



**NEPHROPATHIES HEREDITAIRES ET INSUFFISANCE
RENALE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT
AU CHU HASSAN II DE FES (A PROPOS DE 76 CAS)**

Mémoire présenté par

Docteur **BENJELLOUN ZINEB**

Née le 01/08/1990 à Fès

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale en
Médecine

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur **SOUILMI FATIMA ZAHRA**

Dr. Fatima - Zahra SOUILMI
Professeure en Pédiatrie
Néphrologie Pédiatrique
CHU Hassan II - Fes
INPE : 141244939

Session Avril 2020

Dr. Tarik SOUILMI BOUSSAÏNI
Professeur en Néphrologie
CHU Hassan II - FES

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	6
EMBRYOLOGIE.....	8
A. Le mésonéphros :	10
1. Développement du mésonéphros.....	10
2. Devenir du mésonéphros	11
B. L'appareil urinaire définitif	12
1. Le rein et le haut-appareil	12
2. Le bas-appareil	13
3. En définitive	14
C. Implications des gènes dans le développement embryonnaire des voies urinaires.....	15
D. Effet des médicaments sur le développement rénal du fœtus	18
E. Rôle de la génétique dans les atteintes héréditaires	20
CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES.....	25
MATERIELS ET METHODES.....	28
RESULTATS DESCRIPTIFS ET ANALYTIQUES	31
1. Modes de révélation	32
2. Données cliniques	34
3. Paramètres biologiques	35
4. Paramètres radiologiques	36
5. Evolution	39
6. Génétique	40
7. Etude descriptive en fonction des groupes d'évolution.....	40

DISCUSSION	42
I. Epidémiologie	43
CONCLUSION	79
REFERENCES	81

Résumé :

Les néphropathies héréditaires et les anomalies congénitales du rein et de l'arbre urinaire (CAKUT) représentent les principales causes d'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant .L'objectif de notre étude est de rechercher les principales néphropathies héréditaires et leur rôle dans l'IRC de l'enfant dans notre contexte. Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 76 patients présentant une néphropathie héréditaire allant de janvier 2015 à septembre 2019 (durée de 57 mois),au service de pédiatrie. Ont été exclus les patients présentant des uropathies malformatives des voies excrétrices et les dossiers incomplets. Les données cliniques, paracliniques et évolutives ont été étudiées. Nos résultats retrouvent un âge moyen de 7ans \pm 4ans, avec un sex ratio à 1,3. La consanguinité était présente chez 49,33% des patients, les cas familiaux chez 22,4% des cas. Les modes de révélation étaient variées, un syndrome œdémateux dans 22,4% des cas, , l'infection urinaire dans 17,1% des cas, la déshydratation dans 14,5% des cas, un syndrome polyuro polydypsique dans 11,8% des cas, et les signes digestifs dans 13,2% des cas. l'examen clinique retrouve un retard staturo pondéral chez 15,8% de cas, les atteintes extra rénales représentaient 25% des cas faites de surdité, des déformations ostéo articulaires, une hexadactylie , une atteinte oculaire et hépatique . L'insuffisance rénale était présente chez 26 patients au moment du diagnostic dont 06 patients d'emblée au stade terminal (04 avec une hypoplasie rénale et 02 avec une hyperoxalurie primitive (HP)). Les néphropathies incriminées étaient le syndrome néphrotique cortico résistant (SNCR) dans 23,6 % de cas, suivi des tubulopathies dans 15,7% des cas. L'HP était présente dans 9,21% des cas et la cystinurie chez 5,26% des cas. Un rein unique était retrouvé chez 15,7% des cas. Les maladies kystiques représentaient 9,21%, l'hypoplasie rénale 7,89% de cas , et le

rein en fer à cheval représentait 5,26% de cas . L'évolution était marquée par l'aggravation de l'insuffisance rénale chez 19 malades, avec évolution vers IRCT chez 09 patients (02 présentaient une HP, 04 SNCR , 01 une hypoplasie rénale , 01 une PKR et 01 un rein unique). Le décès est survenu chez 04 malades soit 5,71% de cas et un malade perdu de vue. Les néphropathies héréditaires sont sous diagnostiquées dans notre contexte et sous estimées du fait des modes de révélation diverses et non spécifiques, d'où l'intérêt d'une sensibilisation et d'un dépistage précoce. La prise en charge reste difficile et multidisciplinaire.

INTRODUCTION

Au Maroc, comme partout ailleurs, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) constitue un enjeu majeur dans la politique de la santé publique, nécessitant une prise en charge lourde non seulement pour les patients et leurs familles, mais également pour le système de santé publique.

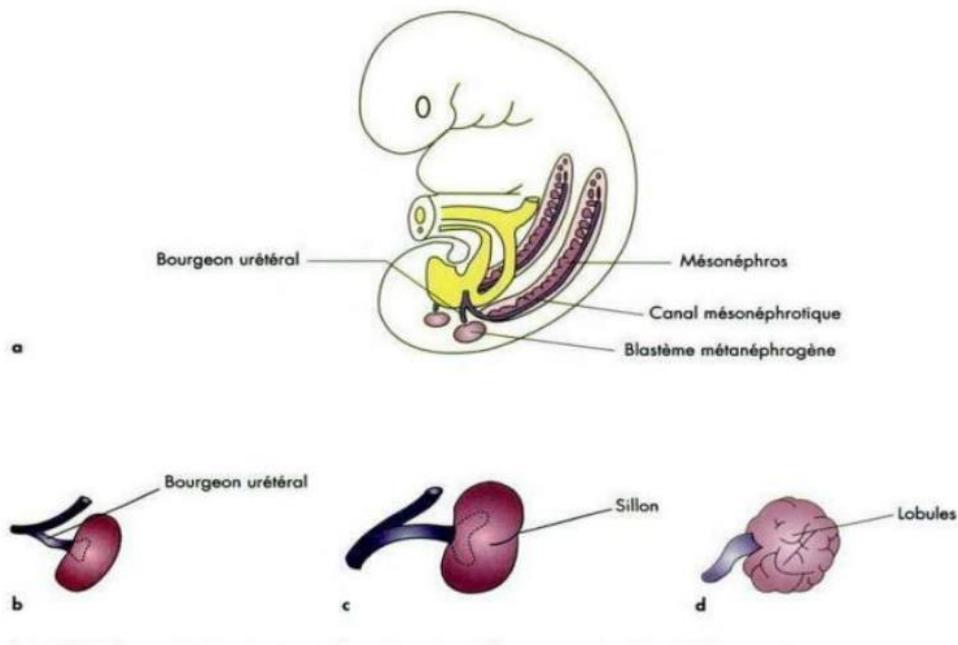
La maladie rénale chronique (MRC) de l'enfant est principalement causée, dans les pays développés ou en voie de développement, par les anomalies congénitales du rein et de l'arbre urinaire (CAKUT) et les néphropathies héréditaires, la prise en charge (PEC) thérapeutique doit toujours se faire dans un service pédiatrique multidisciplinaire vu les atteintes souvent associées afin d'assurer une bonne qualité des soins.

Le Maroc figure ainsi parmi les pays à taux assez élevé de consanguinité. Selon l'Institut national d'hygiène (INH), le taux de consanguinité de 15,25% au niveau national (1). Les néphropathies héréditaires sont souvent non diagnostiquées et sont donc sous estimées. Au cours des dernières années, on est passé d'une approche descriptive clinique et morphologique des néphropathies héréditaires à une approche physiopathologique des gènes défectueux, et la caractérisation des protéines correspondantes, conduisant à l'étude de leur fonction. Cette connaissance doit permettre, à court ou à moyen terme, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, même si la thérapie génique reste un espoir plus lointain. Le diagnostic pré-natal précoce des néphropathies sévères est devenu possible(2).

A Fès, l'IRC chez l'enfant est fréquente, de diagnostic souvent tardif vu les modes de révélation non spécifiques, d'où l'intérêt d'une sensibilisation et d'une éducation pertinente.

EMBRYOLOGIE

Au cours de la 3ème semaine du développement le mésoderme se divise en trois zones : le mésoderme para-axial, le mésoderme latéral et entre les deux, le mésoderme intermédiaire ou cordon néphrogène. Ce dernier se différencie en mésonéphros (ou corps de Wolff) au niveau thoracique et lombaire haut, et en métanéphros ou rein définitif au niveau lombaire bas et sacré. (Figure 1).



(a) 28jours. (b) 32jours. (c) 06 semaines. (d) 16 semaines.

Figure 1 : Origine et développement des reins métanéphrotiques (6).

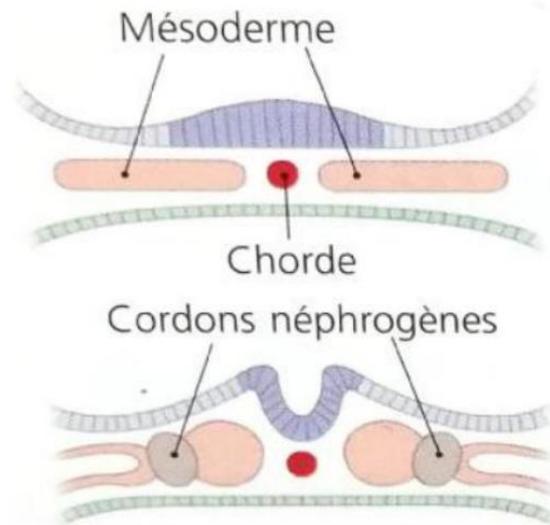


Figure 2 : Constitution des cordons néphrogènes (6).

A. Le mésonéphros :

1. Développement du mésonéphros (figure2):

La métamérisation du mésonéphros aboutit à la formation des néphrotomes pleins qui se creusent en vésicules néphrotomiales. Celles-ci s'allongent et forment les tubes mésonéphrotiques dont le plus cranial s'allonge et descend parallèlement au mésonéphros pour former le canal mésonéphrotique ou canal de Wolff qui va se jeter dans le cloaque.

Quant aux autres tubules mésonéphrotiques, leur extrémité interne s'organise en chambre glomérulaire autour d'un peloton capillaire développé sur une artériole venue de l'aorte, et leur extrémité externe s'ouvre dans le canal de Wolff qui draine ainsi tous les tubules mésonéphrotiques.

Le début de cette évolution se situe au cours de la 4ème semaine du développement.

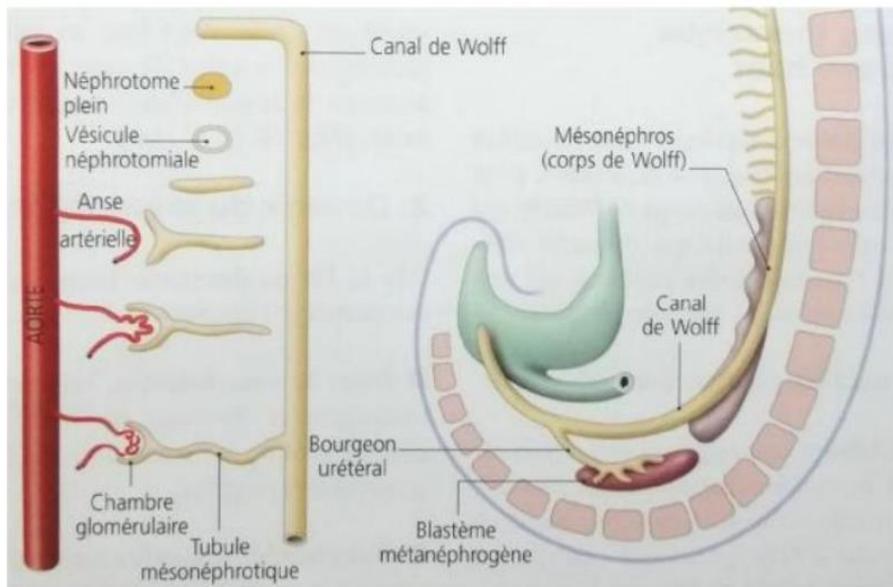


Figure3 : Développement du mésonephros (6).

2. Devenir du mésonephros :

Dès la fin du 2ème mois, le mésonephros commence à régresser.

- ♣ Dans le sexe féminin : les tubules mésonéphrotiques et le canal de Wolff disparaissent complètement, à l'exception de quelques reliquats embryonnaires.
- ♣ Dans le sexe masculin : quelques tubules mésonéphrotiques persistent et sont captés par la gonade pour former les canaux efférents assurant la jonction entre le testicule et le canal épидидymaire , le canal de Wolff donne le canal épидидymaire, le canal déférent, les vésicules séminales et le canal éjaculateur.
- ♣ Dans les deux sexes : la portion caudale du canal de Wolff donne naissance au bourgeon urétéral qui se dirige vers le blastème métanéphrogène (fig.2). C'est de la rencontre de ces deux ébauches que naissent le rein et le haut appareil.

B. L'appareil urinaire définitif :

L'appareil urinaire définitif comprend d'une part le rein et le haut appareil (calices, bassinet et uretères) et d'autre part le bas-appareil (vessie et urètre).

1. Le rein et le haut-appareil :

a. Le système des conduits excréteurs :

Le bourgeon urétéral, né de la partie caudale du canal de Wolff, se dirige en haut et en arrière vers le blastème métanéphrogène et son extrémité craniale élargie se divise en deux branches (futurs grands calices). Par bifurcations successives, celles-ci vont donner une douzaine de générations de tubes dont les premières, incorporées par les grands calices, vont former les petits calices, tandis que les autres donneront les tubes collecteurs du rein.

b. Le système sécréteur : les néphrons :

Au fur et à mesure qu'ils pénètrent, le blastème métanéphrogène, les tubes issus du bourgeon urétéral se recouvrent à leur extrémité distale d'une coiffe métanéphrogène faite d'une condensation de cellules du blastème métanéphrogène.

Chacune de ces masses cellulaires pleines se creuse et donne une vésicule métanéphrotique qui se contourne pour former un néphron. Ainsi, l'extrémité distale devient la chambre glomérulaire et l'extrémité proximale s'abouche dans le tube collecteur d'origine urétérale.

L'ascension du rein :

Primitivement situé dans la région caudale de l'embryon, le métanéphros se déplace ensuite vers le haut et le rein définitif se trouvera dans la région lombaire, derrière le péritoine pariétal. Le rein devient fonctionnel à la fin de la grossesse.

2. Le bas-appareil :

Le cloaque se divise en canal ano-rectal en arrière, et sinus uro-génital en avant. Ce dernier comprend deux zones : la zone urinaire (supérieure) et la zone génitale (inférieure). La limite entre ces deux zones est donnée par l'abouchement des canaux de Wolff dans la paroi postérieure du sinus uro-génital. Les uretères qui étaient initialement des diverticules des canaux de Wolff vont maintenant se jeter directement dans le sinus, au-dessus de l'abouchement des canaux de Wolff. Le trigone vésical est donc d'origine wolffienne. (Fig.3)

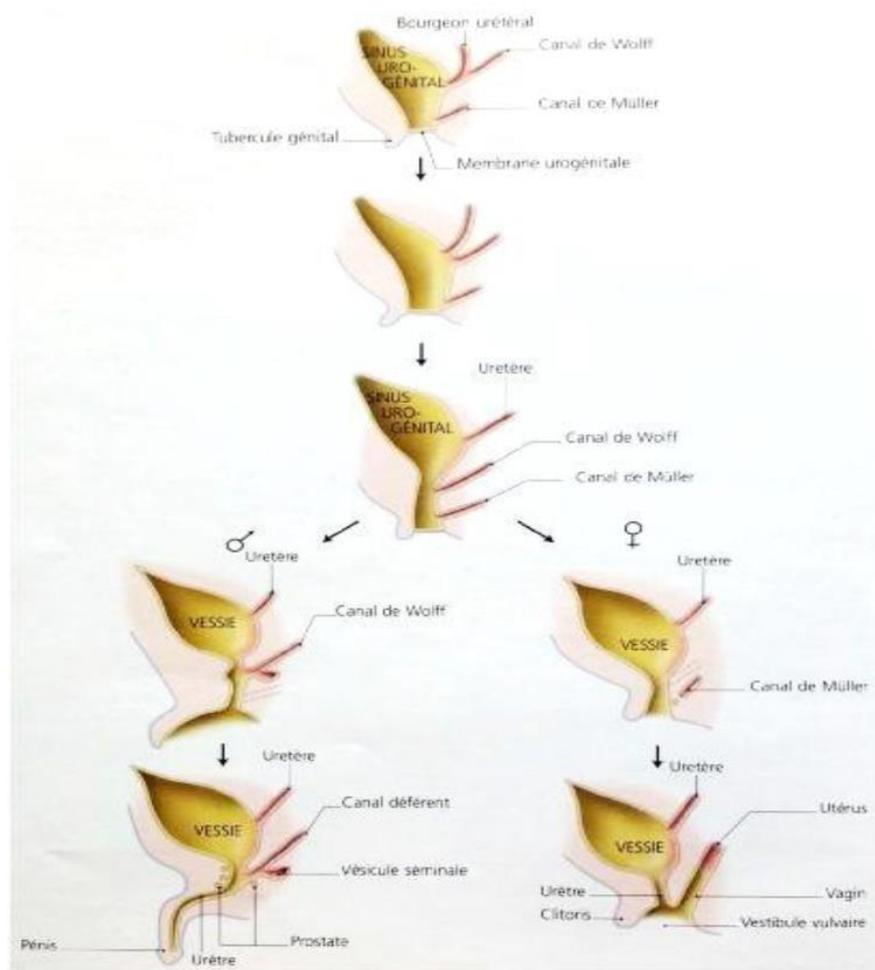


Figure 4 : développement du trigone vésical (6).

