



Les tubulopathies chez l'enfant

(A propos de 29 cas)

Docteur EL MOURTAZAK HOUDA

Née le 27/04/1991 à ERRACHIDIA

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine.

Option : Néphrologie.

Sous la direction de : Pr. SOUILMI FATIMA ZOHRA

Session juin 2023

Sommaire

I.	Introduction	3
II.	La physiologie rénale	3
A.	Les tubules rénaux	4
1.	Le tubule proximal.....	4
2.	L'anse de Henlé	5
3.	Le tube contourné distal et le canal collecteur	7
B.	L'équilibre acide base	9
III.	Classification des tubulopathies	13
A.	Tubulopathies de tube contourné proximal	13
B.	Tubulopathies de l'anse de Henlé	13
C.	Tubulopathies de tube contourné distal	13
D.	Tubulopathies du tube collecteur	14
IV.	Matériels et méthodes	14
V.	Résultats	15
A.	Résultats descriptifs	15
VI.	Discussion	26
A.	Le tube contourné proximal	26
1.	Acidose tubulaire proximale (Type II)	26
2.	L'acidose tubulaire mixte (type III)	29
3.	Syndrome de Dent	31
4.	Tyrosinémie type I	33
5.	Galactosémie type 1	35
6.	Cytopathies mitochondriales	36
7.	La cystinose	37
8.	Syndrome de Lowe	38
9.	Intolérance au fructose	38
B.	L'anse de Henlé	39
1.	Syndrome de Bartter	39
2.	Anomalie du récepteur sensible du calcium	43
3.	Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC)	43
C.	Tube contourné distal	44
1.	Syndrome de Gitelman	44
2.	Pseudo hypoaldostérisme type 2	45
D.	Tube collecteur :.....	46
1.	Acidose tubulaire distale hypokaliémiant (Type I)	46
2.	Pseudo hypoaldostérisme type 1 : PHA 1	50
3.	Diabète insipide néphrogénique (DIN).....	51
4.	Acidose tubulaire distale hyperkaliémiant (Type IV).....	53
5.	Syndrome de Liddel	55
VII.	Conclusion :	56

I. Introduction :

- Les tubulopathies sont des affections le plus souvent héréditaires, parfois acquises, mais généralement complexes et mal connues. La plupart des tubulopathies d'origine génétique correspondent soit à une « canalopathie » soit à l'expression rénale d'une maladie héréditaire du métabolisme. Les tubulopathies rénales héréditaires regroupent un nombre important d'anomalies de réabsorption de solutés et d'eau dans les tubules rénaux avec de modes de transmission autosomique récessive, autosomique dominante ou récessive liée à l'X.
- Selon le niveau du dysfonctionnement, on distingue les maladies du tube contourné proximal (TCP), celles de l'anse de Henlé, celles du tube contourné distal (TCD) et celles du tube collecteur.
- Le diagnostic des tubulopathies peut être difficile. Elles peuvent avoir des symptômes clinico-biologique communes, expliqués par des mécanismes différents. Il est important de poser un diagnostic rapide et précis des tubulopathies chez les enfants. Cela permet une prise en charge rapide et appropriée, y compris des traitements spécifiques à la maladie et évite les complications telles que le retard de croissance.
- Le traitement se base sur deux volets : symptomatique et étiologique. Le pronostic global dépend du diagnostic précoce, la prise médicamenteuse et la présence d'une néphrocalcinose qui peut altérer la fonction rénale.

II. La physiologie rénale :

- Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, ce dernier contient environ 400 à 800 000 néphrons. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit.
- Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire aboutissant à l'urine définitive (Figure n°1).

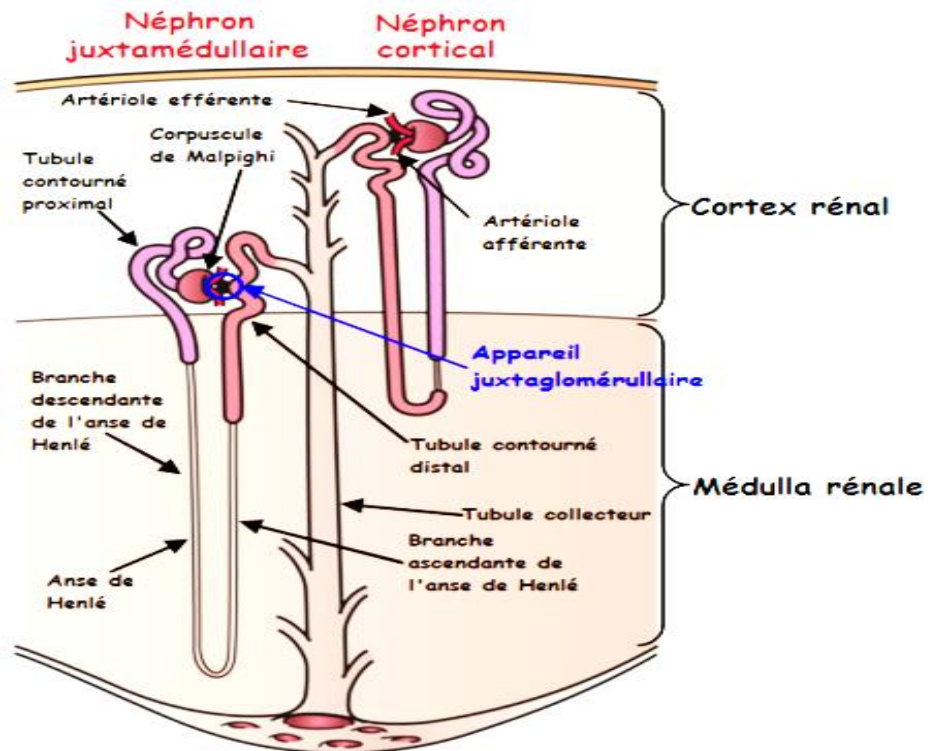


Figure n°1 : les différents segments du tubule rénal.

A. Les tubules rénaux :

1. Le tubule proximal :

- Le premier de ces segments est le tube proximal (TP). Il est classiquement divisé en une partie contournée (S1), située dans le cortex rénal et une partie droite (S2 et S3), allant du cortex à la médulla externe (Figure n°2).
- Le TP réabsorbe la majeure partie de l'eau et des solutés filtrés, de manière iso-osmotique. Il réabsorbe environ 70 % de l'eau, du sodium, du potassium et du phosphate, 80 % des bicarbonates et 100 % du glucose et des acides-aminés filtrés et 50% du chlore qui sont réabsorbés dans ce segment [1].
- La pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ permet de maintenir un gradient électrochimique favorable à l'entrée du Na^+ dans les cellules.
- **Au niveau du S1 du TP** : le Na^+ est réabsorbé par un co-transporteur avec le glucose les acides aminés, les phosphates et les lactates. Ces processus rendent compte de la réabsorption de la totalité du glucose et des acides aminés filtrés. L'échangeur Na/H^+ constitue la principale voie d'entrée de

Na^+ (90%), il permet également la sécrétion luminale d'ions H^+ . Cet échange est directement lié la réabsorption des bicarbonates (HCO_3^-) filtrés (Figure n° 2).

- **Au niveau du S2 et S3 du TP** : dans ces segments, le Na^+ est réabsorbé avec Cl^- . A ce niveau, le glucose, les acides aminés et HCO_3^- sont complètement éliminés du liquide tubulaire.
- L'eau est réabsorbée par le passage au travers de canaux spécifiques (aquaporine type 1) présents sur les membranes apicale et basolatérale de la cellule tubulaire.
- Une grande partie du processus de réabsorption (30 à 50 %) est assurée par la voie paracellulaire, à travers les jonctions serrées.

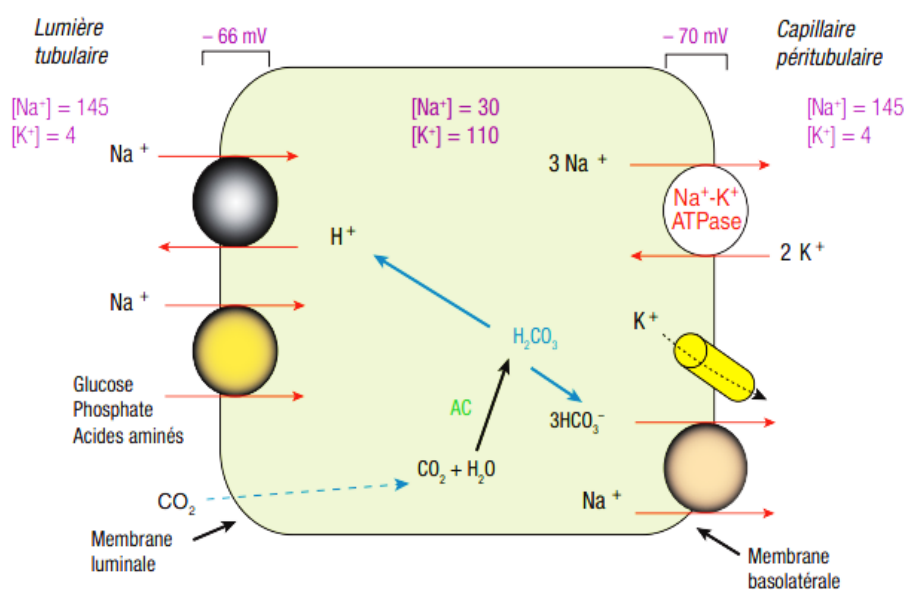


Figure n° 2 : processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale.

2. L'anse de Henlé :

- L'anse de Henlé, se caractérise par les perméabilités différentes de ses branches descendante et ascendante.
- La branche descendante, grêle, réabsorbe 20 % de l'eau filtrée par le glomérule, mais elle est imperméable aux solutés. Sa branche ascendante, qui réabsorbe 15 % du sodium filtré, est perméable aux ions, mais imperméable à l'eau [1].
- C'est cette perméabilité différente des branches ascendante et descendante de l'anse de Henlé qui est à la base de la production du gradient osmotique cortico-papillaire permettant la conservation de l'eau en émettant une urine concentrée (Figure n° 3).

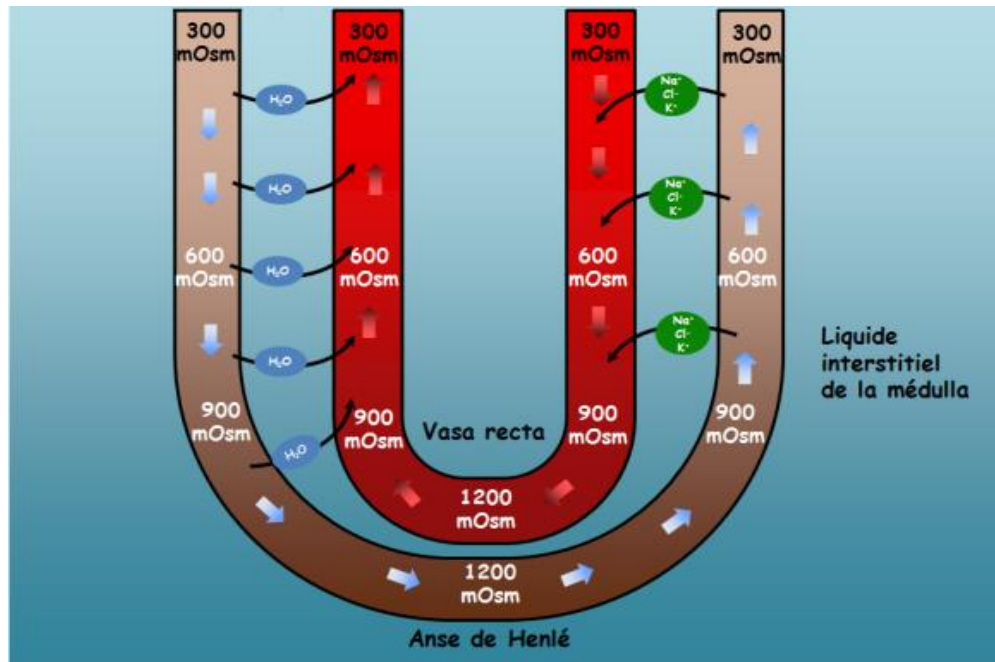


Figure n° 3 : mécanisme d'échange par contre-courant dans la médulla rénale.

- Les cellules de la branche ascendante large de l'anse Henlé réabsorbent le sodium par un cotransporteur $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ apical (NKCC2). C'est ce cotransporteur qui est inhibé par les diurétiques de l'anse.
- Le chlore sort ensuite de la cellule par un canal anionique ClC-Kb au niveau basolatéral. Le potassium entrant dans la cellule par l'intermédiaire de NKCC2 est ensuite recyclé dans la lumière tubulaire par un canal potassique (ROMK), ce qui génère un potentiel électrique transépithélial positif responsable de la réabsorption paracellulaire de cations comme Ca^{2+} , Mg^{2+} (Figure n° 4).

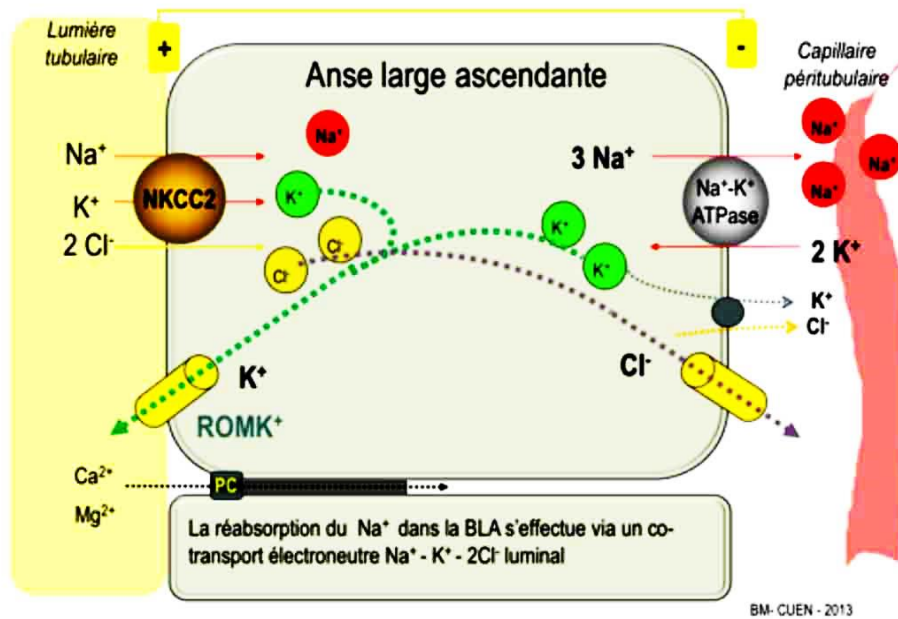


Figure n°4 : processus de réabsorption dans la cellule de l'anse de Henlé ascendante.

3. Le tube contourné distal et le canal collecteur :

- La première partie du tubule contourné distal (TCD) est responsable comme la branche ascendante de l'anse de Henlé de la réabsorption active d'une partie du sodium et du chlore mais reste imperméable à l'eau, l'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre sa valeur minimale, soit 60 mOsm/L. Elle constitue avec la branche ascendante de l'anse de Henlé le segment diluant du tubule rénal [1].
- Le chlore quitte la cellule par un canal anionique ClC-Kb basolatéral. Le Ca^{2+} est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithélial au Ca ECaC (Figure n°5).
- La fin du tubule contourné distal ainsi que le tube collecteur sont sous contrôle hormonal. Ils jouent un rôle très important dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique.
- La paroi de la partie terminale du tubule contourné distal et du tube collecteur comporte 2 types de cellules : les cellules principales et les cellules intercalaires.

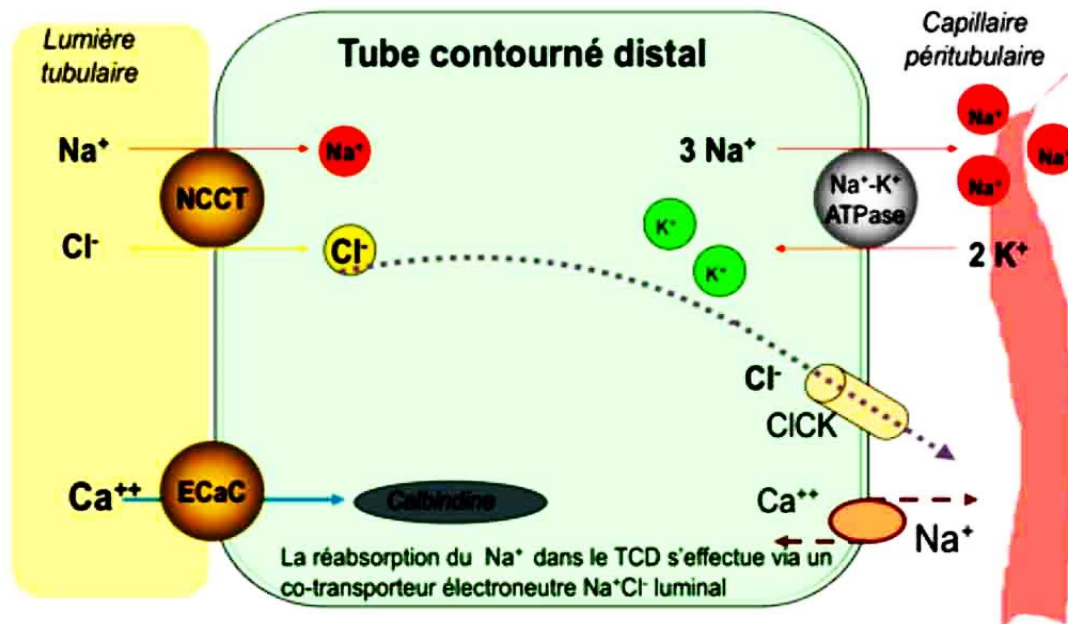


Figure n° 5 : processus de réabsorption dans la cellule de tube contourné distale.

