

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 126/12

**EXPERIENCE DE LA NEPHRO-GENETIQUE AU CHU HASSAN II DE FES  
IMPACT DE LA CONSANGUINITE ET INTERET DE LA BIO-BANQUE D'ADN  
(A propos de 265 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/09/2012

PAR

**Mme. JAAFOUR SOUMIA**

Née le 06 Mai 1984 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

**ADN - Bio-banque - Consanguinité - Génétique  
Néphropathies héréditaires**

**JURY**

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIO.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. OULDIM KARIM.....	} MEMBRES ASSOCIES
Professeur agrégé de Génétique	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	}
Professeur assistant de Néphrologie	
Mme. SOUILMI FATIMAZOHRA.....	}
Professeur assistant de Pédiatrie	

# SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	4
Liste des figures .....	5
Liste des tableaux.....	6
Introduction.....	7
Rappels .....	10
1) Classification des néphropathies.....	11
• Introduction.....	11
• Principaux syndromes néphrologiques .....	11
• Vitesse d'évolution des néphropathies. ....	13
2) Notions de base en génétique.....	15
2-1) Introduction .....	15
2-2) Génome humain .....	16
• Chromosomes humains .....	16
• Structure de l'ADN .....	17
• Le code génétique.....	18
• Réplication de l'ADN .....	19
• Gène humain .....	19
2-3) Quand demander un avis génétique ?.....	22
• Indications d'une consultation génétique .....	22
• Déroulement d'une consultation génétique .....	23
• Conseil génétique .....	23
3) Les néphropathies héréditaires .....	24
3-1) Introduction .....	24
3-2) Classification.....	24

• Malformations des reins.....	24
• Maladies kystiques des reins.....	25
• Affections héréditaires glomérulaires .....	25
• Affections interstitielles prédominantes.....	25
• Tubulopathies.....	26
• Affections métaboliques avec atteinte rénale .....	26
• Affections héréditaires associées à des calculs rénaux et/ou une néphrocalcinose.....	26
• Phacomatoses et tumeurs héréditaires du rein .....	27
3-3) Modes de transmission.....	27
Matériels et méthodes.....	29
Résultats.....	38
1) Caractères épidémiologiques de notre population.....	39
2) Antécédents pathologiques et motif d'hospitalisation.....	41
3) Types de néphropathies identifiées.....	42
4) Niveaux de consanguinité dans la population étudiée.....	43
5) Prévalence de consanguinité dans les différentes catégories de Néphropathies.....	44
6) Antécédents familiaux de néphropathie.....	44
7) Modes de transmission des néphropathies.....	45
Discussion.....	46
1) Consanguinité et caractéristiques de notre population.....	47
2) Intérêt de la bio banque d'ADN.....	49
2-1) Rôle dans le domaine de la recherche.....	49
2-2) Applications pharmacogénétiques.....	52
2-3) Intérêt diagnostique : .....	55

• Polykystose rénale autosomique dominante (PKAD).....	55
• Néphronoptise.....	55
• Syndrome néphrotique corticorésistant familial.....	56
3) Aspects éthiques des banques d'ADN .....	57
4) Perspectives .....	58
Conclusion.....	62
Résumé .....	64
Bibliographie .....	70
Annexes. ....	78
• Glossaire .....	79
• Fiche de recueil des données .....	83
• Illustration des modes de transmission .....	84
• Formulaire de consentement .....	85
• Fiches de déclaration .....	87

## LISTE DES ABREVIATIONS ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ARN	: Acide ribonucléique.
CKD-REIN	: Chronic Kidney Disease.
GN aiguës	: Glomérulonéphrites aiguës.
GN extracapillaires	: Glomérulonéphrites extracapillaires.
HTA	: Hypertension artérielle.
INCa	: L'institut national de cancer.
INSERM	: centre de recherche en épidémiologie et santé des populations.
IRA	: Insuffisance rénale aiguë.
IRCT	: insuffisance rénale chronique terminale.
N.glomérulaires	: Néphropathies glomérulaires.
NIC	: néphrite interstitielle chronique.
N.interstitielles	: Néphropathies interstitielles.
NPHP	: Néphronophtise.
N.tubulaires	: Néphropathies tubulaires.
N.vasculaires	: Néphropathies vasculaires.
PKR	: polykystose rénale.
PNES	: programmes nationaux d'excellence spécialisée
SN	: Syndrome néphrotique.
SDS	: Sodium Dodécyl Sulfate.
TDM	: Tomodensitométrie.
TE	: TRIS-HCL, EDTA.
UIV	: urographie intraveineuse.

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Schéma des différentes atteintes du rein.
- Figure 2 : Chromosomes humains.
- Figure 3 : Structure de la molécule d'ADN.
- Figure 4 : Réplication de l'ADN.
- Figure 5 : De l'ADN à la protéine : Etapes de la synthèse des protéines.
- Figure 6 : Principaux symboles utilisés pour réaliser un arbre généalogique.
- Figure 7 : Centrifugeuse (GEMMYCO Model: PLC-025).
- Figure 8 : Tubes Eppendorf.
- Figure 9 : Stockage des sérums.
- Figure 10 : ADN stockés au laboratoire de génétique médical.
- Figure 11 : Répartition du sexe dans la population étudiée.
- Figure 12 : Origine de la population étudiée.
- Figure 13 : Catégories des néphropathies de notre population
- Figure 14 : Niveau de consanguinité dans la population étudiée.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : principales caractéristique sémiologiques des syndromes néphrologiques.

Tableau2 : Tableau à double entrée : Diagnostic selon le syndrome néphrologique et vitesse d'évolution.

Tableau 3 : Résumé des principaux antécédents pathologiques de la population Etudiée.

Tableau4 : Prévalence de consanguinité dans les différentes catégories de néphropathie.