3. En définitive :

- ♣ La zone urinaire du sinus uro-génital donne la vessie ainsi que le début de l'urètre prostatique chez l'homme et la totalité de l'urètre chez la femme. Quant au canal de l'ouraque, dérivé du diverticule allantoïdien et reliant chez l'embryon le cloaque à l'ombilic, il s'oblitère et constitue le ligament ombilico-vésical.
- ♣ La zone génitale du sinus uro-génital forme chez la femme le vestibule vulvaire et le vagin tandis que chez l'homme elle donne la fin de l'urètre prostatique, l'urètre membraneux, l'urètre pénien et la prostate.

Tableau 1. Classification des uropathies malformatives (3).

Anomalie rénale	Anomalies de nombres	Agénésie rénale bilatérale Agénésie rénale unilatérale Reins surnuméraire
	Anomalies de formes	Reins discoïdes Reins allongée Lobulation du rein Reins globuleux Reins triangulaire
	Anomalies de rotation	Rotation insuffisante Rotation excessive Rotation inverse Mal rotation partielle
	Anomalies de connexion	Rein en fer à cheval Rein con crescent
	Anomalies de siège	Ectopie rénale intra-thoracique Ectopie rénale croisée Ectopie rénale basse
	Hypoplasie rénales	Hypoplasie avec oligo-méga-néphronie Hypoplasie simple Hypoplasie segmentaire
	Maladie kystique	Dysplasie rénale multi kystique Rein poly kystique

C. Implications des gènes dans le développement embryonnaire des voies urinaires :

L'embryologie moléculaire aboutit à l'étude et à la reconnaissance des gènes du développement, et des mécanismes embryonnaires impliqués dans la Morphogenèse normale et anormale chez l'homme. Certaines familles de gènes du développement ont un intérêt particulier en raison de l'identification de mutations dans différents syndromes malformatifs. Les gènes homéotiques sont des gènes

régulateurs du développement. Ils comportent une séquence consensus appelée homéobox et codent pour des facteurs de transcription qui se lient à l'ADN. Ils sont placés l'un derrière l'autre sur un chromosome et constituent ainsi un groupe de gènes ou — Hox cluster ||. L'activation séquentielle de différents gènes homéobox permet d'activer un ensemble de gènes spécifiques d'un type cellulaire donné. Par exemple : La segmentation axiale et le développement des bourgeons des membres sont programmés par les gènes HOX. (4)

Tableau 2. Gènes impliqués dans le développement embryologique rénal. (4,6)

GÈNES	NATURE DE LA PROTÉINE	EXPRESSION GÉNIQUE	INVALIDATION HOMOZYGOTE DES GÈNES CHEZ LA SOURIS : " SOURIS KNOCK OUT "	PATHOLOGIE HUMAINE
N-myc	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Mort fœtale	
C-myc	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros		
L-myc	Facteur Transcription	Différenciation des tubes rénaux		
Pax-2	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Agénésie génito-urinaire	Syndrome oculo-rénal
Pax-8	Facteur Transcription	Différenciation du Métanéphros		
LIM-1	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Mort fœtale	
WT-1	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Agénésie rénale et gonadique	Syndrome de Frasier & WAGR
Emx-2	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Agénésie génito-urinaire	
BF-2	Facteur Transcription	Différenciation du Mésonéphros	Reins rudimentaires & fusionnés	
AP-2 bêta	Facteur Transcription	Différenciation des tubes rénaux	Apoptose des tubes rénaux	
C-ret	Récepteur tyrosine kinase	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
GDNF	Facteur de croissance ligand de c-ret	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
Wnt-11	Facteur de croissance	Croissance et ramification du bourgeon urétéral		
LD	Facteur Transcription	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
BMP-7	Facteur de croissance	Différenciation du Métanéphros	Reins dysplasiques	
Wnt-4	Facteur de croissance	Différenciation du Métanéphros	Agénésie rénale	
KALIG-1	Molécule d'adhésion	Croissance et ramification du bourgeon urétéral		Syndrome de Kallmann de Morsier
EYA1	Facteur Transcription	Différenciation du Métanéphros		Syndrome branchio-oto-rénal
Bcl-2	Facteur antiapoptotique	Différenciation du Métanéphros	Reins kystiques hypoplasiques	
Neurturin	Facteur de croissance	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
HGF/SF	Facteur de croissance ligand de c-Met	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
c-Met	Récepteur de HGF/SF	Différenciation du Métanéphros	Reins dysplasiques	
Persethin	Facteur de croissance	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	
Activine	Facteur de croissance	Croissance et ramification du bourgeon urétéral	Agénésie rénale	

D. Effet des médicaments sur le développement rénal du foetus :

De nombreux effets néphrotoxiques des médicaments ont été décrits, alors que l'effet sur le développement rénal a reçu moins d'attention. La néphrogénèse cesse à environ 36 semaines de gestation, Donc le développement des reins peut être influencé par les médicaments administrés aux femmes enceintes et aux nouveau-nés prématurés. Cet effet sur le développement rénal conduit à un large éventail de malformations rénales (anomalies congénitales des reins et des voies urinaires [CAKUT]) allant de l'agénésie rénale à un nombre réduit de néphrons. Toutes ces anomalies peuvent avoir des séquelles à long terme (6).

Tableau 3. Effets de quelques Médicaments sur le développement rénal (american society of nephrology) (5,6)

Médicaments	Effet du traitement maternel sur le développement rénal durant la grossesse	Effet du traitement sur le développement rénale en post-natal
Aminoglycosides	Altérations de la fonction tubulaire réduction néphronique	lésion tubulaire, réduction néphronique
Cyclosporin A	Réduction néphronique	
Inhibiteurs de la Prostaglandine synthétase	Altérations de la fonction tubulaire, réduction néphronique	Lésion tubulaire et glomérulaire, réduction néphronique
IEC/ARA II	Insuffisance rénale	Atrophie papillaire rénale, lésions tubulaires, réduction néphronique
déxamethasone	Altérations transporteurs tubulaires réduction néphronique	réduction néphronique
Furosemide	Anomalie de la Concentration rénale	
Les Antiépileptiques	DMK rénale, autres malformations congénitales	
MycofenolateMofetyl	Agénésie rénale, ectopie rénale	
Adriamycin	Agénésie vésicale, Hydronéphrose	
cyclophosphamide	Hydro-urétéro-néphrose	

DMK : dysplasie multikystique rénale

E. Rôle de la génétique dans les atteintes héréditaires :

Plusieurs gènes sont incriminés dans le développement de pathologies rénales héréditaires, nous illustrons ainsi un schéma représentatif dans ce sens :

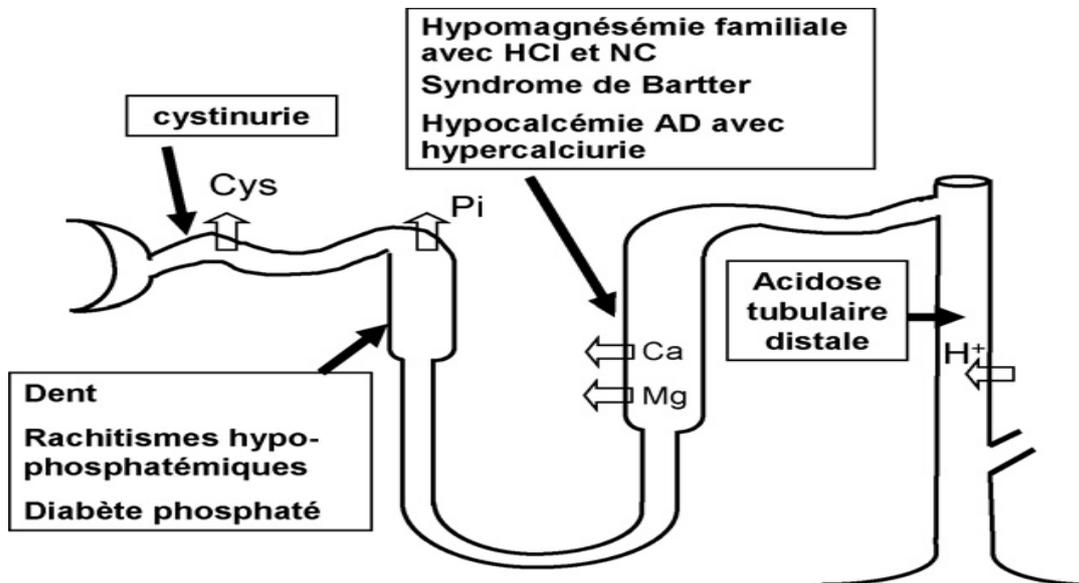


Figure 5. Localisation, sur les segments du néphron, des tubulopathies congénitales responsables de lithiase. (36)

Tube contourné proximal

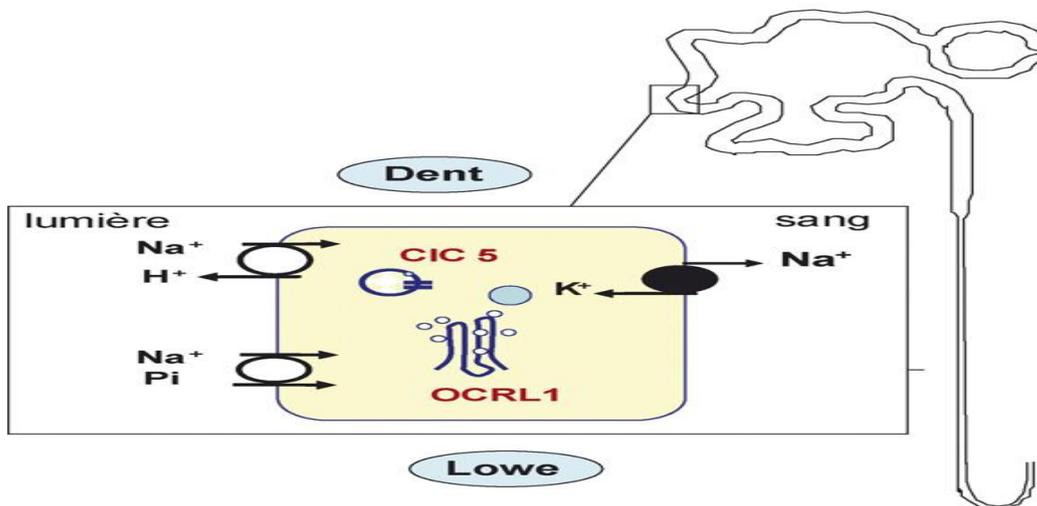


Figure 6. Représentation schématique d'une cellule du tube contourné proximal avec indication des systèmes de transport impliqués dans les tubulopathies proximales mono géniques responsables de lithiase et de néphrocalcinose. (36)

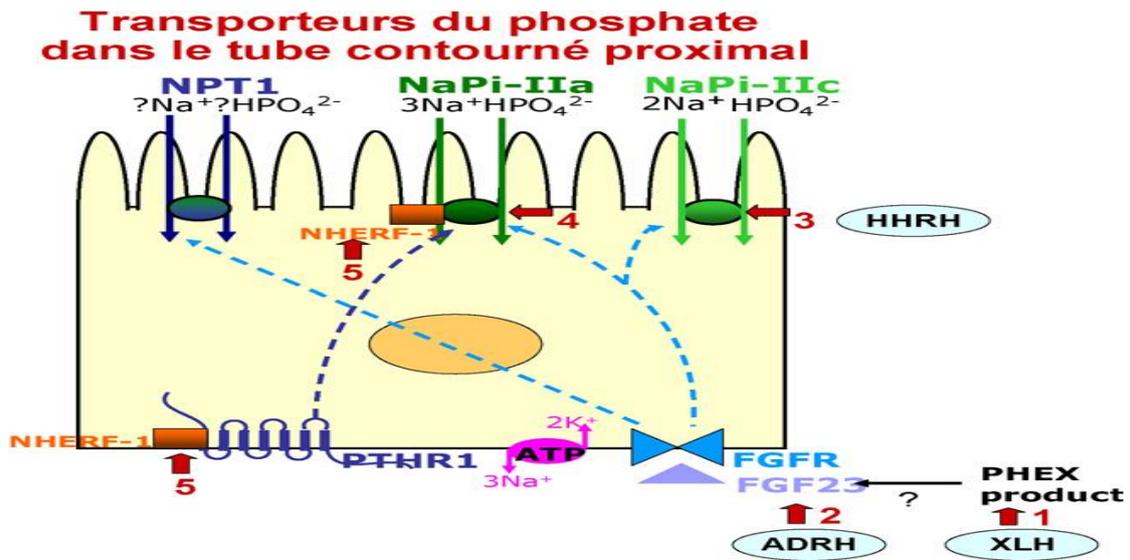


Figure 7 Schéma des principales molécules intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du phosphate. Des mutations de NaPi-IIa ont été mises en évidence chez des patients présentant des calculs ou une déminéralisation osseuse secondaire a une fuite urinaire primitive de phosphate (4) ; des variants nucléotidiques du gène codant pour NHERF-1 ont été identifiés chez des patients présentant une fuite urinaire de phosphate

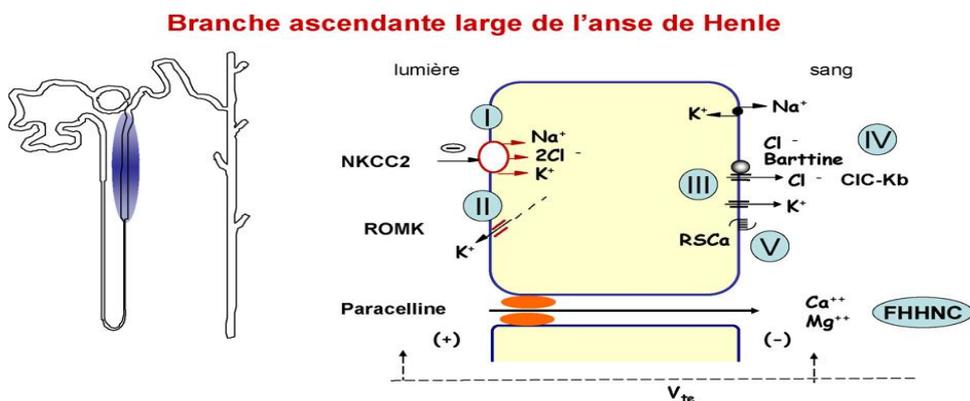


Figure 8. :Représentation schématique d'une cellule de la branche ascendante large de l'anse de Henle, avec indication des systèmes de transport impliqués dans les tubulopathies monogeniques a l'origine de lithiase et de néphrocalcinose. FHHNC : hypomagnesemie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose. I, II, III, IV, V : syndromes de Bartter de type I à V.