- Les cellules principales réabsorbent le sodium et secrètent du potassium sous l'effet de l'aldostérone (la réabsorption du Na^+ est inhibée par les diurétiques épargneurs de potassium). Ces cellules sécrètent également du K^+ par l'intermédiaire des canaux potassiques ROMK (Figure n°6).

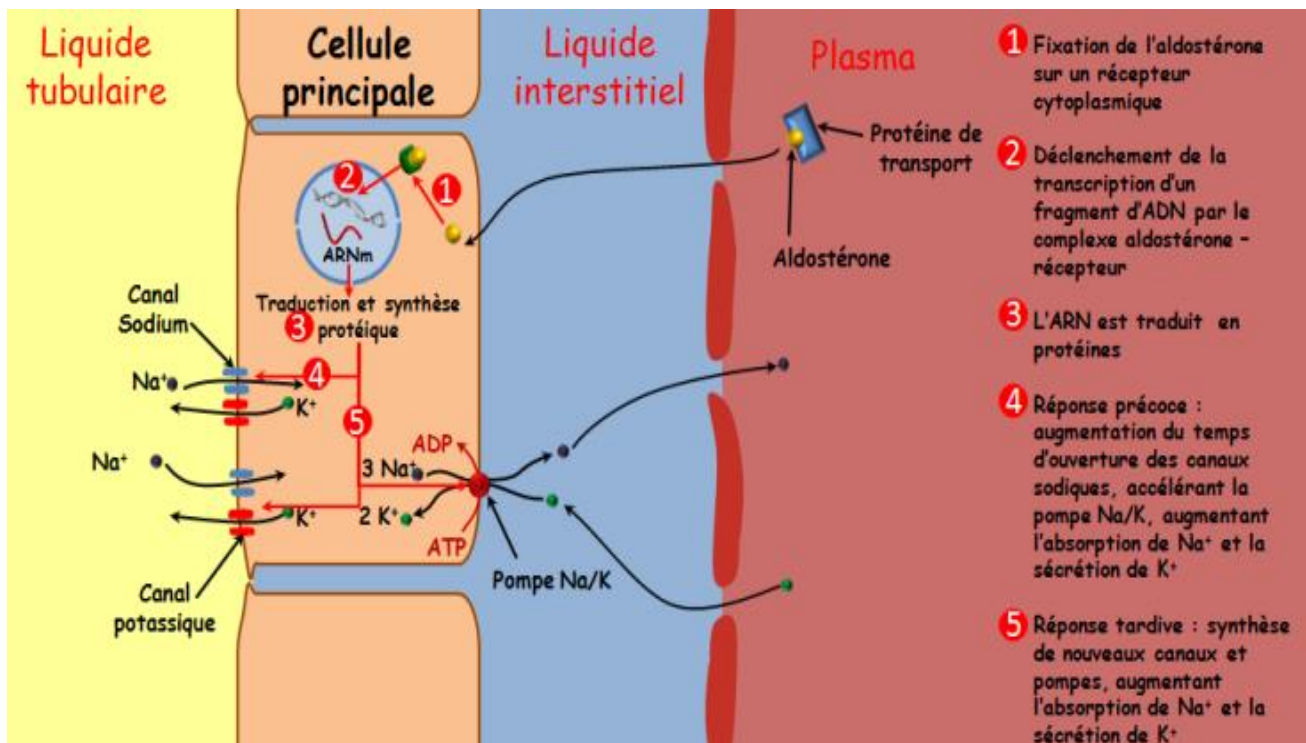


Figure n°6 : mécanisme d'action de l'aldostérone sur les cellules principales.

- Ces cellules sont aussi responsables d'une réabsorption facultative d'eau sous l'effet de l'ADH (hormone anti diurétique) qui entraîne la production de canaux hydriques appelés aquaporines rendant la membrane tubulaire perméable à l'eau (Figure n°7).

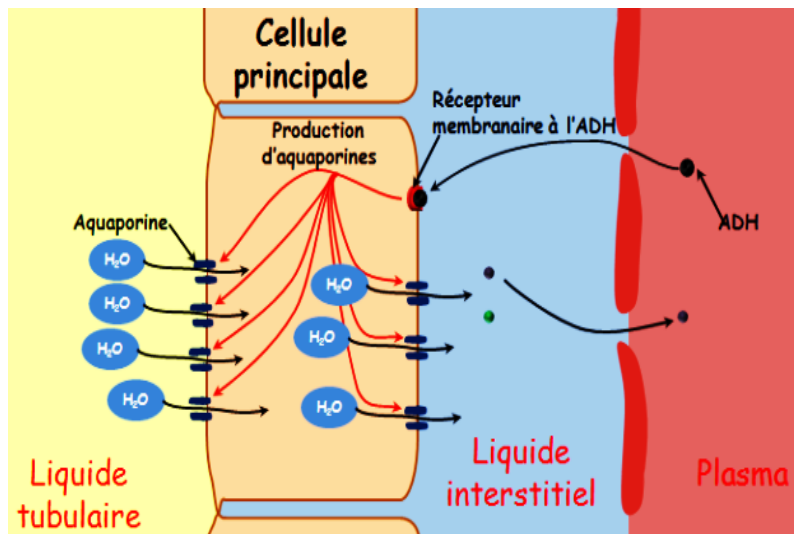


Figure n° 7 : Effet de l'ADH sur la réabsorption facultative de l'eau par les cellules principales.

- Les cellules intercalaires réabsorbent les bicarbonates et le K⁺ et secrètent des protons selon les besoins de l'organisme, participant ainsi à l'équilibre acido-basique.

B. L'équilibre acide base :

- L'équilibre acide base de l'organisme est défini par la concentration en ions hydrogène (H⁺) des cellules. Il est essentiellement régulé par le tamponnement chimique, l'activité pulmonaire qui assure l'élimination du CO₂ et l'activité rénale qui régule la concentration en bicarbonates.
- **Le pH** (potentiel hydrogène) permet de définir si un milieu est acide, basique ou neutre.
- Le PH artériel mesuré par gazométrie du sang artériel égal le rapport du HCO₃⁻ sur PCO₂ (PH artériel = HCO₃⁻ / PCO₂)
- Les troubles acido-basiques sont des modifications pathologiques de la PCO₂ ou du HCO₃⁻ qui produisent des anomalies des valeurs du PH artériel.
- Les normes physiologiques chez l'être humain sont :
 - pH : entre 7,38 et 7,43.
 - Bases : HCO₃⁻ entre 22 et 28 mmol/l.
 - PCO₂ entre 35 et 45 mm Hg.

- L'alcalose correspond à un pH sérique $> 7,43$ et aux processus physiologiques qui causent une accumulation d'alcalins ou une perte d'acide.
- On parle d'une alcalose métabolique si le pH sérique est $> 7,43$ avec un taux de $\text{HCO}_3^- > 28 \text{ mEq/L}$, compensée si elle est associée à une augmentation du PCO_2 (Figure n°8).

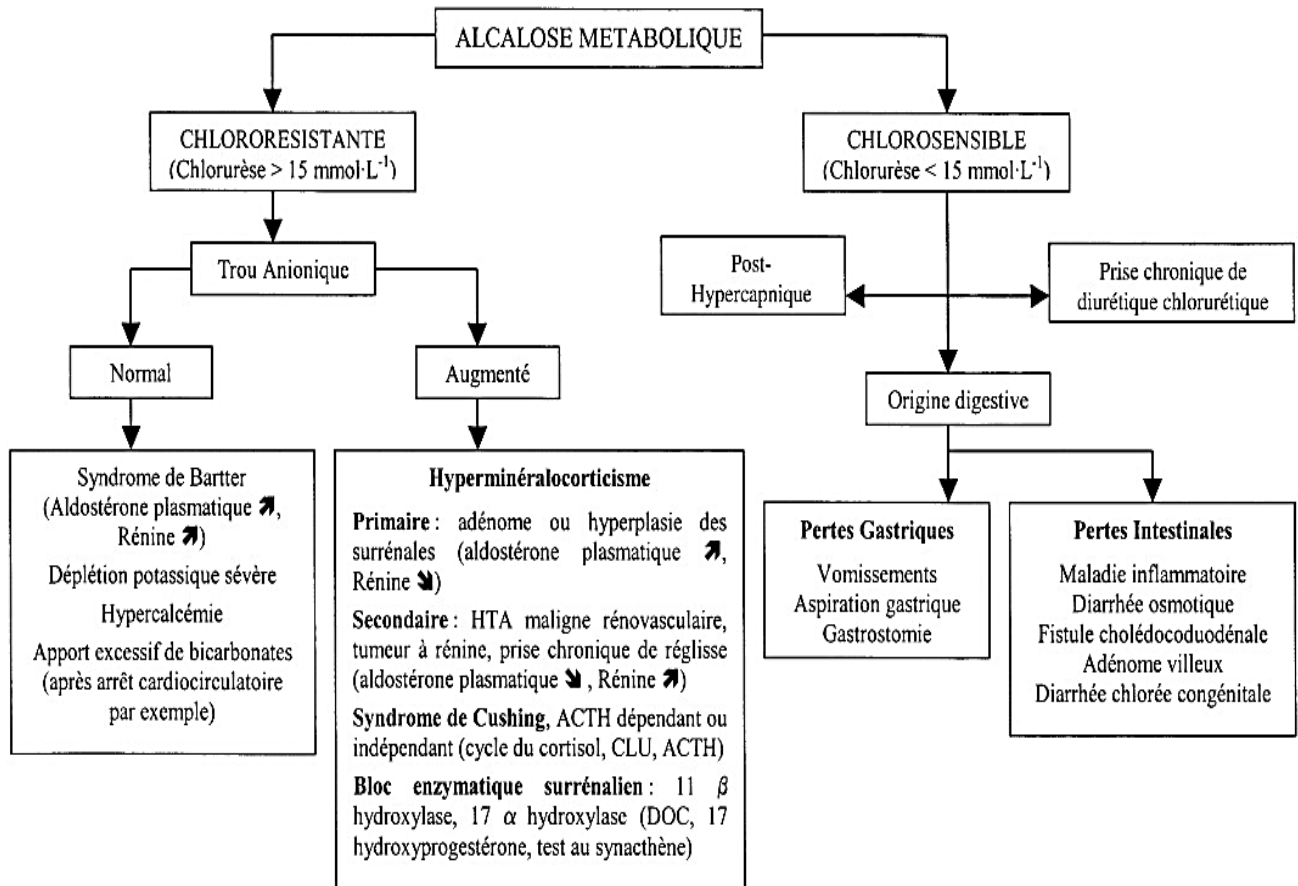


Figure n° 8 : orientation diagnostique devant une alcalose métabolique.

- L'acidose correspond à un pH sérique $< 7,38$ et -aux processus physiologiques qui causent une accumulation d'acide ou une perte d'alcalins.
- L'acidose est métabolique si le taux de $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$, compensée si elle est associée à une diminution du PCO_2 (Figure n°9).

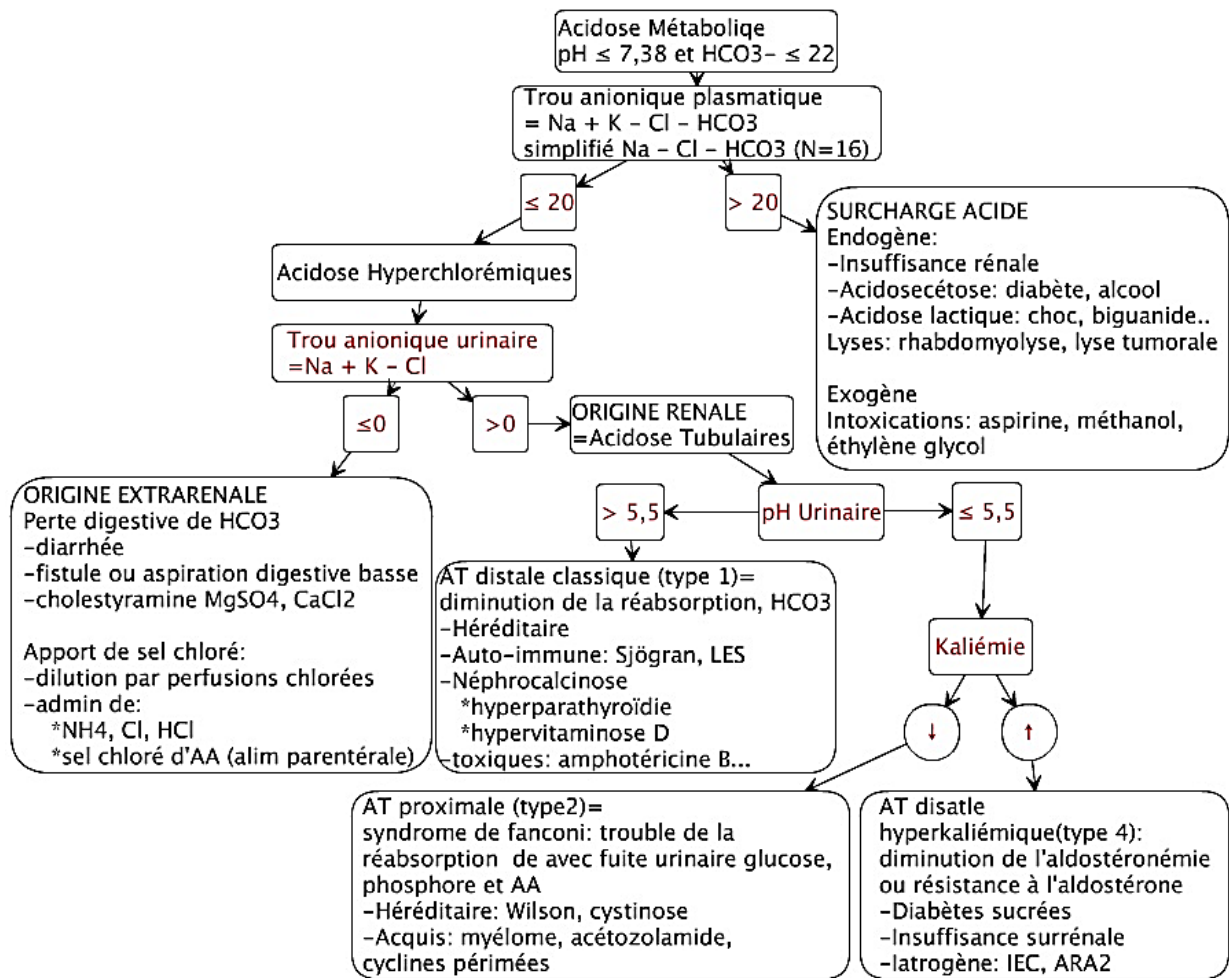


Figure n° 9 : approche diagnostique d'une acidose métabolique.

- Une acidose métabolique peut être la conséquence d'un apport excessif d'acide endogène ou exogène, d'une perte intestinale anormale de base ou d'un défaut d'élimination d'ions H⁺. C'est dans cette dernière situation que se situent les acidoses tubulaires rénales (ATR).
- Le calcul du TA plasmatique par la formule $([Na^{+}] + [K^{+}]) - ([Cl^{-}] + [HCO_3^{-}])$ et la concentration plasmatique du chlore est l'étape essentielle du diagnostic. La valeur normale du TAp est de 16 ± 4 mEq/L.
- Une acidose métabolique à TAp normal par perte digestive des bicarbonates sera éliminée par l'interrogatoire. Elle s'accompagne d'une excrétion urinaire élevée d'ions H⁺ sous forme de NH₄⁺ et donc d'une diminution voire d'une négativation du TA urinaire. Ce dernier est calculé selon la formule $([Na^{+}] + [K^{+}]) - [Cl^{-}]$. L'élévation de l'ammoniurie au-dessus de 70 mmol/jour traduit une réponse rénale adaptée à l'acidose.

- La régulation précise du pH plasmatique après une charge acide est obtenue via 3 mécanismes intervenant successivement :
- Les systèmes tampons, localisés dans les compartiments intra- et extracellulaires (notamment les tampons bicarbonates).
- L'hyperventilation alvéolaire et le contrôle pulmonaire de la PaCO_2 .
- Les reins jouent un rôle essentiel : ils régénèrent les bicarbonates plasmatiques consommés et augmentent l'excrétion urinaire de protons liés au NH_3 sous forme de NH_4^+ . Les bicarbonates sont réabsorbés au niveau du TCP, la sécrétion et l'élimination de la charge acide se fait au niveau du TCD.
- Une acidose tubulaire rénale est la conséquence d'un défaut d'un des mécanismes de régulation de l'élimination acide par le tubule rénal. L'excrétion rénale d'acide se fait au niveau des tubes proximaux et distaux.
- Les ATR sont de plusieurs types, schématiquement séparées en proximales et distales selon le siège de l'anomalie tubulaire rénale prédominante.
- Leur exploration repose sur l'étude de l'élimination urinaire du NH_4^+ évaluée par le calcul du TA urinaire. La seule mesure du pH urinaire est insuffisante.
- Sa valeur est positive à l'état normal. Un trou anionique urinaire positif et élevé suggère un effondrement de l'ammoniurie.
- Au niveau proximal, 85 % des bicarbonates filtrés par le glomérule sont réabsorbés. Les protons sont sécrétés dans la lumière tubulaire par l'échangeur Na^+/H^+ apical et la pompe H^+/ATPase apicale.
- L'anhydrase carbonique (AC) luminale catalyse la formation de CO_2 à partir des ions bicarbonates filtrés par le glomérule et des protons sécrétés. Après diffusion dans la cellule tubulaire du CO_2 formé, l'AC cellulaire catalyse la régénération des bicarbonates qui seront ensuite expulsés dans l'espace périrubulaire par le co-transporteur $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ basolatéral (Figure n° 10).
- À ce site, la sécrétion des protons ne sert qu'à réabsorber des bicarbonates.