Tableau 5 : Mode de transmission de la néphropathie.

# INTRODUCTION



La néphrogénétique est une discipline qui s'intéresse à l'étude et à l'identification des gènes impliqués dans le développement d'une maladie rénale ou néphropathie.

C'est une approche physiopathologique qui permet l'analyse des gènes défectueux, et la caractérisation des protéines correspondantes, conduisant à l'étude de leur fonction. Cette connaissance doit permettre, à court ou moyen terme, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, même si la thérapie génique reste un espoir plus lointain.

En effet, une consultation de génétique médicale est indiquée devant la suspicion d'une composante héréditaire dans l'apparition d'une néphropathie. Ceci tient pour partie à une vigilance accrue des cliniciens à l'égard des anomalies présentes chez les malades ainsi que leurs familles. Cette consultation devra établir une étude minutieuse de l'arbre généalogique et un diagnostic précis de l'affection afin d'en déterminer le mode de transmission et les retentissements.

L'approche épidémiologique des maladies rénales demeure encore insuffisamment développée. L'essentiel des données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique terminale est fourni par l'enregistrement systématique des patients nécessitant un traitement de suppléance (dialyse périodique et/ou transplantation) organisé dans de nombreux pays industrialisés depuis plus de 20 ans, les registres permettent d'étudier l'incidence, la prévalence et les variations temporo-spatiales de la fréquence de l'insuffisance rénale terminale et des maladies rénales qui en sont à l'origine.

En France, l'incidence de l'IRCT (registre national Rein 2005) : 133/ million d'habitant/an. Au Maroc, l'incidence de l'IRCT selon le registre Magrédial est de 150/ million d'habitants/ an.

L'IRC est 2 à 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme .Selon le registre (REIN 2006), les principales causes d'IRC sont représentées par les néphropathies vasculaires dont l'incidence est de 24%, le diabète (22%), les glomérulonéphrites (12%), les NIC (4%) et 18% des causes inconnues.

Les néphropathies héréditaires représentent une cause importante d'IRCT : 50% chez l'enfant et 15% chez l'adulte, c'est essentiellement la PKR qui est l'étiologie la plus fréquente (7% des causes d'IRC) et qui a été la plus étudiée(1).

Devant le taux élevé de consanguinité au Maroc et le grand nombre de maladies rénales familiales sans diagnostic précis, et grâce aux progrès considérables de la génétique médicale qui nous fournit les outils utiles pour lier maladie et anomalie moléculaire , une enquête génétique a été menée au sein du service de néphrologie du CHU HASSANII de Fès, en collaboration avec l'unité de génétique médicale chez une population de patients porteurs de néphropathie.

L'objectif général de notre travail est d'évaluer le rôle de la composante génétique dans la prédisposition aux néphropathies héréditaires par l'évaluation de l'impact de la consanguinité.

L'objectif spécifique est la mise en place d'une DNA-thèque ou banque d'ADN au sein du service de néphrologie et de l'unité de génétique médicale du CHU Hassan II de Fès. Elle aura un intérêt dans la recherche des gènes de prédisposition, mais a aussi des applications dans le domaine de la pharmacogénétique qui s'intéresse à l'étude du rôle des facteurs génétiques dans la réponse individuelle aux médicaments.

# RAPPELS

## 1) Classification des néphropathies (2) :

- Introduction

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. Le diagnostic nosologique d'une néphropathie est d'autant plus précis que cette enquête est faite plus précocement dans le cours de la maladie rénale. Ainsi, la ponction biopsie rénale a les meilleures chances d'aider à classer une néphropathie lorsqu'elle est faite précocement sur des reins de volume encore peu diminué. 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 ».

En pratique clinique la classification des néphropathies repose sur deux éléments principaux :

D'une part l'association des différents éléments sémiologiques en tableaux anatomocliniques relativement spécifiques.

D'autre part la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale lorsque celle-ci existe.

- Les principaux syndromes néphrologiques.

Les principaux éléments sémiologiques sont la présence ou non d'une HTA, d'œdème ou syndrome urinaire : protéinurie, ou anomalies du sédiment urinaire, hématurie, cylindres hématiques ou leucocyturie.

Le syndrome de néphropathie vasculaire est caractérisé par des éléments cliniques communs:

- HTA au premier plan.
- absence d'anomalie majeure à l'examen du sédiment urinaire.
- insuffisance rénale souvent sévère et rapidement progressive.

Le syndrome de néphropathie glomérulaire est plus variable dans sa présentation. La protéinurie est généralement au premier plan, les œdèmes sont possibles en fonction de l'importance de la protéinurie (syndrome néphrotique). L'HTA est fréquente. L'insuffisance rénale aigue est aussi fréquente mais sa progression est variable selon le type de l'atteinte glomérulaire. Le diagnostic repose quasi exclusivement sur l'analyse histologique du tissu rénal obtenu par la biopsie rénale percutanée.

Le syndrome de néphropathie tubulaire se résume à la nécrose tubulaire aigue, première cause d'insuffisance rénale aigue organique. L'insuffisance rénale aigue est au premier plan, le syndrome urinaire est généralement absent et l'hypotension est fréquente. Le diagnostic repose sur le contexte évocateur complété dans certains cas par la biopsie rénale.

Le syndrome de néphropathie interstitielle est caractérisé par une présentation insidieuse avec un syndrome urinaire modéré parfois limité à une leucocyturie. L'HTA est moins fréquente que dans les néphropathies glomérulaires ou vasculaires. L'HTA est le plus souvent tardive concomitante de l'insuffisance rénale avancée. L'insuffisance rénale évolue lentement sur plusieurs années. Le diagnostic repose sur l'imagerie rénale (UIV ou TDM) et dans certains cas sur la biopsie rénale.