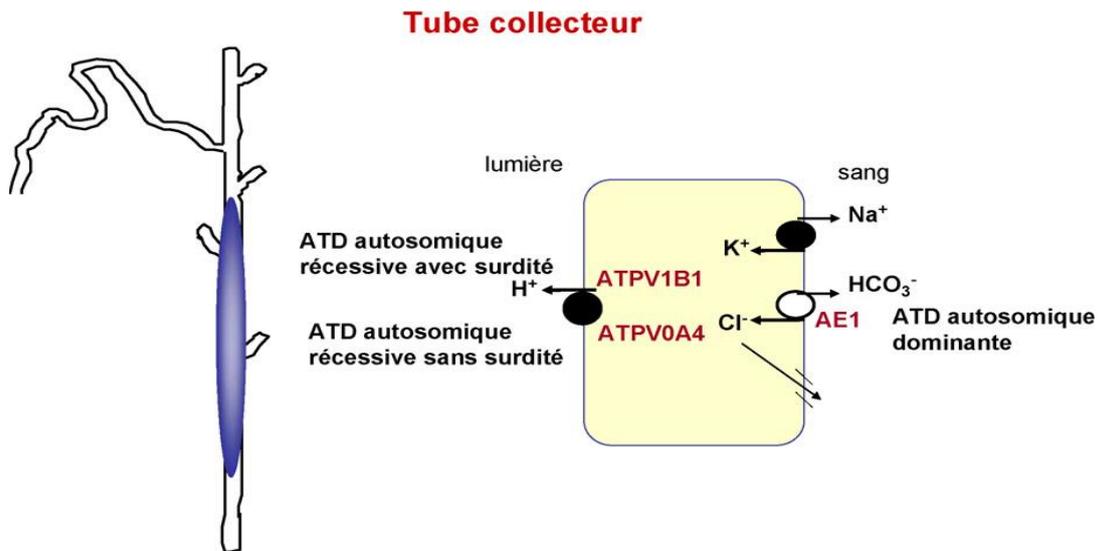


Figure 9. Représentation schématique d'une cellule intercalaire alpha du canal collecteur, avec indication des systèmes impliqués dans les acidoses tubulaires distales (ATD) congénitales, avec ou sans surdité. (36)

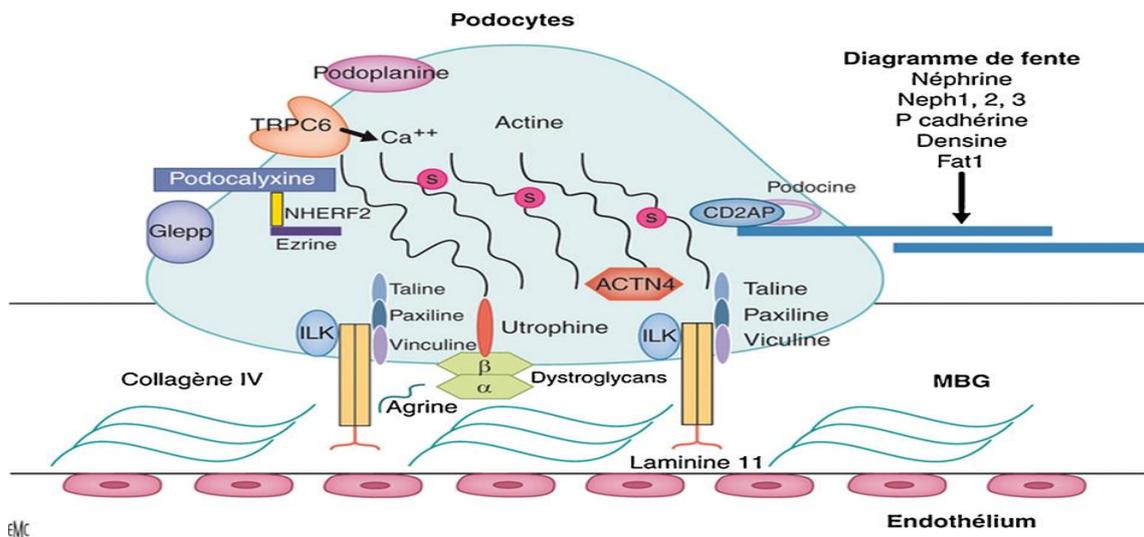


Fig.10 . Représentation schématique des pédicelles. Les pédicelles permettent l'adhésion des podocytes à la membrane basale glomérulaire. Elles représentent une structure dynamique, essentielle au processus de filtration. le domaine basolatéral ou sont localisées les protéines qui interagissent avec la néphrine (qui est le composant essentiel du diaphragme de fente), en particulier la podocine et CD2AP ; (iii) le cytosquelette podocytaire qui renferme les réseaux d'actine, d'alpha-actinine-4 (ACTN4) et de synaptopodine. (35)

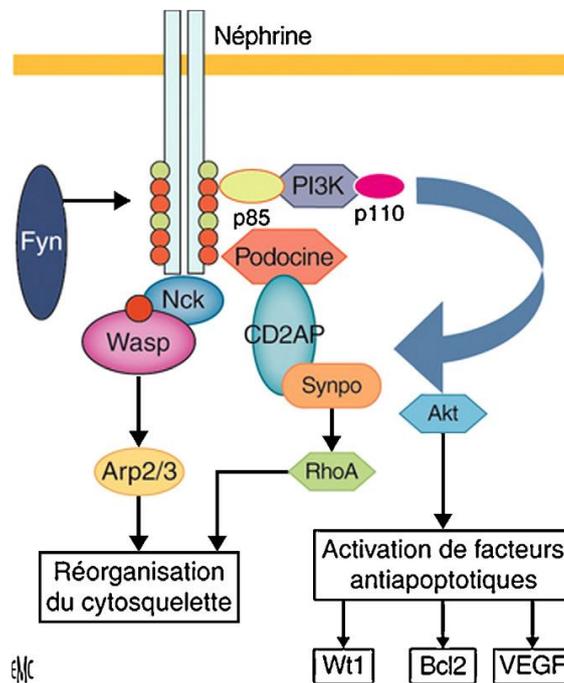


Fig. 11. Voie de signalisation de la néphrine. La liaison de la néphrine à son ligand entraîne un regroupement des complexes dans des microdomaines lipidiques (lipidrafts ou radeaux lipidiques). Cet événement va activer la protéine Fyn, un membre de la famille Src kinase, qui phosphoryle plusieurs résidus tyrosines situés à l'extrémité N-terminale de la néphrine, au niveau desquels sont recrutées des protéines kinases et des protéines adaptatrices qui se lient ensuite à la néphrine via leurs domaines SH2.(35)

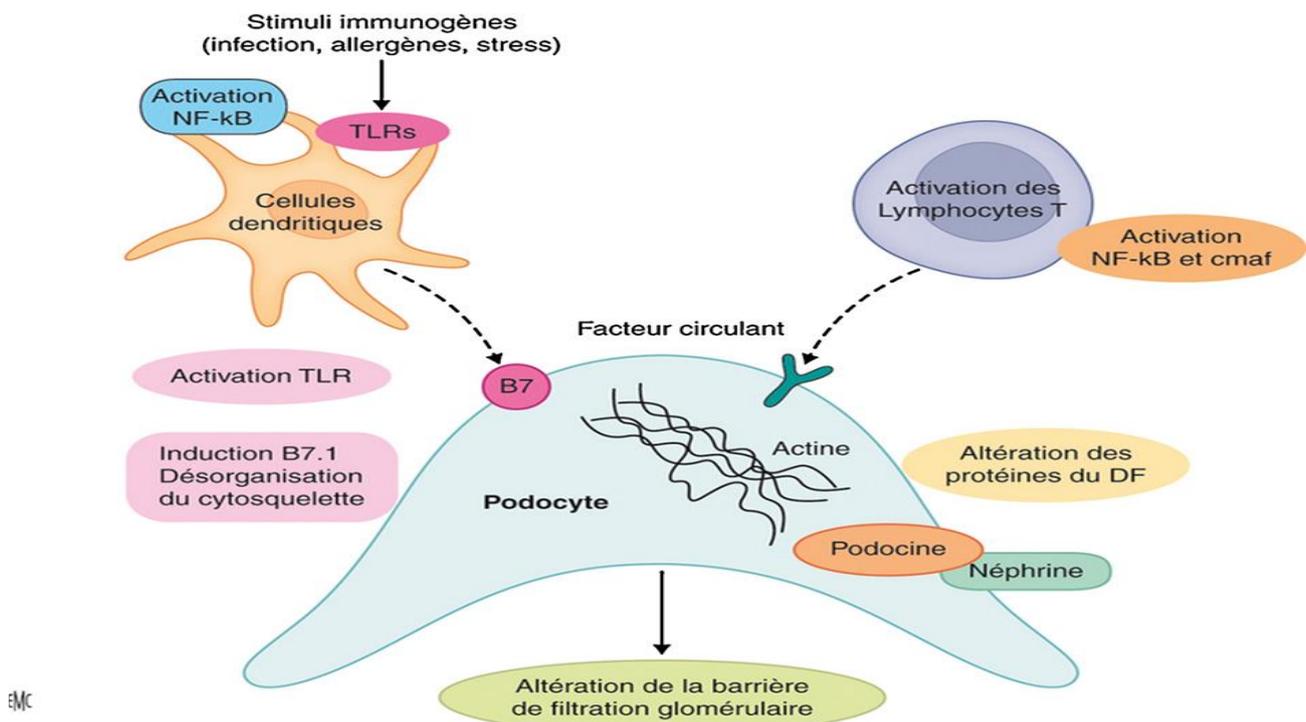


Fig. 12. Mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénie du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. L'hypothèse actuellement admise postule que le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible résulte d'une anomalie d'une ou de plusieurs populations de cellules immunes (lymphocytes, cellules dendritiques ou monocytes), entraînant le relargage dans le sang d'un facteur inconnu qui altère le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire. Le dysfonctionnement du podocyte pourrait résulter de l'induction de molécules qui sont habituellement non exprimées par ces cellules comme la molécule B7, sous l'effet du facteur circulant ou d'une activation inappropriée de l'immunité innée via les toll-like receptors (TLR). (35)

CLASSIFICATION DES
NEPHROPATHIES
HEREDITAIRES

La classification de la plupart des néphropathies reste aujourd'hui encore basée sur la nature de la lésion initiale touchant le parenchyme rénal : les glomérules, les tubes et l'interstitium ou les vaisseaux.

Le diagnostic se fonde sur l'imagerie en ce qui concerne les vaisseaux et les voies excrétrices, sur le syndrome clinique et surtout sur la ponction biopsie rénale en ce qui concerne les lésions parenchymateuses. Selon leur rythme évolutif, les néphropathies sont qualifiées d'aiguës ou chroniques. Consécutives à une maladie identifiée, elles sont dites « secondaires ». Lorsque leur cause reste inconnue, elles sont dites « primitives idiopathiques ». (3)

Les affections héréditaires du rein peuvent être classées en plusieurs sous-groupes:

Tableau 4. classification des néphropathies héréditaires : (3,33)

Malformations rénales	Malformation des calices Malformation du bassinet Anomalies du trajet urétéral Anomalies de nombre Anomalie de l'orifice urétéral Anomalies vésicales Malformation de l'ouraue Malformations urétrales non obstructives Malformations urétrales obstructives
Les maladies kystiques des reins	Maladie kystique de la médullaire (ou néphronoptise) Ectasie canaliculaire précalicelle(ou maladie de Cacci-Ricci) Polykystose rénale autosomique récessive. Polykystose rénale autosomique dominante.
Les affections glomérulaires héréditaires	Syndrome néphrotique congénital. Syndrome d'Alport. Syndrome onycho-patello-rénal.
les affections interstitielles prédominantes	Syndrome de bardet-Bield.
les tubulopathies	Amino-aciduries et le syndrome de Fonconi Diabète insipide néphrogénique Acidose tubulaires rénales Syndrome de bartter et syndrome de Gitelmen pseudo-hypoaldostéronisme de type 1 Syndrome de liddle(pseudo-hyperaldostéronisme)
les affection métaboliques avec atteintes rénales	Déficit en alpha-galactosidase A(maladie de Fabry) et autres lipidoses. Déficit en lécithine-cholestérol-acyltransférase(LCAT) Cystinose.
les affections héréditaires associées à des calculs rénaux et/ou une néphrocalcinose	Hyperoxalurie primitive Cystinurie Acidose tubulaire distale
les phacomatoses et les tumeurs héréditaires du rein	les neurofibromatoses et la sclérose tubéreuse de Bourneville la maladie de Von Hippel Lindau la tumeur de Wilms

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant les patients présentant une néphropathie héréditaire, allant de janvier 2015 à septembre 2019, la date d'inclusion était de janvier 2015 à mars 2019, la durée de l'étude est de 57 mois, réalisée au service de pédiatrie au chu Hassan II de Fès, les informations ont été recueillies à partir des dossiers de suivi des malades.

nous avons inclus tous les malades présentant une néphropathie héréditaire diagnostiqués pour la première fois en janvier 2015 âgés de moins de 16ans, tout sexe et tout stade d atteinte rénale confondus. Nous avons exclus les malades présentant des uropathies malformatives des voies excrétrices urinaires, vu qu'ils ont fait l'objet d'un autre travail, et nous avons exclus aussi les dossiers incomplets . Nous avons étudié les antécédents personnels et familiaux, les critères de diagnostic cliniques et paracliniques, ainsi que l'évolution des patients.

Nous avons réalisé une étude descriptive utilisant les pourcentages et les effectifs pour décrire les variables qualitatives, et les moyennes plus ou moins écart type pour décrire les variables quantitatives. On a ensuite fait une analyse statistique en comparant les deux groupes d'évolution, sans prendre en compte les délais, et ceux en utilisant les test CHI 2 ou FISHER pour la comparaison de deux pourcentages, ainsi que le test de STUDENT et test de WILCOXON.

Afin d'avoir des données sur la survie et sur le risque et le délai d'évolution vers l'insuffisance rénale, et pour calculer les taux d'évolution vers l'insuffisance rénale, nous avons réalisé une étude de survie en utilisant la méthode de KAPLAN MEIER.

Une analyse uni variée a été élaborée en utilisant le test de LOG RANK pour étudier le délai d'évolution en fonction de variables qualitatives et une analyse multi variée pour étudier les variables quantitatives par modèle de COX. le choix des

variables de l'analyse multi variée a été sélectionnée par la méthode PAS A PAS descendante, par bloc (socio démographiques, circonstances de découverte , données échographiques) , le modèle final était retenu en sélectionnant les variables qui étaient significativement liés au délai d'évolution dans les différents blocs , on a prit comme seuil de sélection $p \leq 0,2$.

Les résultats on été rapporté en utilisant les p value et les hazard ratio.

Tous les tests étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité inférieur à 0,05.

On a utilisé les PACKAGES " LUBRIDATE", " SURVIVAL", " COMPARGROUPS" "PRETTYR" "CAR" " COIN" de la version 3.6.1 du logiciel R.

RESULTATS DESCRIPTIFS ET ANALYTIQUES

L'âge moyen de nos patients est de 7ans \pm 4ans, avec une légère prédominance masculine 56,6% des cas (43 sexe masculin) et un sex ratio à 1,3. Les cas familiaux sont de 22,4% des cas (17 patients) la consanguinité est présente chez 49,33% des patients (37 patients).

1. Modes de révélation :

Le syndrome œdémateux dans 22,4% chez les patients.

L'infection urinaire est révélatrice dans 17,1% des cas , le syndrome polyuro polydypsique représente 11,8% et l'émission d'un calcul représente 6,58% des cas et , la survenue d'une pyélonéphrite aigue de 3,95% des cas.

La déshydratation représente 14,5% des cas et les vomissements 13,2% des cas.

La diarrhée et Le dépistage dans le cadre de néphropathie familiale représentent respectivement 7,89% des cas, et 2,63% des cas. (Figure5).

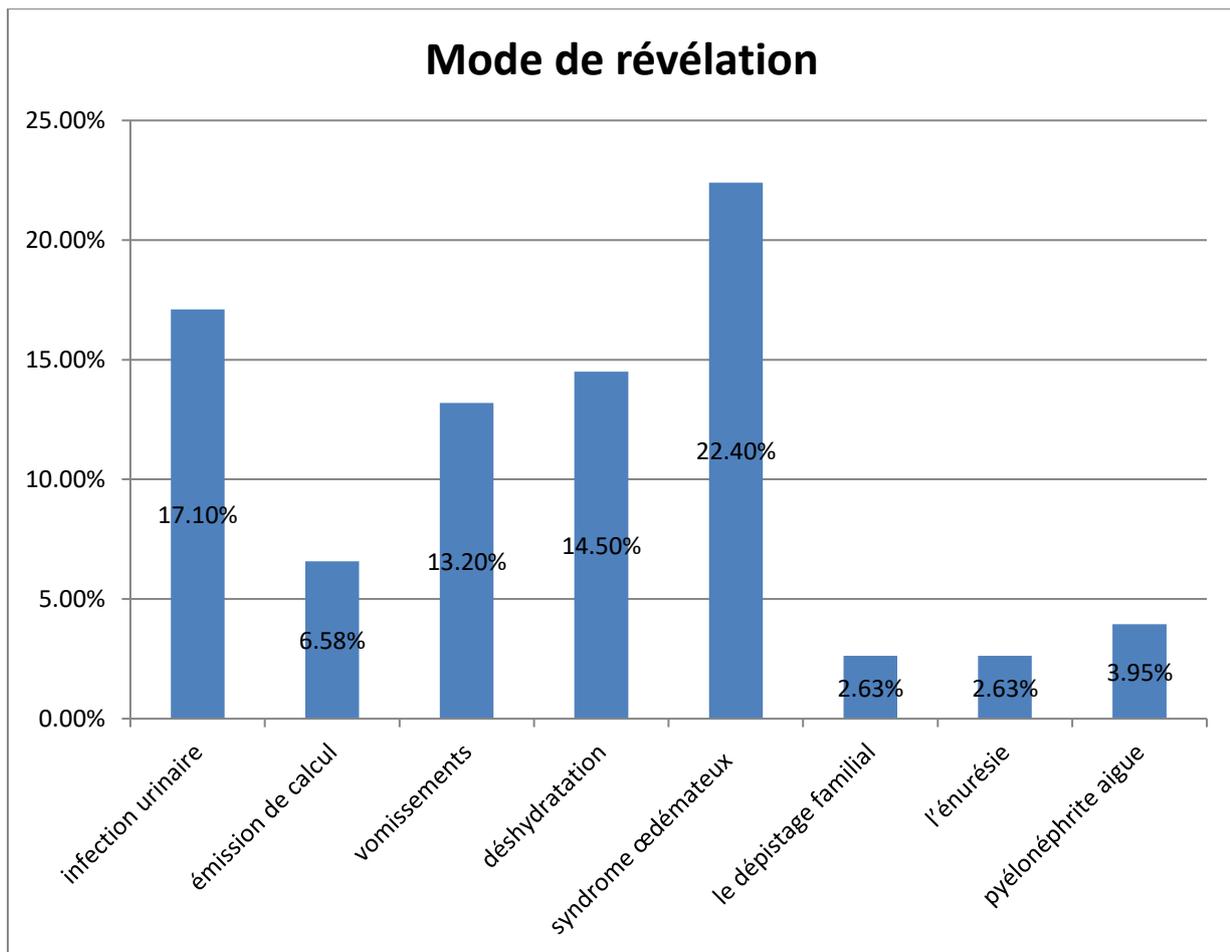


Figure13. Mode de révélation des néphropathies héréditaires

2. Données cliniques :

Le syndrome œdémateux est présent chez 22,4% de patients.