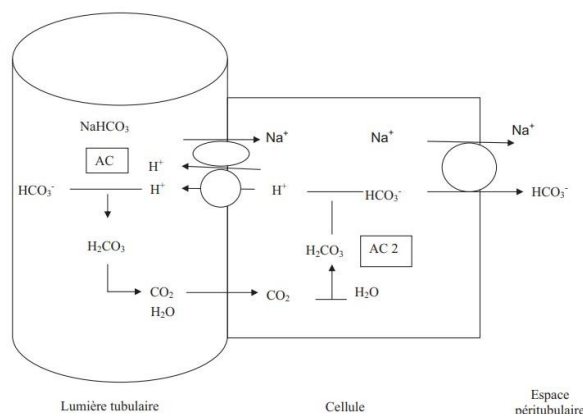


Figure n°10 : mécanisme de la réabsorption de bicarbonate au niveau du TCP.

- On distingue 4 types d'acidoses tubulaires (AT) : AT proximale (type 2), AT distale (type 1), mixtes (type 3), qui sont normo- ou hypokaliémiques ; et l'AT distale type 4, qui est associée à une hyperkaliémie.

III. Classification des tubulopathies :

Les différentes tubulopathies sont classées selon le segment tubulaire atteint (Figure n°11) :

A. Tubulopathies de tube contourné proximal :

- Syndrome de Fanconi
- Cystinose.
- Syndrome de Lowe.
- Syndrome de Dent.
- Galactosémie.
- Intolérance au fructose.
- Glycogénose type I.
- Cytopathies mitochondriales.
- Tyrosinémie.
- Acidose tubulaire proximale.
- Rachitisme hypo-phosphatémique.

B. Tubulopathies de l'anse de Henlé :

- Syndrome de Bartter.
- Anomalie du récepteur du calcium.
- Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC).

C. Tubulopathies de tube contourné distal :

- Syndrome de Gitelman.
- Pseudo hypoaldostéronisme type 2 : Syndrome de Gordon.

D. Tubulopathies du tube collecteur :

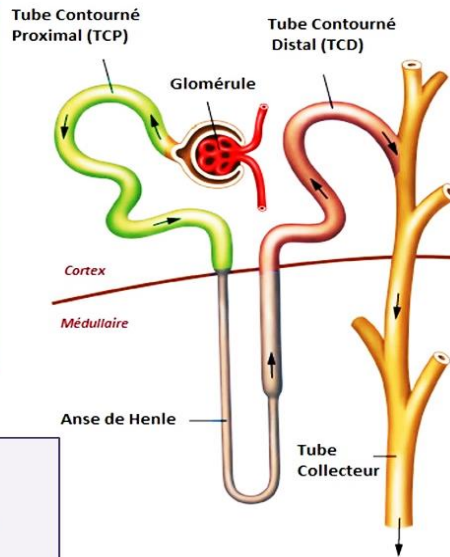
- Acidose tubulaire distale.
- Pseudo hypoaldostérisme type 1.
- Syndrome de Liddle.
- Diabète insipide néphrogénique.

TCP

Syndrome de de Toni-Debré-Fanconi
Diabètes phosphatés
Mutations des cotransporteurs sodium-phosphate
Acidose tubulaire proximale
Cystinurie –Lysinurie
Glycosuries héréditaires
Intolérance aux protéines dibasiques, Hartnup, Glycosurie isolée, Fanconi-Bickel

Anse de Henle

Syndromes de Bartter
Anomalies du récepteur sensible au calcium
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose



TCD

Syndrome de Gitelman
Hypomagnésémies héréditaires
Syndromes rein-diabète MODY 5
Syndrome SeSAME (EAST)
Pseudohypoaldostérisme type 2 (Gordon)

Tube Collecteur Cortical

Acidose tubulaire distale
Pseudohypoaldostérisme type 1
Diabète insipide néphrogénique
Syndrome néphrogénique de diurèse inappropriée

Figure n° 11 : Les tubulopathies héréditaires selon le segment tubulaire atteint.

IV. Matériels et méthodes :

- Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique incluant tous les enfants ayant une tubulopathie, colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 7 ans (2015 -2021) et excluant les enfants avec des dossiers incomplets.
- L'objectif de notre étude est de déterminer les différents signes révélateurs, les étiologies et l'évolution de la tubulopathie dans notre unité de néphrologie pédiatrique.
- Les informations sont collectées à partir des dossiers informatisés et des dossiers manuscrits. Ensuite, elles sont organisées sur une base de données et sur le logiciel Excel et à partir de cette dernière, nous avons fait notre analyse.

V. Résultats :

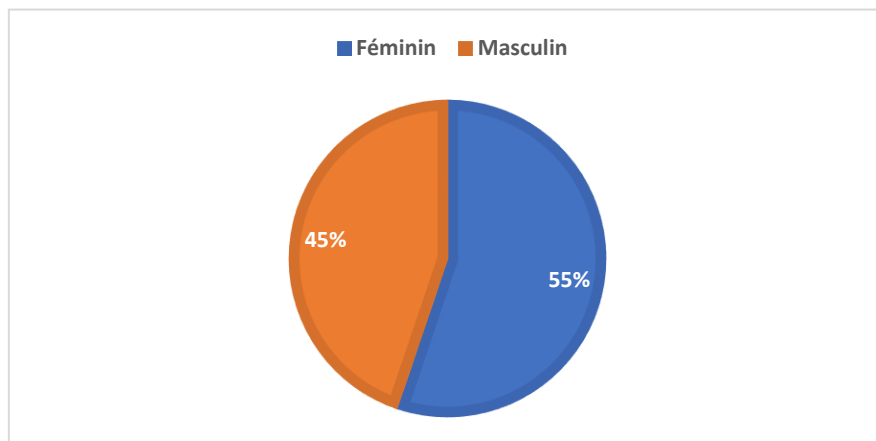
A. Résultats descriptifs :

1. Age :

- Dans notre série, l'âge moyen des enfants était de 28 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 9 ans.
- Les nourrissons représentaient 58 % des malades, alors que les enfants plus de 2 ans représentaient 42 %.

2. Sexe :

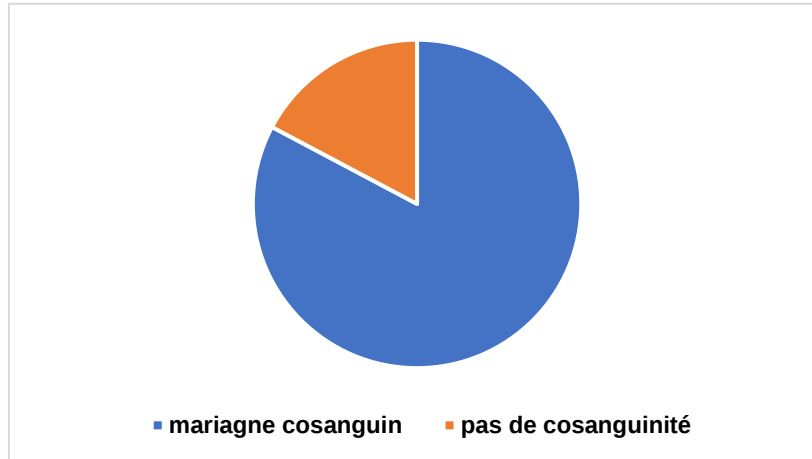
- Dans notre série on note un sex-ratio égal à 0.9 avec 15 cas de sexe féminin et 14 cas de sexe masculin (Graphique n°1).



Graphique n° 1 : répartition des enfants selon le sexe.

3. Consanguinité parentale :

- Dans notre étude, la consanguinité de 1^{er} degré est présente dans 22 cas et de 2^{ème} degré dans 2 cas alors qu'elle est absente dans 5 cas (Graphique n°2).



Graphique n°2 : répartition de la consanguinité parentale.

4. Etude clinique :

a. Les antécédents :

a.1. Antécédents personnels :

- Les signes fonctionnels et cliniques pour lesquelles nos patients étaient suivis en dehors de notre unité sont les suivantes (Tableau n° 1).
- On a trouvé que 20% des patients avaient une déshydratation sévère nécessitant l'hospitalisation, le retard staturo-pondéral est présent chez 27% des patients, la déformation osseuse (genou varum) et la surdité étaient connues chez 14 % et 31% des patients successivement.

Antécédents personnels	Nombre de cas	Pourcentage
Généraux		
Déshydratation sévère	6 cas	20%
Retard staturo-pondéral	8 cas	27%
Syndrome polyuro-polydipsique	4 cas	13%
Période néonatale		
Macrosomie	1 cas	3%
Prématurité	1 cas	3%
Ostéoarticulaires		
Déformations osseuses	4 cas	14%
Hexadactylie	1 cas	3%
Neurologiques		
Convulsions	3 cas	10%
Retard psychomoteur	1 cas	3%
ORL		
Surdité	9 cas	31%
Ophtalmiques		
Glaucome	1 cas	3%
Exophtalmie	1 cas	3%
Urologiques		
Lithiase urinaire	1 cas	3%
Infection urinaire	4 cas	14%
Enurésie	1 cas	3%
Autres		
Allergie au lait de vache	1 cas	3%

Tableau n  1 : Les antécédents personnels dans notre série.

a.2. Antécédents familiaux :

- Dans notre série, 3 familles avaient des antécédents de tubulopathie familiale et une famille avait un antécédant d'insuffisance rénale chronique terminale (grand père) sur une néphropathie indéterminée sous hémodialyse.

b. Motif de consultation :

- Dans notre série, les circonstances de découverte de la tubulopathie sont très variables, elles sont dominées par la déshydratation, le retard staturo-pondéral, le retard psychomoteur et la polyurie (Tableau n  2).

Les symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Déshydratation	10 cas	35%
Retard staturo-pondéral	7 cas	24%
Retard psychomoteur	4 cas	14%
Polyurie	3 cas	14%
Déformation osseuse	3 cas	10%
Infection urinaire	1 cas	3%

Tableau n° 2 : Répartition des cas selon le motif de consultation.

c. Examen clinique :

Les signes cliniques étaient les suivants : (Tableau n° 3)

- Le retard staturo-pondéral était présent chez 93% des patients, la déshydratation était retrouvée chez 62% des patients et la polyurie chez 45% des patients.
- Les signes de rachitisme (chapelet costal et genou varum) étaient notés dans 7 cas et le retard psychomoteur dans 4 cas.
- La dysmorphie faciale était présente dans 7 cas dont 1 cas présente une dysmorphie cranio faciale spécifique du syndrome de Bartter. Le tableau n°3 regroupe les différents signes cliniques.

Les signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Dysmorphie	7 cas	24%
Déshydratation	18 cas	62%
Polyurie	17 cas	59%
Syndrome polyuro-polydipsique	13 cas	45%
Retard staturo-pondéral	27 cas	93%
Retard psychomoteur	4 cas	14%
Constipation	4 cas	14%
Signes de rachitisme	7 cas	24%
Agénésie du CAE	1 cas	3%

Tableau n°3 : pourcentage des différents signes cliniques à l'admission.

5. Etude paraclinique :

a. Le bilan biologique :

a.1. Bilan sanguin :

✓ Ionogramme sanguin (tableau n° 4) :

- Une hypokaliémie était notée dans 24 cas, dont 13 cas avec une hypokaliémie sévère inférieure à 2.5.
- Une hypomagnésémie dans 1 seul cas.
- Une acidose était révélée dans 20 cas et seulement 7 cas en alcalose.
- Une Hyperchlorémie dans 20 cas.
- Une hyponatrémie était trouvée dans 9 cas.
- Tous nos patients avaient une glycémie normale.

Ionogramme sanguin		
Electrolytes	Nombre de cas	Pourcentage
Hyponatrémie	9 cas	31%
Hypernatrémie	1 cas	3%
Hypokaliémie	24 cas :	82%
	• 2.5 – 3.5 : 7 cas	35%
	• < à 2.5 : 10 cas	45%
Hypomagnésémie	1 cas	3.4%
Alcalose métabolique	7 cas	24%
Acidose métabolique	20 cas	69%
Hyperchlorémie	20 cas	69%
Hypochlorémie	7 cas	24%

Tableau n°4 : pourcentage des différentes anomalies d'ionogramme sanguin à l'admission.

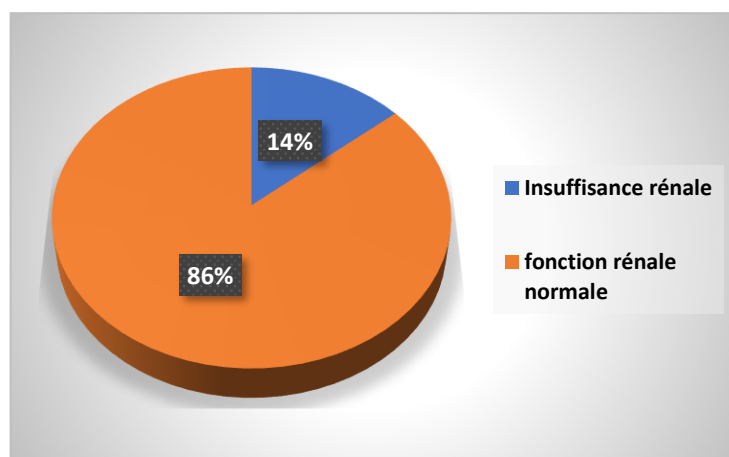
✓ Bilan phosphocalcique :

Dans notre série on a noté :

- Une hypercalcémie dans 4 cas et hypocalcémie dans 3 cas.
- Une hypophosphatémie dans 6 cas.
- Une phosphatase alcaline (PAL) élevée dans 3 cas.
- Une hypervitaminose D dans 3 cas.
- Une hyperparathyroïdie dans 4 cas.

✓ Fonction rénale :

- La présence d'une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle était révélée chez 14% des patients seulement (4 cas) (Graphique n° 3).



Graphique n° 3 : La prévalence de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic dans notre série.

✓ **Bilan hépatique :**

- Le bilan hépatique est perturbé dans 4 cas : 3 avec une tyrosinémie de type 1 avec une perturbation transitoire chez l'autre patient.

✓ **Bilan urinaire (tableau n° 5) :**

- Dans notre série, l'hypercalciurie était objectivée dans 16 cas et l'hyperphosphaturie dans 5 cas.
- L'hyperkaliurie était objectivé chez 6 patients, L'hypernatriurie chez 7 patients.
- La protéinurie était positive dans 12 cas et l'infection urinaire à E. coli au moment du diagnostic dans 5 cas.
- La cristallurie était réalisée dans 15 cas dont 4 cas avaient des cristaux de whewellite.

	Nombre de cas	Pourcentage
Hypercalciurie	16 cas	55%
Hyperphosphaturie	4 cas	14%
Hypernatriurie	7 cas	24%
Hyperkaliurie	6 cas	20%
Glucosurie (+)	1 cas	7%
Cristallurie	Whewellite : 4 cas	13.8%
Infection urinaire	5 cas	17%
Protéinurie positive	12 cas	41%

Tableau n° 5 : pourcentage des différentes anomalies d'ionogramme urinaire à l'admission.

b. Bilan radiologique :

✓ Radio standard :

⇒ Radiographie thoracique :

- La radiographie de thorax était réalisée chez tous nos patients dont 31% avaient des signes de rachitisme type élargissement chondro-costal « aspect en bouchon de champagne ».

⇒ Radio du poignet :

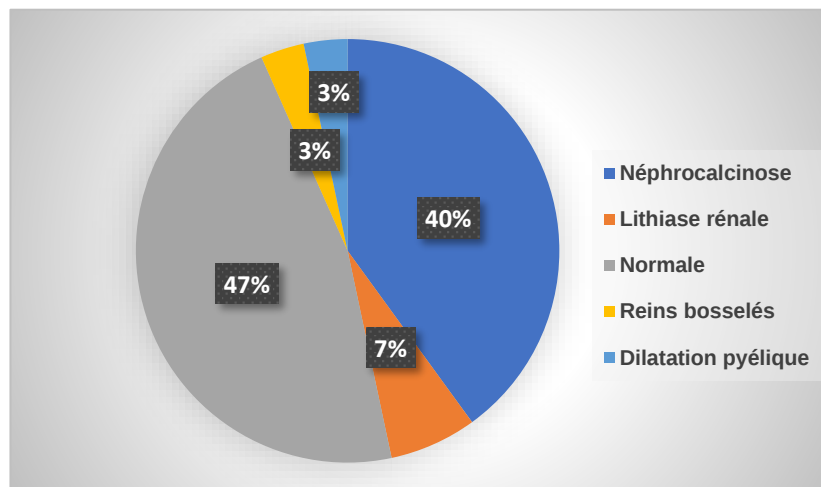
- La radio du poignet était réalisée chez 15 patients dont 24% avaient des signes de rachitisme (démérialisation osseuse avec élargissement métaphysaire).

⇒ Radio des 2 membres inférieurs (MI) :

- Montre une déformation totale des 2 MI en varum dans 3 cas.

✓ Echographie rénale :

- Réalisée chez tous nos malades, 12 cas avaient une néphrocalcinose bilatérale et 2 cas avaient des calculs rénaux bilatéraux, la présence des reins bosselés et une dilatation pyélique était présente chez 1 cas chacun, le reste des cas étaient normale. (Graphique n°4).



Graphique n° 4 : Les résultats de l'échographie rénale dans notre série.

✓ Scanner cérébral :

- Le scanner cérébral était réalisé chez 6 patients :
 - Chez 03 patients avec des crises convulsives, le scanner révèle une atrophie cérébrale dans 2 cas.
 - Chez un patient suivi pour glaucome, le scanner montre une hypertrophie du globe oculaire gauche.
 - Chez 03 patients avec retard psychomoteur (RPM) revenant normal.

