE [43] recommandait la réalisation d'une cystographie isotopique pour tous les frères et soeurs de moins de 10 ans. Après 10 ans, une échographie rénale est réalisée et aucun examen n'est effectué si elle est normale. En effet pour cet auteur le risque de développer des cicatrices est négligeable après 10 ans.

En 1992 KENDA [24], pour qui la valeur prédictive positive des antécédents familiaux est de 42 %, propose un dépistage de tous les enfants d'âge préscolaire par une cystographie, et de tous les futurs nouveau-nés dès leur premier mois de vie. Pour les enfants plus âgés il recommande simplement une échographie rénale.

UEHLING préconise la réalisation d'une échographie, d'un examen cyto bactériologique urinaire suivis d'une cystographie uniquement si l'un des deux examens est anormal. Il reconnaît que cette méthode risque de ne pas diagnostiquer les reflux de faible grade [42].

En 1997, CONNOLLY recommande une cystographie le plus vite possible à tous les frères et soeurs de moins de 6 ans. Au delà la fréquence du reflux diminue et le risque de nouvelles lésions rénales est faible [11].

NOE propose en 1997 l'attitude la plus élaborée : le dépistage doit être réalisé par une cystographie classique ou isotopique. Ce dépistage doit concerner toutes les fillettes de moins de 5 ans et tous les garçons de moins de 3 ans. Après 3 ans chez le garçon et après 5 ans chez la fille, il recommande une échographie suivie d'une cystographie si cette échographie est anormale. En effet si l'échographie est normale ou bien les enfants n'ont jamais eu de reflux, ou bien il s'agit plutôt d'un reflux de faible grade et jamais compliqué et il y a donc peu de risques de lésions rénales. Cette attitude peut certes méconnaître quelques reflux mais a pour principal intérêt de diminuer le nombre d'examen réalisés [30].

Bien entendu dans ce groupe à risque des frères et soeurs et des enfants de patients porteurs de reflux, tout enfant symptomatique (antécédent d'infection urinaire certaine ou même simplement suspectée) fera l'objet d'une cystographie.

En conclusion,

1. Compte-tenu

- de la forte probabilité de disparition du reflux néonatal avant l'âge de 2 ans,

- de l'existence ou de la révélation volontiers plus tardive du reflux chez la fille,

on peut raisonnablement proposer un dépistage par cystographie

- de la naissance à 2 ans chez le garçon,

- de la naissance à 5 ans chez la fille (donc chez tous les nouveau-nés).

2. Tous les enfants plus âgés doivent avoir une échographie rénale et une cystographie si l'échographie est anormale.

3. Un examen non agressif de dépistage fait actuellement défaut.

4. Si ces conclusions semblent logiques, à la lecture des données actuelles, la faisabilité d'un tel dépistage se heurtera fatalement au problème du coût (que nous n'avons pas envisagé).

IX. Mode de transmission du reflux

Plusieurs types de transmission ont été envisagés. Dès 1972 BURGER [6] proposait une transmission multifactorielle polygénique alors que MILLER [27] proposait une transmission autosomique dominante à pénétrance variable. En 1975 MIDLETON [26] proposait même une transmission liée au sexe, (au chromosome X), qui apparaît en fait peu probable en raison de l'existence d'observations où des sujets mâles atteints de façon préférentielle, transmettent le reflux ou la néphropathie de reflux à leur descendance mâle. BAILEY-WALLACE [3] et TORRES [40] en 1980 notent une relation possible entre l'existence du reflux et le système d'histocompatibilité majeure HLA (plus de reflux chez les enfants présentant un haplotype HLA A2-B8 et A9-B12). SENGAR [37] remarquait également cette relation avec le système HLA (à priori sur le *chromosome 6*).

NOE, qui penchait au départ pour une transmission génétique multifactorielle polygénique, remarque que le taux de reflux chez les collatéraux est trop important pour ce type de transmission (il devrait être de 3 à 5 %). De plus le taux de transmission de parents à enfant est plutôt en faveur d'une transmission autosomique dominante ou multifactorielle mais avec un gène dominant à pénétrance variable [30].

UEHLING propose également une transmission autosomique dominante à pénétrance variable que semble confirmer l'analyse informatisée de CHAPMAN [9].