Le retard staturo pondéral est retrouvé chez 15,8% de cas, la déshydratation à 14,5%.

Le syndrome polyuro polydypsique et la fièvre représentent chacune 11,8% de patients suivi de l'hypotonie estimée à 10,5% des cas.

La pâleur cutanéomuqueuse représente 1,32%. (Figure6).

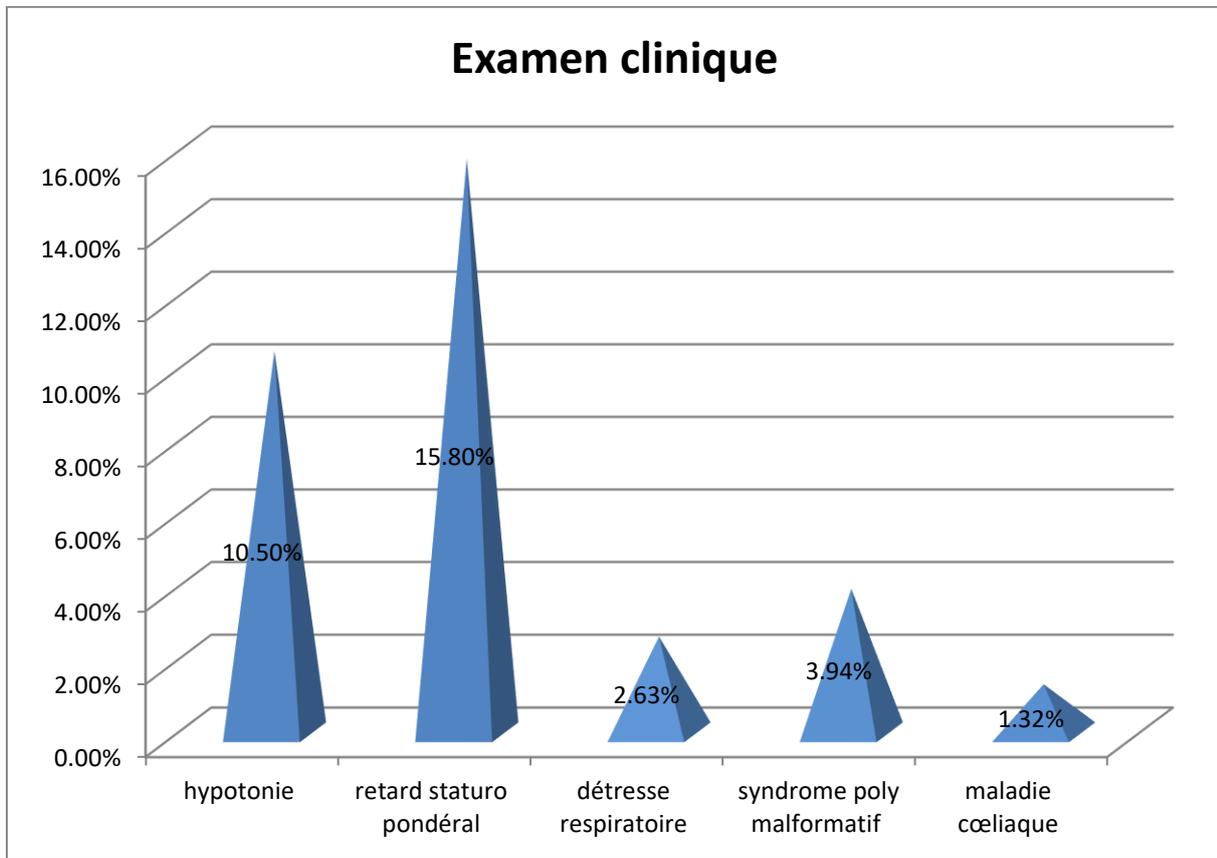


Figure14. Résultats de l'examen clinique

3. Paramètres biologiques :

L'insuffisance rénale était présente au moment du diagnostique chez 26 patients soit 34,2% dont 06 patients se sont présenté d'emblée en insuffisance rénale chronique terminale.

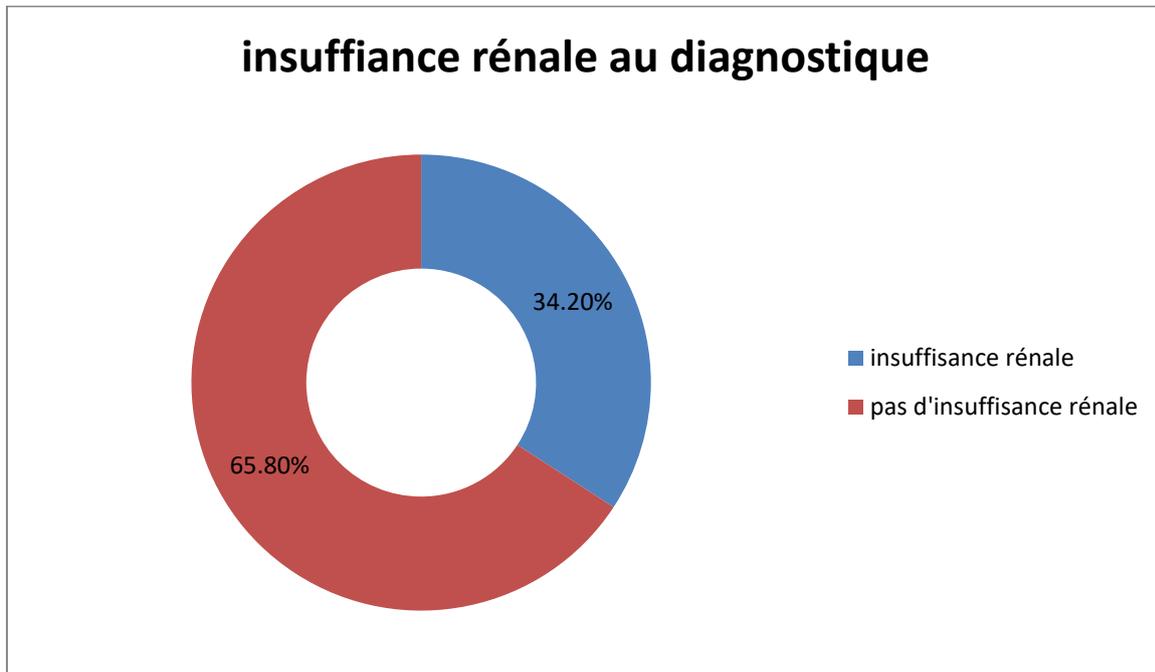


Figure15. Insuffisance rénale au moment du diagnostique

Plusieurs outils diagnostiques ont été utilisés, des examens biologiques à l'admission pour tous les patients avec des examens spécifiques en fonction de l'orientation étiologique comme suit :

Pour une pathologie lithiasique : cristallurie et spéctro photométrie infrarouge et un ionogramme urinaire.

Pour une tubulopathie : un ionogramme urinaire ; dosage de rénine angiotensine aldostérone ; la chromatographie des acides aminés (cystinose , galactosémie ,tyrosinémie ...)

4. Paramètres radiologiques :

Concernant les données échographiques, les reins étaient échogènes à raison de 55,4%, bien différenciés à 62,2%, de taille normale à 54,1%, avec lithiases à 23,0%, un rein unique était retrouvé à raison de 5,84% soit chez 13 patients.

En cas de malformations du haut appareil, d'autres examens radiologiques sont demandés tel un scanner abdominal , une scintigraphie rénale.

Ainsi que des signes radiologiques de rachitisme avec déformations osseuses.

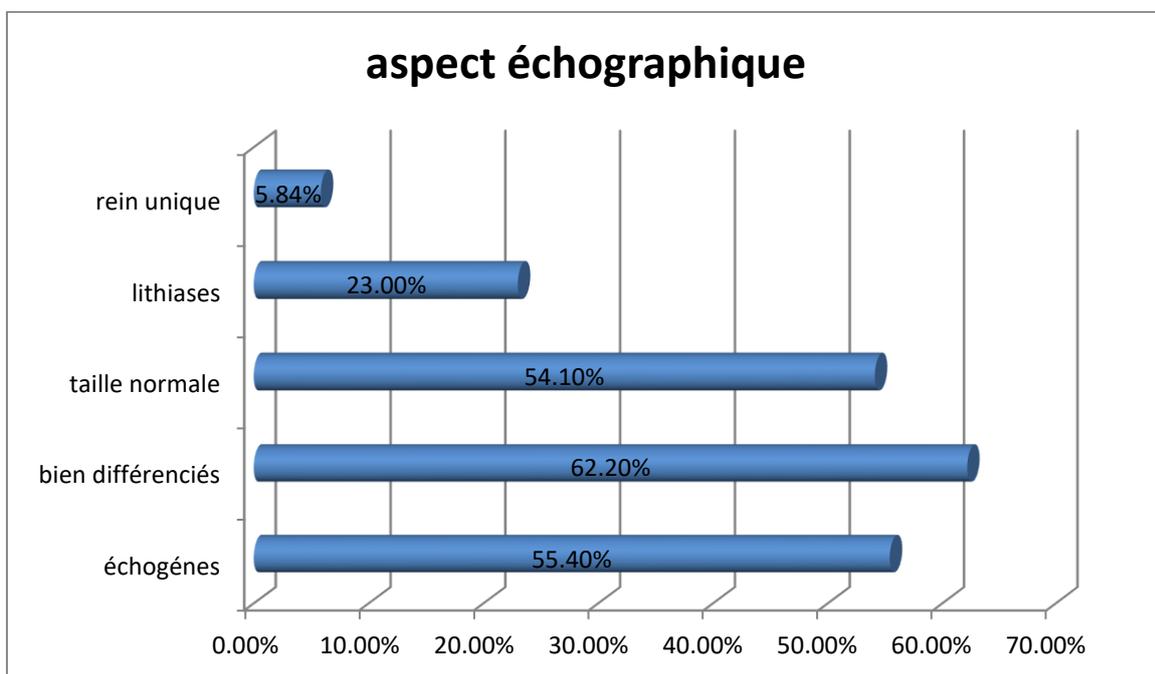


Figure 16. Aspect de l'échographie rénale

5. Examens anatomo pathologiques :

La ponction biopsie rénale était réalisée chez les patients présentant un SNCR et une hyperoxalurie objectivant :

SNCR : le diagnostic d'hyalinose ségmentaire et focale était retenu chez 4 patients, de lésions glomérulaires minimales chez 5 patients et une glomérulonéphrite chronique chez 2 patients .

Le diagnostic d'hyperoxalurie confirmée par ponction biopsie rénale (pbr)

chez deux patients .

Tableau 5 : Répartition des néphropathies héréditaires dans notre série

Maladies glomérulaires	SNCR 22,3 % de cas.
Tubulopathies	Proximales et distales 19,7% de cas.
Malformations rénales	Un rein unique représente 15,7% des cas. l'hypoplasie rénale de 7,89% de cas. Le rein en fer à cheval représente 5,26%.
Maladies kystiques	Les maladies kystiques représentent 9,21% de cas.
Affections héréditaires associées aux calculs rénaux	L'hyperoxalurie primitive représente 9,21% de cas. la cystinurie représente 5,26% de cas. L'acidose tubulaire représente 3,94% de cas. Le Syndrome de dent représente 1,31% de cas.
Phacomatoses	La Sclérose tubéreuse de bourneville 2,63% de cas.
Maladies interstitielles	Le syndrome de bardet beidel représente 2,62% de cas.

Tableau 6 : Répartition des diagnostics en fonction de l'âge et du diagnostic

retenu :

Age	Diagnostic	% de cas	Signes cliniques
0 à 1 an	Syndrome néphrotique congénital	3,94%	Syndrome œdémateux ascitique
	Rein unique	1,31%	Emission de calcul
	Sd de dent	1,31%	Brulures mictionnelles à répétition
	Rein en fer à cheval	1,31%	
1 à 5 ans	Syndrome néphrotique	10,5%	Syndrome œdémateux ascitique
	Tubulopathie	10,5%	Diarrhées et déshydratation
	Hyperoxalurie primitive	2,63%	Retard staturo pondéral
	hypoplasie rénale	1,31%	Douleurs abdominales
	Rein en fer à cheval	3,94%	
	Dysplasie rénale kystique	5,26%	
6 à 10 ans	Rein unique	2,63%	Emission de calcul
	Hyperoxalurie primitive	6,57%	Polyurie
	Tubulopathie	3,94%	Syndrome œdémateux ascitique
	Syndrome néphrotique	6,57%	Déshydratation, vomissements
	dysplasie rénale	1,31%	
	cystinurie	2,63%	
	badret beidel	1,31%	
	hypoplasie rénale	2,63%	
	rein unique	6,57%	
Plus de 10 ans	Cystinurie	1,31%	Emission de calcul
	Rein unique	5,26%	Syndrome œdémateux ascitique
	Sclérose tubéreuse de Bourneville	2,63%	Déshydratation , vomissements macules hypomélaniques
	Hyperoxalurie primitive	3,94%	
	Tubulopathie proximale et distale	2,63%	
	Syndrome néphrotique	6,57%	
	Hypoplasie rénale	3,94%	
	Dysplasie kystique	2,63%	

6. Evolution :

Le devenir des malades est comme suit :

51 malades soit 72,8% des cas n'ont pas aggravé leurs fonction rénale.

19 malades ont présenté une évolution de leur insuffisance rénale dont 06 patients ont altéré leur fonction rénale sans avoir recours à la suppléance rénale soit 8,57%, 5 malades en DP soit 7,14% 4 en hémodialyse soit 5,71% des cas et 4 décédés soit 5,71% des cas dans un contexte de défaillance multi viscérale.

6 malades admis d'emblé au stade terminal.

Un malade perdu de vue ayant déménagé vers une autre ville .