✓ **Autres :**

⇒ **Urétrocystographie (UCG) :**

- Réalisé chez 3 patients : 1 cas avait des reins bosselés, 2 cas avec des calculs rénaux dont 1 avait une dilatation pyélique.

⇒ **Echographie cardiaque :**

- Réalisée chez 6 enfants, 4 cas parmi eux étaient sans anomalie, 1 cas avec une cardiomyopathie valvulaire et 1 autre cas avec un canal artériel restrictif.

⇒ **Les potentiels évoqués auditifs (PEA) :**

- Les PEA étaient demandés chez tous les malades avec une acidose tubulaire distale et syndrome de Bartter, mais réalisé que chez 6 patients, dont 3 revenants en faveur d'une surdité.

⇒ **Examen ophtalmologique :**

- Réalisé chez 4 patients dont un avait une exophtalmie avec une cataracte bilatérale et un autre avec une cataracte de l'œil droit.

c. Le bilan étiologique :

c.1. Le dosage de la rénine et de l'aldostérone plasmatiques (syndrome de Bartter).

- Les taux de la rénine et d'aldostérone étaient réalisés chez 10 patients, dont 7 étaient augmentés.

c.2. Les spot test (galactosémie) :

- Le spot test est réalisé dans 2 cas revenant négatif.

c.3. Dosage dans le sang et dans les urines de succinyl acétone : (tyrosinémie)

- Le dosage urinaire de succinyl acétone est fait pour 5 patients dont 2 revenant élevés.

c.4. Chromatographie des AA (tyrosinémie) :

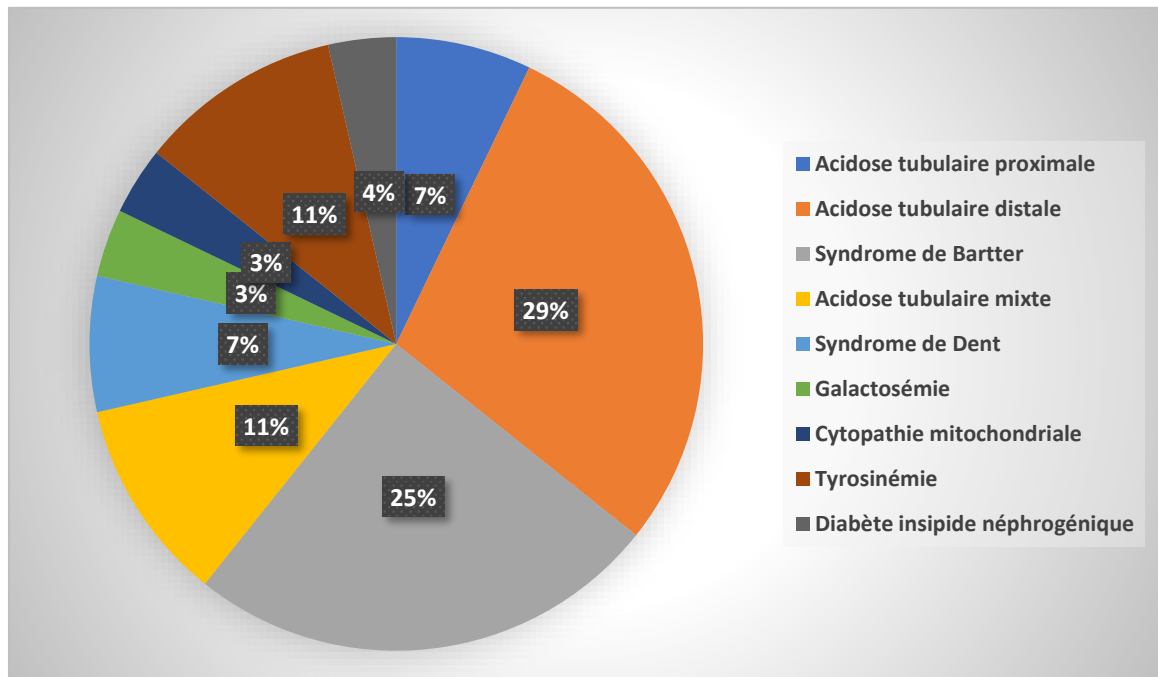
- La chromatographie des AA était demandée chez 10 patients et réalisée dans 5 cas revenant sans anomalie.

c.5. Etude génétique :

- Réalisée dans 4 cas dont 2 cas présentent une mutation du gène ATP6V1B1 (acidose tubulaire distale). Les autres mutations sont en cours dans l'étude NGS.

c.6. Etude étiologique :

- Les étiologies étaient dominées par l'acidose tubulaire distale dans 9 cas, le syndrome de Bartter dans 7 cas, l'acidose tubulaire mixte et la tyrosinémie dans 3 cas, l'acidose tubulaire proximale primitive et le syndrome de Dent dans 2 cas, la galactosémie, la cytopathie mitochondriale et le diabète insipide néphrogénique dans 1 cas chacun (Graphique n°5).



Graphique n° 5 : La répartition des différentes étiologies chez notre série.

d. Traitement :

d.1. L'objectifs du traitement :

- Le traitement des tubulopathies vise à corriger les troubles hémodynamiques, les troubles acido-basiques, les troubles hydroélectrolytiques ainsi phospho-calcique et traiter aussi les causes secondaires.
- Prévenir les complications notamment le retard staturo-pondéral.

d.2. Les moyens :

+ La réhydratation :

+ L'acidose :

- L'alcalisation se fait soit par le bicarbonate de sodium avec une dose de 2 à 5 mEq /kg/j chez le grand enfant et 5 mEq à 15 mEq pour le nourrisson, soit par le citrate de potassium avec une dose de 3 mEq/kg/j. cette dernière permet de corriger des anomalies biologiques (acidose, hyperchlorémie, hypokaliémie et hypercalciurie) et les autres troubles notamment le rattrapage staturo-pondéral, la correction des anomalies osseuses et la prévention des lithiases grâce à l'effet inhibiteur du citrate sur la formation des calculs.
- En cas d'acidose tubulaire proximale, l'administration des inhibiteurs des cyclooxygénases, par (indométacine) à la dose de 2 à 3 mg/kg/j ou d'un diurétique thiazidique aident à équilibrer la fuite bicarbonatée.

+ Alcalose :

- Le traitement se base sur les inhibiteurs de synthèse de prostaglandine (indométacine) avec une dose de 3 mg / kg / 24h, les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride (inhibiteur directe de la canal ENaC) avec une dose de 5 à 40 mg / jour ou spironolactone (récepteur bloquant l'aldostérone).

+ L'hypokaliémie :

- La supplémentation en potassium est nécessaire en cas d'hypokaliémie. La dose à administrer est de 3 mEq/kg/j sous forme de bicarbonate de potassium ou citrate de potassium ou bicarbonate de sodium.

+ Hyperkaliémie :

- La correction de l'hyperkaliémie repose sur la suppression des aliments riches en potassium (ex : les bananes, le chocolat, les fruits secs, etc.), arrêt des médicaments hyperkaliémisants, la prescription des résines échangeuses d'ions (Kayexalate*), et l'administration des diurétiques de l'anse.

+ Rachitisme hypophosphatémique :

- Le traitement à base de 25 OH D avec une dose de 200 UI/kg/j (dose totale par jour : entre 400 UI et 2000 UI) en fonction de l'âge et 1-25 OH vit D avec une dose de 0,1 à 0,5 ug/24h doit être associé à une supplémentation en phosphate à des doses de 350 mg/24h chez le nourrisson et 2 g/24h chez l'adolescent. Dans les formes sévères avec déformations osseuses majeures, une chirurgie correctrice peut être nécessaire après la fin de la croissance.

e. Evolution :

e.1. Clinique :

✚ Le retard staturo-pondéral :

- Le retard staturo-pondéral était rattrapé totalement dans 5 cas et partiellement dans 12 cas.

✚ La déshydratation :

- Au cours du suivi, aucun de nos patients n'a présenté une déshydratation nécessitant une prise en charge intra hospitalier.

✚ Le rachitisme :

- Les signes osseux du rachitisme étaient stationnaires dans 3 cas, en amélioration dans 7 cas, en aggravation dans 1 cas avec apparition au cours du suivi des signes en faveur du rachitisme dans 1 cas.

✚ La diurèse :

- Sept malades ont gardé une polyurie dont 3 l'ont amélioré partiellement.

e.2. Paraclinique :

✚ Biologie :

- L'acidose était trouvée chez 20 cas dont 14 cas ont normalisé. Aucun cas n'a gardé une alcalose.
- L'hypokaliémie était présente initialement dans 24 cas : 6 cas ont gardé une hypokaliémie et 4 cas ont amélioré partiellement.
- L'hypercalcémie était retrouvée dans 4 cas, dont la moitié des cas ont normalisé leur calcémie.
- Hypophosphorémie était objectivée dans 6 cas, dont la moitié a normalisé.
- L'hypercalciurie était chez 16 cas : 12 cas ont normalisé.

✚ Radiologie :

- L'échographie rénale de contrôle était réalisée chez 19 patients, la néphrocalcinose est stabilisée dans 3 cas et la lithiase rénale dans 1 seul cas.
- Le suivi des malades était réalisé sur 23 enfants, 4 cas étaient perdus de vue et 2 cas décédés : 1 cas par hypokaliémie sévère après un suivi de 6 ans et l'autre par complication hépatique de sa tyrosinémie.

VI. Discussion :

A. Le tube contourné proximal :

1. Acidose tubulaire proximale (Type II) :

- L'ATP type 2 est due à un abaissement de la capacité de réabsorption des bicarbonates par le tubule proximal. Elle se voit surtout dans le cadre d'une atteinte plus générale, associée avec d'autres dysfonctions caractéristiques d'un syndrome de Fanconi.
- Sa prévalence est inconnue, mais l'ATRp héréditaire isolée est très rare.

a. Physiopathologie :

- Le TCP absorbe environ 80 % de la quantité du bicarbonate filtré, un déficit à ce niveau entraîne une perte de bicarbonate et de sodium. La baisse de la réabsorption proximale de bicarbonates augmente le débit de bicarbonate délivré dans le tube collecteur au-delà de la capacité de réabsorption de ce dernier. La présence de bicarbonate dans le néphron distal stimule la sécrétion de potassium [3].
- La concentration plasmatique de bicarbonate descend à un niveau suffisamment bas pour permettre la réabsorption de tout le bicarbonate filtré et un nouvel état d'équilibre est atteint en quelques heures avec une acidose hyperchlorémique et une urine totalement dépourvue en bicarbonate. Le pH urinaire est généralement acide ($\text{pH} < 5.5$).

b. Diagnostic :

- Le diagnostic est basé sur l'ionogramme sanguin qui objective une acidose métabolique hyperchlorémique avec un TA plasmatique normal et l'ionogramme urinaire qui montre un TA urinaire positif et un PH urinaire alcalin inapproprié ou acide après la phase d'équilibre.
- L'hypokaliémie peut être présente chez certains patients mais elle s'aggrave après un traitement alcalinisant.
- Le retard de croissance est également observé dans l'ATRp à la suite d'une acidose métabolique.
- Les anomalies squelettiques, le rachitisme, la néphrocalcinose et la néphrolithiase sont moins fréquent avec l'ATR proximale que dans l'ATR distale.
- La glucosurie avec une glycémie normale, une acidurie aminée, une hyperphosphaturie se voient en cas de syndrome de Fanconi associé.
- Une analyse génétique moléculaire permet d'identifier une mutation du gène *SLC4A4*.

c. Etiologies :

- L'ATRp isolée peut être acquise ou héréditaire et se transmet sur le mode autosomique récessif (AR) ou autosomique dominant (AD).
- L'ATRp AR est due à une mutation du gène *SLC4A4* codant pour le co-transporteur sodium/bicarbonate [3].
- L'ATRp AD est due à des mutations d'un gène qui reste à identifier.
- Certains médicaments type inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AC) peuvent être responsables de l'ATRp acquise isolée (Tableau n° 6).

Causes congénitales
Les anomalies isolées
▪ Médicaments inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AC). ▪ ATR proximale autosomique dominante par mutation d'un gène inconnu. ▪ Mutation inactivatrice autosomique récessive du co-transporteur de Na-HCO_3^- codé par le gène <i>slc4a4</i>. ▪ Mutation dans le gène de l'anhydrase carbonique de type 2.
Déficit associé au syndrome de Fanconi
Causes secondaire
▪ Cystinose. ▪ Maladies métaboliques : galactosémie, maladie de Wilson, tyrosinémie, cytopathies Mitochondriales. ▪ Syndrome de Lowe. ▪ Médicamenteuse. ▪ Autres.

Tableau n° 6 : Les causes courantes d'acidose tubulaire rénale proximale (Type II).

d. Traitement : [14]

🌈 Le traitement symptomatique :

- Réhydratation en cas de déshydratation.
- Alcalinisation : pour prévenir le RSP.
- Citrate de potassium (5 -15 meq/kg/j) : prévenir l'hypokaliémie.
- Diurétique thiazidique (2 à 50 mg/j) : réduit le volume extracellulaire et donc une activation de la réabsorption du HCO_3^- et du sodium par le tubule proximal.
- Les Inhibiteurs des cyclooxygénases : indométacine à 2 mg/Kg/24h.
- La supplémentation en potassium est nécessaire du fait de l'hypokaliémie provoquée par la très grande quantité des bicarbonates délivrés au tube distal entraînant la fuite du potassium. La dose à administrer est de 1 à 5 mq/kg/j sous forme de bicarbonate de potassium ou citrate de potassium.
- En cas de rachitisme et hypophosphatémie : le traitement à base de vitamine D à la dose de 0,1 à 0,5 ug/24h doit être associé au phosphate à des doses de 350mg/24h chez le nourrisson et 2 g/24h chez l'adolescent.
- Si l'ATRp est associée à un syndrome de Fanconi : Supplémentation en phosphore (hyperphosphaturie) et supplémentation calcique et en vitamine D (systématique).

✚ **Traitement spécifique (ATRp acquise) :**

- Le traitement spécifique de l'étiologie de la tubulopathie si elle est diagnostiquée améliore voir même fait disparaître la perte du bicarbonate.
- Dans le cas d'une ATRp d'origine médicamenteuse : arrêt de traitement en cas d'acidose sévère.

c. Pronostic :

- L'évolution est favorable sous traitement. L'ATRp d'origine médicamenteuse est généralement bénigne et réversible après arrêt du médicament causal.

c. Discussion : [4] [5] [6]

- La prévalence de l'ATR proximale dans notre série n'est que de 7 %, alors qu'elle est de 25% dans la série Marrakech et rejoint presque la nôtre dans la série de Rabat avec 11%.
- L'âge moyen est de 27 mois (4 – 60) dans notre série versus 10 mois dans la série de Marrakech. Cette tubulopathie touche exclusivement le sexe féminin dans notre série et celles de Marrakech et Rabat. Une consanguinité existe chez tous les patients dans notre série contrairement à celle de Marrakech où aucun patient ne présente de consanguinité.
- Les antécédents personnels révélés dans notre série sont représentés par la prématurité, l'infection urinaire, la déshydratation et le rachitisme dans un cas chacun. La série de Marrakech rapporte également un cas avec un antécédent d'hospitalisation pour une déshydratation.
- 1 cas dans notre étude présente un antécédent familial de décès inexpliqué chez une sœur avec un retard psychomoteur.
- L'examen clinique dans notre série comparativement à celui de Marrakech trouve 1 cas de polyurie versus tous les cas, tous les patients avaient une déshydratation versus 1 cas, avec un RSP chez tous les patients dans les deux études, un RPM dans 1 cas versus 0 cas et des signes de rachitisme (déformation des membres inférieurs, un chapelet costal et craniotabès) chez 1 cas versus 2 cas (tous).
- Tous nos patients et ceux de l'étude de Marrakech ont une acidose métabolique hyperchlorémique avec un trou anionique normal et une hypokaliémie avec une insuffisance rénale fonctionnelle chez la moitié des enfants (50%) comme dans l'étude de Marrakech. La natrémie et la calcémie sont diminuées dans 1 cas de notre série alors qu'elle est normale dans l'étude de Marrakech. Il existe une hypophosphatémie chez les 2 cas de notre série avec un rachitisme.
- La calciurie est normale avec un pH mesuré à 5 chez les 2 cas de notre étude versus tous les cas dans l'étude de Marrakech. Il n'y pas de glucosurie ni d'hypophosphaturie dans notre série.
- On retrouve une néphrocalcinose grade 1 chez un cas dans notre série versus 0 cas dans l'étude de Marrakech.

d. Evolution :

- Dans notre série, l'évolution a été marquée par une amélioration du RSP chez nos 02 cas, la disparition de la polyurie chez 1 cas avec amélioration chez l'autre. Les signes de rachitisme ont diminué chez un cas contrastant avec une aggravation chez l'autre malgré une supplémentation en vitamine D, du calcium et du phosphore (avec apparition d'une faiblesse musculaire sous forme d'hernie) en rapport avec un rachitisme vitamino-résistant. La bonne évolution de nos 2 patients concorde avec celle de l'étude de Marrakech à l'exception du cas du rachitisme vitamino-résistant.
- Pour le 1er cas dans notre série, il y a eu une amélioration biologique totale. Chez le 2^{ème} cas : une légère hypokaliémie persiste avec une amélioration partielle de l'acidose, sans amélioration de l'hypophosphorémie (expliquée par une mal observance thérapeutique). Une amélioration biologique totale a été rapportée chez les 2 cas de l'étude de Marrakech.
- Le seul cas de néphrocalcinose a bien évolué sur l'échographie de contrôle.