Les atteintes kystiques du rein évoluent vers l'insuffisance rénale sont formées au dépend des structures tubulaires mais comportent aussi des lésions interstitielles péri kystiques. Chez l'adulte la polykystose rénale, une maladie héréditaire à

transmission autosomique dominante constitue la première cause de maladie kystique des reins aboutissant à l'insuffisance rénale chronique.

Tableau1 : principales caractéristique sémiologiques des syndromes néphrologiques

	Protéinurie	Hématurie	Leucocyturie	HTA	IR
N.glomérulaires	+++	+	-	++	++
N.Vasculaires	+ou 0	+ou 0	-	+++	++
N.Interstitielles	+ou0	+ou0	++	0	+
N.Tubulaires	0	0	0	0	+++ (IRA)

- Vitesse de l'évolution des néphropathies.

La vitesse de l'évolution des néphropathies permet de différencier :

L'insuffisance rénale aiguë, lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelque heures à quelque jours.

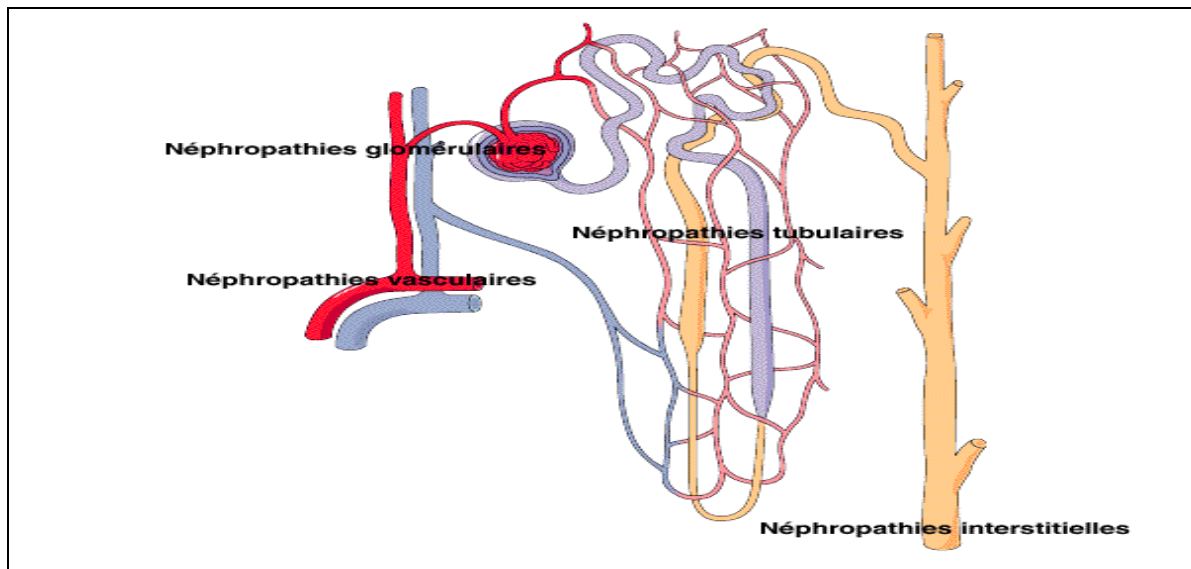
L'insuffisance rénale rapidement progressive lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelques jours à quelques semaines.

L'insuffisance rénale chronique lorsque l'évolution se fait sur un mode plus lent, en quelques mois à quelques années.

La combinaison des syndromes néphrologiques et la vitesse de progression permet de caractériser quelques syndromes orientant très fortement vers un diagnostic plus précis.

**Tableau 2 : Tableau à double entrée : Diagnostic selon le syndrome néphrologique et la vitesse d'évolution.**

	Syndrome glomérulaire	Syndrome interstitiel	Syndrome vasculaire
<b>Aigue</b>	GN aigues	Néphropathies interstitielles aigues (immuno-allergiques)	Thromboses ou embolie des artères rénales
<b>Rapidement progressive</b>	GN extracappillaires	Néphropathies interstitielles par granulome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néphroangiosclérose maligne.</li> <li>• Embolies des cristaux de cholestérol.</li> <li>• Polyartérite noueuse.</li> </ul>
<b>Chronique</b>	autres	Les autres	Les autres



**Figure1. Schéma des différentes atteintes du rein**

## 2) Notions de base en génétique (3) :

### 2-1) Introduction

De nombreuses maladies humaines sont totalement ou partiellement génétiquement déterminées. La génétique humaine est une branche de la médecine ayant trait à l'hérédité et aux gènes, l'hérédité se définissant comme l'ensemble des caractères physiques ou non transmis par le père et/ou la mère et les gènes par les éléments issus des chromosomes par lesquels sont transmis les caractères d'un sujet. En pratique, la génétique humaine est bien plus complexe que ne le laisse supposer cette définition. En médecine humaine, la génétique est divisée classiquement en plusieurs branches, chacune résultant de l'utilisation d'outils de travail différents. Schématiquement, on distingue :

- La génétique médicale : branche clinique correspondant aux consultations de génétique assurées par des praticiens communément appelés généticiens et onco-généticiens, ces derniers s'occupant de la génétique associée aux cancers. Les autres spécialistes en génétique peuvent aussi donner des consultations de génétique. En génétique clinique, existent aussi des conseillers en génétique (ces derniers ne sont pas obligatoirement médecins).
- La cytogénétique : son domaine est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies.
- La génétique moléculaire : (associée à l'épi génétique) axée sur l'étude des gènes et du génome humain à l'échelle des acides nucléiques.