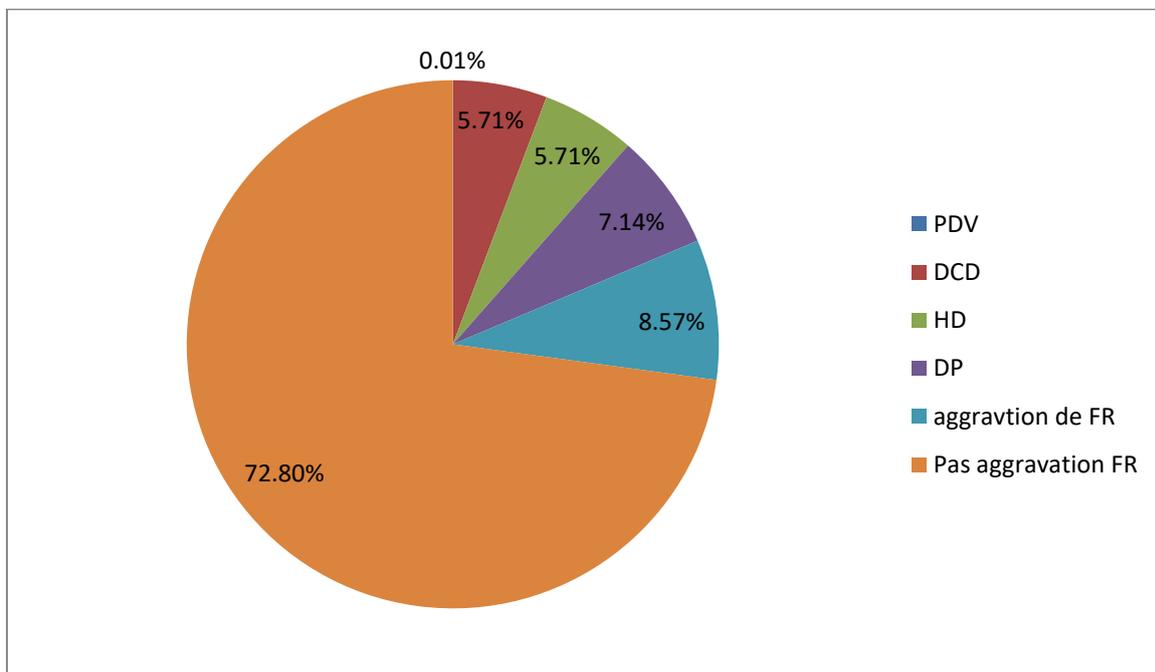


Figure 17 : Evolution des patients au cours du suivi

7. Génétique :

Les recherches de mutations génétiques qui se font au CHU-Hassan II de Fès concernant la population pédiatrique sont les suivantes :

Mutation du gène NPHS2 dans le cadre du syndrome néphrotique corticorésistant.

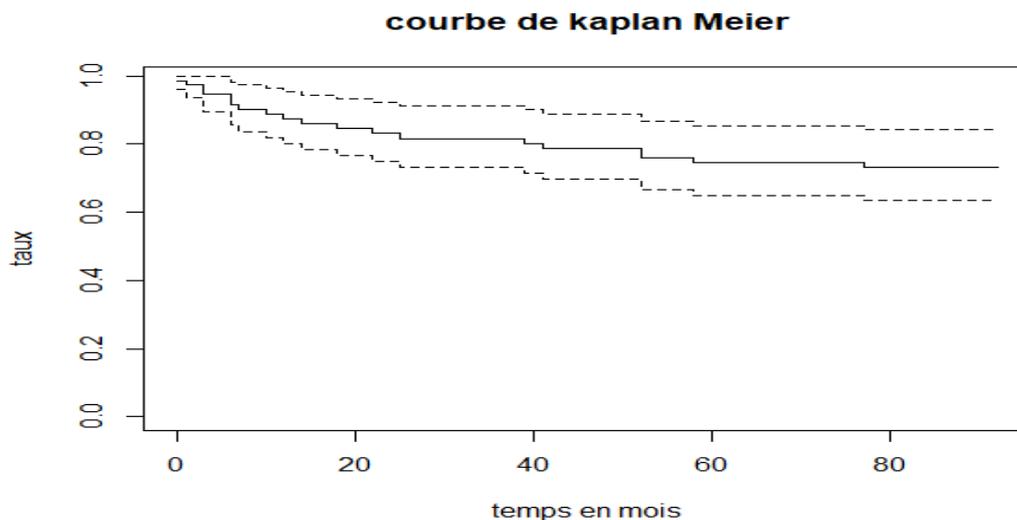
Mutation maghrébine dans le cadre de l'hyperoxalurie primitive (gène AGXT).

Mutation du gène ATP albright dans les acidoses tubulaires distale associée à une surdité touchant l'oreille interne.

Tous nos malades ont eu des prélèvements pour stockage de DNA thèque à la recherche de mutations génétiques, mais peu de résultats sont revenus positifs vu les limites des techniques utilisées.

8. Etude descriptive en fonction des groupes d'évolution

Une analyse multi variée a été réalisée afin d'étudier la survie rénale chez nos patients tout patient confondu , ce qui a permis de mettre en place la courbe suivante qui montre l'évolution et le taux de survie et d'apparition d'insuffisance rénale en fonction du délai .



Cette analyse multi variée a objectivé une relation statistiquement significative concernant l'origine ($p= 2e-06$), la survenue de déshydratation ($p= 0,05$), l'apparition d'infection urinaire ($p= 0,001$), la présence ou non d'une insuffisance rénale au diagnostic biologiquement et ou radiologiquement ($p= 8e-06$), ainsi que la présence de lithiases rénales à l'échographie ($p= 0,04$).

L'analyse multivariée a aussi recherché le délai et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale selon le modèle de COX et a objectivé les résultats suivants :

Tableau 7 . Risque d'évolution vers IR

	Le hazard ratio	P
Age de découverte précoce	1,14	0,0142
Infection urinaire	3,10	0,001
Lithiases d'hyperoxalurie	0,13	0,0414
Aspect échographique de l'HP	0,12	9e -04

Conclusion et intérêts des résultats :

Plusieurs éléments interviennent dans l'évolution de insuffisance rénale chez l'enfant notamment l'âge, la survenue d'infections urinaires, une déshydratation, la préexistence d'une insuffisance rénale, ce qui peut se manifester par des symptômes non spécifiques pouvant orienter à tort vers une pathologie autre que rénale, d'où l'intérêt de la sensibilisation vers la recherche d'une maladie héréditaire rénale aussi bien pour le dépistage que pour la prise en charge précoce.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. La répartition des néphropathies héréditaires dans le monde :

L'incidence de l'IRC chez l'enfant se situe entre six à 22 par million d'habitants par an selon les registres avec une tendance à l'augmentation depuis 20 ans dans la tranche d'âge 0-4 ans.

Plusieurs étiologies varient en fonction de l'origine et de l'âge d'apparition ,

Causes de MRC par région du monde

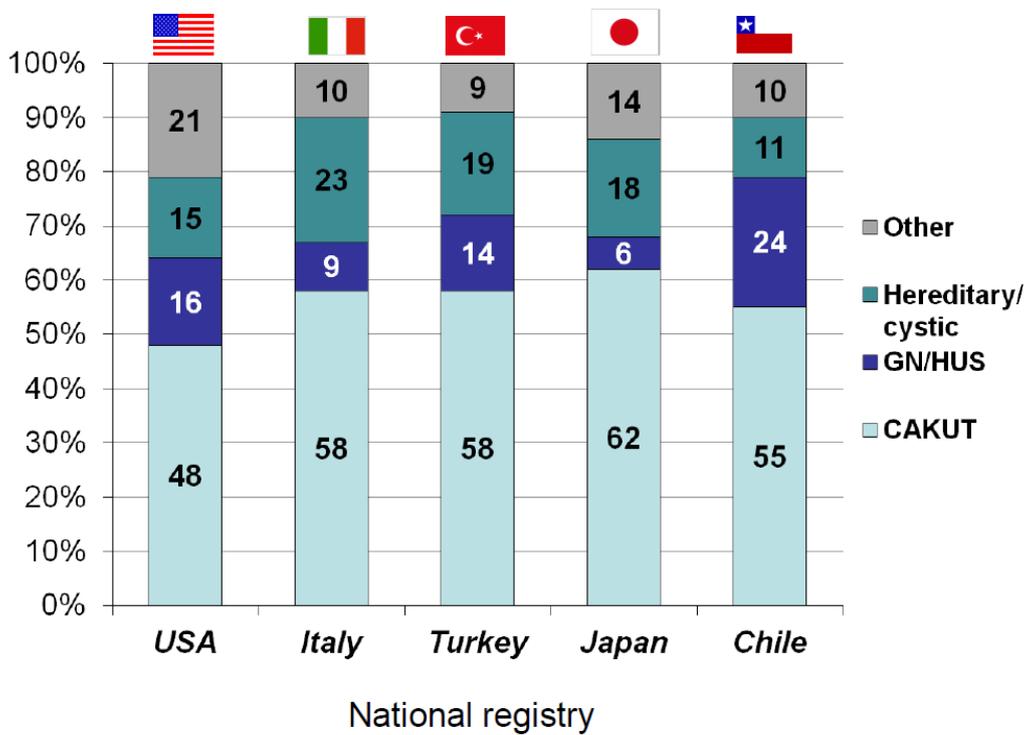


Figure 18. Causes de MRC par région du monde (33,34).

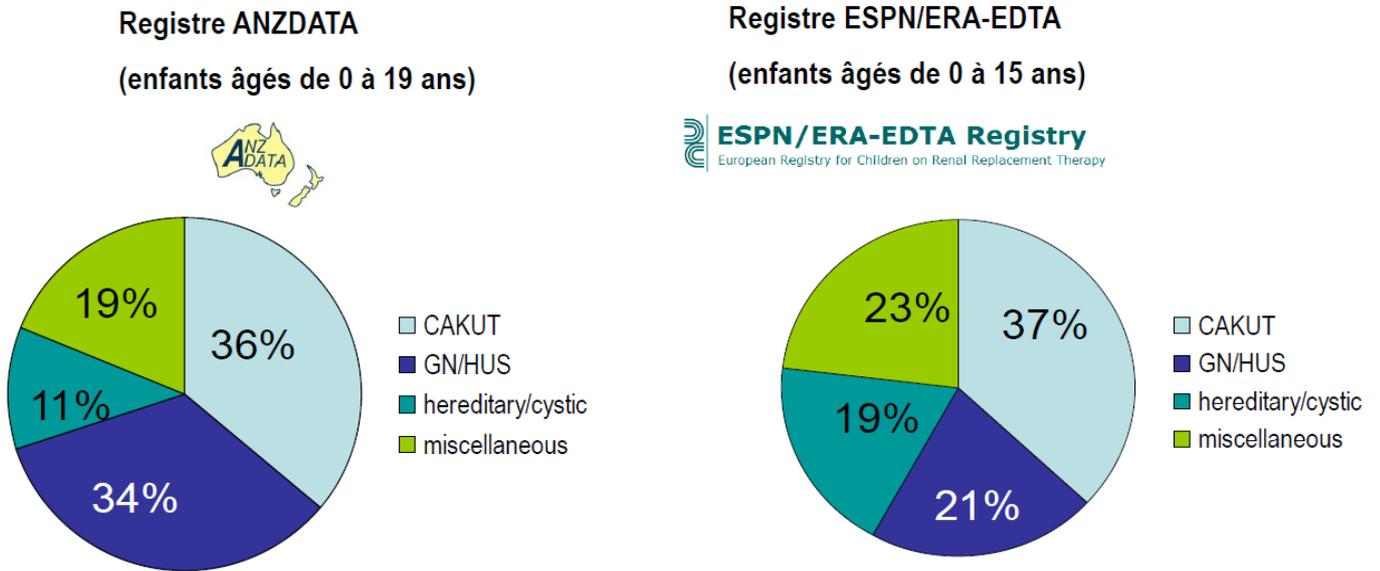


Figure 19. Causes d'Insuffisance rénale terminale du monde (IRT) (34)

Tableau 8 . Principales causes de MRC de l'enfant dans différentes régions du monde [27]

Zone géographique	Néphropathies héréditaires
Amérique du Nord (rapport NAPRTCS)	10%
Europe (registres italiens et belge)	15-19%
Turquie et pays du Moyen Orient	17-30%
les registres japonais et ANZDATA	glomérulonéphrites acquises : 40 % des cas
l'hospital CharlesNicolle de Tunis	157 patients suivis pour IRCT
Selon le registre américain	10 %.
CHU Hassan II Fes [26].	17%

En Tunisie, une étude réalisée sur 166 patients suivis à l'hospital charles nicolles retrouve l'incidence de l' IRC comme suit : (Tableau7) (11).

Tableau 9 . Répartition des étiologies de l'insuffisance rénale terminale en fonction de l'âge des enfants en Tunisie. (11)

Etiologies	< 2 ans	Entre 2 et 6 ans	Plus de 6ans	Total
Causes indéterminées	2 (7,10 %)	0	26 (92,8 %)	28 (16,8 %)
Malformations urinaires	10 (16,9 %)	13 (22 %)	36 (61 %)	59 (35,5 %)
Néphropathies héréditaires	7 (13,4 %)	8 (15,3 %)	37 (71,1 %)	52 (31,3 %)
Néphropathies glomérulaires	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	12 (75 %)	16 (9,6 %)
Néphropathies vasculaires	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	5 (55,5 %)	9 (5,4 %)
Néphropathies tubulo INTERSTITIELLES	0	0	2 (100 %)	2 (1,2 %)

Une étude réalisée sur l'insuffisance rénale néonatale sévère, au service de néonatalogie du CHU en 2012, a trouvé qu'elle révélait une uropathie obstructive sous-jacente dans 12,8% des cas [28].

Dans une étude réalisée à Fès, 57 cas d'uro-néphropathies à révélation néonatale ou anténatale, répartis selon l'année d'admission comme suit :

Tableau 10 . Incidence hospitalière des uro-néphropathies à déclaration néonatale ou anténatale (29).

Année	Nombre total d'hospitalisations	Nombre d'uro-néphropathies à déclaration néonatale ou anténatale	Incidence Hospitalière
2012	2535	16	6,3‰
2013	3026	18	5,9‰
2014	3468	15	4,3‰
Janvier à Juin	2015	1929	3,6‰

Les enfants sont hospitalisés très tardivement et le taux de refus de traitement est très élevé, surtout dans les familles non couvertes par la sécurité sociale (39% chez les bénéficiaires contre 72% chez les non-bénéficiaires). (15).

Tableau 11 . Répartition des néphropathies héréditaires en fonction des séries :

Diagnostic	Tunisie	Europe	Royaume uni	Marrakech (13)	Registre américain(11)
Syndrome néphrotique cortico résistant (SNCR)	-	-	11 à 15% [25].	-	2eme cause IRC
Hyperoxalurie primitive	8 cas sur 166	Prévalence de HP 1 est de 1/333 000 à 1/1 000 000.	-	-	-
Cystinurie	1 sur 166	la prévalence est estimée à 1 personne sur 7000	-	-	2eme cause IRC
PKR	8 sur 166	Elle touche 1 personne sur 800 dans la population générale	-	2 cas sur 50	1ere cause d'IRC
Néphronophtise	19 cas sur 166	10% des causes d'IRC chez enfant (32)	-	-	-

2. Néphropathies et IRCT :

Les études épidémiologiques disponibles, réalisées pour la plupart en milieu hospitalier, évaluent l'incidence de la MRC pédiatrique stades 2 à 5, à 10-15 par million d'enfants par an et sa prévalence à 50-100 par million d'enfants de moins de 18 ans. La prévalence de la MRC stade 5 nécessitant un traitement de suppléance varie de 30 à 90 cas par million d'enfants selon les pays (54 pme en France en 2013). Au 31 décembre 2012, plus de 800 enfants recevaient un traitement de suppléance en France dont 23 % par dialyse et 77 % par transplantation rénale(16).

3. Particularités pédiatriques de l'insuffisance rénale chronique(IRC) :

- Une cassure de la croissance, des anomalies de la prise alimentaire ou un syndrome polyuropolydipsique, des infections urinaires à répétition , chez un enfant doivent faire évoquer une IRC.
- Plus de 50%des néphropathies conduisant un enfant en IRC sont héréditaires ou congénitales.
- Les enjeux majeurs sont la croissance, la nutrition et l'ostéodystrophie rénale.
- Jusqu'à la puberté, la vitesse est lente, dépendante de l'hormone de croissance et s'accélère ensuite (pic pubertaire) sous l'influence des hormones sexuelles. En IRC, on observe une diminution de l'IGF1 mais également une résistance périphérique à l'action de l'hormone de croissance, la puberté est retardée et le pic pubertaire plus faible. Les doses prescrites ne dépassent pas 0,05 mg/kg/j en injection sous-cutanée, Ce traitement est bien toléré et efficace Il doit néanmoins être suspendu en cas d'hyperparathyroïdie mal contrôlée. (14)
- La prise en charge psychologique et sociale fait partie intégrante du

traitement.

- La dialyse péritonéale est la technique d'épuration extrarénale privilégiée chez les enfants de moins de deux ans avec un risque accru de péritonite.
- Le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale est la transplantation rénale techniquement réalisable à partir de 10 kg.
- Les spécificités de la transplantation à cet âge sont principalement l'augmentation du risque de thrombose, la non compliance thérapeutique à l'adolescence et le risque lié à l'EBV chez des receveurs séronégatifs.

4. Mutations génétiques (17-19):

Diagnostic	Mutation du gène impliqué
15 et 20 % des hypo/ dysplasies rénales	HNF1 et PAX2
tableaux de transmission autosomique dominante associant des reins hyperéchogènes et/ou multikystiques	HNF1 (TCF2)
un syndrome rein-colobome (dysplasie rénale et insuffisance rénale autosomique dominante).	PAX2
le syndrome branchio-oto-rénal	EYA1 et SIX1
le syndrome néphrotique corticorésistant	NPHS2, PLCE1, LAMB2
la néphronophtise	NPHP1 à NPHP11

II. Principales néphropathies héréditaires responsable d'IRC chez l'enfant :

1. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou la toxoplasmose (Tableau 9).