2. L'acidose tubulaire mixte (type III) :

- C'est une acidose très rare dans laquelle certains patients ont un trouble acido-basique lié à des anomalies qui retentissent sur le tube proximal et les segments distaux des néphrons.
- Ces patients présentent une maladie transmise sur le mode autosomique récessif responsable d'un retard mental, de calcifications cérébrales et d'une petite taille, associés à une acidose tubulaire proximale et distale.

a. Physiopathologie :

- C'est une dysfonction congénitale de l'anhydrase carbonique de type II (intracytoplasmique) présente dans les cellules du tube proximal, de l'anse ascendante de Henlé et les cellules intercalaires du tube collecteur. Il en résulte un trouble de la sécrétion proximale et distale des ions H⁺, un déficit permanent de la pompe H⁺ associé à un déficit transitoire de la réabsorption proximale des bicarbonates [3].

b. Diagnostic :

- Le tableau clinique est celui de l'ATR distale et proximale d'où le terme d'acidose tubulaire mixte.
- L'exploration des fonctions rénales montre une diminution de la réabsorption des bicarbonates filtrés, une impossibilité d'abaisser le pH urinaire, une diminution d'excrétion des NH₄⁺ et une diminution du rapport de PCO₂ urinaire et plasmatique dans les urines alcalines. Tout ceci témoigne de la coexistence de l'acidose tubulaire rénale proximale et distale.

c. Les étiologies :

- L'acidose tubulaire mixte peut se voir comme un phénomène transitoire chez l'enfant, rejoignant par la suite la forme distale avec défaut d'excrétion acide, comme elle peut être secondaire à une mutation de l'anhydrase carbonique de type 2 localisée sur le chromosome 8q22, une enzyme nécessaire au niveau du cytoplasme des cellules des deux segments tubulaires.

d. Le traitement :

- Les besoins en bicarbonates dans forme transitoire sont aux alentours de 10 mEq/kg/24h et sont réduits à 2mEq/kg/24h vers l'âge de 8 ans.

e. L'évolution :

- Dans la forme transitoire, la fuite des bicarbonates diminue progressivement pour disparaître vers l'âge de 5 à 6 ans rejoignant ainsi la forme distale.

f. Discussion :

- Dans notre série : la prévalence de l'ATM est de 10 % (3 cas). L'âge moyen du diagnostic est de 27 mois (2 -60) avec un sex-ratio de 0.5. Une consanguinité de 1^{er} degré est présente dans tous les cas avec une atteinte familiale dans 2 cas (2 sœurs).
- L'examen clinique retrouve 1 cas de polyurie avec déshydratation, 3 cas avec RSP, 1 cas avec un RPM et 2 cas avec des signes de rachitisme dont 1 (de sexe masculin) présente une déformation osseuse très manifeste (genou en varum avec chapelet costal).
- L'insuffisance rénale fonctionnelle est notée chez 1 cas. Les 3 cas présentent une acidose métabolique hyperchlorémique avec une hypokaliémie et une magnésémie normale. Les 2 sœurs présentent une hypercalcémie. La phosphorémie est diminuée dans 1 cas. La PAL est élevée dans 1 cas. La PTH est normale chez tous les patients. Une hypovitaminose est retrouvée chez 3 cas et une hyponatrémie chez un cas avec une hypernatriurèse.
- Le pH urinaire est supérieur à 5.5. Les 2 sœurs avaient une hypercalciurie avec présence des cristaux de whewellite à la cristallurie. La protéinurie de 24 heures est positive chez tous les cas.
- Tous les cas présentent une néphrocalcinose sur l'échographie avec des signes radiologiques de rachitisme chez 2 cas.
- L'évolution chez les 2 sœurs a été marquée par l'apparition des signes de rachitisme chez 1 sœur et la persistance de ces signes chez l'autre. L'autre patient a été perdu de vue.
- Chez les 2 sœurs : on a objectivé une normalisation de la calcémie avec disparition de la calciurie chez 1 cas et amélioration chez l'autre avec une régression de la néphrocalcinose chez 1 cas. La fonction

rénale demeura normale tout au long du suivi des 2 sœurs. La polyurie, l'hypokaliémie et les cristaux de whewellite à la cristallurie ont persisté chez les 2 sœurs. Une hypophosphorémie est apparue chez 1 cas. À la fin de l'étude : une sœur est décédée par une hypokaliémie.

3. Syndrome de Dent :

- La maladie de Dent est une tubulopathie rénale récessive liée à l'X de prévalence inconnue [4], touchant principalement les garçons. Caractérisée par une protéinurie de bas poids moléculaire (PBPM), une hypercalciurie, une néphrocalcinose, une néphrolithiase et une insuffisance rénale progressive.

a. Physiopathologie :

- Chez les 2/3 des patients, la maladie est causée par des mutations du gène CLCN5 (dent 1), qui code pour l'échangeur chlorure/H⁺ (ClC-5). Quelques patients présentent des mutations dans OCRL1 (Dent 2), le gène associé au syndrome de Lowe. ClC-5 et OCRL1 sont tous les deux impliqués dans la voie endocytaire de réabsorption des protéines à BPM dans le tubule proximal [7].

b. Diagnostic :

- La protéine à BPM (par l'électrophorèse de protéine urinaire) est la caractéristique la plus constante, avec un rapport α 1-microglobuline/albumine urinaire supérieur à 1, tandis que les autres manifestations cliniques montrent une grande variabilité.
- Les patients présentent également des manifestations variables de dysfonctionnements tubulaires proximaux (aminoacidurie, la glucosurie, l'hyperphosphaturie, la kaliurèse et l'uricosurie) compatibles avec le syndrome de Fanconi [5].
- Les tests génétiques moléculaires confirment le diagnostic.

c. Traitement :

- Le traitement se base sur les diurétiques thiazidiques (2 à 50 mg/j) en cas d'hypercalciurie.

d. Pronostic :

- Le pronostic est bon chez la majorité des patients. La progression vers l'insuffisance rénale terminale se produit entre la 3^{ème} et la 5^{ème} décennie de la vie chez 30 à 80% des patients [4].

e. Discussion :

- Dans notre série : la prévalence de syndrome de Dent est de 6 % (2 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 3 mois (2 - 4), exclusif chez le sexe masculin avec une consanguinité chez 1 cas. Les 2 cas ont des antécédents personnels d'hypotrophie et de retard de croissance. Le motif de consultation chez les 2 cas était une déshydratation avec dénutrition.
- L'examen clinique retrouve un RSP avec une déshydratation chez les 2 cas avec une polyurie et une dysmorphie chez 1 cas. Pas notion de RPM chez nos 2 cas.
- Sur le plan biologique : la fonction rénale est normale. Il existe une hypercalcémie avec hypercalciurie et une hypophosphorémie chez les 2 cas. Une hypokaliémie avec acidose a été enregistrée chez 1 cas.
- La protéinurie de 24 est positive avec albuminémie normale chez les 2 patients.
- Sur le plan radiologique : l'échographie rénale a décelé une lithiase rénale chez 1 cas et une néphrocalcinose grade 3 chez l'autre.
- Nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique et spécifique à base d'Esidrex. Globalement, Il n'y a pas eu d'amélioration chez les 2 patients. Ils ont gardé l'hypercalcémie, l'hypercalciurie et l'hypophosphorémie ainsi que la protéinurie positive. Il n'y a pas eu d'amélioration de l'hypokaliémie chez 1 cas avec apparition d'une hypokaliémie chez l'autre. La fonction rénale demeure normale chez les 2 cas. On n'a noté toutefois une légère amélioration du RSP et de la polyurie chez les 2 cas.
- Dans la littérature : 1 cas de maladie de Dent a été rapporté en Turquie chez un garçon de 5 ans dans le cadre d'une protéinurie positive persistante, chez qui l'examen clinique est sans particularités avec au bilan biologique : une hypercalciurie, un taux urinaire de microglobuline positif avec une néphrocalcinose à l'échographie. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique qui a objectivé une mutation dans le gène CLCN5 (Dent 1). La mise sous hydrochlorothiazide a permis une régression de la calciurie et de la protéinurie de 24h. La fonction rénale était normale tout au long du suivi [8].
- Un autre cas a été rapporté en Chine d'un garçon de 4 ans avec un syndrome néphrotique traité comme LGM avec régression de la protéinurie sans négativation. Au cours des investigations, une analyse d'urine a révélé un rapport $\alpha 1$ -microglobuline/albumine urinaire > 1 avec une électrophorèse des protéines urinaires positive et une hypercalciurie. Le test génétique identifia une mutation du gène OCRL (Dent 2). La mise sous hydrochlorothiazide a été couronnée par une bonne amélioration clinico-biologique [9].

4. Tyrosinémie type I :

- La tyrosinémie est une maladie du métabolisme des acides aminés causée par un déficit de l'enzyme nécessaire au métabolisme de la tyrosine. Il existe 3 formes, celle la plus fréquente est le type I (hépatorénale).
- Le type I est de transmission AR, il touche 1/100 000 naissances soit 6-7 nouveaux cas/an [10].

a. Physiopathologie :

- La tyrosinémie de type I est liée à un déficit en fumaryl-acétoacétate hydrolase, étape terminale du catabolisme de la tyrosine.
- La succinylacétone et le succinylacétoacétate sont des dérivés toxiques accumulés en amont du déficit expliquant les possibles crises porphyriques et le dysfonctionnement tubulaire rénale. D'autres composé accumulés (fumarylacétone et Maleylacétone) sont toxiques pour le foie et le rein (Figure n° 12).

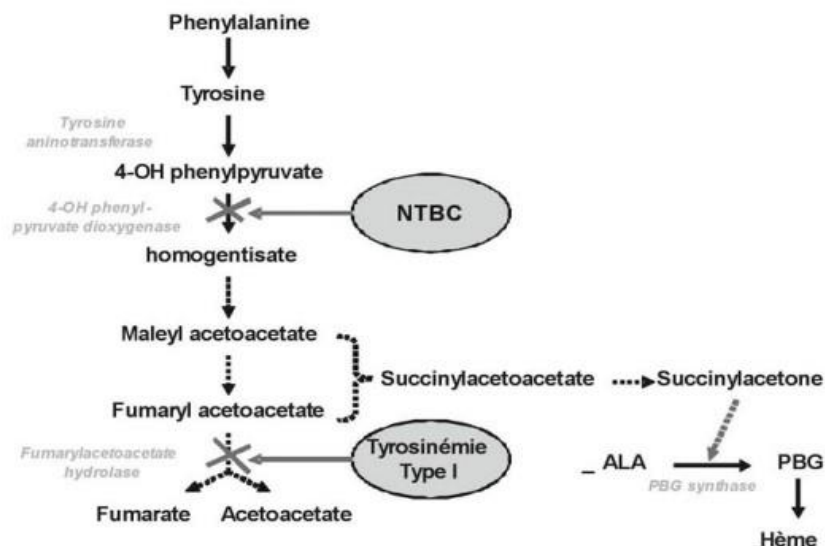


Figure n° 12 : Les étapes de formation de succinyl acétone en cas de tyrosinémie [10].

b. Diagnostic :

- La tyrosinémie de type I se révèle par une insuffisance hépatocellulaire (IHC) d'apparition progressive après les quinze premiers jours de vie. L'apparition chez le nourrisson d'une cytolyse, d'une cholestase, d'une cirrhose ou de signes d'IHC se fait après plusieurs semaines.
- La forme tardive est plus rare (entre 6 mois - 2 ans), d'évolution moins sévère. Elles se révèlent par un tableau chronique où les signes hépatiques sont dominés par une atteinte rénale : tubulopathie,

glomérulopathie, néphrocalcinose ou un rachitisme vitamino-dépendant, une stagnation pondérale ou une déshydratation.

- Des hypoglycémies peuvent survenir en rapport avec l'IHC mais aussi une acidose, une anémie, une thrombopénie et une leucopénie.
- Le diagnostic est confirmé par une accumulation de tyrosine dans le sang et surtout l'accumulation anormale dans le sérum et les urines de succinyl acétone (SA) et d'acide delta-aminolévulinique (δ -ALA) [10].

c. Traitement :

- Le traitement de la tyrosinémie type I est basé sur l'inhibiteur de la 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase : Orfadin® (NTBC), qui inhibe la production de métabolites toxiques. La persistance d'une accumulation de tyrosine dans le sang en amont du bloc enzymatique nécessite un régime pauvre en tyrosine et phénylalanine.
- Les enfants atteints de tyrosinémie de type I doivent souvent faire l'objet d'une greffe de foie [10].

d. Pronostic :

- L'évolution à long terme se fait vers un hépatocarcinome.

e. Discussion :

- Dans notre série, 3 malades sont diagnostiqués de tyrosinémie de type 1 avec atteinte hépatorénale. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 42 mois avec un sexe ratio de 2. Une consanguinité est présente dans 2 cas. Un cas était admis pour une polyurie tandis que les 2 autres étaient adressés pour atteinte rénale de leur tyrosinémie.
- L'examen clinique objectiva un RSP chez tous les cas, des signes de rachitisme chez 2 cas (nodosité pulmonaire et genou valgum), une polyurie compliquée de déshydratation chez 1 cas et une distension abdominale avec hépatosplénomégalie confirmées par une échographie abdominale chez 2 cas.
- Une acidose métabolique hyperchlorémique avec calcémie normale étaient présente dans tous les cas dont 1 avait en plus une hypercalciurie. On a identifié une hypophosphorémie avec une PAL élevée et une hyperphosphaturie chez 2 cas ayant en plus un bilan hépatique perturbé. La thrombopénie asymptomatique était présente chez 1 cas.
- Le diagnostic est posé par le dosage de l'AFP dans tous les cas avec une succinyl acétone urinaire élevée dans 2 cas.
- Les 3 cas ont bénéficié d'un traitement spécifique à base d'Orfadine en association avec un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine et une supplémentation en vitamine D et phosphore.

- L'évolution a été marquée par le décès d'un cas suite aux complications hépatiques et par une non-amélioration chez les des 2 autres ayant évolué vers l'insuffisance hépatocellulaire (pour laquelle ils ont été mis sous vitamine K), avec persistance des signes de rachitisme (traitement non disponible), de la néphromégalie et de la cirrhose hépatique ainsi que de la splénomégalie à l'échographie de contrôle. Ces 2 cas ont gardé également une hypophosphatémie avec une acidose modéré tout en gardant une fonction rénale normale.

5. Galactosémie type 1 :

- La galactosémie est un trouble du métabolisme des glucides provoqué par un déficit héréditaire en enzymes qui transforment le galactose en glucose.
- Son incidence est estimée à 1/100 000 à 1/400 000 naissance dans la population caucasienne [11].
- Elle peut être associée au syndrome de Fanconi.

a. Physiopathologie :

- Le galactose est métabolisé par les enzymes de la voie Leloir, galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) et UDP-galactose 4-épimérase (GALE). Les défauts de ces enzymes provoquent une galactosémie sur un mode AR.

b. Diagnostic :

- La symptomatologie comprend le dysfonctionnement hépatique et rénal (tubulopathie ou insuffisance rénale), les troubles cognitifs, le cataracte et l'insuffisance ovarienne prématurée.
- Le déficit sévère en GALT (galactosémie classique) met la vie en danger pendant la période néonatale.
- Le diagnostic repose sur des analyses enzymatiques des globules rouges et de l'ADN [11].

c. Le traitement :

- Le traitement de la galactosémie classique est le régime alimentaire restreint en lactose.
- Ce régime peut résoudre les complications aiguës, mais il insuffisant pour prévenir les complications à long terme affectant le cerveau et les gonades féminines.

d. Pronostic :

- En cas de prise en charge appropriée, le pronostic est meilleur : les patients ont une durée de vie presque normale.

- Les complications tardives sont hépatiques (adénome et rarement hépatocarcinome) et rénales (protéinurie voire insuffisance rénale après l'âge de 11 ans).
- Pas de récurrence en cas de transplantation rénale [11].

e. Discussion :

- Dans notre série, l'atteinte rénale de la glycogénose était diagnostiquée chez une fille de 30 mois, avec une consanguinité de 1^{er} degré, suivie depuis l'âge de 4 mois pour galactosémie (spot test positif) et opérée pour cataracte bilatérale puis adressée chez nous pour prise en charge de son atteinte rénale.
- L'examen clinique à l'admission trouve une patiente polyurique déshydratée avec un RSP et RPM sans autre anomalie significative à l'examen clinique.
- Son bilan biologique objective une acidose avec une hyperchlorémie et une hypokaliémie, le reste du bilan était normal à savoir : une glycémie, un bilan hépatique et une échographie abdominale. La patiente a été mise sous régime d'alcalinisation avec une bonne amélioration.
- Une étude transversale rétrospective sur la galactosémie faite chez 38 patients tunisiens, avec un âge moyen de 8.6 +/- 5 ans, a révélé des signes tubulaires chez 62 % des cas, une atteinte glomérulaire chez 50 % des patients et une lithiase urinaire avec néphrocalcinose chez 18 % des cas. Aucun cas d'insuffisance rénale n'a été rapporté [12].

6. Cytopathies mitochondriales :

a. Généralités :

- Les maladies mitochondriales constituent un ensemble de déficits héréditaires de la phosphorylation oxydative responsable d'un défaut de consommation d'oxygène et de production d'énergie. L'incidence estimée est de 1/4000 naissance. Ces maladies se manifestent à tout âge par des signes d'appel divers avec des gravités différentes [13].
- Certaines formes peuvent cependant se développer au cours de la vie, provoquées dans certains cas par des médicaments (antirétroviraux utilisés contre le VIH).
- Le diagnostic repose sur la reconnaissance clinique, le dépistage biochimique, les études histopathologiques, les études fonctionnelles et les tests génétiques moléculaires. Actuellement, il n'existe aucun traitement satisfaisant pour les troubles mitochondriaux qui modifient de manière significative l'évolution de la maladie. Les options thérapeutiques comprennent le traitement symptomatique, la supplémentation en cofacteurs et l'exercice [13].

b. Discussion :

- On a inclus dans notre série 1 cas de cytopathie mitochondriale chez une fille de 7 mois avec notion de consanguinité de 1^{er} degré, hospitalisée à plusieurs reprises pour hypotonie et épilepsie.
- L'examen clinique chez elle trouve une patiente déshydratée, hypotrope avec hypotonie axiale et un strabisme avec photophobie et RSP.
- L'examen biologique a objectivé une acidose métabolique hyperchlorémique avec une calcémie normale. La chromatographie des AA est normale. Les reins sont bosselés à échographie rénale et un canal artériel restrictif a été décelé par l'ETT.
- Devant cette présentation clinique-biologique et radiologique, une acidose tubulaire sur cytopathie mitochondriale a été évoquée. L'évolution après traitement symptomatique et étiologique était marquée par la persistance de l'acidose et du RSP.

