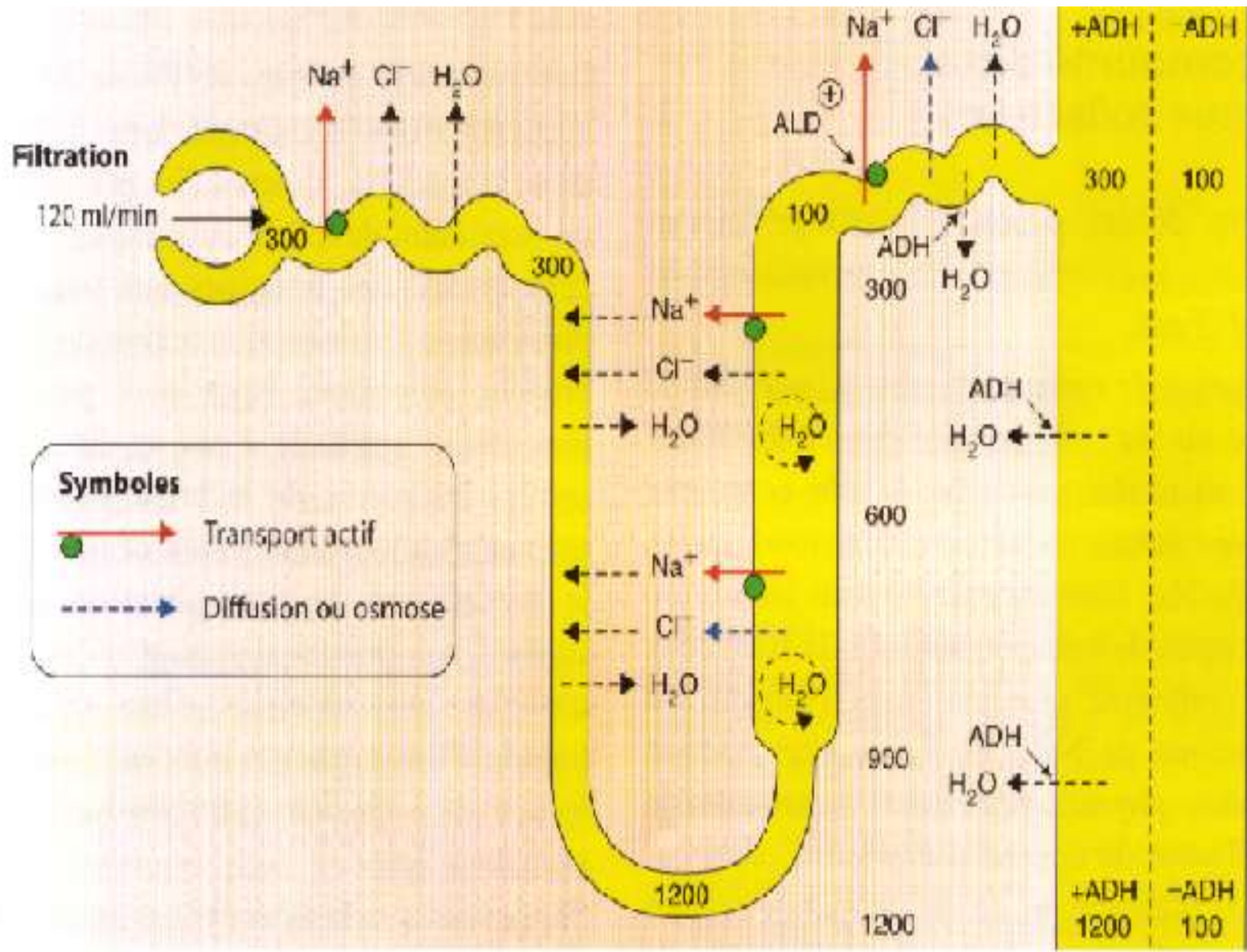


Tubulopathies

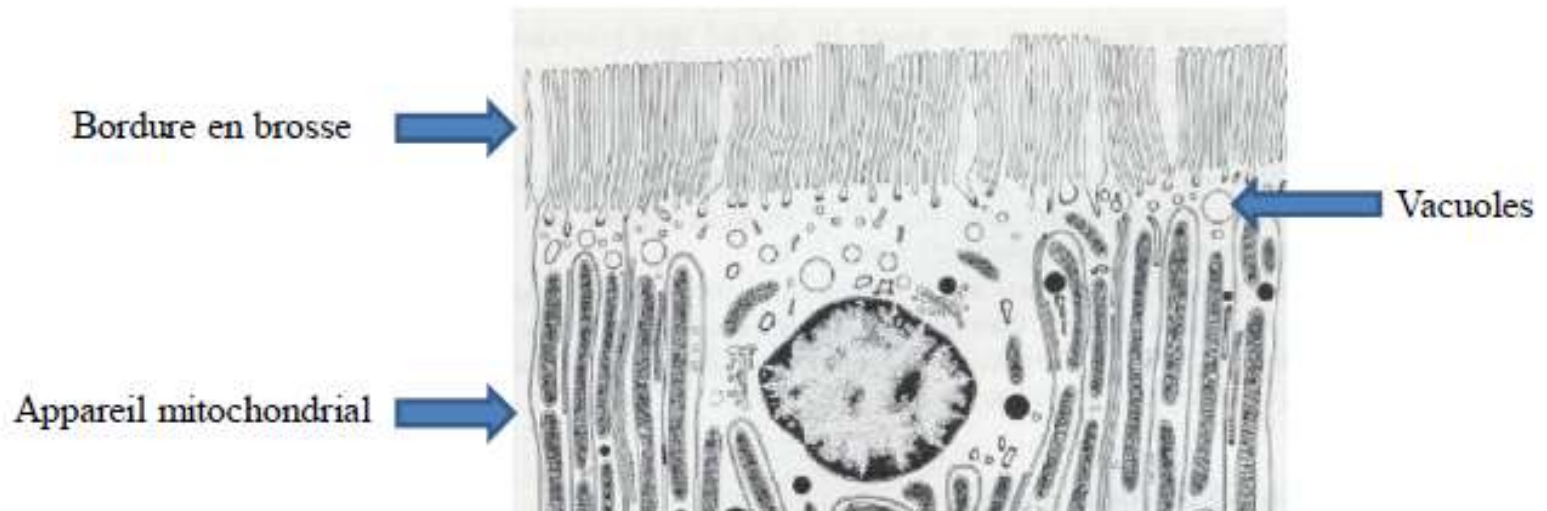


Mouvements de l'eau et des électrolytes le long des tubules rénaux

Tube contourné proximal

Réabsorption massive de l'eau et des électrolytes librement filtrés par le glomérule

	Plasma	Urine primitive		Fin TCP		Urine définitive
	Concentration	Concentration	Débit journalier	Débit journalier		Débit journalier
H ₂ O	-	-	180L	120L	66%	1 à 2L
Na	140mM	145mM	32000mmol	10000mmol	66%	10-200mmol
K	4mM	4mM	720mmol	240mmol	66%	10-200mmol
Glucose	5mM	5mM	900mmol	0	100%	0
Créatinine	80μM	80μM	14mmol	15mmol	- 15%	15mmol