Tableau 12. Classification des syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles.

<p>Syndromes néphrotiques primitifs</p>	<p>Syndrome néphrotique congénital de type finlandais</p> <p>Sclérose mésangiale diffuse isolée</p> <p>Syndrome de Denys–Drash</p> <p>Syndrome néphrotique congénital avec malformations cérébrales ou d'autres organes</p> <p>Syndrome néphrotique idiopathique</p> <p>Glomérulonéphrite extramembraneuse</p>
<p>Syndromes néphrotiques secondaires</p>	<p>Infections :Syphilis congénitale</p> <p>Toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus</p> <p>Hépatite, VIH Malaria Lupus érythémateux disséminé</p>

2. SYNDROME NÉPHROTIQUE CONGÉNITAL DE TYPE FINLANDAIS

Ce type de syndrome néphrotique, initialement décrit par Hallman et al. , est plus fréquent en Finlande avec une incidence de 1 pour 8200 naissances. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde.

Certains patients atteints de SNC ont des mutations génétiques héréditaires, et d'autres peuvent avoir des maladies sous-jacentes, telles qu'une infection à CMV. De janvier 1995 à juin 2018, 2 583 patients ont reçu un diagnostic de syndrome néphrotique au service de pédiatrie du premier hôpital de l'Université de Pékin; 14 de ces patients avaient confirmé le SNC. La fréquence mondiale est d'environ 1 à 3 pour 100 000 et elle est de 1 sur 10 000 en Finlande. L'incidence des enfants atteints de SNC en Chine n'est pas claire. Parmi les enfants de cet hôpital, l'incidence des enfants atteints de SNC représentait 0,54% des enfants atteints du syndrome néphrotique(30).

Génétique

La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et atteint donc aussi bien les garçons que les filles. Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19 aussi bien dans les familles finlandaises que les familles d'autre origine et il ne semble pas exister d'hétérogénéité génétique de la maladie . Ce gène, dénommé NPHS1, a été cloné. Sa taille est de 26 kb et il contient 29 exons. Il code pour une protéine transmembranaire de 1241 acides aminés, la néphrine, protéine d'adhésion de la famille des immunoglobulines. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont deux prédominant dans la population finlandaise. Ces deux mutations sont présentes chez 90 % des patients finlandais soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote composite. Il s'agit d'une délétion de deux paires de base dans l'exon 2 (Fin major)

responsable d'un décalage du cadre de lecture et d'un arrêt de la traduction au niveau de cet exon et une mutation non-sens dans l'exon 26 (Fin minor). Ces mutations ont été détectées dans 78 et 16 % des chromosomes des patients finlandais.

Tableau clinique

Le syndrome néphrotique finlandais est caractérisé par une fuite protidique qui débute pendant la vie fœtale et les symptômes présents à la naissance sont en rapport avec la carence protidique .

Les enfants atteints sont prématurés dans plus de 80 % des cas, avec un petit poids de naissance, en moyenne de 2600 g. Le placenta est augmenté de volume, pesant plus de 25 % du poids de naissance. Le liquide amniotique est souvent teinté de méconium. Le nouveau-né a fréquemment un petit nez et des oreilles bas implantées. Les articulations des hanches, des genoux et des coudes sont déformés en flexion. L'œdème est présent dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie.

Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, déformant l'abdomen. La protéinurie est massive, mais son niveau dépend du taux d'albumine plasmatique. La concentration de la protéinurie dépasse 20 g/l lorsque le niveau de l'albuminémie dépasse 15 g/l. En plus de l'albumine, d'autres protéines sont présentes dans les urines, en particulier les IgG, la transferrine, les apoprotéines, l'antithrombine III, la céruloplasmine, les protéines porteuses de vitamine D ou de thyroxine. De ce fait, la concentration plasmatique de ces protéines et de leurs ligands, telle la thyroxine, est diminuée

Complications

La dénutrition est favorisée par les fuites protidiques et les difficultés

d'alimentation chez ces nourrissons anorexiques. L'ensemble des perturbations secondaires au syndrome néphrotique grave explique que les enfants sont très susceptibles aux infections bactériennes et aux complications thromboemboliques. L'hypothyroïdie secondaire à la fuite urinaire de la protéine porteuse de la thyroxine est fréquente. La fonction rénale est initialement normale, mais elle s'altère progressivement et l'insuffisance rénale terminale survient entre les âges de trois et cinq ans.

Diagnostic anténatal

Un diagnostic anténatal est possible. En effet, le syndrome néphrotique débute précocement pendant la vie fœtale, dès la quinzième semaine de gestation. Le premier symptôme est une protéinurie qui explique un taux d'alphafœtoprotéine très augmenté, multiplié par dix par rapport aux valeurs normales . Une augmentation parallèle, mais de moindre degré, du taux d'alphafœtoprotéine est observée dans le plasma de la mère.

Traitement Le syndrome néphrotique congénital :

Toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs et ces traitements qui aggravent le risque infectieux sont contre-indiqués. Seul un traitement conservateur est de mise dans le but de maintenir un état nutritionnel satisfaisant, de contrôler le syndrome œdémateux, de prévenir les thromboses et les infections, en attendant qu'une transplantation rénale puisse être effectuée . Ce traitement conservateur consiste en des perfusions quotidiennes d'albumine ou tous les deux jours, des perfusions de gammaglobulines, une alimentation riche en protides (jusqu'à 3 à 4 g/kg) et en calories (120 kcal/kg) et pauvre en sel.

L'administration de furosémide par voie veineuse est indiquée après les perfusions d'albumine. La nutrition par gavage gastrique ou par voie parentérale est

souvent nécessaire. En dépit de ces mesures, les complications intercurrentes sont fréquentes. Ces enfants ont le plus souvent un retard de croissance en taille et un retard des acquisitions. Un traitement substitutif par thyroxine est souvent indiqué, ajusté sur le taux de TSH.

La prévention des complications thrombotiques est discutée. Certains auteurs proposent une association d'aspirine à faible dose et le dipyridamole alors que d'autres administrent la warfarine.

Si une intervention chirurgicale doit être effectuée, le traitement est interrompu et un traitement substitutif par antithrombine III est administré (50 UI/kg). Il n'est pas prouvé que l'administration prophylactique d'antibiotiques diminue l'incidence des complications infectieuses .

En revanche, si une complication infectieuse est suspectée, devant des symptômes souvent peu marqués, une antibiothérapie doit être débutée rapidement, en tenant compte de la possibilité de germes hospitaliers à l'origine de cette complication. (8 ; 21)

Des traitements à visée antiprotéïnurique ont été proposés, en particulier le captopril et l'indométacine . Ces médicaments diminuent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Chez certains enfants, ce type de traitement permet d'espacer les perfusions d'albumine et d'observer une amélioration de l'état nutritionnel et de la croissance en taille. La réponse à ces traitements varie d'un patient à l'autre.

Tableau 13. Caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse.

	Syndrome néphrotique de type finlandais	Sclérose mésangiale diffuse
Début de la protéinurie	Anténatal	Parfois à la naissance, plus souvent au cours des premières années de vie
Alphafœtoprotéine dans le liquide amniotique	Toujours augmenté	Habituellement normal
Protéinurie	Protéinurie massive (> 20 g/l avec une albuminémie < 15 g/l	Habituellement mois sévère
Fonction rénale	Normale pendant la première année	Insuffisance rénale dans les mois suivant le début
Histologie	Dilatation des tubes proximaux	Sclérose mésangiale
Génétique	Mutations du gène NPHS1	NPHS1 Mutations du gène WT1 gène dans le syndrome de Denys-Drash et certains cas de sclérose mésangiale diffuse isolée

3. Hyperoxalurie primitive :

L'hyperoxalurie primitive (HP) est une maladie héréditaire entraînant une production excessive de l'oxalate. Elle s'exprime par une lithiase oxalocalcique multirécidivante et/ou une néphrocalcinose. Cette pathologie, qui touche le métabolisme du glyoxylate et de l'oxalate, se transmet selon un mode autosomique récessif. À ce jour, trois formes génétiques ont été identifiées : les hyperoxaluries primaires de type 1 (HP1), de type 2 (HP2) et de type 3 (HP3). La formation endogène excessive d'oxalate entraîne une excrétion urinaire accrue de celui-ci, qui est responsable de la précipitation d'oxalate de calcium au niveau rénal, engendrant néphrocalcinose et lithiases multirécidivantes susceptibles d'aboutir à une insuffisance rénale terminale. L'incidence de l'HP est difficile à estimer et variable selon les pays. La prévalence de l'HP1 a été estimée à 1-3 cas/million d'habitants et l'incidence est de 1/100 000 naissances en Europe ou aux États-Unis. L'HP1 est plus fréquente dans les populations où le taux de consanguinité est élevé. La prévalence des autres types est mal connue, mais elle est plus faible que celle de l'HP1.

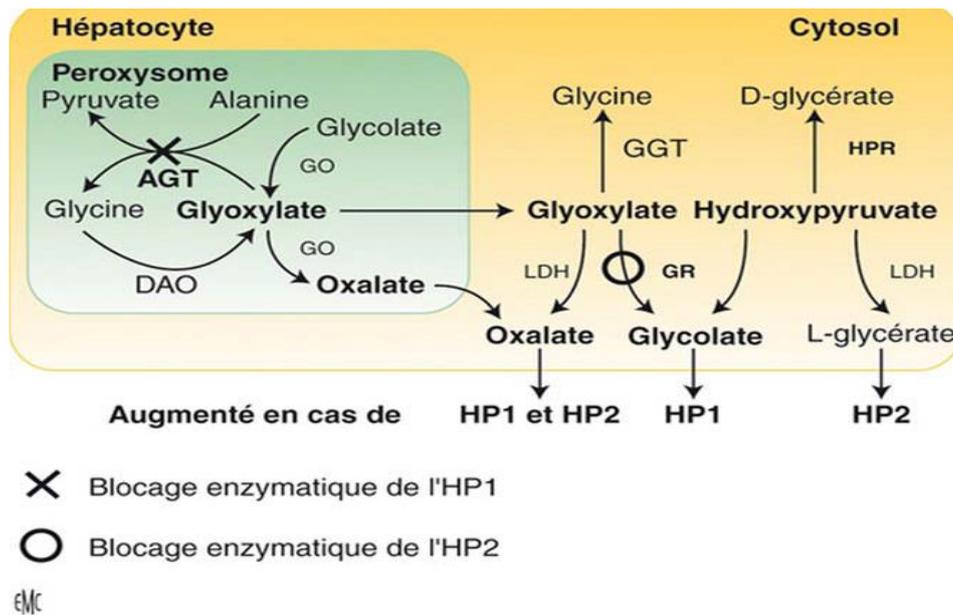


Fig. 20. Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain : déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) et de type 2 (HP2). AGT : alanine-glyoxylate aminotransférase ; DAO : D-amino-oxydase ; GGT : glutamate-glyoxylate aminotransférase ; GO : glycolate oxydase ; GR : glyoxylate reductase ; HPR : hydroxypyruvate réductase ; LDH : lactate deshydrogenase.

Hyperoxalurie de type 1 (HP1, MIM 259900 ; gène AGXT, MIM 604285)

L'HP1 est une affection de transmission autosomique récessive rare mais grave, surtout chez l'enfant. La maladie est due soit à un déficit en AGT (EC 2.6.1.44) dans les peroxysomes hépatocytaires soit à une inefficacité de l'enzyme secondaire à une délocalisation de sa production dans la mitochondrie. Le gène AGXT codant pour l'AGT est localisé sur le chromosome 2 en 2q37.3.

Hyperoxalurie de type 2 (HP2, MIM 260000 ; gène GRHPR, MIM 604296)

L'HP2 est causée par un déficit en une enzyme cytosolique, la GR/HPR (EC 1.1.1.26/79). Le gène GRHPR est localisé sur le chromosome 9p13.

Hyperoxalurie de type 3 (HP3, MIM 613616 ; gène HOGA1, MIM 613597)

L'HP3 est définie suite à l'existence des cas présentant des signes cliniques typiques d'une hyperoxalurie avec un diagnostic négatif pour la HP1 et la HP2 .

La mutation du gène HOGA1 a été identifiée récemment comme étant responsable de l'HP3. Le gène HOGA1, codant pour une enzyme mitochondriale, est localisé sur le chromosome 10q24.2 C'est une délétion de 7 exons des 328 acides aminés codant pour les protéines mitochondriales. L'enzyme est exprimée au niveau du foie et des reins . Son inactivité entraîne une accumulation de 4-hydroxy-2-oxoglutarate qui inhibe l'activité de la glyoxylate réductase, ce qui a les mêmes conséquences qu'une HP de type 2.

Aspects cliniques

L'HP se manifeste dès le plus jeune âge. La maladie se déclare souvent avant l'âge de 5 ans, mais il existe des formes d'expression plus tardives, révélées à l'âge adulte. L'hyperoxalurie est responsable de la sursaturation urinaire en oxalate de calcium entraînant la formation de cristaux au niveau de la lumière tubulaire .Le transfert actif des cristaux dans l'interstitium est responsable du développement d'une néphrocalcinose .

L'HP1, qui est la plus fréquente, mais également la plus sévère des différentes formes d'hyperoxalurie primaire, se manifeste par des lithiases sévères et/ou des néphrocalcinoses. L'inflammation du parenchyme rénal et la fibrose interstitielle secondaire à la néphrocalcinose et à la lithiase entraînent une atteinte rénale qui évolue généralement vers l'insuffisance rénale terminale.

Lorsque le débit de filtration glomérulaire chute au-dessous de 30 mL/min/1,73 m², ce qui réduit l'élimination urinaire des oxalates, la surproduction hépatique de ces ions entraîne un dépôt systémique d'oxalate de

calcium, appelé oxalose, au niveau de certains organes tels que l'os, la rétine, le cœur, les vaisseaux et au niveau du système nerveux central.

Les patients atteints d'HP2 forment moins de calculs et développent une néphrocalcinose modérée ainsi qu'une incidence d'insuffisance rénale terminale plus faible que ceux atteints d'HP1. Lorsque le débit de filtration glomérulaire chute au-dessous de 30 mL/min/1,73 m², ce qui réduit l'élimination urinaire des oxalates, la surproduction hépatique de ces ions entraîne un dépôt systémique d'oxalate de calcium, appelé oxalose, au niveau de certains organes tels que l'os, la rétine, le cœur, les vaisseaux et au niveau du système nerveux central.

Diagnostic biologique

Se fait par Analyse morpho-constitutionnelle des calculs Objectivant des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) ,Une cristallurie faite exclusivement de whewellite notamment lorsqu'elle est abondante (> 100 cristaux/mm³), doit faire rechercher systématiquement une hyperoxalurie primaire. Pour cela, il convient de doser l'oxalate urinaire en prenant soin d'avoir correctement dissout les cristaux présents par ajout d'acide chlorhydrique (dans le bocal de recueil) afin d'éviter la perte d'oxalate qui peut être majeure (> 80 %) lors de la cristallisation. Ainsi que des Dosages biochimiques d'oxalurie, glycolaturie-L, glycéaturie. Une hyperoxalurie (> 1,0 mmol/L/1,73 m²), associée ou non à une hyperglycolaturie (> 0,5 mmol/L/1,73 m²) est en faveur d'une HP1 [11]. Le rapport oxalate/créatinine urinaire permet d'estimer l'excrétion urinaire des oxalates pour les patients incapables de fournir des urines de 24 heures, particulièrement les enfants. Les valeurs de référence de l'oxalurie et de la glycolaturie en fonction de l'âge (tableau 9) L'excrétion urinaire d'oxalate peut être faussement abaissée lorsque la fonction rénale est dégradée (DFG < 20 mL/min/1,73 m²).



Fig. 21. Calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) :
Aspect macroscopique, type Ic.

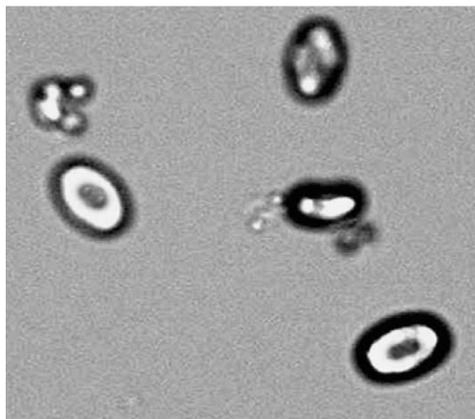


Fig. 22. Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite _ 500).