HEALE [18] note la grande variété d'expression phénotypique du reflux dans une même famille ou même entre deux jumeaux identiques. Chez un individu, le reflux peut être bilatéral mais très asymétrique. Il conclut qu'il s'agit soit de l'effet de différents gènes, soit d'une hétérogénéité allélique des mutations d'un seul gène, soit de facteurs locaux influençant l'expression du gène ou encore tout simplement de l'expression du hasard.

Le taux d'environ 50 % de reflux chez les collatéraux est donc plutôt en faveur d'une *transmission autosomique dominante à pénétrance variable* : la variable serait en fait la longueur du tunnel sous

muqueux. Lorsque le tunnel est court, c'est-à-dire chez un enfant présentant les plus importantes anomalies génétiques, le reflux vésico-rénal existe même en l'absence de trouble fonctionnel et s'infecte. Au contraire, si le tunnel sous muqueux est plus long, simplement de longueur limite, le reflux vésico-rénal, dû à de moins nombreuses anomalies génétiques ou à une pénétrance moins marquée, ne s'exprimera qu'en présence de troubles fonctionnels urinaires surajoutés.

FEATHER [16] résume toutes ces études en remarquant que le risque est de 1 sur 2 dans les descendance aussi bien que dans la fratrie tout au moins avant l'âge de 2 ans. Le reflux vésico-rénal affecte souvent plusieurs membres d'une même famille et cela ne peut s'expliquer que par une transmission autosomique dominante à pénétrance variable. **Il conclut que le reflux vésico-rénal est probablement l'anomalie génétique humaine la plus fréquente.**

ECCLES [15] rappelle que le reflux vésico-rénal est parfois associé à d'autres anomalies notamment au syndrome colobomo-urétérorénal qui semble causé par une mutation du **gène PAX 2** (colobome du nerf optique, reflux vésico-rénal, petits reins).

Pour FEATHER et WOOLF [16], le gène PAX (pour «paired-box») est un gène exprimé dans le métanéphros, au niveau des lignées cellulaires formant les néphrons, l'uretère, le bassinet et le système collecteur. L'ablation d'un seul gène PAX 2 chez des souris dit «knock-out», animal chez lequel un gène spécifique a été remplacé par un segment de DNA non codant, entraîne des anomalies de croissance du métanéphros, une diminution du nombre de néphrons, un méga-uretère et des stigmates de probable reflux vésico-rénal. De plus ces animaux sont aveugles (par anomalie du développement de la rétine, autre lieu d'expression du gène PAX 2).

Par contre la surexpression du gène PAX 2 entraîne une hypertrophie épithéliale rénale et la formation de kystes. Chez l'homme en dehors du syndrome colobomo-rénal il existe d'autres cas où les anomalies de l'appareil urinaire sont associées à des mutations connues ou probables (voir tableau 1).

Avec DEVRIENDT [13], on peut aller encore plus loin. On sait en effet que d'autres malformations congénitales sont à transmission autosomique dominante :

- la dysplasie rénale congénitale, l'agénésie rénale [13]

Tableau 1 : Anomalies urologiques et mutations génétiques (d'après FEATHER)

MUTATIONS DÉTERMINÉES
<ul style="list-style-type: none"> • syndrome colobomo-rénal : reflux, hypoplasie rénale, et colobome mutation autosomique dominante d'une transcriptase (mutation du gène PAX 2) [34,35] • Syndrome de KALLMANN : anosmie, infertilité, agénésie rénale lié à l'X (délétion en X p22-3) [25] • Syndrome de ZELLVEGER : présence de dysplasie rénale multikystique autosomique dominante
MUTATIONS NON DÉTERMINÉES
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome oto-bronchio-rénal : kystes cervicaux, surdité, malformations rénales autosomique dominante (mutation du gène EYA 1 ?) [1] • Dysplasie rénale isolée autosomique dominante • Agénésie rénale • Reflux vésico-urétéro-rénal primitif autosomique dominant

- probablement les obstructions de la jonction pyélo-urétérale [32],

- ou les duplications urétérales [47].