## 2-2) Le génome humain

- Les chromosomes humains

Chez l'humain, les noyaux des cellules somatiques comportent 23 paires de chromosomes, dont l'un provient du père, et l'autre de la mère de l'individu. Ces chromosomes peuvent être classés en deux groupes :

- **Autosome** : Se dit de chacun des chromosomes homologues (une paire de chromosomes homologues forment un bivalent), qui sont des chromosomes appartenant à la même paire, de même taille possédant les mêmes gènes mais pas obligatoirement les mêmes allèles. Chez les organismes diploïdes, l'un des chromosomes homologues est d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.
- **Gonosome ou hétérochromosome** : On appelle gonosome ou hétérochromosome ou allosome ou chromosome sexuel, chacun des chromosomes qui déterminent le sexe. Chez l'être humain, ce sont les chromosomes X et Y. Si l'on considère la présence du chromosome sexuel, à savoir XX pour la femme et XY pour l'homme, il y a 24 chromosomes différents chez l'être humain : 22 autosomes + les deux chromosomes sexuels (X et Y). Mais, dans le sexe où ils sont présents, le X et le Y sont considérés de la même paire d'autant qu'au cours de la méiose, ils se comportent comme des autosomes.

Les cellules somatiques sont dites diploïdes (elles comportent deux copies de chaque chromosome).

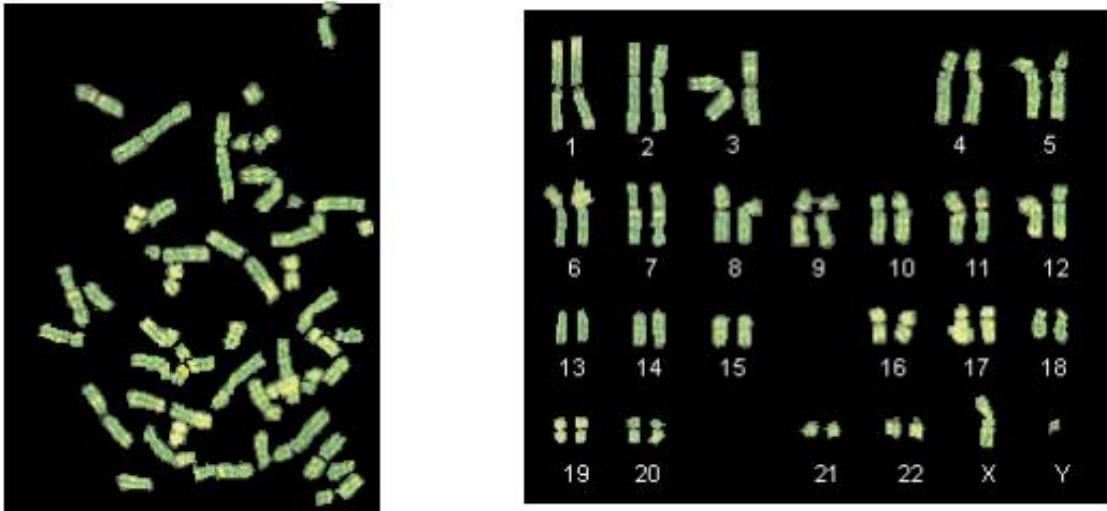


Figure2. Chromosomes humains.

- Structure de l'ADN

L'ADN possède une structure en forme de double hélice, comme on peut la voir sur l'animation en 3D. Ce sont en fait deux chaînes de nucléotides, les brins, qui s'enroulent en forme de double hélice et qui sont pontées en leur milieu. Chaque nucléotide est composé d'un phosphate acide, d'un sucre (le désoxyribose) et d'une base azotée, parmi les quatre existantes:

- § l'adénine (notée A).
- § la thymine (notée T).
- § la cytosine (notée C).
- § la guanine (notée G).

C'est via l'enchaînement de ces nucléotides qu'est codé le génome, qui doit, pour être réalisé dans une cellule, pouvoir être traduit sous forme de protéines. On doit donc passer d'un alphabet à quatre lettres (les nucléotides), vers un alphabet à 20 lettres: les acides aminés, qui constitueront les protéines.

**Nucléotide** : Brique élémentaire composant la structure de l'ADN. Chaque nucléotide est composé d'un phosphate acide, d'un sucre (le désoxyribose) et d'une base azotée parmi les quatre existantes.

**Acide aminé** : Brique élémentaire composant la structure des protéines. Ils sont au nombre de 20 chez l'Homme, mais il en existe plus de 100 dans la nature.

**Protéine** : Macromolécule composée par une chaîne (ou séquence) d'acides aminés. Les protéines remplissent des fonctions très diverses dans la cellule, comme le transport, le maintien de la structure, la catalyse de réaction...