7. La cystinose :**b. Généralités :**

- La cystinose est la cause héréditaire la plus fréquente du syndrome de Fanconi rénal chez les enfants.
- L'incidence de la cystinose est estimée autour de 1/100 000 à 1/200 000 naissances vivantes. Aucun cas de cystinose n'a été enregistré dans notre série [14].

c. Physiopathologie :

- Il s'agit d'un trouble de surcharge lysosomale autosomique récessif causé par des mutations du gène CTNS codant la cystinosine, transporteur de cystine lysosomale.
- Une fonction défectueuse de la cystinosine entraîne une accumulation intra-lysosomale de cystine dans toutes les cellules et tous les organes du corps. Les reins sont initialement affectés au cours de la première année de vie par des lésions tubulaires proximales, suivies de lésions glomérulaires progressives et d'une IR terminale au milieu de l'enfance si elles ne sont pas traitées [14].

d. Diagnostic :

- Le dosage de la cystine leucocytaire est la pierre angulaire du diagnostic et du suivi thérapeutique de la maladie.

e. Traitement :

- Aucun traitement curatif n'est encore disponible.
- L'agent appauvrissant la cystine : la cystéamine retarde le développement vers l'IR terminale.
- La maladie ne récidive pas après la transplantation rénale, mais continue à progresser dans d'autres organes.

8. Syndrome de Lowe :**a. Généralités :**

- Le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe est un trouble multi-systémique rare lié à l'X caractérisé par la triade de « cataracte congénitale, déficience intellectuelle et dysfonction tubulaire rénale proximale ». Sa prévalence est estimée à 1/500 000 cas dans la population générale [3]. Aucun cas de cystinose n'a été identifié dans notre série.
- Le gène causal du syndrome de de Lowe (OCRL) code pour l'inositol polyphosphate 5-phosphatase OCRL-1. Des variantes de l'OCRL sont non seulement trouvées dans le syndrome de Lowe classique, mais aussi chez les patients avec le syndrome de Dent de type 2 (Dent-2) [15].

b. Diagnostic :

- Les manifestations oculaires et l'hypotonie musculaire sévère sont les premiers indices diagnostiques typiques apparents à la naissance. D'autres caractéristiques sont un retard de croissance sévère progressif et des problèmes de comportement, avec des crises de colère.

c. Traitement :

- Le traitement est symptomatique et la durée de vie dépasse rarement 40 ans [15].

9. Intolérance au fructose :

- L'intolérance héréditaire au fructose (IHF) est une pathologie autosomique récessive liée au métabolisme du fructose. La prévalence estimée est de 1 sur 20 000 individus en Europe [15]. Elle résulte d'un déficit de l'activité de l'enzyme fructose-1-phosphate aldolase hépatique et conduit à des troubles gastro-intestinaux et à une hypoglycémie postprandiale après ingestion de fructose.
- L'IHF est une affection bénigne lorsqu'elle est traitée, mais le pronostic peut être fatale si le traitement n'est pas initié.

B. L'anse de Henlé :

1. Syndrome de Bartter :

a. Généralités :

- Le syndrome de Bartter (SB) est une tubulopathie rare de transmission AD, qui résulte d'un défaut de réabsorption rénale de chlorure de sodium dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Sa prévalence est estimée d'environ 1 / 1 000 000 [17].
- Le SB est classé en 5 grands types selon le gène affecté (Tableau n° 7).

Syndrome de Bartter	OMIM number	Gène/locus	Protéine	Principales caractéristiques cliniques	Principales caractéristiques biologiques
Type 1	601678	SLC12A1/ 15q21.1	NKCC2	Hydranmios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ normal), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose
Type 2	241200	KCNJ1/ 11q24.3	ROMK ou Kir1.1	Hydranmios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation	Hyperkaliémie transitoire, Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ normal), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose
Type 3	607364	CLCNKB/ 1p.36.13	CIC-Kb	Age du début variable (anténatal/hydranmios modérée et parfois plus tardive, enfant), retard de croissance, anorexie, polyurie, déshydratation, symptômes d'hypokaliémie (faiblesse musculaire, constipation et crampes)	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 4a	602522	BSND/ 1p.32.3	Barttine	Hydranmios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation, surdité	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 4b	613090	CLCNKA/ CLCNKB/ 1p36.13	CIC-Ka/ CIC-Kb	Hydranmios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation, surdité	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 5	300971	MAGED2/ Xp11.21	MAGE-D2	Hydranmios, prématurité, polyurie et déshydratation transitoires, macrosomie harmonieuse	Alcalose, hypokaliémie, fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires transitoires Rapport Cl ⁻ /Na ⁺ ratio augmenté

Tableau n° 7 : Les 5 types du syndrome de Bartter.

b. Physiopathologie : (Figure n° 12)

- Le SB est secondaire à un défaut de réabsorption rénale de Na-Cl et de potassium par mutation du gène codant pour le cotransporteur Na-K-Cl (NKCC) ou le canal K⁺ (ROMK) et donc une diminution du volume extra cellulaire. Cela provoque une hypovolémie qui stimule l'activation du SRAA et l'hyperaldostérionisme secondaire, entraînant une réabsorption de Na⁺ et sécrétion de K⁺ et H⁺ (alcalose métabolique).
- L'angiotensine II (Ang II) augmentent l'activité locale de la cyclooxygénase-2 (COX-2), qui à son tour induit une production excessive de prostaglandine (PG) E2 (l'angiotensine II produit une

vasoconstriction de l'artériole efférente, la PGE2 détermine la vasodilatation de l'artériole afférente qui aggrave la perte urinaire de Na+).

- Le recyclage de K⁺ entraîne un potentiel transépithélial positif responsable de la réabsorption paracellulaire des cations comme Ca²⁺ et Mg²⁺.
- Dans le SB : l'altération du gradient électrochimique, nécessaire à la réabsorption du Ca²⁺, Mg²⁺ entraînant une hypercalciurie et une hypermagnésiurie (le conséquence est la néphrocalcinose) [17].

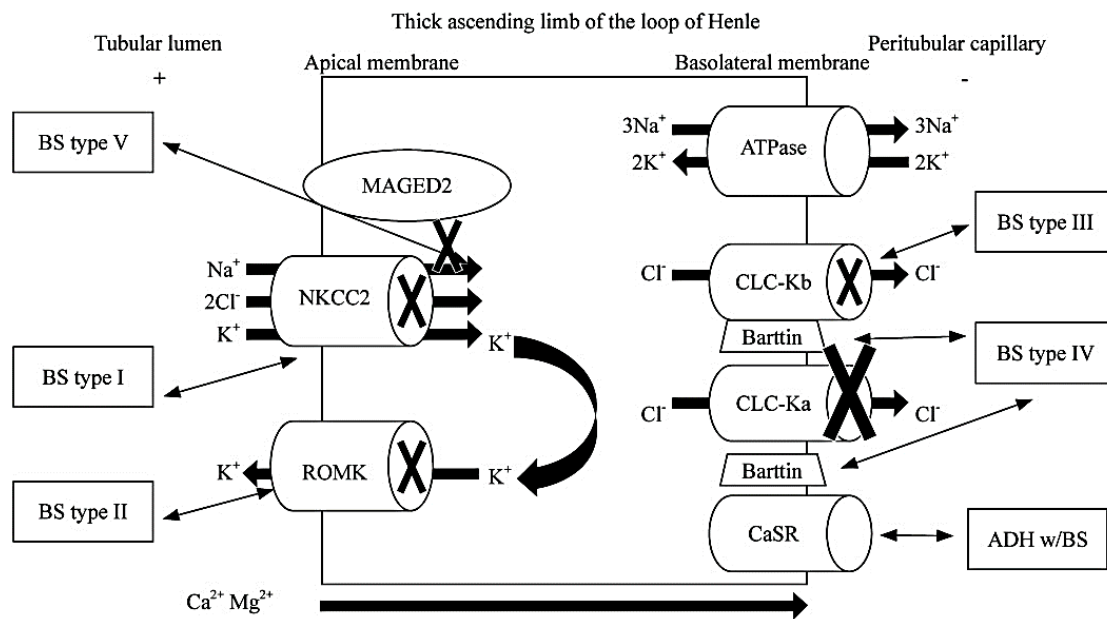


Figure n° 12 : Les différentes mutations au niveau de l'anse de Henlé en cas du syndrome de Bartter [17].

c. Diagnostic :

- On parle de SB en cas d'alcalose métabolique, d'hypokaliémie, d'hypochlorémie avec hypercalciurie.
- Le diagnostic est confirmé par un hyperaldostérionisme et l'hyperréninisme avec une pression artérielle normale.

d. Traitement :

d.1. Le traitement symptomatique :

- Réhydratation.
- La supplémentation en potassium.

- Les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride (inhibiteur directe du canal ENaC) : 5 à 40 mg / jour ou spironolactone (récepteur bloquant l'aldostérone).
- Les AINS : indométacine 1-3 mg / kg / 24 heures (inhibe l'excès PGE2).
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (IEC / ARA II) (diminuant les taux élevés et les effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone et augmentant la concentration sérique de potassium).

d.2. Le traitement spécifique :

- Une étude chinoise faite en 2020 montre que l'utilisation d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) améliore l'alcalose, augmente la kaliémie et également diminue les taux sériques d'aldostérone et l'activité de la rénine plasmatique [16].
- Cette étude a montré l'absence de complication à court terme d'acétazolamide, la seule contre-indication est l'insuffisance rénale.

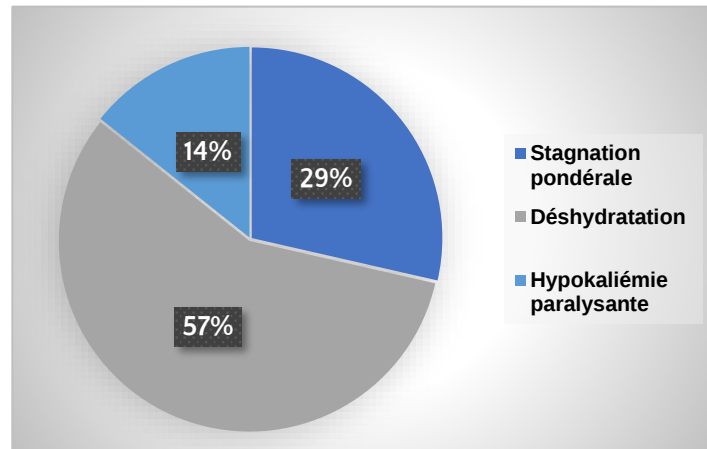
e. Pronostic :

- La maladie évolue favorablement dans la plupart des cas. Un contrôle régulier de la fonction rénale est recommandé.
- Pas de récurrence après la transplantation rénale.

f. Discussion : [18, 19, 20]

- Dans notre série : 7 cas (soit 24 %) avaient un syndrome de Bartter. Au moment du diagnostic, tous nos malades étaient déshydratés, polyuriques avec un RSP, dont 43% des patients avaient un RSP important inférieur au 3^{ème} percentile pour l'âge (Graphique n° 6) versus 100 % dans la série de Costa Rica.
- La dysmorphie du Bartter était constatée chez un patient, par rapport à 80% des cas dans la série de Costa Rica.

- La stagnation pondérale, la déshydratation et l'hypokaliémie paralysante (Graphique n° 6) étaient les signes révélateurs dans notre série comme dans la série Indienne, versus le RSP et la néphrocalcinose dans la série du Kuwait.



Graphisme n° 6 : modes de révélation du syndrome de Bartter dans notre série.

- Au moment du diagnostic, tous les patients avaient une alcalose métabolique, une hypochlorémie et une hypokaliémie, avec une insuffisance rénale fonctionnelle corrigée après réhydratation chez 3 patients dans notre série et chez un patient dans la série du Kuwait, alors que dans l'étude de Costa Rica : un cas a développé une insuffisance rénale non récupérée.
- Une hypercalciurie était présente dans 5 cas avec une néphrocalcinose dans 4 cas versus 2 malades dans la série du Kuwait, avec une évolution favorable chez 2 patients dans notre série.
- Aucun malade n'a présenté une surdité dans notre série versus 57% dans l'étude de Costa Rica.
- Le traitement était basé sur la réhydratation, la supplémentation potassique, les AINS et la spironolactone dans notre série et celles du Kuwait et de Costa Rica.
- Sur une durée moyenne de 4 ans, l'évolution était marquée par une diminution significative des épisodes de déshydratation, un bon développement psychomoteur dans 6 cas, une normalisation de la taille dans 2 cas et une prise de poids satisfaisante chez tous nos patients.
- L'évolution dans notre série était marquée également par une kaliémie devenant normale dans 3 cas et une amélioration significative chez le reste, une normalisation de la natrémie dans 2 cas avec une normalisation de l'insuffisance rénale chez tous les patients versus un patient avec une IR dans la série de Costa Rica ayant évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale à l'âge de 16 ans.
- Tous nos enfants sont vivants dont le plus grand est âgé de 14 ans avec une fonction rénale normale, sans RSP ni de complications notamment la chondrocalcinose.
- 2 cas de décès par pneumonie sur myopathie hypokaliémiantes étaient enregistrés dans la série Koweïtienne versus 1 cas dans la série Indienne.

2. Anomalie du récepteur sensible du calcium :

- Le récepteur sensible au calcium (CaSR) est un récepteur couplé aux protéine G détectant la concentration extracellulaire de calcium. Il est principalement exprimé dans la glande parathyroïde, les tubules rénaux et le cerveau [21].
- Il joue un rôle primordial dans l'homéostasie du calcium en régulant au niveau de la glande parathyroïde la libération de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Au niveau rénal, il a un effet inhibiteur sur la réabsorption du calcium, du potassium, du sodium et de l'eau selon le segment du tubule qui est activé.
- Les pathologies liées aux anomalies du CaSR se manifestent par une hypo ou une hypercalcémie associée à une calciurie inadaptée, d'origine génétique ou auto-immune.
- Les causes d'hypercalcémie liées à une mutation du CaSR (chromosome 3) sont l'hypercalcémie, l'hypocalciurique familiale et les hypercalcémies sévères néonatales ou plus tardives. Les causes d'hypocalcémies d'origine génétique sont représentées par les hypocalcémies AD et leurs formes sporadiques.
- Le diagnostic de ces différentes affections est important afin d'éviter des thérapeutiques délétères.
- De nouvelles perspectives thérapeutiques sont décrites telles que les calcimimétiques en cas d'hyperparathyroïdie tertiaire [21].

3. Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC) : [15]

- L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose est une maladie rénale AR rare causée par des mutations dans les gènes CLDN16 ou CLDN19 codant pour les protéines claudin-16 et claudin-19, respectivement. Ceux-ci sont impliqués dans le transport paracellulaire du Mg^{2+} et du Ca^{2+} dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- La FHHNC est caractérisée par une hypomagnésémie, une hypercalciurie et une néphrocalcinose et progresse vers l'insuffisance rénale terminale au cours des 2^e à 3^e décennies de vie [22].
- Les patients porteurs des mutations CLDN19 présentent fréquemment des anomalies oculaires congénitales. Environ 200 cas ont été rapportés dans la littérature à ce jour.
- À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique pour la FHHNC, la prise en charge est principalement symptomatique : la supplémentation de Mg^{2+} à forte dose, les diurétiques thiazidiques (pour réduire l'excrétion urinaire de Ca^{2+}) et l'indométacine +/- (augmente la réabsorption calcique).

- La progression vers l'IRCT est fréquente (50% des patients à 20 ans), elle ne récidive pas après la transplantation rénale. Des implants cristalliniens peuvent être proposés aux patients ayant des anomalies oculaires sévères [22].

C. Tube contourné distal :

1. Syndrome de Gitelman :

a. Généralités :

- Le syndrome de Gitelman (SG) est une tubulopathie AR, caractérisée par une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une hypocalciurie, une hypomagnésémie et un hyperaldostérionisme hyperréninémique. La prévalence est estimée à environ 1/40 000.
- Dans notre série, personne n'a présenté un syndrome de Gitelman confirmant le fait qu'il touche l'adulte plus que l'enfant [23].

b. Physiopathologie :

- Le SG est causé par la mutation de gènes codant pour le chlorure de sodium (NCCT) et les transporteurs de magnésium dans le TCD (Figure n° 13).

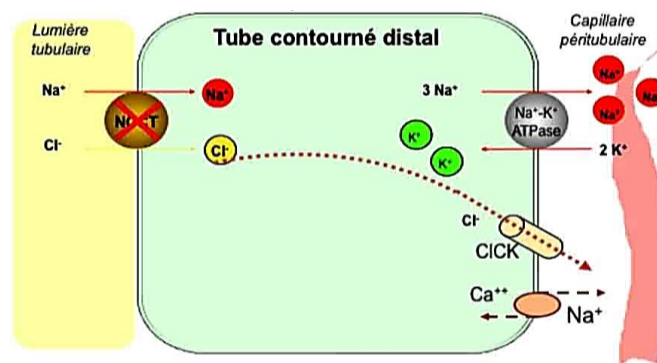


Figure n°13 : l'anomalie du symport chlorure de sodium dans le syndrome de Gitelman.

c. Diagnostic :

- Dans la majorité des cas, les symptômes n'apparaissent pas avant l'âge de 6 ans.
- Certains patients présentent des périodes transitoires de faiblesse musculaire, de tétanie et parfois de douleurs abdominales, de vomissements, de fièvre et d'arythmie ventriculaire. D'autres sont complètement asymptomatiques, à l'exception de l'apparition à l'âge adulte d'une chondrocalcinose. La pression artérielle est inférieure à celle de la population générale. La croissance est normale mais peut être retardée chez les patients atteints d'hypokaliémie sévère et d'hypomagnésémie.
- Le diagnostic repose sur les symptômes cliniques et les anomalies biochimiques. Le syndrome de Bartter (en particulier de type III) est considéré comme un diagnostic différentiel de la SG.
- Les tests génétiques sont de plus en plus disponibles pour le GS, elles restent cependant très coûteuses [23].

d. Traitement :

- Une supplémentation à vie en magnésium est recommandée avec un régime riche en sodium et en potassium.

e. Pronostic :

- En général, le pronostic à long terme est excellent [23].