Un reflux vésico-rénal peut être associé à une uropathie controlatérale de nature différente : c'est le cas de la dysplasie rénale multikystique (15 à 28 % de reflux controlatéraux) et de l'agénésie rénale unilatérale (jusqu'à 37 % de reflux controlatéraux). On connaît aussi la fréquence de l'association reflux vésico-rénal et obstruction de la jonction pyélo-urétérale. Ces constatations, de même que l'observation de malformations de type différent dans une même famille ou certains syndromes polymalformatifs (syndrome de KALLMAN, syndrome otobranchio-rénal, syndrome de ZELLWEGER) suggèrent non seulement une pathologie apparentée mais même des déficits génétiques communs. Ces déficits génétiques pourraient entraîner une anomalie du développement du bourgeon urétéral dont on sait qu'il implique probablement plusieurs gènes et en particulier le gène PAX (Figures 1 à 6).

Il y aurait ainsi des familles où la prédisposition



Figure 1 : UIV



Figure 2 : Cystographie

Mathieu, l'aîné : reflux vésico-rénal bilatéral et hydronéphrose bilatérale (faux diagnostic prénatal de valves de l'urètre postérieur)



Figure 3 : UIV



Figure 4 : Cystographie

Antoine, reflux vésico-rénale et hypoplasie rénale à droite



Figure 5 : UIV



Figure 6: Cystographie

Nicolas, jumeau d'Antoine : reflux vésico-rénal droit et mégacalycose gauche

génétique est forte (beaucoup de membres atteints) et d'autre où elle est faible (et où le reflux peut apparaître comme sporadique). Cela pourrait être dû à l'existence de plusieurs mutations d'un seul gène mais cela n'explique pas la grande variabilité intra-familiale qui suppose soit plusieurs gènes en cause, soit l'intervention de facteurs environnementaux.

L'identification du ou des gène(s) responsable(s) du reflux (et des uropathies malformatives) était jusqu'à présent empêchée par la non reconnaissance du caractère génétique de ces anomalies. L'étude des familles où plusieurs sujets sont atteints est intéressante mais :

- il y a peut-être plusieurs gènes en cause et pas seulement un seul,
- il faut connaître exactement la situation de chaque membre (atteint ou non par le reflux) or le reflux peut avoir disparu au moment de l'étude et le dépistage n'est pas totalement anodin.

Des études de ce type réalisées pour le reflux ou la jonction pyélo-urétérale suggèrent la présence d'un gène localisé sur le *chromosome 6P proche du locus HLA*.

Malheureusement cela ne sera pas facile : dans une récente publication à propos de 23 sujets de 8 familles, CHOI [10] remet en cause le rôle prépondérant de la mutation du gène PAX2...

En conclusion, le reflux vésico-rénal est probablement chez l'homme l'anomalie à caractère génétique la plus fréquente. Cela implique la recherche systématique des antécédents familiaux chez les enfants atteints et justifie le dépistage du reflux chez les frères et soeurs asymptomatiques. L'identification de l'anomalie génétique et l'apparition d'un test diagnostique représenteraient un moyen de dépistage du reflux vésico-rénal (et même d'autres uropathies) à conditions que la ou les mutations ne concernent qu'un seul gène responsable de la grande majorité des cas. Il n'est pas exclu que ces études génétiques apportent également des informations d'ordre pronostique et que par exemple certaines mutations prédisent une faible chance de disparition de certains reflux qui mériteraient alors d'être plus rapidement opérés.