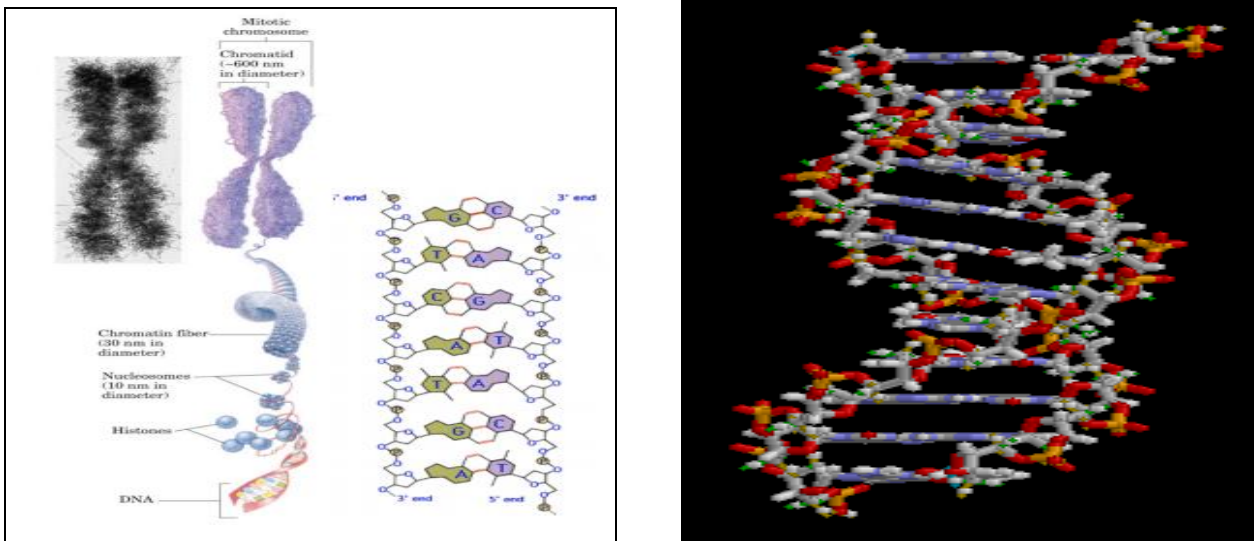


Figure3. Structure de la molécule d'ADN

- Le code génétique

**Le codon** : Un codon est un triplé de nucléotides qui code un acide aminé. Le code génétique désigne le système de correspondance mis en jeu lors de la transformation de l'information génétique des gènes en protéines. Il est dit:

- dégénéré car à un acide aminé peut correspondre plusieurs codons, on dit aussi que le code génétique est redondant.
- univoque car à un codon ne correspond qu'un acide aminé.
- universel car commun à tous les organismes vivants.

- Réplication de l'ADN

Les expériences de Meselson et Stahl ont démontré que la réplication de l'ADN est de type semi-conservatif. Le brin d'ADN qui sert de matrice à la réplication est le brin parental. Le nouveau brin complémentaire au brin parental est le brin néoformé. À l'issue de la réplication, chacune des deux molécules d'ADN nouvellement formée est constituée d'un brin parental et d'un brin néoformé. Ceci étant réalisé pendant la phase S du cycle cellulaire et permettra à la cellule de se diviser et de transmettre son patrimoine génétique à chacune des deux cellules filles.

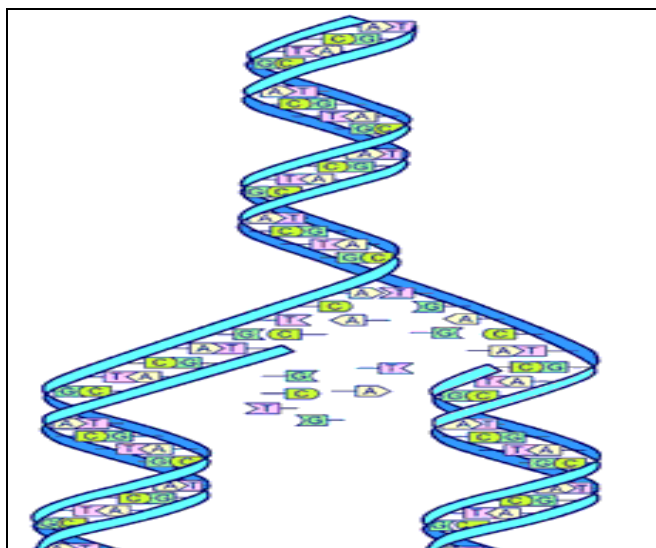


Figure 4. Réplication de l'ADN

- Le gène humain :

Le terme gène désigne une unité d'information génétique, codée sous forme d'une séquence de nucléotides sur un brin d'ADN. On parle de génome pour désigner l'ensemble du matériel génétique, dont le gène n'est en fait qu'une petite partie. Chez l'Homme, on estime que ce nombre de gènes se situe entre 20 000 et 25 000, ce qui est beaucoup moins que ce que l'on pensait il y a quelques années encore.

Les gènes codant pour des protéines, leur expression détermine la vie cellulaire, permettant donc d'obtenir plusieurs types cellulaires différents par le jeu d'activation et de désactivation des gènes.

L'ensemble des gènes est appelé génotype, qui est l'ensemble des allèles d'un individu portés par l'ADN. Il est héréditaire.

Le phénotype est l'ensemble des traits observables caractérisant un être vivant donné (ex: couleur des yeux, des cheveux...).

Expression des gènes : Un gène est destiné à être traduit, il contient l'information nécessaire à la synthèse des protéines. Chez les eucaryotes un gène est constitué d'une alternance de séquences codantes appelées exons, et de séquences non codantes, les introns. Seules les séquences codantes, les exons, seront traduites en protéines, les autres les introns, seront éliminées avant la traduction sous forme de protéine.

Exons : Les exons sont les parties transcrites des gènes qui codent des protéines.

Introns : Les introns sont les parties non traduites des gènes. Elles ne codent pas pour les protéines.

Cette traduction des gènes vers les protéines se fait via un intermédiaire, l'ARN ou Acide RiboNucléique. En effet, l'ADN, est confiné dans le noyau, et ne peut en sortir. Or la synthèse des protéines a lieu dans le cytoplasme. Il faut donc nécessairement un intermédiaire, qui est l'ARN. Cette molécule, très proche au niveau chimique de l'ADN, n'a donc pas le même rôle dans la cellule. L'ARN, est constitué, comme l'ADN, par une séquence en nucléotides.

Ce ne sont pas les mêmes que pour l'ADN : chaque nucléotide est constitué d'un phosphate acide, d'un sucre qui est ici le Ribose, et d'une base azotée, trois bases azotées sont présentes dans l'ADN (Adénine, Cytosine et Guanine) mais la

thymine présente dans l'ADN est remplacée par l'uracile (notée U). Contrairement à l'ADN, l'ARN est simple brin.

De plus, il est beaucoup moins stable, il sera donc rapidement dégradé, contrairement à l'ADN qui se transmet de génération en génération.