2. Pseudo hypoaldostérisme type 2 : [16]

- Les pseudohypoaldostérismes (PHA) constituent des formes d'insensibilité à l'aldostérone se traduisant par une hyperkaliémie avec une hyperaldostérisme.
- Il existe 2 formes : PHA type 1 si l'hyperkaliémie et l'hyperaldostérisme sont associés à une hypotension (voir le chapitre des tubulopathies du tube collecteur) et le type 2 où le PHA n'est pas associé à une HTA.
- Le PHA type 2 ou le syndrome de Gordon est une cause rare d'HTA caractérisée par une hyperkaliémie, une acidose métabolique hyperchlorémique modérée, une hypercalciurie, une fonction rénale normale, un taux bas de rénine et un taux normal ou élevé d'aldostérone.
- La prévalence est inconnue.

- La mutation du gène WNK1 et WNK4 est la plus fréquente entraînent une augmentation de la réabsorption du sodium et une diminution de l'excrétion du potassium [24].
- Le diagnostic est fait sur les signes cliniques et biologiques caractéristiques, il peut être confirmé par génétique moléculaire.
- Le traitement repose sur les diurétiques thiazidiques à petites doses (12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide). Ils ont un effet sur HTA, l'hyperkaliémie et l'hypercalciurie. Le pronostic est bon en générale [24].

D. Tube collecteur :

1. Acidose tubulaire distale hypokaliémiant (Type I) :

a. Généralités :

- On distingue les ATR distales avec hypokaliémie et celles avec hyperkaliémie.
- L'ATR de Type I est due à un défaut intrinsèque de sécrétion des protons ou de récupération de bicarbonates de la cellule intercalaire du tube collecteur. Ces cellules participent au maintien de l'équilibre acido-basique grâce à la sécrétion d'ions H^+ et à la réabsorption de bicarbonates. Ces fonctions sont assurées par la pompe $H^+ / ATPase$ du côté apical et par l'échangeur Cl^- / HCO_3^- du côté basolatéral.

b. Diagnostic :

- Elle se présente cliniquement par une déshydratation, un retard de croissance staturo-pondérale, des vomissements, une polyurie ; biologiquement une acidose métabolique hyperchlorémique avec un trou anionique plasmatique normal, un pH urinaire alcalin, une hypokaliémie, une hypercalciurie, une hypocitraturie et radiologiquement par une néphrocalcinose et parfois un rachitisme.
- Elle peut être associée ou non à une surdité neurosensorielle.

d. Etiologie :

- Chez les adultes : les étiologies sont dominées par les maladies auto-immunes, l'exposition aux toxiques et les causes médicamenteuses (Tableau n°8).

Maladies auto-immunes

Gougerot-Sjögren
Lupus érythémateux disséminé
Polyarthrite rhumatoïde
Cirrhose biliaire primitive
Thyroïdite auto-immune
Hépatite chronique active
Cryoglobulinémie

Maladies héréditaires

Mutation du gène *SLC4A1* codant pour l'échangeur chlore-bicarbonate AE1
Mutation du gène *ATP6V1B1* et *ATP6V0A4* codant pour les sous unités de la H⁺ ATPase

Médicaments, toxiques

Amphotéricine B
Ifosfamide
Lithium
Analgésique
Toluène, colle sniffée

Néphrocalcinose

Hypercalciurie
Hyperparathyroïdie primitive
Intoxication par la vitamine D
Maladie de Cacchi et Ricci

Maladies systémiques

Maladie de Fabry
Maladie de Wilson
Drépanocytose
Syndrome d'Ehler-Danlos

Tableau n°8 : les causes courantes d'acidose tubulaire distale hypokaliémique.

- Chez les enfants : l'ATR est le plus souvent héréditaire, des mutations des gènes codant pour le co-transporteur de chlorure-bicarbonate (le gène *SLC4A1*), l'anhydrase carbonique de type II et la H⁺-ATPase apicale (gène *ATP6V1B1* et *ATP6V0A4*) ont été identifiées. Ces dernières mutations sont à rechercher de manière spécifique en cas de surdité associée [25].

d. Traitement :

- Le traitement des ATR distale hypokaliémiques est identique à celui de l'ATR proximale de type II.

✚ **Le traitement symptomatique :**

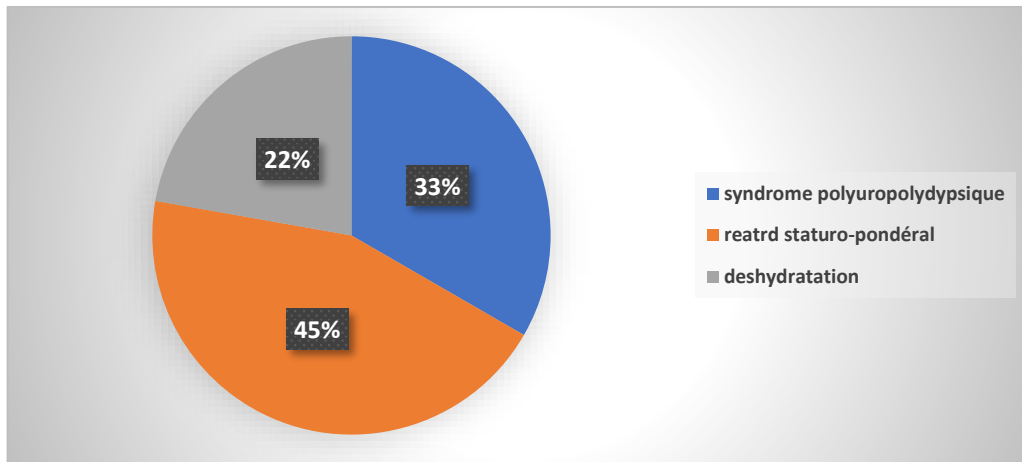
- Réhydratation en cas de déshydratation.
- Alcalinisation : pour prévenir le RSP, la lithiase rénale et la néphrocalcinose (la correction du taux de bicarbonate sanguin augmente la citraturie en diminuant sa réabsorption tubulaire proximale).
- Citrate de potassium (5-15meq/kg/j) : pour prévenir l'hypokaliémie.
- Diurétique thiazidique (2à à 50 mg/j) : pour réduire le volume extracellulaire et permet donc une activation de la réabsorption de HCO_3^- et du sodium par le tubule proximal.
- Supplémentation en potassium : 1 à 5 meq/kg/j.

✚ **Traitement spécifique : (ATRd acquise) :**

- Dans le cas d'une ATRd compliquant le syndrome de Sjögren, le patient est mis sous corticothérapie devant la présence de lésions de néphrite interstitielle aiguë à la biopsie rénale [25].

e. Discussion : [4, 5]

- Dans notre série : la prévalence de l'acidose tubulaire distale est de 34% (9 cas) alors que celle de la série de Marrakech est plus élevée à 75% des patients.
- L'âge moyen au diagnostic dans notre série est de 3 ans et demi (3 mois – 9 ans). C'est l'âge le plus élevé bas comparativement à la série de Caldas et al (6 mois), tunisienne (18 mois) et de Marrakech (19 mois).
- Le syndrome polyuro-polydipsique, le retard staturo-pondéral et la déshydratation sont les signes cliniques les plus fréquents dans notre série (Graphique n° 6) versus les signes digestifs dans celle de la Tunisie.
- 4 cas ont présenté des signes de rachitisme dans notre série sous forme de bourrelets épiphysaires, chapelets costaux et thorax en entonnoir (soit 44%).
- Les signes de rachitisme peuvent être de révélation précoce. Caldas et al l'ont retrouvé chez 19 cas sur 28 soit 68%. Dans la série tunisienne, il était présent chez 5 cas sur 11 soit 45% et 6 cas sur 8 dans la série de Marrakech.



Graphique n° 6 : les signes révélateurs de l'acidose tubulaire distale dans notre série.

- La surdité existait dans 50% des cas de la série de Caldas et al, 36% de la série tunisienne, aucun cas dans la série de Marrakech alors qu'elle se présentait chez 44% des patients de notre série.
- La bicarbonatémie est par définition basse dans l'ATRd, ce que confirme notre série où la RA est inférieure à < 18 chez tous les patients. C'est le cas de toutes les autres études (de Marrakech, de la Tunisie et de Caldas).
- La phosphatémie est souvent normale ou moins fréquemment diminuée dans l'ATRd. Elle est normale chez 66% de nos patients et basse chez le reste (34%) alors qu'elle est normale chez tous les patients dans l'étude de Caldas. Dans l'étude de Marrakech : la phosphatémie est normale dans 75% des cas et diminuée chez le reste (25 %).
- La kaliémie est habituellement diminuée dans l'ATRd, concordant avec nos résultats qui révèlent une hypokaliémie chez 7 cas (77 %) alors qu'elle est normale chez le reste (27%). L'hypokaliémie est présente dans toutes les autres études : 87.5 % dans l'étude de Marrakech, 82% dans l'étude de la Tunisie et 100 % dans l'étude de Caldas.
- La natrémie est classiquement normale ou diminuée dans l'ATRd. Dans notre série, 66 % des cas présentent une natrémie normale alors qu'elle est basse chez le reste (33 %), ce qui est proche du résultat de l'étude de Marrakech : 62.5 % avec une natrémie normale et 37.5 % avec une hyponatrémie.
- La calcémie est décrite comme normale ou diminuée dans l'ATRd. Dans notre série : 77 % des cas ont une calcémie normale contre une calcémie basse chez le reste (23 %). Elle est rapportée comme normale chez tous les cas (100 %) dans les études de Marrakech et de la Tunisie.
- Le trou anionique est par définition normal dans l'ATRd et ainsi dans toutes les séries (la nôtre, de Marrakech, de la Tunisie et de Caldas).
- La chlorémie est élevée chez 88% de nos malades alors qu'elle se trouve normale chez un cas (12 %). 100 % des cas ont une hyperchlorémie dans les autres séries (de Marrakech, de la Tunisie et de Caldas).

- La phosphaturie est décrite comme normale ou élevée dans la littérature au cours de cette tubulopathie. Une hyperphosphaturie n'est retrouvée que dans 2 cas dans notre série (22%) contre une phosphaturie normale chez le reste (78%). C'est le même constat que celui de la série de Marrakech avec une hyperphosphaturie chez un seul cas (12.5 %). L'étude de Caldas rapporte une phosphaturie normale chez tous les malades (100 %).
- La calciurie est élevée chez 7 patients dans notre série soit 77 % des cas. Elle est présente chez 50 % des cas dans l'étude de Marrakech et 85.7 % des cas dans l'étude de Caldas.
- La néphrocalcinose est parmi les manifestations classiques de l'ATR distale, dans notre série, elle était diagnostiquée radiologiquement chez 55% des patients avec présence des cristaux de whewellite dans 1 cas, ceci est rapporté également dans la série de CALDAS et al (50% des cas), de Marrakech (50%) et de Tunis (72% des cas).
- Le test génétique à la recherche de la mutation du gène ATP6V1B1 était réalisé chez 4 malades revenant positif dans la moitié des cas de notre série alors qu'il n'est réalisé que dans 13% des cas dans la série de Tunis et non réalisé dans l'étude de Marrakech.
- Nos patients étaient mis sous traitement alcalinisant et sous supplémentation potassique, calcique et en vitamine D. 1 cas était perdu de vue.
- Dans notre série l'évolution clinique a montré un rattrapage staturo-pondéral dans 5 cas avec amélioration dans le reste et persistance de la polyurie dans 2 cas.
- Les signes du rachitisme ont régressé chez 75% des patients avec un bilan phosphocalcique correcte.
- L'hypokaliémie et l'hypercalciurie et la néphrocalcinose ont persisté dans 2 cas, l'acidose dans 1 cas.
- Aucun cas n'a évolué vers l'insuffisance rénale dans toutes les séries.
- Dans la série tunisienne, l'évolution était marquée par la normalisation rapide de l'acidose, de l'hypokaliémie et de l'hyperchlorémie au cours des premiers jours d'hospitalisation, avec une bonne évolution sur le plan clinique pour 7 patients avec un rattrapage staturo-pondéral et disparition de la polyuro-polydipsie à l'exception d'un cas diagnostiqué tardivement qui a gardé un nanisme.

2. Pseudo hypoaldostérisme type 1 : PHA 1 [17]

- Le PHA type 1 résulte d'une perte de sel (congénitale ou acquise) dans la période néonatale. Il est caractérisé par une hypotension, une hyperkaliémie, une acidose métabolique, un taux élevé de rénine et un taux élevé d'aldostérone.
- La forme congénitale peut être classée en type 1 rénal (AD) et en type 1 systémique (AR). Le PHA type 1 rénal est liée à des mutations inactivatrices du récepteur des minéralocorticoïdes et s'améliorent en général après l'âge de 5 ans.

- Le diagnostic est confirmé par la présence d'un taux urinaire et plasmatique d'aldostérone élevé et d'un taux de rénine plasmatique élevé.
- Le traitement consiste en une supplémentation en sodium avec réhydratation et correction de l'hyperkaliémie et de l'acidose. Un traitement minéralocorticoïde substitutif par fludrocortisone et hydrocortisone est également instauré [26].

3. Diabète insipide néphrogénique (DIN) :

- Le DIN correspond à une incapacité à concentrer l'urine du fait d'une altération de la réponse tubulaire rénale à l'hormone anti diurétique (ADH), ce qui entraîne une excrétion de grandes quantités d'urine diluée. La symptomatologie comprend une polyurie et des signes liés à la déshydratation et à l'hypernatrémie [27].

a. Etiologie du diabète insipide néphrogénique :

- Le DIN peut être héréditaire ou secondaire à une affection altérant la capacité de concentration urinaire.
- Causes secondaires : syndrome de Bardet-Biedl, polykystose AD, Les maladies tubulo-interstitielles, prise médicamenteuse, pyélonéphrite, amylose...
- Causes héréditaires ou congénitales : le DIN est une maladie génétique d'expression précoce, caractérisée par une résistance du tube collecteur du rein à l'action de l'ADH. On distingue la forme liée à l'X (90 % des cas) due à des mutations du gène codant pour le récepteur V2 de la vasopressine (AVPR2) qui se manifeste souvent chez le garçon et les formes AR et AD, liées à des mutations du gène codant pour les canaux à eau de type aquaporine-2 (AQP2), touchent les deux sexes [26].

b. Diagnostic :

- Le DIN est suspecté chez les patients polyurique (diurèse supérieure à 50ml/kg/j) avec une déshydratation et une hypernatrémie. L'osmolalité urinaire calculée est inférieure à 300 mOsm/kg (réponse inadaptée).
- Le diagnostic de confirmation se base sur la restriction hydrique et le test par vasopressine exogène.
- Le test de restriction hydrique montre une osmolalité urinaire anormalement basse (< 300 mOsm/kg).
- Le test à la vasopressine exogène (10 mg de desmopressine par voie intranasale) montre que l'osmolalité urinaire n'augmente pas en cas de DIN (par contre l'osmolalité urinaire augmente de 50 à 100 % après 2H en cas de diabète insipide central).

c. Traitement :

- Le traitement est contraignant, surtout dans les premières années de vie.
- Il se repose sur :
 - Les mesures diététiques : apport hydrique régulier à 200 ml/kg/j, régime hyposodé (1mmol/kg/j) et limité en protéines (réduire la charge osmotique).
 - Traitements Médicamenteux :
 - ➔ Indométacine : anti-prostaglandine (diminue la filtration glomérulaire et augmente la réabsorption tubulaire du sodium).
 - ➔ Hydrochlorothiazide (25 mg par voie orale 1 ou 2 fois/jour) : augmente la réabsorption proximale du sodium.
 - ➔ Amiloride (épargne potassique) utile avec l'hydrochlorothiazide.

d. Discussion :

- Dans notre série, le diabète insipide néphrogénique a été diagnostiqué chez 1 seul cas (soit 3.4%), il s'agit d'un garçon de 2 mois admis dans un tableau de déshydratation sévère associée à un syndrome polyuro-polydipsique. Ce patient présente une notion de diabète insipide familial chez 2 frères et 1 cousin. L'examen clinique objective une déshydratation sévère, un retard psychomoteur et une polyurie > 15 ml/kg/h. Le bilan biologique a montré une hypernatrémie, une osmolarité plasmatique à 305 mOsmol/l et une osmolarité urinaire effondrée à 40 mOsmol/l. L'échographie rénale était sans anomalie.
- Le test de concentration des urines par la desmopressine (Minirin*) était négatif dans notre cas.
- Après l'élimination des causes secondaires, il s'agit probablement d'un DIN héréditaire lié à l'X (forme la plus fréquente).
- Le nourrisson était mis sous diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide) et AINS (indométacine) puis il a été perdu de vue.
- 2 cas dans une série de Rabat étaient des 2 garçons âgés de 8 mois et 2 ans admis dans un tableau identique de déshydratation sévère associée à un syndrome polyuro-polydipsique. Une polyuro-polydipsie était présente chez des garçons de la famille du côté maternel avec une forte suspicion de diabète insipide. Les 2 patients ont une osmolarité plasmatique > à 300 mOsmol/l et une osmolarité urinaire < à 100 mOsmol/l. Le test de concentration des urines par la desmopressine (Minirin*) était négatif également [28].