REFERENCES

1. ABDELHAK S., KALATZIS V., HEILIG R., COMPAIN S., SAMSON D., VINCENT C., WEIL D., CRUAUD C., SAHLY I., LEOVICI M., BITNER-GLINDZICZ M., FRANCIS M., LACOMBE D., VIGNERON J., CHARACHON R., BOVEN K., BEDBEDER P., VAN REGEMORTER N., WEISSENBAACH J., PETIT C. A human homologue of the drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrom and identifies a novel gene family. *Nat. Genet.*, 1997, 15, 157-164
2. AGGARWAL V.K., VERRIER JONES K. Vesicoureteric reflux : screening of first degree relatives. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 65, 1538-1541
3. BAILEY R.R., WALLACE M. HLA-B₁₂ as a genetic marker for vesicoureteric reflux ? *Br. Med. J.*, 1978, 1, 48-49
4. BAILEY R.R., JANUS E., McLOUGHLIN K., LYNN K.L., ABBOTT G.D. Familial and genetic data in reflux nephropathy. *Contrib. Nephrol.*, 1984, 39, 40-51
5. BLANE C.E., DI PIETRO M.A., ZERIN J.M., SEDMAN A.B., BLOOM D.A. Renal scanography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1993, 150, 752-755
6. BURGER R.H. A theory on the nature of transmission of congenital vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1972, 108, 249-254
7. BURGER R.H., SMITH C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1971, 106, 845-851
8. CARR M.C., PETERS C.A., RETIK A.B., MANDELL J. Urinary levels of renal tubular enzyme N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1991, 146, 654-656
9. CHAPMAN C.J., BAILEY R.R., JANUS E.D., ABBOTT G.D., LYNN K.L. Vesicoureteric reflux : segregation analysis. *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 20, 577-584
10. CHOI K.L., McNOE L.A., FRENCH M.C., GUILFORD P.J., ECCLES M.R. Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux. *J. Med. Genet.*, 1998, 35, 338-339
11. CONNOLLY L.P., TREVES S.T., ZURAKOWSKI D., BAUER S.B. Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. *J. Urol.*, 1996, 156, 1805-1807
12. DE VARGAS A., EVANS K., RANSLEY P., ROSENBERG A.R., ROTHWELL D., SHERWOOD T., WILLIAMS D.I., BARRATT T.M., CARTER C.O. A family study of vesicoureteric reflux. *J. Med. Genet.*, 1978, 15, 85-96
13. DEVRIENDT K., GROENEN P., VAN ESCH H., VAN DIJCK M., VAN DE VEN W., FRYNS J.P., PROESMANS W. Vesico-ureteral reflux : a genetic condition ? *Eur. J. Pediatr.*, 1998, 157, 265-271
14. DIAMOND D.A., KLEINMAN P.K., SPEVAK M., NIMKIN K., BELANGER P., KARELLAS A. The tailored low dose fluoroscopic voiding cystogram for familial reflux screening. *J. Urol.*, 1996, 155, 681-682
15. ECCLES M.R., BAILEY R.R., ABBOTT G.D., SULLIVAN M.J. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux : a common familial disorder. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 1425-1429
16. FEATHER S., WOOLF A.S. Vesico-ureteric reflux : all in the genes. Report of a meeting of physicians at the Hospital for sick Children, Great Ormond Street, London. *Lancet*, 1996, 348, 725-728
17. HARAOKA M., SENOH K., OGATA N., FURUKAWA M., MATSUMOTO T., KUMAZAWA J. Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1996, 155, 678-680