Quand on passe de l'ADN à l'ARN on parle de transcription, Par contre quand on passe de l'ARN à une protéine on parle de traduction, car cette fois ci, on passe d'une séquence de nucléotides à une séquence d'acides aminés.

La transcription est un processus biologique qui consiste, au niveau de la cellule, en la copie des régions dites codantes de l'ADN en molécules d'ARN.

La traduction est un processus biologique qui consiste, au niveau de la cellule, à l'interprétation des codons de l'ARN en acides aminés.

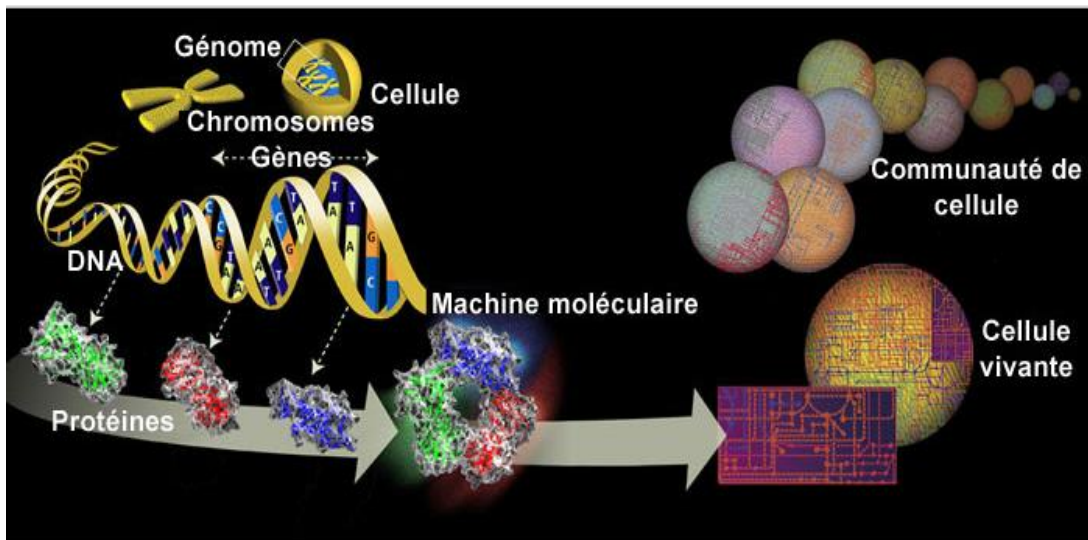


Figure 5. De l'ADN à la protéine : Etapes de la synthèse des protéines

Le gène, qui se trouve sur l'ADN, est transcrit en ARN dans le noyau de la cellule, c'est au niveau de cet ARN que seront enlevés les introns, seuls resteront les exons, une fois passé dans le cytoplasme, l'ARN est traduit en protéines.

## 2-3) Quand demander un avis génétique

La consultation de génétique permet de diagnostiquer une affection génétique et d'évaluer les risques d'avoir une maladie génétique, et/ou d'en transmettre les gènes de prédisposition. Chez l'adulte, la consultation de génétique est le plus souvent réalisée à visée diagnostique chez un individu symptomatique, ou à visée de diagnostic de prédisposition chez un individu indemne ayant des antécédents familiaux d'affection génétique(4).

- Les indications d'une consultation génétique

Une demande d'avis spécialisé en génétique médicale doit être considérée par tout médecin qui suspecte, chez un patient donné, la présence d'une maladie génétique au sens large ou un risque de développer (ou de transmettre) les gènes prédisposant à ce type d'affection. Les indications générales d'une consultation de génétique varient beaucoup selon les périodes de la vie et peuvent être présentées en fonction de l'âge (5).

L'obligation médicolegale actuelle des médecins d'obtenir un minimum d'informations sur les antécédents personnels et familiaux des patients permet de mieux identifier les patients à risque de développer une affection génétique ou d'en transmettre les gènes de prédisposition, de les informer de ce risque et de les orienter vers une consultation de génétique adaptée à la maladie suspectée(6).

La demande de consultation en doit être accompagné des coordonnées du patient et du médecin qui demande la consultation, du motif de la demande de consultation en génétique, des informations disponibles sur le diagnostic suspecté et sur l'histoire familiale qui peut être résumée sur un arbre généalogique, ce qui permet d'estimer plus facilement le risque du patient d'être atteint ou de transmettre l'affection suspectée. Ces éléments permettront de déterminer le degré d'urgence de la demande et d'orienter le patient vers le service le plus approprié.

- *Le déroulement d'une consultation de génétique médicale*

La consultation de génétique dure en moyenne entre 40 et 50 mn lors du premier entretien, soit au moins deux fois plus longtemps qu'une consultation médicale standard. Cette consultation va comprendre un entretien détaillé sur l'histoire de la maladie actuelle, les antécédents personnels, les motivations et les attentes du patient concernant la consultation de génétique. L'histoire médicale de la famille va être particulièrement bien détaillée avec réalisation d'un arbre généalogique, L'origine ethnique de la famille et la présence d'une consanguinité sont aussi demandées. Des informations sur les apparentés concernant leur âge, leur âge au décès et la cause du décès doivent aussi être recueillies. Un examen clinique complet est souvent réalisé à la recherche de dysmorphies pouvant orienter vers un syndrome génétique particulier. Dans certains cas, des examens complémentaires biochimiques et/ou radiographiques pourront être prescrits afin de mieux caractériser le phénotype.

- *Le conseil génétique*

Les informations recueillies lors de la consultation en génétique permettent, le plus souvent, d'établir un conseil génétique en fonction de la maladie, de son mode de transmission et du lien de parenté avec la personne porteuse de la maladie dans la famille. Le conseil génétique informe le patient et sa famille sur l'évolution de la maladie, sur la prise en charge médicale et psychosociale du patient et estime les risques d'avoir la maladie principalement pour le consultant et pour ses enfants à naître ou déjà nés, mais aussi pour le reste de la famille.