Transport de l'eau et des substances inorganiques

Moteur = Réabsorption de Na^+

Autres solutés

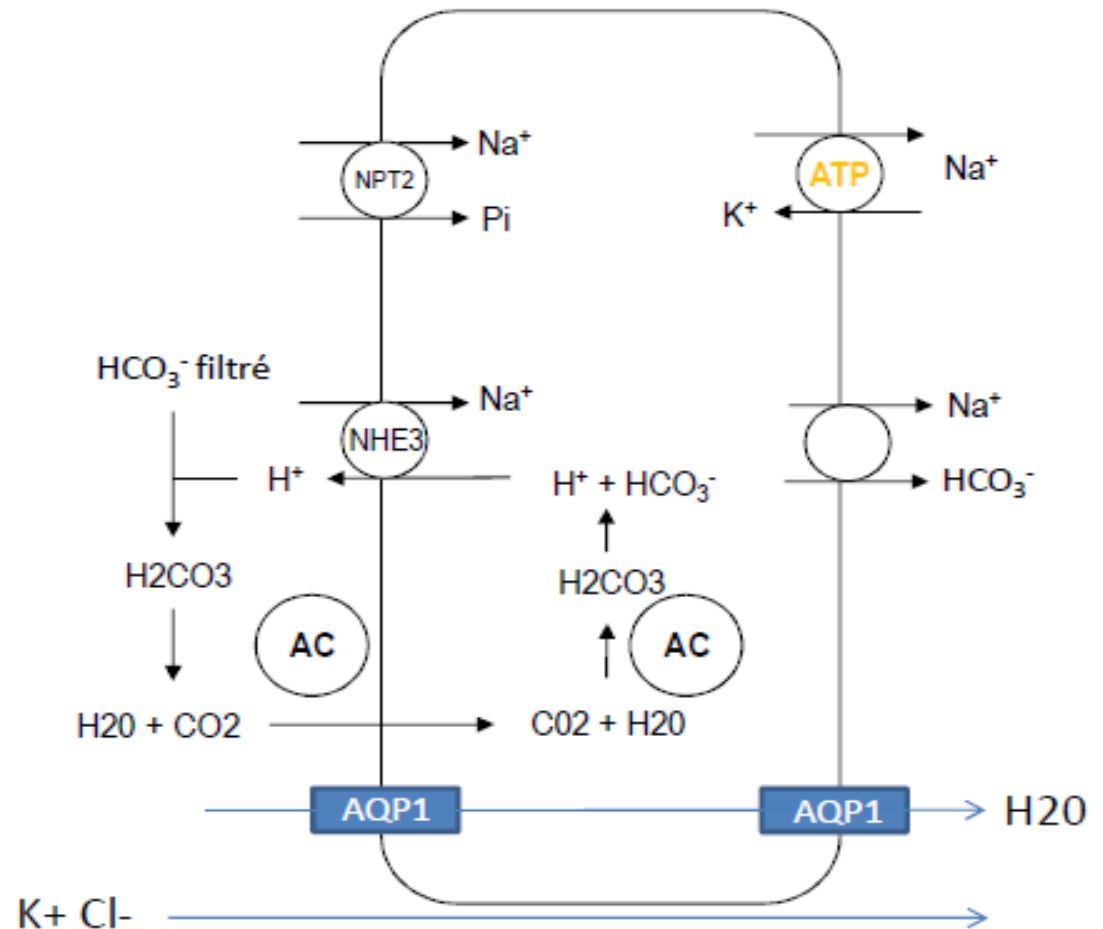
Couplés directement

HP042- (NaPi2a NPT2c)

Couplés indirectement

HCO_3^- (NHE3)

Cl , K^+ (paracellulaire)