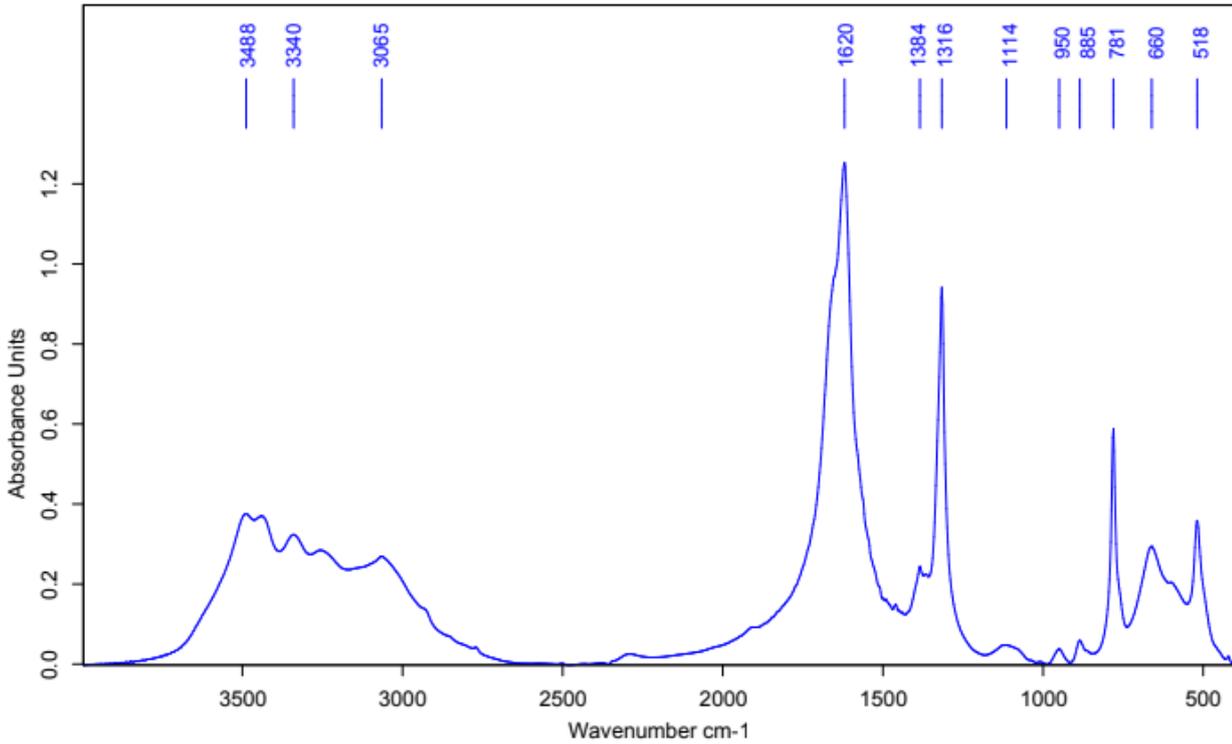


Fig. 23. Spectrométrie infrarouge : spectre d'oxalate de calcium monohydraté unité de lithiase rénale faculté de médecine et de pharmacie FES (whewellite).

Tableau 14. Seuils de l'oxalurie, de la glycolaturie et de la L-glycératurie en fonction de l'âge.

Âge	Oxalate/créatinine (mmol/mmol)	Glycolate/créatinine (mmol/mmol)	L-glycérate/créatininurie (mmol/mmol)
< 6 mois	< 0,360	< 0,425	< 0,205
7-24 mois	< 0,174	< 0,293	< 0,205
2-5 ans	< 0,101	< 0,229	< 0,205
5-14 ans	< 0,082	< 0,186	< 0,138
> 15 ans	< 0,04	< 0,125	< 0,138

Prise en charge thérapeutique de l'HP

Modifications diététiques, dilution et inhibition de la cristallisation

La base du traitement médical, comme pour toutes les pathologies cristallines urinaires, est l'hyperdiurèse. Dans le cas de l'HP, celle-ci doit être importante (> 3 L/jour) et régulièrement observée. Elle vise à diminuer la sursaturation urinaire en oxalate de calcium. L'hyperdiurèse est complétée par l'administration d'inhibiteurs de la cristallisation comme le magnésium et le citrate de potassium. La dilution du citrate de potassium dans l'eau de boisson utilisée pour la cure de diurèse permet d'améliorer sa tolérance digestive. La restriction en oxalate permet de réduire l'oxalurie, mais cette mesure, qui a pour objet de limiter l'absorption digestive d'oxalate d'origine alimentaire, a un intérêt limité en raison de la production hépatique massive d'oxalate. Toutefois, chez des sujets grands consommateurs d'aliments particulièrement riches en acide oxalique (cacao, chocolat noir, rhubarbe, carambole, oseille, épinards...), il est recommandé d'éviter ces aliments. La vitamine C, un précurseur de l'oxalate, doit aussi être évitée. Il faut maintenir des apports calciques adéquats (1 g/jour).

Traitements médicamenteux

Pyridoxine (vitamine B6) est un précurseur du pyridoxal-5-phosphate qui agit comme cofacteur de l'AGT en augmentant la transamination du glyoxylate (précurseur de l'oxalate) en glycine. Les doses recommandées varient de 5 à 20 mg/kg/jour. Des approches impliquant l'administration orale de bactéries comme l'Oxalobacter formigenes pour dégrader l'oxalate et réduire les quantités absorbées au niveau intestinal sont en cours. La transplantation combinée hépato-rénale est la meilleure stratégie en cas d'insuffisance rénale terminale ou au stade

d'hémodialyse. Une transplantation séquentielle débutant par la transplantation du foie puis, après épuration de l'organisme des oxalates de calcium, par la transplantation rénale, constitue la meilleure stratégie. (9)

La transplantation :

Dans la mesure où la production d'oxalate est strictement limitée aux peroxysomes hépatocytaires, unique site de détoxification du glyoxylate, seule l'hépatectomie permet de contrôler la situation métabolique. Cette production est si importante que les tentatives de remplacement enzymatique sont actuellement toutes vouées à l'échec tant que le foie natif est présent. La transplantation hépatique orthotopique représente donc une forme d'enzymothérapie substitutive en apportant l'enzyme manquante au bon endroit, tant en ce qui concerne l'organe (foie), que la cellule (hépatocyte) ou la structure intracellulaire (peroxysome) [24]. L'objectif de la transplantation d'organes dans l'hyperoxalurie primitive de type 1 est donc de transformer un bilan d'oxalate inexorablement positif en un bilan progressivement négatif, en interrompant la production hépatique (transplantation hépatique) et en restaurant l'épuration rénale (transplantation rénale). Transplantation combinée hépatique et rénale Chaque année en Europe, cinq à dix transplantations combinées hépatiques et rénales sont rapportées chez des enfants atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1, ce qui représente les deux tiers de l'ensemble des indications pédiatriques de greffes combinées [25]. Les résultats sont encourageants aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, avec une survie des patients de 79 % à cinq ans et de 68 % à dix ans [26] ; une survie similaire, de 76% à 8 ans, est rapportée en Amérique du Nord [27]. Cette stratégie est licable même chez de jeunes enfants, avec d'excellents résultats [28].

Toutefois, la transplantation combinée chez des patients en insuffisance rénale chronique terminale et avec une thésaurismose significative expose au risque de compromettre la fonction et la survie du greffon rénal exposé à l'élimination massive et brutale d'oxalate à laquelle il est soumis dès le déclampage vasculaire (oxalate soluble circulant + oxalate libéré des tissus). Malgré cela, la survie rénale est de 95 % à 3 ans et la filtration glomérulaire est de 40 à 60 ml/min par 1,73 m² après cinq à dix ans (22).

Une étude était réalisée au centre hospitalier hassan II analysé rétrospectivement les dossiers de 57 cas d'uro-néphropathies à révélation néonatale, admis aux services de néonatalogie et de chirurgie pédiatrique, durant une période de trois ans et demi.

Résultats : Dans cette série, l'incidence hospitalière des uro-néphropathies néonatales était de 3,6 à 6,3/1000 patients. Le garçon était plus touché que la fille (sexe ratio=2). (25).

Les néphropathies héréditaires néonatales sont plus rares, mais graves. Par exemple, le syndrome néphrotique congénital est la 2^e cause de MRC sévère du nourrisson au Royaume-Uni. Il représente 11-15% des patients. La PKRAR est la 4^e cause [26].

4. Syndrome de Bartter :

Le Syndrome de Bartter anténatal (SBa) est une tubulopathie autosomique récessive rare qui touche 1 nouveau-né sur 100 000 naissances. Ce syndrome se présente sous la forme d'un hydramnios, avec prématurité et parfois RCIU (31).

Bien que cinq variantes génétiques aient été décrites, seuls deux formes de la maladie peuvent être distinguées sur le plan clinique : une forme anténatale ou infantile et une forme classique. La forme anténatale ou infantile du syndrome de Bartter (la plupart des patients ont les génotypes I, II et IV) est caractérisée par un polyhydramnios, une prématurité, une polyurie, une déshydratation, une hypercalciurie et une néphrocalcinose. La forme classique du syndrome de Bartter (dont les patients présentent principalement le génotype III, mais aussi parfois le IV) se manifeste par une polyurie-polydipsie de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, par une déshydratation et un retard staturo-pondéral variable. La concentration de calcium dans les urines peut être normale ou légèrement augmentée. Des signes et symptômes spécifiques sont la surdité dans le SB de type IV et l'hypocalcémie dans le type V. Le syndrome de Bartter résulte d'une anomalie de réabsorption du sodium, du potassium et du chlorure de sodium au niveau de l'anse de Henlé. Le fœtus présente une polyurie par diabète insipide rénal. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une hypersécrétion de potassium avec alcalose hypokaliémique et une hypersécrétion de prostaglandines. L'évolution vers l'insuffisance rénale se fait habituellement vers l'âge de 11 ans.

Tableau 15. Gènes impliqués dans syndrome de Bartter (23):

le gène SLC12A1, situé sur le chromosome 15, code pour le NKCC2
le gène KCNJ1, situé sur le chromosome 11, code pour le canal ROMK
le gène CLCNKB, situé sur le chromosome 1, code pour le cotransporteur CLCKB
le gène BSND, situé sur le chromosome 1, code pour la barttine
le gène CASR, situé sur le chromosome 3, code pour le récepteur de calcium Seyberth

Le diagnostic est confirmé par la découverte de taux élevés de rénine et d'aldostérone dans le sang, ainsi que de sodium, chlorure et potassium dans l'urine. Ainsi que la recherche génétique.

Traitement

- Supplémentation en potassium et en magnésium
- Spironolactone ou amiloride
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Dans le syndrome de Bartter, des anti-inflammatoires non stéroïdiens

D'autres médicaments peuvent être utiles : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'indométhacine qui limite l'excrétion du potassium dans l'urine, comme la spironolactone (qui bloque également l'action de l'aldostérone) ou l'amiloride. Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), sont également prescrits, ainsi que de l'hormone de croissance aux enfants de très petite taille.

5. Maladies kystiques du rein :

Les reins kystiques sont, avec les uropathies obstructives, les anomalies rénales les plus fréquemment identifiées au cours de la vie fœtale. Leur classification, parfois difficile, repose sur une analyse échographique et morphologique précise des anomalies rénales, sur la recherche d'antécédents familiaux et de signes extrarénaux. Le terme de polykystose ou de maladie polykystique rénale doit être réservé à deux maladies kystiques diffuses, bien définies sur le plan moléculaire, ainsi que par leur mode de transmission et par leurs lésions anatomopathologiques : la polykystose autosomique récessive, anciennement appelée « polykystose infantile », et la polykystose autosomique dominante, dite « polykystose adulte ». Mais de nombreuses autres maladies héréditaires et syndromes malformatifs s'accompagnent de kystes rénaux (Tableau 1). Enfin, les dysplasies kystiques sont fréquemment associées aux uropathies malformatives sévères. La caractérisation moléculaire précise et la connaissance de l'histoire naturelle des maladies kystiques sont essentielles pour assurer un suivi adapté des patients, portant à la fois sur l'évolution de la fonction rénale et sur les anomalies extrarénales spécifiques à chaque maladie.

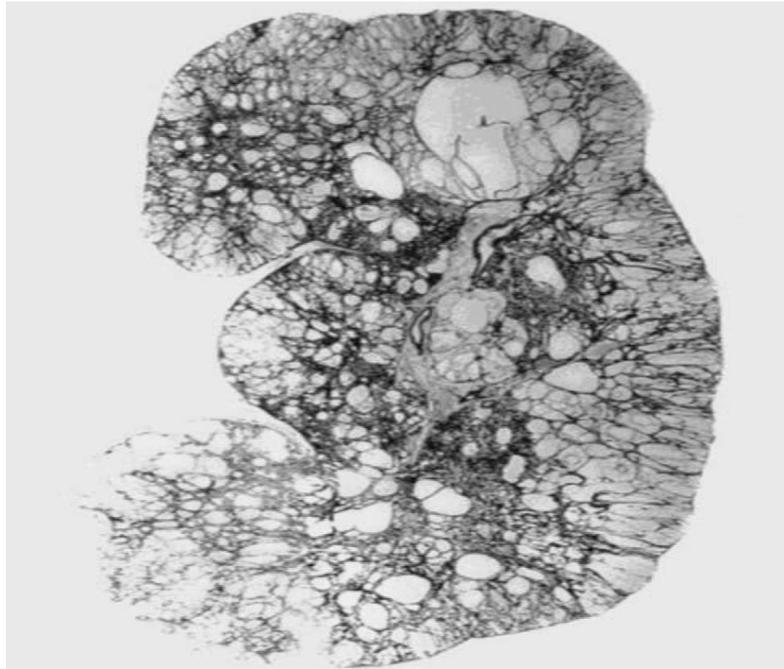


Fig. 24. Polykystose autosomique récessive (PKAR), coupe longitudinale d'un rein (cliché d'histologie du à l'obligeance du docteur Gagnadoux).

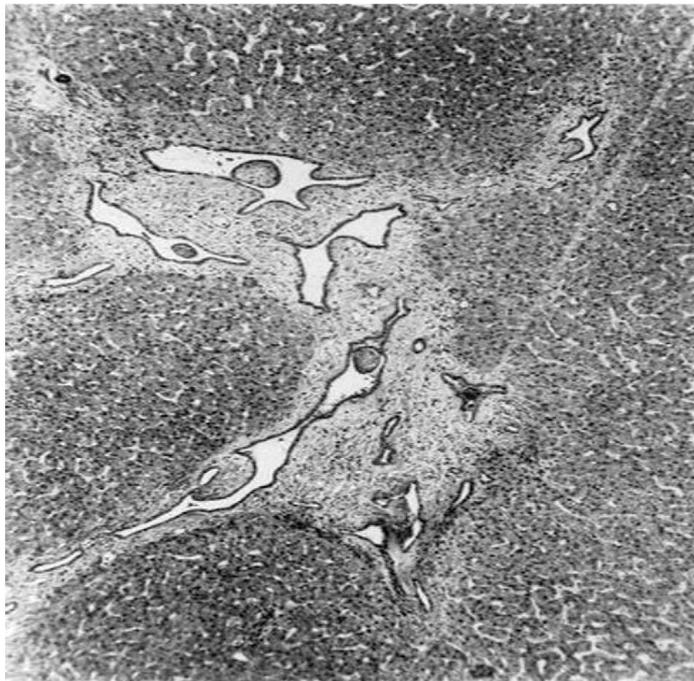


Fig. 25. Dysgénésie biliaire associée à la polykystose autosomique récessive (PKAR) (cliché d'histologie du à l'obligeance du docteur Gagnadoux).

5.1. Polykystose récessive (24).

La polykystose autosomique récessive (PKAR) est une maladie rénale infantile héréditaire, touchant un sur 20 000 à 40 000 nouveau-nés. Elle est une cause rare d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant (1-2 %). Le gène en cause, PKHD1, a été caractérisé en 2002 et est localisé sur le chromosome 6p21.1-p12. Il contient 86 exons et code pour une protéine de plus de 469 kDa. De multiples mutations différentes sont retrouvées réparties sur l'ensemble du gène.

La protéine, la polyductine ou fibrocystine, appartient à une « superfamille » de protéines impliquées dans la prolifération et la régulation cellulaire, ainsi que dans l'adhésion cellulaire. Elle est exprimée au niveau du cytoplasme, de la membrane apicale et du cil de la cellule du tube collecteur distal et serait impliquée comme les polycystines (cf. infra) dans la fonction ciliaire. La PKAR est caractérisée par la dilatation kystique des tubes collecteurs rénaux (disposition radiée cortico-médullaire des kystes, donnant au parenchyme un aspect spongieux en rayon de miel, effaçant la limite entre cortex et médullaire) (Fig. 1) et par une dysgénésie biliaire (Fig. 2) associant la présence de multiples canaux biliaires dilatés au sein d'une fibrose portale et inter-lobulaire et une réduction du calibre des branches distales de la veine porte, pouvant évoluer vers l'hypertension portale. Des dilatations modérées des tubes proximaux peuvent être présentes chez les fœtus les plus jeunes, mais il n'y a jamais de kystes glomérulaires ni d'éléments dysplasiques et les voies urinaires.