### 3) Néphropathies héréditaires

#### 3-1) Introduction

Les néphropathies héréditaires représentent une fraction croissante de consultation en néphrologie. Elles sont caractérisées par leur diversité clinique, biologique et anatomopathologique ainsi que par leur diversité génétique. Ceci implique une prise en charge multidisciplinaire : pédiatre, néphrologue, généticien et psychologue. Leur mode de transmission peut être soit AD, soit AR ou lié au chromosome X.

La compréhension des maladies héréditaires du rein a fait des progrès considérables au cours des dernières années grâce aux percées de la génétique qui a permis d'identifier l'anomalie moléculaire génétique et la physiopathologie d'un grand nombre d'affections héréditaires, cependant l'approche clinique reste essentielle pour identifier le caractère héréditaire d'une néphropathie et la caractérisation phénotypique reste une étape indispensable préalable à l'identification moléculaire. Cette approche clinique est également nécessaire pour l'identification des membres familiaux à risque afin de permettre, selon les cas, un diagnostic pré symptomatique ou anténatal.

#### 3-2) classification

Les affections héréditaires du rein peuvent être classées de façon arbitraire en plusieurs grands sous types :

- Les malformations des reins :

Certaines mais pas toutes ces affections ont une base héréditaire :

- ✓ Les affections chromosomiques affectant le développement du rein.

✓ Les anomalies du développement de l'appareil urinaire :

- Agénésie, hypoplasie et dysplasie.
- Anomalies de migration et de rotation.
- Bifidité ou duplicité de l'appareil excréteur.
- Lésions obstructives (syndrome de la jonction pyélo-urétérale, urétérocèle).
- Certaines formes primitives de reflux vésico-urétéraux.

• Les maladies kystiques des reins

- Maladie kystique de la médullaire (néphronophtise).
- Ectasie canaliculaire précalicielle (maladie de Cacci-Ricci).
- Polykystose rénale autosomique récessive.
- Polykystose rénale autosomique dominante.

• Les affections glomérulaires héréditaires :

- Syndrome néphrotique congénital.
- Affection de la membrane basale glomérulaire(ou basalopathies) : syndrome d'Alport, maladie des membranes basales fines.
- Syndrome onycho-patello-rénal.
- Glomérulopathies du collagène de type III.

• Les affections interstitielles prédominantes :

- Syndrome de bardet-biedl.
- Néphronophtise.
- Ostéolyse multicentrique avec néphropathies.

- Les tubulopathies :

- Amini-Aciduries et syndrome de Fanconi.
- Diabète insipide néphrogénique.
- Acidoses tubulaires rénales.
- Syndrome de Bartter et ses variantes (syndrome de Gittelman).
- Pseudo-hypoaldostéronisme de type I.
- Syndrome de Liddle (pseudohyperaldostéronisme).
- Excès apparent en minéralo-corticoïdes de type I.
- Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X.
- Maladie de Dent.
- Hypercalcémie familiale bénigne.

- Les affections métaboliques avec atteintes rénales :

- Déficit en alpha galactosidases (maladie de Fabry) et autres lipidoses.
- Déficit en lécithine-cholestérol-acétyltransférase(LCAT).
- Cystinose.
- Glycogénoses (déficit en glucose-6- Phosphatase).
- Amyloïdoses dont la fièvre familiale méditerranéenne.
- Drépanocytoses.

- Les affections héréditaires associées à des calculs rénaux et/ou une néphrocalcinose :

- Hyperoxalurie primitive.
- Cystinurie.
- Acidose tubulaire distale.
- Les anomalies du métabolisme des purines.

- Les phacomatoses et les tumeurs héréditaires du rein.
- Les neurofibromatoses et la scléreuse tubéreuse de Bournonville.
- La maladie de Von-Hippel-Lindau.
- Les tumeurs de Wilms.
- Les cytopathies mitochondriales.

### 3-3) Modes de transmission (voir annexe)

Maladies autosomiques dominantes (AD) : le gène responsable de la maladie est situé sur un autosome et la maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. La maladie est la conséquence d'une anomalie touchant un allèle dominant. Tout sujet atteint transmet à ses enfants un des deux chromosomes de chaque paire, il a donc un risque sur deux de transmettre le gène défectueux à ses enfants. La probabilité d'avoir un enfant atteint est donc de 1 sur 2.

Maladies autosomiques récessives (AR) : le gène responsable de la maladie est situé sur un autosome et la maladie touche autant d'hommes que de femmes. La maladie est la conséquence d'une anomalie touchant un allèle récessif : pour qu'un enfant soit atteint, il faut donc qu'il ait hérité de deux gènes défectueux (dans un cas sur quatre), l'un venant de la mère, l'autre du père. Les parents d'un tel enfant sont soit malades, soit porteurs sains de la maladie.

Maladies récessives liées à l'X : Le gène responsable de la maladie, situé sur le chromosome X, est récessif. La maladie se manifeste alors plus souvent chez l'homme, qui n'a qu'un seul chromosome X, que chez la femme chez qui la présence d'un exemplaire normal du gène peut assurer la fonction. Il y a quatre cas de transmission possibles:

- La femme est porteuse saine (Xx) et l'homme n'est pas malade (XY). Les filles ne seront pas atteintes de la maladie mais 50% auront deux gènes normaux et

50% seront porteuses saines (Xx). Les garçons, eux, seront pour 50% sains (XY) et pour 50% malades (xY).