18. HEALE W.F Hereditary vesicoureteric reflux : phenotypic variation and family screening. *Pediatr. Nephrol.*, 1997, 11, 504-507
19. HULTBERG B., WIESLANDER J. Urinary excretion of beta-hexosaminidase in patients with vésico-ureteric reflux. *Acta. Med. Scand.* 1982, 21, 257-259
20. JARDIN A. A propos du reflux vésico-rénal familial. *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 1977, 83, 495-498
21. JERKINS G.R., NOE H.N. Familial vesicoureteral reflux : a prospective study. *J. Urol.*, 1982, 128, 774-778
22. JOHNSON C.E., VACCA C.V., FATTLAR D., FULTON D.J., HALL P.W. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase and the selection of children for radiologic evaluation after urinary tract infection. *Pediatrics*, 1990, 86, 211-216
23. KENDA R.B., KENIG T., BUDIHNA N. Detecting vesico-ureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. *Eur. J. Pediatr.*, 1991, 150, 735-737
24. KENDA R.B., ZUPANCIC Z., FETTICH J.J., MEGLIC A. A follow-up study of vesico-ureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Nucl. Med. Commun*, 1997, 18, 827-831
25. MARTUL P., PINEDA J., LEVILLIERS J., VASQUEZ J.A., RODRIGUEZ-SORIANO J., LORIDAN L., DIAZ-PEREZ J.L. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrom. *Clin. Endocrinol.*, 1995, 42, 121-128
26. MIDDLETON G.W., HOWARDS S.S., GILLENWATER J.Y. Sex linked familial reflux. *J. Urol.*, 1975, 114, 1, 36-39
27. MILLER H.C., CASPARI E.W. Ureteral reflux as a genetic tract. *JAMA*, 1972, 220, 842-843
28. NOE H.N. The relationship of sibling reflux to index patient dysfunctional voiding. *J. Urol.*, 1988, 140, 119-120
29. NOE H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J. Urol.*, 1992, 148, 1739-1742
30. NOE H.N. Screening for reflux-the current status. *J. Urol.*, 1996, 156, 1808
31. NOE H.N., WYATT R.J., PEEDEN J.N., RIVAS M.L. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J. Urol.*, 1992, 148, 1869-1871
32. PARAMO P.G., IZQUIRDO L., PARAMO P., LLORENTZ L., DIEGO A., PAEZ A., GOMEZ RUIZ J.J., USON A.C. Genuine hereditary hydronephrosis in a three generation family. *Eur. Urol.*, 1991, 20, 293-300
33. SALIH M., BALFACI S., KILIC S., ANAFARTA K., BEDUK Y. Color flow doppler sonography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur. Urol.*, 1994, 26, 93-97
34. SANYASUNIN P., SCHIMMENTI L.A., McNOE L.A., WARD T.A., PIERPONT M.EM., SULLIVAN M.J., DOBYNS W.B., ECCLES M.R. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesico-ureteral reflux. *Nat. Genet.*, 1995, 9, 358-364
35. SCHIMMENTI L.A., CUNLIFFE H.E., McNOE L.A., WARD T.A., SHIM H.H., ZHANG Y.H., PROESMANS W., LEYS A., BYERLY K.A., BRADDOK S.R., MASUMO M., IMAIZUMI K., DEVRIENDT K., ECCLES M.R. Further delineation of the renal-coloboma syndrom in patients with extreme variability of phenotype and identical PAX2 mutations. *Am. J.Hum. Genet.*, 1997, 60, 869-878
36. SCOTT J.E.S., SWALLOW V., COULTHARD M.G., LAMBERT H.J., LEE R.E.J. Screening of newborn babies for familial ureteric reflux. *Lancet*, 1997, 350, 2, 393-400
37. SENSAR D.P.S., RASHID A., WOLFISH N.M. Familial urinary tract anomalies : association with the major histo compatibility complex in man. *J. Urol.*, 1979, 121, 194-197
38. STEPHENS F.D., JOSKE R.A., SIMMONS R.T. Mega ureter with vesicoureteral reflux in twins. *Aust. NZ J. Surg.*, 1995, 24, 192-194
39. TIBALLS J.M., DE BRUYN R. Primary vesico-ureteric reflux : how useful is postnatal ultrasound. *Arch. Dis. Child.*, 1996, 75, 444-447
40. TORRES V.E., MOORE S.B., KURTZ S.B., OFFORT K.P., KELALIS P.P. In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 1980, 14, 217-222
41. TSAI J.D., HUANG F.Y., TSAI T.C. Asymptomatic vesico-ureteral reflux detected by neonatal ultrasonic screening. *Pediatr. Nephrol.*, 1998, 12, 206-209
42. UEHLING D.T., VLACH R.E.,PAULI R.M., FRIEDMAN A.L. Vesicoureteric reflux in siblings. *Br. J. Urol.*, 1992, 69, 534-537
43. VAN DEN ABEELE A.D., TREVES S.T., LEBOWITZ R.L., DAVIS R.T., RETIK A, COLODNY A. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux : radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987, 79, 147-153
44. VERRIER JONES K. Screening babies for vesicoureteric reflux. *Lancet*, 1997, 350, 380
45. WAN J., GREENFIELD S.P., NG M., ZERIN M., RITCHEY M.L., BLOOM D. Sibling reflux : a dual center retrospective study. *J. Urol.*, 1996, 156, 677-679
46. WILLIAMS M.A., JONES D., NOE N.H. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesico-ureteral-reflux. *Urology* 1994, 43, 528-530
47. WHITAKER J., DANKS D.M. A study of the inheritance of duplication of the kidneys and ureters. *J. Urol.*, 1966, 95, 176-178
48. ZEL G., RETIK A.B. Familial vesicoureteral reflux. *Urology*, 1973, 2, 249-251