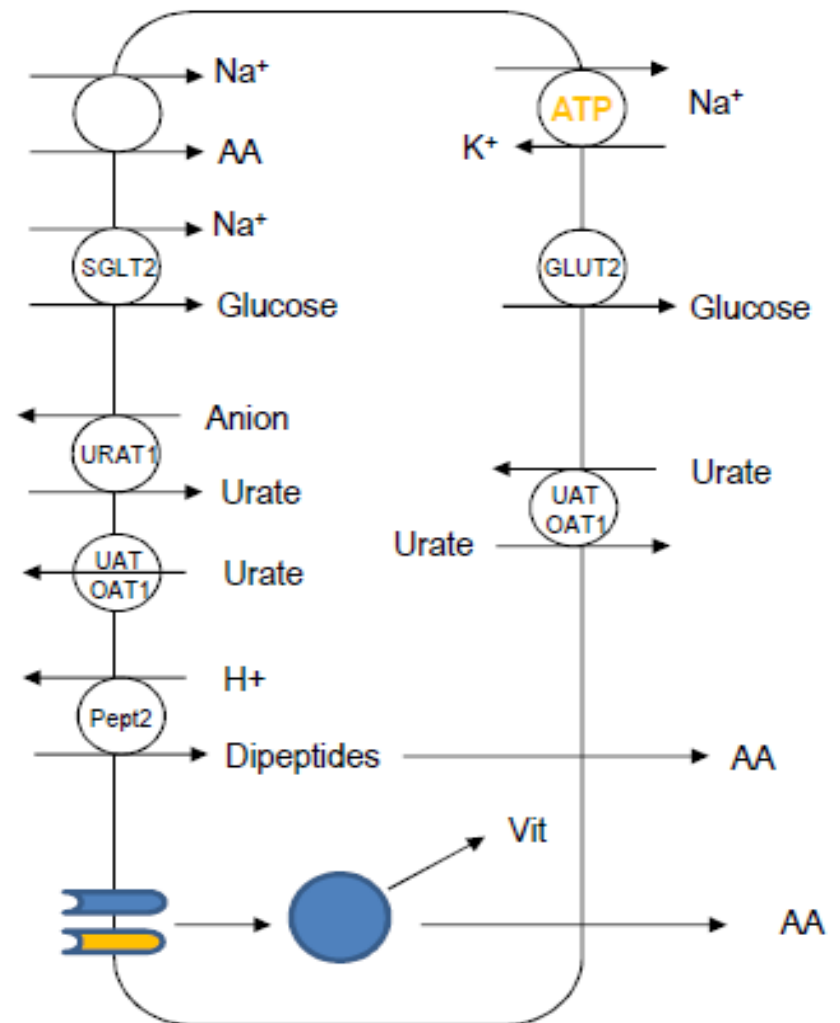


Transport des substances organiques

Couplés à la réabsorption de Na⁺
Glucose (SGLT1)
Acides Aminés

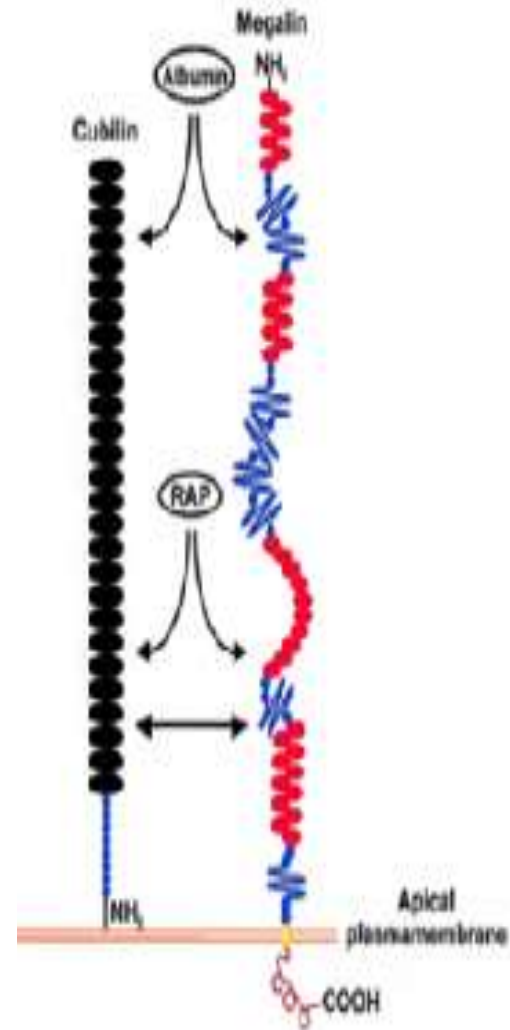
Indépendants de la réabsorption de Na⁺
Acide urique (URAT1, UAT, OAT...)
Dipeptides (Pept2)

Protéines (endocytose)
Vitamines A, D, B12 (endocytose)



Endocytose

- Filtration PBPM > Albumine
- Liaison à la mégaline et à la cubiline
- complexe internalisé dans des puits à clathrine → vésicules de clathrine.
- Transformation endosmoale des vésicules
- Acidification endosomale (échangeur Cl^-/H^+ CIC5)
- dissociation ligand/récepteur,
- Recyclage de la mégaline et de la cubiline à la membrane apicale
- Adressage des ligands vers les lysosomes
- Catabolisme lysosomal
- Adressage spécifique (membrane basolatérale, mitochondrie)