Diagnostic radiologique.

L'échographie rénale confirme l'augmentation de taille des reins (au minimum +2 déviations standards [DS] au-dessus de la normale, souvent +5 à +6 DS), qui sont hyperéchogènes et dédifférenciés chez le fœtus comme chez le nouveau-né, surtout au niveau de la médullaire chez l'enfant plus âgé (Fig. 3). De petits kystes disséminés (en règle inférieurs à 15 mm) peuvent être présents dès la période néonatale, mais ils sont rarement visibles en anténatal. Cet aspect échographique est assez caractéristique et peut être suffisant à lui seul pour le diagnostic, dans les formes familiales par exemple. L'urographie intraveineuse, qui n'est presque plus utilisée actuellement. A la tomodensitométrie (TDM) (Fig. 4), qui a remplacé l'urographie dans les cas douteux, les dilatations tubulaires apparaissent comme des hypodensités fusiformes ou en « dentelle » remplissant la médullaire. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) donne également un aspect caractéristique d'hyperdensités linéaires de topographie radiée.

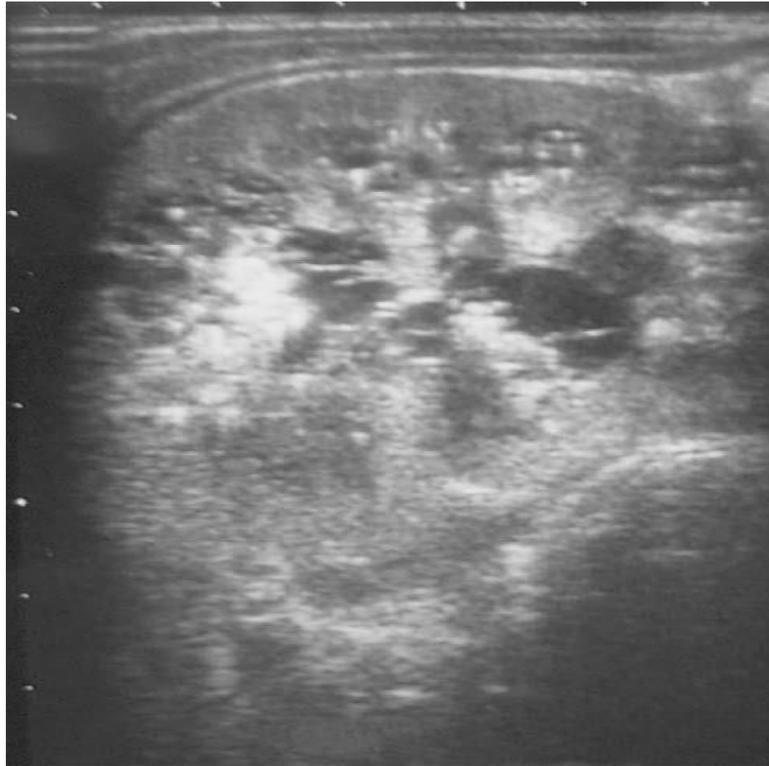


Fig. 26. Gros rein et aspect hyperéchogène de la médulla à l'échographie.



Fig. 27. Tomodensitométrie (TDM) rénale montrant l'aspect en « dentelle » de la médulla dans la polykystose autosomique récessive (PKAR) (cliché du à l'obligeance du professeur Nivet, CHU de Tours).

Clinique et évolution

Age et mode de révélation :

Formes létales : avant l'ère du diagnostic prénatal, beaucoup d'enfants atteints de polykystoses récessives mouraient in utero ou à la naissance, du fait de l'hypoplasie pulmonaire créée par le volume énorme des reins, ou` la diffusion des dilatations tubulaires est supérieure à 90 %. De nos jours, ces formes sévères sont dépistées par l'échographie prénatale du deuxième trimestre de grossesse et conduisent habituellement à une interruption médicale de grossesse s'il s'y associe un oligoamnios sévère témoignant d'une anurie. Ces formes létales représentent environ 75 % des cas de polykystose récessive.

Formes moins sévères : parmi les enfants nés vivants, la maladie, si elle n'a pas été dépistée in utero, est le plus souvent découverte chez le nouveau-né devant une détresse respiratoire ou une distension abdominale, ou lors de l'examen clinique systématique qui révèle des gros reins ou un graphiques, la TDM hépatique et surtout la cholangio-IRM sont utiles, pour mettre en évidence des dilatations des voies biliaires intra hépatiques.

La ponction-biopsie hépatique à visée diagnostique a peu d'intérêt, car elle peut ne comporter que des espaces portes normaux.

Le risque évolutif essentiel de la dysgénésie biliaire de la polykystose récessive est l'hypertension portale, avec le risque de rupture de varices œsophagiennes, qui peut conduire à une dérivation porto systémique. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité respective des atteintes hépatiques et rénales. Cependant, le risque de l'hypertension portale et donc d'hémorragies digestives semble augmenter avec l'âge et nécessite une surveillance régulière de gros foie. Il est rare maintenant que la maladie soit découverte plus tard dans l'enfance, lors d'un examen de routine ou

devant des symptômes tels qu'une hépatomégalie, une hypertension artérielle ou une infection urinaire. Il existe aussi des formes dépistées chez l'adulte avec une atteinte hépatique prédominante. La mortalité est de 15 % à 1 an et le pronostic est meilleur pour les enfants qui ont passé le cap du premier mois de vie (82 % de survie à 10 ans). L'atteinte rénale et hépatique paraît plus grave chez les patients porteurs de deux mutations sévères.

5.2. LA NEPHRONOPHTISE : (32)

La néphronophtise est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Il s'agit d'une entité hétérogène à la fois sur le plan clinique et sur le plan génétique. Il existe trois principales formes cliniques pour lesquelles cinq gènes ont été identifiés :

La néphronophtise juvénile :

La plus fréquente. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se manifeste cliniquement après l'âge de deux ans par un trouble de concentration des urines, un ralentissement de la croissance et une dégradation progressive de la fonction rénale sans signes d'atteinte glomérulaire. Les reins sont de taille normale. Les lésions histologiques touchent les membranes basales tubulaires qui sont irrégulièrement épaissies et dédoublées ou amincies. Il s'y associe une fibrose interstitielle. Certains enfants présentent des signes extrarénaux : dégénérescence tapétorétinienne (syndrome de Senior-Loken), retard mental, ataxie cérébelleuse, anomalies osseuses ou atteinte hépatique. Le plus souvent, les examens montrent l'absence d'hématurie microscopique, de protéinurie et d'infection urinaire. La pression artérielle est habituellement normale. L'insuffisance rénale chronique s'aggrave progressivement et aboutit au stade d'insuffisance rénale terminale aux environs de 12 ou 13 ans.

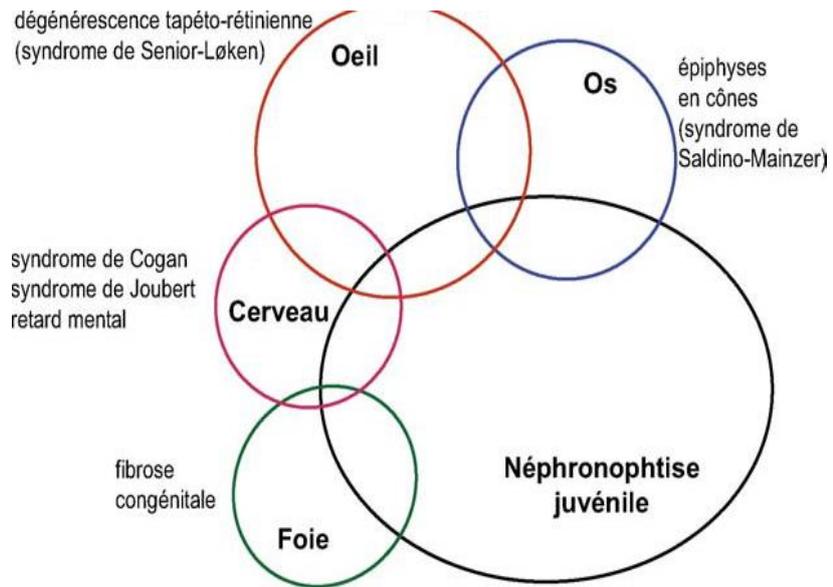


Figure 28. Signes extrarénaux observés en association à la néphronophtose juvénile.



Figure 29. Dégénérescence tapéto-rétinienne

La néphronophtise infantile :

Une néphropathie tubulo-interstitielle chronique autosomique récessive avec microkystes corticaux évoluant vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de cinq ans. Le gène, NPHP2, dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 9 en 9q22-31. Il code pour l'inversine, une protéine qui joue un rôle majeur dans la latéralisation des organes chez les vertébrés. Cette néphropathie sévère diffère de la néphronophtise non seulement par son début précoce mais également par les anomalies histologiques. Il existe des dilatations kystiques des tubes corticaux, mais on ne retrouve pas les épaissements des membranes basales tubulaires observés au cours de la néphronophtise juvénile. La maladie peut être associée à une atteinte hépatique.

La néphronophtise de l'adolescent :

Une forme plus rare. Cette forme de néphronophtise autosomique récessive a été appelée forme de l'adolescent car l'âge auquel l'insuffisance rénale atteint le stade terminal est décalé d'environ six ans par rapport à la forme juvénile, avec un âge moyen de 19 ans au stade de l'insuffisance rénale terminale. En revanche, les signes cliniques et histologiques sont comparables à ceux de la forme juvénile.

On rapproche de la néphronophtise la maladie kystique de la médullaire qui est transmise selon le mode autosomique dominant. Les signes cliniques et histologiques sont identiques à ceux de la néphronophtise, mais la maladie évolue plus tardivement vers l'insuffisance rénale et ne s'accompagne pas de signes extrarénaux. Plusieurs gènes dont les mutations sont responsables de ces maladies codent pour des protéines qui sont localisées dans différents compartiments cellulaires, en particulier dans le cil primaire au pôle apical, comme de nombreux gènes impliqués dans de nombreuses autres maladies rénales kystiques.

CONCLUSION

Les néphropathies héréditaires constituent une cause majeure d'évolution vers l'insuffisance rénale chez l'enfant, ses étiologies sont multiples et variées pouvant toucher tous les segments rénaux.

Le meilleur traitement de l'IRC reste donc préventif par des mesures simples : dépistage anténatal des uropathies malformatives et des néphropathies héréditaires, prise systématique de la TA et examen des urines aux bandelettes réactives lors de chaque visite médicale et traitement adéquat et l'exploration des infections urinaires.

La recherche d'atteinte rénale doit être faite même en l'absence de signes cliniques franchement évocateurs.

La recherche des néphropathies héréditaires et des facteurs d'aggravation permet souvent de ralentir la dégradation de la fonction rénale et d'instaurer au moment opportun le traitement nécessaire surtout qu'un traitement spécifique existe.

Un dépistage et une sensibilisation constituent la pièce angulaire pour prise en charge précoce.

REFERENCES

- [1]. I. Cherkaoui Jaouad, Les mariages consanguins et les pathologies autosomiques récessives au Maroc, bulletin de l'Institut national de l'hygiène , juillet -décembre 2016.
- [2]. Gueguen Y, Rouas C, Leblond FA. Les biomarqueurs d'atteinte rénale. Néphrologie & Thérapeutique 8 (2012) 146 -155.
- [3]. Frémond B. Uropathies malformatives. Clinique chirurgicale infantile. Rennes. Mars 2000.
- [4]. Perazella MA: Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 4: 1275-1283, 2009
- [5]. Kent AL, Indomethacin, ibuprofen and gentamicin administered during late stages of glomerulogenesis do not reduce glomerular number at 14 days of age in the neonatal rat. Pediatr Nephrol 24: 1143-1149, 2009
- [6]. AMRANI AKRAM thèse survie rénale des uropathies malformatives Numéro 92/17, présentée à Fes le 02/05/2017 ,
- [7]. Watanabe S, Ino J, Fujimaru T, et al. PKD1 mutation may epistatically ameliorate nephronophthisis progression in patients with NPHP1 deletion. Clin Case Rep. 2019;7(2):336-339. Published 2019 Jan 9.
- [8]. Hassan Izzedine, Classification des néphropathies, AKOS (Traité de Médecine 2003)[5-0510].
- [9]. Hassan Bouzidi , Ali Majdoub , Michel Daudon , Mohamed Fadhel Najjar , Revue générale/Mise au point Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature Primary hyperoxaluria: A review , Volume 12, Issue 6, November 2016, Pages 431-436.

- [10]. Cunha TDS , Heilberg IP , Syndrome de Bartter : causes, diagnostic et traitement. Division de néphrologie, Université fédérale de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018 le 9 novembre; 11: 291–301 Collection 2018.
- [11]. Jellouli M. End-stage renal disease in Tunisian infants: Etiology and outcome. Indian J Nephrol. 2016;26(6):405–407.
- [12]. Zineb EL GHALI insuffisance rénale chronique chez l'enfant :qu'en est - il au chu mohammed V marrakech ? thèse présentée N 18 sur 2011.
- [13]. Allain-Launay E , Insuffisance rénale chronique de l'enfant , Presse Med. 2011; 40: 1028–1036.
- [14]. Seikaly MG, Waber P, Warady BA, Stablein D. The effect of rhGH on height velocity and BMI in children with CKD: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1711–7.
- [15]. C. Pietrementa ,Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Archives de Pédiatrie*, 23(11), 1191–1200.
- [16]. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2864–70.
- [17]. Machuca E, Benoit G, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 2009;18(R2):R185–94.
- [18]. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(2):181–94.

- [19]. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L, Dragon-Durey MA, Loirat C. Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *Rev Med Interne* 2011;32(4):232-40.
- [20]. Patrick Niaudet ; Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles
Congenital and infantile nephrotic syndrome , *Néphrologie & Thérapeutique* 1 (2005) 63-70
- [21]. Cochat, P, Hyperoxalurie primitive. *Néphrologie & Thérapeutique*, 7 (4), 249-259.
- [22]. H. Aloulou ,Le syndrome de Bartter chez l'enfant : étude de trois observations. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, 55—61.
- [23]. K. Brochard, S. Decramer /*Néphrologie & Thérapeutique* 6 (2010) 272-279.
- [24]. Lesley Rees. Management of the neonate with chronic renal failure. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2008) 13, 181e188.
- [25]. El-Omairi Nissrine. Thèse : L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant (A propos de 35 cas). FMPF, (2012), p86.
- [26]. Jérôme Harambat, Karlijn J. van Stralen, Jon Jin Kim, E. Jane Tizard. Educational Review: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* (2012)
- [27]. Harchaoui Hanae. Thèse: L'insuffisance rénale sévère à la période néonatale (A propos de 39 cas), 2014.
- [28]. chouaib sara, uropathies et néphropathies à révélation néonatale, Fes, thèse n° 164/15
- [29]. Chen, Y., Zhang, Y., Wang, F., Zhang, H., Zhong, X., Xiao, H., Hou, X. (2019). Analyse de 14 patients atteints du syndrome néphrotique

congénital. *Frontiers in Pediatrics*, 7

- [30]. H. Aloulou, et al, Le syndrome de Bartter anténatal À propos de trois observations, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Vol 32, N° 8-C1 – décembre 2003 pp. 751–754
- [31]. Patrick Niaudet, Rémi Salomon Service de néphrologie pédiatrique et Inserm U574, hôpital Necker-Enfants-Malades, Nephronophthisis n *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 200–206.
- [32]. Bradley A. Warady et Vimal Chadha *Pediatr* , Insuffisance rénale chronique chez les enfants: la perspective mondiale , *Néphrologie pédiatrique* (Berlin, Allemagne) *Nephrol* . 2007; 22 (12): 1999–2009.
- [33]. Jérôme Harambat Insuffisance rénale pédiatrique en France, en Europe, dans le monde , *Unité de Néphrologie Pédiatrique* , 38 ème séminaire du collège de chirurgie pédiatrique .
- [34]. D SAHALI . syndrome néphrotique idiopathique, physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique de l'adulte . *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 8, Issue 3, June 2012, Pages 180–192
- [35]. Paul Jungers , Dominique Joly , Anne Blanchard , Marie Courbebaisse , Bertrand Knebelmann, Michel Daudon ,Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques *Inherited monogenic kidney stone diseases: Recent diagnostic and therapeutic advances* *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 231—255