4. Acidose tubulaire distale hyperkaliémiante (Type IV) : [13]

- C'est l'acidose tubulaire la plus fréquente résultant d'une insuffisance en aldostérone ou d'une insensibilité des tubules distaux à l'aldostérone.

a. Physiopathologie :

- L'aldostérone est à l'origine de la réabsorption du sodium en échange de potassium et d'hydrogène. On observe une réduction de l'excrétion de potassium, ce qui entraîne une hyperkaliémie, et une réduction de l'excrétion d'acide.
- L'hyperkaliémie peut diminuer l'excrétion d'ammoniac, contribuant à une acidose métabolique. Le pH urinaire est habituellement normal avec un pH du sérum habituellement $< 5,5$ lorsqu'il existe une acidose sérique. Le bicarbonate plasmatique est habituellement > 17 mEq/L (17 mmol/L).

b. Etiologies :

- Cette acidose est généralement observée de façon sporadique après une altération de l'axe rénine-aldostérone-tubule rénal (hypoaldostéronisme hyporéninémique) (Tableau n°9).

Aldostérone haute (résistance aux minéralocorticoïdes) : altération du voltage

Dépendantes du sodium

Toutes les hypovolémies

Indépendantes du sodium

Uropathie obstructive

Amiloride, triamtérène, lithium, triméthoprim ou pentamidine

Drépanocytose

Néphropathie chronique d'allogreffe rénale

Aldostérone haute (résistance aux minéralocorticoïdes) : inhibition de l'effet de l'aldostérone

Spironolactone, AINS, analgésique

Médicaments interférant avec la Na^+-K^+ -ATPase basolatérale

Ciclosporine et tacrolimus

Aldostérone basse : déficit en aldostérone

Hyporéninisme-hypoaldostéronisme (néphropathie diabétique)

Insuffisance surrénalienne globale

Bloc enzymatique de la 21-hydroxylase

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Pseudo hypoaldostéronisme (type 2) : hypertension hyperkaliémique familiale

Tableau n°9 : les causes courantes d'acidose tubulaire rénale distale avec hyperkaliémie (Type IV).

d.3. Diagnostic :

- L'acidose tubulaire rénale de type 4 est habituellement asymptomatique et ne s'associe qu'à une acidose légère, mais des troubles du rythme et une paralysie peuvent alors se développer en cas d'hyperkaliémie grave.
- Son diagnostic est confirmé par l'anamnèse d'une pathologie qui pourrait être associée à l'ATR type 4, une hyperkaliémie chronique et un bicarbonate normal ou légèrement diminué. Dans la plupart des cas, l'activité rénine plasmatique est basse, la concentration d'aldostérone est basse et le cortisol est normal.

c. Traitement :

- Le traitement est essentiellement étiologique et la correction de l'hyperkaliémie permet une correction, au moins partielle, de l'acidose.
- L'hyperkaliémie est traitée par une expansion volémique, une restriction alimentaire en potassium et avec des diurétiques hypokaliémisants.
- Furosémide 20 à 40 mg par voie orale 1 ou 2 fois/jour jusqu'à obtention de l'effet.

- L'alcalinisation est souvent inutile.
- Quelques patients ont besoin d'un traitement substitutif de minéralocorticoïde (fludrocortisone, 0,1 à 0,2 mg par voie orale 1 fois/jour, souvent plus élevé en cas d'hypoaldostéronisme hyporéninémique).

6. Syndrome de Liddle :

- Le syndrome de Liddle est une affection héréditaire rare qui comprend une augmentation de l'activité des canaux épithéliaux de sodium (ENaC) qui excrètent du potassium mais retiennent trop de sodium et d'eau, ce qui entraîne une HTA.
- Le diagnostic est évoqué en cas d'HTA chez un jeune patient, en particulier en cas d'antécédents familiaux de ce trouble. Un taux de sodium faible dans l'urine (< 20 mmol/L), une rénine plasmatique et un taux d'aldostérone normaux et la réponse au diurétique épargneur du potassium sont habituellement considérés comme suffisants pour confirmer le diagnostic. Le diagnostic de certitude peut être porté par un test génétique.
- Le meilleur traitement est le triamtérène à raison de 100 à 200 mg par voie orale 2 fois/jour ou l'amiloride 5 à 20 mg par voie orale 1 fois/jour. Ces traitements sont efficaces car ils bloquent les canaux de sodium.

VII. Conclusion :

- Les tubulopathies regroupent plusieurs pathologies qui se caractérisent par des troubles hydroélectrolytiques, ces derniers sont secondaires à une anomalie au niveau d'un segment du tubule rénal.
- Le diagnostic se base sur des dosages plasmatiques et urinaires et des examens radiologiques associés. Le diagnostic précoce permet une prise en charge rapide et une prévention des complications notamment le retard staturo-pondéral.
- L'étude génétique est le diagnostic de confirmation mais reste couteux et indisponible dans plusieurs centres hospitaliers.
- La prise en charge est multidisciplinaire et se concentre sur le traitement symptomatique par les électrolytes et une nutrition adéquate pour faciliter la croissance.

Résumé

Introduction :

Les tubulopathies de l'enfant sont souvent d'origine génétique, soit dans le cadre d'une canalopathie soit due à l'expression rénale d'une maladie héréditaire du métabolisme.

On distingue 4 groupes selon le niveau de dysfonctionnement : les maladies du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et celle du tube collecteur cortical.

L'objectif de notre étude est de déterminer les différents signes révélateurs, les étiologies et l'évolution d'une tubulopathie dans notre unité de néphrologie pédiatrique.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique incluant tous les enfants ayant une tubulopathie, colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 7 ans (2015 -2021) et excluant les enfants avec des dossiers incomplets.

L'objectif de notre étude est de déterminer les différents signes révélateurs, les étiologies et l'évolution de la tubulopathie dans notre unité de néphrologie pédiatrique.

Les informations sont collectées à partir des dossiers informatisés et des dossiers manuscrits. Ensuite, elles sont organisées sur une base de données et sur le logiciel Excel.

Résultats :

Nous avons inclus 29 patients, avec un âge à leur admission compris entre 2 et 9 ans avec une moyenne de 28 mois, un sex-ratio H/F à 0.9 et une consanguinité retrouvée chez 24 patients. Avant l'admission, la déshydratation était sévère chez 20% des patients nécessitant une hospitalisation, la surdité était connue chez 31% des patients.

Les signes révélateurs de la tubulopathie étaient dominés par la stagnation staturo-pondérale chez 24% des patients, la déshydratation chez 24% des patients et la polyurie chez 14% des patients.

Cliniquement on retrouve que presque tous nos enfants avaient un retard staturo-pondéral (93% des cas), la déshydratation dans 62% des cas, la polyurie dans 45% des cas et les signes de rachitisme dans 7 cas.

L'acidose métabolique était présente dans 20 cas et l'alcalose métabolique dans 7 cas, l'hyperchlorémie dans 20 cas et l'hypochlorémie dans 7 cas avec une hypokaliémie dans 24 cas. Hypophosphatémie dans 6 cas avec une hyperphosphaturie dans 5 cas. Hypercalcémie dans 4 cas avec hypercalciurie dans 16 cas. Présence des cristaux de whewellite dans 4 cas et d'une néphrocalcinose dans 12 cas avec une lithiase rénale dans 2 cas. L'insuffisance rénale fonctionnelle était identifiée chez 4 patients.

Les étiologies de la tubulopathie étaient les suivantes : le syndrome de Bartter dans 7 cas, l'acidose tubulaire distale dans 9 cas, l'acidose tubulaire proximale dans 2 cas et mixte dans 3 cas, le syndrome de Dent dans 2 cas et la tyrosinémie dans 3 cas. La galactosémie et la cytopathie mitochondriale, la glycogénose et le diabète insipide néphrogénique chez 1 seul cas chacun. 2 patients avaient une mutation du gène ATP6V1B1.

La prise en charge des tubulopathies était basée sur un traitement symptomatique associé à un traitement étiologique spécifique.

Le suivi des malades était réalisé sur 23 enfants (4 cas sont perdus de vue et 2 cas décédés). Tous nos patients étaient en euvoémie clinique, la polyurie a persisté dans 4 cas, le retard staturo-pondéral est rattrapé totalement dans 5 cas et partiellement dans 12 cas, le rachitisme est amélioré dans 7 cas et stationnaire dans les autres cas. A noter que la surdité a été appareillée dans 1 cas.

4 cas sur 12 ont gardé l'insuffisance rénale dont 2 cas l'ont installée durant leur suivi.

L'acidose est normalisée dans 14 cas sur 20 avec amélioration de l'alcalose dans 100% des cas. 6 cas ont gardé une hypokaliémie et 4 cas ont l'améliorée partiellement. L'hypercalcémie et hypophosphorémie sont devenues normales dans la moitié des cas. L'hypercalciurie a été normalisée chez 62% des cas. L'échographie rénale de contrôle réalisée chez 19 patients montre une persistance de la néphrocalcinose dans 3 cas et de la lithiase rénale dans 1 seul cas.

Conclusion :

Les symptômes évoquant les tubulopathies sont variés et non spécifiques, confirmés par un dosage électrolytique sanguin et urinaire.

La prise en charge est complexe et multidisciplinaire nécessitant un suivi clinico-biologique et radiologique rapproché.

Abréviations

TCP : tube contourné proximal.

TCD : tubule contourné distal.

ATR : acidose tubulaire rénale.

ATRp : acidose tubulaire rénale proximale.

ATRd : acidose tubulaire rénale distale.

ATRm : acidose tubulaire mixte.

Na⁺, K⁺-ATPase : sodium-potassium-adénosine triphosphatase.

NHE3 : échangeur sodium/proton 3.

NKCC2 : cotransporteur sodium/potassium/chlore 2.

ROMK : canal potassique de la médullaire externe du rein.

NCC : cotransporteur sodium/chlore.

ENaC : canal sodique épithélial.

BK : maxi canal potassique.

AQP : aquaporine.

RSP : retard staturopondéral.

RPM : retard psychomoteur.

TAp : trou anionique plasmatique.

TAu : trou anionique urinaire.

CAE : conduit auditif externe.

SB : syndrome de Bartter.

PHA : pseudo hyperaldostérisme.

DIN : diabète insipide néphrogénique.

AD : autosomique dominante.

AR : autosomique récessive.

Bibliographie

1. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Cancer du taureau*. 2012 Mar 1;99(3):237-49. Français. doi : 10.1684/BDC.2011.1482. PMID : 22157516.
2. Martin, P., Stucker, F., Saudan, P., Feraille, E. (2007), L'acidose métabolique rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement, *Rev Med Suisse*, -7, no. 101, 612-617.
3. Walsh SB, Unwin RJ. Troubles tubulaires rénaux. *Clin Med (Lond)*. 2012 Oct;12(5):476-9. doi: 10.7861/clinmedicine.12-5-476. PMID : 23101152; Numéro PMCID : PMC4953774.
4. Aladlouni A, Acidose tubulaire chez l'enfant: à propos de 8 cas [Thèse de médecine], Fès (Maroc): Université CADDI AYYAD, Faculté de médecine; 2010.
5. Chemli J, Missaoui N, Selmi H, Miled H, Doggi M, Bouzouita K, et al. Complete primary distal renal acidosis in children (11cases). *Tunis Med* 2008; 86 (7): 629-35.
6. Caldas, Broyer A, Dechaux M et al. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long term follow up of 28 patients. *Journal paediatric* 1992; 121 (2):233-241.
7. Devuyst O, Thakker RV. Maladie de Dent. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Oct 14;5:28. doi: 10.1186/1750-1172-5-28. PMID : 20946626; PMCID : PMC2964617.
8. Güngör T, Eroğlu FK, Yazılıtaş F, Gür G, Çakıcı EK, Ludwig M, Bülbül M. Un cas de dent de type 1 se présentant avec une protéinurie persistante isolée. *Türk Pediatri Ars*. 2020 mars 9;55(1):72-75. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.6540. PMID : 32231453; PMCID : PMC7096570.
9. He G, Zhang H, Cao S, Xiao H, Yao Y. La maladie de Dent compliquée par le syndrome néphrotique: un rapport de cas. *Intractable Rare Dis Res*. 2016 Nov;5(4):297-300. doi : 10.5582/irdr.2016.01058. PMID : 27904828; Numéro PMCID : PMC5116868.
10. De Lonlay, P., Dubois, S., Valayannopoulos, V., Depondt, E., Ottolenghi, C., Rabier, D. (2013). Tyrosinémie de types I et II. In: *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer, Paris.
11. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Galactosémie héréditaire. *Métabolisme*. 2018 Juin;83:188-196. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025. EPUB 2018 Jan 31. PMID : 29409891.
12. Ben Chehida A, Bensmaïl T, Ben Rehouma F, Ben Abdelaziz R, Azzouz H, Boudabbous H, Slim Abdelmoula M, Abdelhak S, Kaabachi N, Ben Turkia H, Tebib N. Complications rénales dans la glycogénose de type 1 : quelles implications pratiques ? [Renal involvement in glycogen storage disease type 1: Practical issues]. *Nephrol Ther*. 2015 Jul;11(4):240-5. French. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.007. Epub 2015 May 6. PMID: 25957470.
13. El-Hattab AW, Scaglia F. Cytopathies mitochondriales. *Calcium cellulaire*. 2016 Sep; 60(3):199-206. DOI: 10.1016/j.ccca.2016.03.003. EPUB 2016 Mar 4. PMID : 26996063.
14. LEVTCHENKO, E. (2020, February). Orphanet: Cystinose. Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=213.
15. Bökenkamp A, Ludwig M. Le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe : une mise à jour. *Pediatr Nephrol*. 2016 Déc;31(12):2201-2212. doi : 10.1007/s00467-016-3343-3. EPUB 2016 Mar 24. PMID : 27011217; Numéro PMCID : PMC5118406.
16. LABRUNE, P. (2015, September). Orphanet: Intolérance au fructose héréditaire. Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=469&Lng=FR#:~:text=L'intolérance%20héréditaire%20au%20fructose,postprandiale%20après%20ingestion%20de%20fructose.
17. Mrad FCC, Soares SBM, de Menezes Silva LAW, Dos Anjos Menezes PV, Simões-E-Silva AC. Syndrome de Bartter: résultats cliniques, causes génétiques et approche thérapeutique. *Monde J Pediatr*. 2021 Fév;17(1):31-39. doi : 10.1007/s12519-020-00370-4. EPUB 2020 Juin 1. PMID : 32488762.
18. Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay-Woodford LM. Bartter syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol*. 1997 Jun;11(3):296-301. doi: 10.1007/s004670050280. PMID: 9203176.
19. Sampathkumar K, Muralidharan U, Kannan A, Ramakrishnan M, Ajeshkumar R. Childhood Bartter's syndrome: An Indian case series. *Indian J Nephrol*. 2010 Oct;20(4):207-10. doi: 10.4103/0971-4065.73455. PMID: 21206684; PMCID: PMC3008951.
20. Abdel-al YK, Badawi MH, Yaeesh SA, Habib YQ, al-Khuffash FA, al-Ghanim MM, al-Najidi AK. Bartter's syndrome in Arabic children: review of 13 cases. *Pediatr Int*. 1999 Jun;41(3):299-303. doi: 10.1046/j.1442-200x.1999.01056.x. PMID: 10365582.
21. F. Faivre-Defrance, S. Marcelli-Tourvieille, M.-F. Odou, N. Porchet, J.-L. Wemeau, M.-C. Vantyghem Ann. *Endocrinol.*, 2006 ; 67, 1 : 45-53.

22. L. Belkacemi, T. Rayane, L. Heidet, Maladie génétique rénale rare : l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose secondaire à une mutation du gène codant la claudine 16 : à propos d'une famille, *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 15, Issue 5, 2019, Page 372, ISSN 1769-7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.07.265>.
23. Knoers NV, Levchenko EN. Syndrome de Gitelman. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jul 30;3:22. doi: 10.1186/1750-1172-3-22. PMID : 18667063; Numéro PMCID : PMC2518128.
24. Hechanova, L. A. (2022, May 2). Pseudohypoaldostérisme de Type I - Troubles génito-urinaires - Édition professionnelle du Manuel MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/anomalies-du-transport-rénal/pseudohypoaldostérisme-de-type-i#:~:text=Le%20pseudohypoaldostérisme%20de%20type%20I,hyponatrémie,%20et%20d'hyperkaliémie>.
25. Seidowsky A, Moulouquet-Doleris L, Hanslik T, Yattara H, Ayari H, Rouveix E, Massy ZA, Prinseau J. Les acidoses tubulaires rénales [Tubular renal acidosis]. *Rev Med Interne*. 2014 Jan;35(1):45-55. French. doi: 10.1016/j.revmed.2013.08.012. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24070792.
26. Hechanova, L. A. (2022, May 2). Pseudohypoaldostérisme de Type I - Troubles génito-urinaires - Édition professionnelle du Manuel MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/anomalies-du-transport-rénal/pseudohypoaldostérisme-de-type-i#:~:text=Le%20pseudohypoaldostérisme%20de%20type%20I,hyponatrémie,%20et%20d'hyperkaliémie>.
27. Hechanova, L. A. (2022, May 2). Diabète insipide néphrogénique - Troubles génito-urinaires - Édition professionnelle du Manuel MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/anomalies-du-transport-rénal/diabète-insipide-néphrogénique>.
28. Chahboun I. Acidose tubulaire rénale chez l'enfant à propos de 9 cas Thèse doctorat médecine, Rabat ;2002, n°194, 131 pages.