Tubulopathies simples

- Glucose:
 - Glucosurie rénale
- Acides aminés:
 - Cystinurie
 - Maladie de HARTNUP
- Phosphates:
 - Rachitisme hypophos.
 - Pseudohypoparathyroïdisme
- Calcium:
 - Rachitisme pseudo carentiel
- Bicarbonates:
 - Acidose tubulaire proximale
- Ion H⁺:
 - Acidose tubulaire distale
- Electrolytes:
 - Bartter
 - Hypercalciurie
 - Pseudohypoaldostéronisme
- Eau:
 - Diabète insipide

Tubulopathies complexes

- **PRIMAIRES**

Diabète glucophosphaté

Glucoglycinurie

Fanconi idiopathique

- **SECONDAIRES**

Cystinose

Syndrome de Lowe

Maladie de Wilson

Glycogénose

Galactosémie

Intolérance fructose

Tyrosinémie

Syndrome de Fanconi

BIOLOGIE

Hypophosphatémie ($P_i < 0.8 \text{ mM}$)

- . d'origine au moins en partie rénale (TmPi/DFG et TRP abaissés)
- . sans dyscalcémie
- . absence d'hyperparathyroïdie
- . calcitriol normal ou bas

Hypouricémie

- . Avec EF élevée traduisant l'origine rénale du trouble

Acidose métabolique

- . Hyperchlorémique (TAP normal)
- . Diminution primitive Tm HCO_3^-
- . Hypokaliémie évocatrice AT

Hypokaliémie

- . Origine rénale (Kaliurèse et GTTK élevés)

Aminoacidurie

Glycosurie

- . Normoglycémie à jeun
- . HbA1c normale
- . Tm Glucose abaissé

Protéinurie mixte

- . RBP
- . alpha1-microglobuline
- . beta2-microglobuline

Insuffisance rénale

- . Variable et inconstante

CLINIQUE

Chez l'adulte

- . Pauci symptomatique

Chez l'enfant

- . Polyurie
- . Déshydratation (enfant)
- . Ostéomalacie Vitamine D résistante
- . Retard de croissance



+ Signes spécifiques à la cause

- . expression extra-rénale
- . formes secondaires

Transports saturables
Systèmes de régulation
Atteinte initiale d'un transporteur spécifique

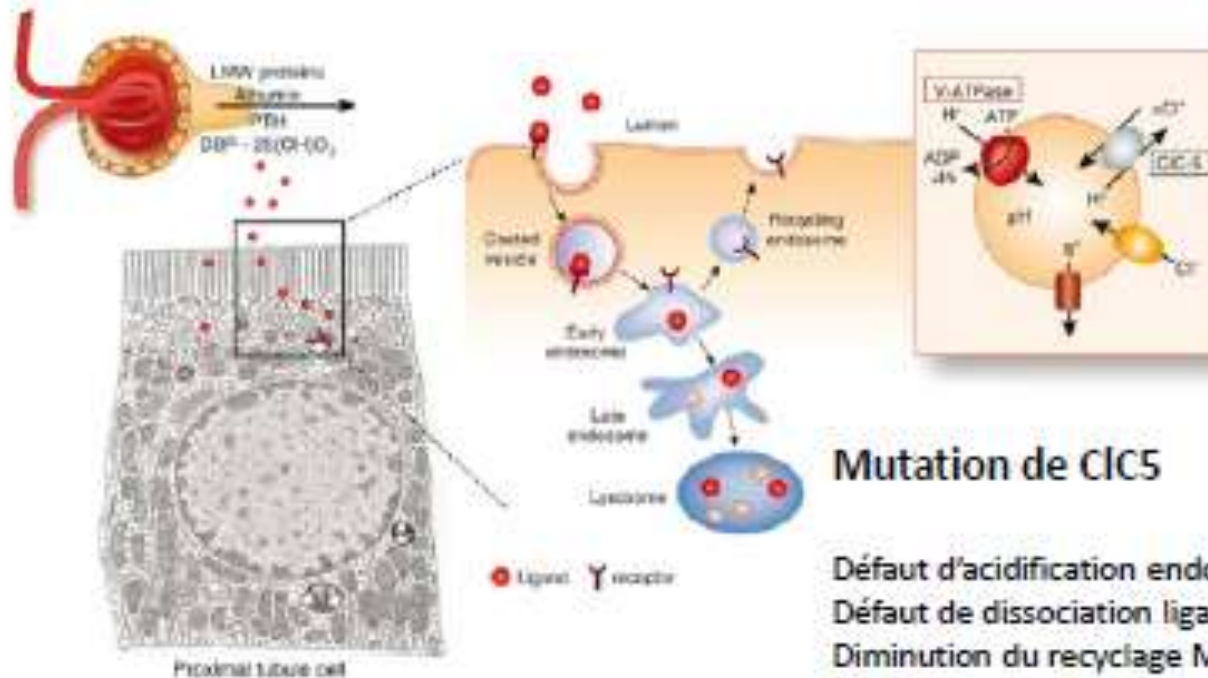


Présentation variable

Etiologies Fanconi formes acquises

- Gammopathies monoclonales
 - Myélome
 - MGUS
- Intoxication par les métaux lourds
 - Plomb
 - Cadmium
 - Mercure
- Médicaments
 - Aminosides
 - Isofosfamide+++
 - Cisplatine
 - Valproate de sodium
 - Adéfovir/cidofovir
 - Tenofovir+++
 - Imatinib
- Syndrome de Sjögren
- Hypokaliémie chronique
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

MALADIE DE DENT



Devuyt et al. KI



NephroHUS

Mutation de ClC5

- Défaut d'acidification endosomale
- Défaut de dissociation ligands récepteurs
- Diminution du recyclage Megaline/Cubiline
- Diminution des fonctions d'endocytose (Vit D - PTH,...)
- Dysfonction cellule tubulaire proximale généralisée secondaire

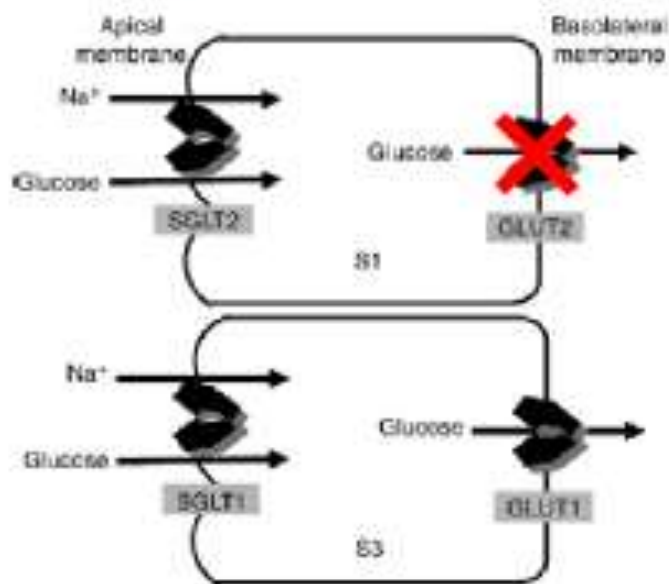
Garçons (lié à l'X)

- Signes phospho-calciques au premier plan
- Hypophosphatémie – hypercalcitriolémie secondaire
- Hypercalciurie – Néphrocalcinose et calculs urinaires

Syndrome de Lowe Mutation OCRL1 phénotype rénal proche



SYNDROME DE FANCONI-BICKEL



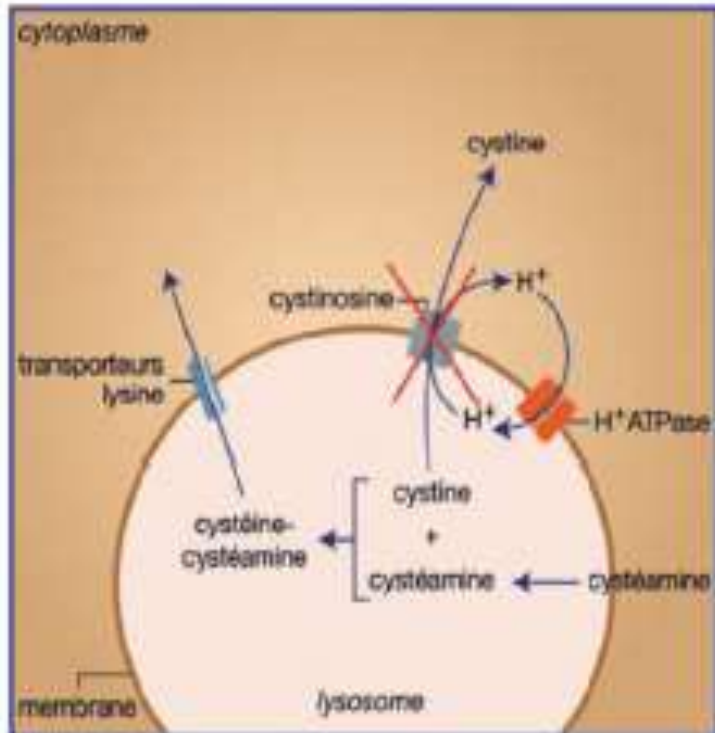
Lee, KI 2007

Glycogénose par mutation de GLUT2

Accumulation intracellulaire des monosaccharides
Altération du métabolisme énergétique cellulaire
→ altération secondaire des transporteurs apicaux

Organomégalie hépatorénale
Intolérance au galactose
Glycosurie normoglycémique au premier plan (parfois isolée)
Hypoglycémie
Rachitisme hypophosphatémique
Retard de croissance

CYSTINOSE



Mutation de CNTS

Transporteur de la cystine du lysosome vers le cytoplasme
Accumulation intralysosomale de cystine

Manifestations précoces

Syndrome de Fanconi généralisé

Syndrome polyuro-polydipsique

Retard de croissance

Evolution rapide vers l'IR Terminale (<10 ans)

Signes extra-rénaux

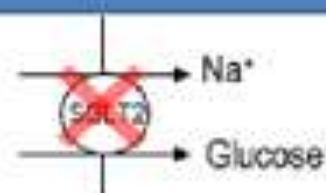
Dépôts cornéens - photophobie

Hépatosplénomégalie

Diabète - Hypothyroïdie

Traitement spécifique par la cystéamine

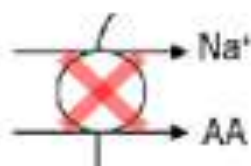
ATTEINTES ISOLEES TRANSPORT TUBULAIRE PROXIMAL



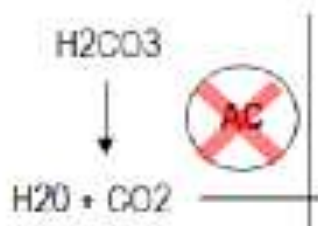
Glycosurie normoglycémique isolée
Cible de la dapagliflozine (hypoglycémiant)



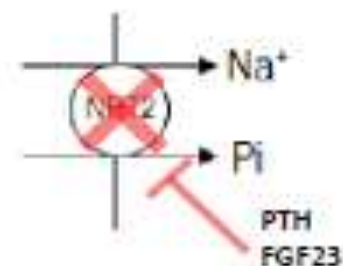
Hypouricémie d'origine rénale isolée
Aucun phénotype extra-rénal
Génétique ou médicamenteux (Losartan)



Maladie de Hartnup (AR)
Signes extra-rénaux (malabsorption digestive tryptophane)
Pellagre
Ataxie cérébelleuse



Acidose métabolique hypokaliémique proximale et distale (AC de type II)
Médicamenteuse (Diamox)
Génétique (AR) avec surdité et néphrocalcinose



Fuite rénale de phosphate
Secondaire Hyperparathyroïdie
HyperFGF23
Autre phosphatonine
Primitive Génétique (NPT2a, NPT2c, NHERF)
Idiopathique

Traitement de Fanconi

1/ Diagnostique mécanistique et étiologique +++

2/ Traitement étiologique si possible

3/ Traitement symptomatique variable en fonction du phénotype = spécificités liées à la cause

Formes avec retentissement osseux (enfant)

→ Vitamine D active

→ Phosphore

Formes avec acidose métabolique

→ Traitement alcalinisant

Formes avec hypercalciurie

→ Citrate +/- diurétiques thiazidiques

Cystinose

→ Cystéamine