- La femme est porteuse saine (Xx) et l'homme est malade (xY). Les filles seront pour 50% porteuses saines (Xx) et pour 50% malades (xx). Les garçons, eux, seront pour 50% sains (XY) et pour 50% malades (xY).
- Seul le père est malade (xY). Alors toutes ses filles seront porteuses saines (Xx) et ses garçons ne seront pas malades (XY).
- Seule la mère est malade (xx). Alors toutes ses filles seront porteuses saines (Xx) et tous ses garçons seront malades (xY).

L'hérédité mitochondriale concerne uniquement les rares mutations dans les gènes du génome mitochondrial, et non les maladies mitochondriales causées par des mutations dans le génome nucléaire. Le mode de transmission génétique est ici de type « matrilinéaire » car seules les femmes transmettent leurs mitochondries aux enfants.

### Conclusion

En fonction du caractère génétique ou non de l'affection, du risque estimé par le conseil génétique et communiqué au patient, du risque perçu et compris par le patient et de l'existence d'un test génétique ayant une utilité clinique, un test génétique peut être proposé dont l'utilisation judicieuse, pour le patient, pour sa famille et pour le système de santé, doit reposer sur une prise en charge pluridisciplinaire adaptée, comprenant un conseil génétique, un soutien psychosocial et un suivi après le test, en tout respect du cadre législatif.

# MATERIEL

# ET METHODES

Notre étude est prospective incluant tous les patients porteurs de néphropathies, hospitalisés dans notre formation ou vus en consultation pendant une période de six mois, du 2 septembre 2011 au 28 février 2012. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude et au stockage de leur ADN (Formulaire de consentement en annexe). Cette étude a été menée en collaboration avec l'unité de génétique médicale au CHU HassanII de Fès.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel Epi info 3.3.2. Les variables quantitatives ont été exprimés en moyenne plus ou moins écart type et comparés en utilisant le test de Student. Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée significative.

Notre travail a été soumis au comité d'éthique accompagné des exemplaires de fiches de consentement avant de commencer l'étude génétique.

Pour ne pas induire de biais de sélection, le choix de nos malades a été fait de façon aléatoire selon la méthode de randomisation simple. Il s'agit d'une méthode d'assignation des patients à l'enquête basée sur le hasard qui est pratiquée directement sur les sujets.

Nous avons exclus de notre étude :

- les patients âgés de plus de 65 ans.
- les enfants de moins de 16 ans.
- les patients atteints d'insuffisance rénale obstructive.
- les patients porteurs d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Chaque patient inclus dans l'étude a bénéficié d'une enquête génétique consistant en :

- Une enquête clinique et relevé des données paracliniques pertinentes à partir du dossier médical du patient (voir fiche de recueil des données en annexe).

- Etablissement d'un arbre généalogique complet incluant les cas familiaux de néphropathie, les sujets décédés et les causes de décès. Cet arbre nous a permis de déterminer le degré de consanguinité et le mode de transmission (figure 6).


















	Individu de sexe masculin
	Individu de sexe féminin
	Individu de sexe indéterminé ou inconnu
	Individus sains
	Individus atteints
	Individus décédés
	Jumeaux monozygotes (« vrais » jumeaux)
	Jumeaux dizygotes (« faux » jumeaux)
	Femme conductrice ou porteuse obligatoire (maladie liée à l'X)
	Individu hétérozygote (maladie autosomique récessive)
 ou 	Avortement spontané précoce
	Individu adopté
	Union (mariage)
	Union consanguine
	Pro band, premier individu diagnostiqué dans la famille
	Consultant, personne vue en consultation

Figure 6. Principaux symboles utilisés pour réaliser un arbre généalogique



- Réalisation de prélèvements sanguins pour étude moléculaire. Pour cela nous avons prélevé pour chaque patient : deux tubes secs contenant chacun 5ml de sang pour réaliser des stockages de sérum; un flacon de 5cc acheminé à l'unité de génétique médicale pour réaliser une extraction d'ADN et la mise en place de la banque d'ADN.

Pour avoir une population de référence comparable avec la nôtre, nous avons enquêté auprès d'un nombre de 160 malades hospitalisés dans les services de Médecine interne et de cardiologie et nous avons déterminé leurs taux de consanguinité. Nous avons adopté les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion dans la sélection des patients du groupe contrôle que pour les patients de néphrologie.

Les stockages des sérums des échantillons sanguins ont été réalisés au sein de notre service selon la procédure suivante :

- Prélèvement de sang et sa mise rapide dans le tube à température ambiante
- Respect d'une période d'environ 15 min nécessaire à la formation des caillots
- Centrifugation des tubes pendant 4 min à 4000 tours/min à l'aide d'une centrifugeuse (GEMMYCO Model: PLC-025) disponible au service de Néphrologie (figure7).



Figure 7. Centrifugeuse (GEMMYCO Model: PLC-025).

- Aspiration du surnageant à l'aide d'une pipette et transfert rapide dans des tubes Eppendorf de 1,5ml (figure8).



Figure 8. Tubes Eppendorf.

- Etiquetage des tubes Eppendorf, attribution d'un numéro d'archivage et enregistrement sur le registre de stockage d'ADN.
- Stockage au congélateur à moins 20°C (figure9).



Figure 9. Sérums stockés

L'extraction d'ADN par sel à partir des échantillons de sang, illustrée par des photos prises à l'unité de génétique médicale du CHU Hassan II de Fès est réalisée selon le protocole suivant :

Principe :

L'extraction d'ADN sur suspension cellulaire est une technique qui permet d'isoler l'ADN à partir d'une suspension cellulaire par lyse des cellules suivie d'une élimination des protéines et tout débris cellulaire, puis une précipitation de l'ADN par l'alcool.

▼ Solutions utilisées :

- Lyse des hématies TE 20/5 : 1L

§ 20 ml Tris-HCl                      pH 7,6                      1 M

§ 10 ml EDTA di sodique      pH 8                      0,5 M

§ H<sub>2</sub>O distillée

- Lyse des globules blancs

§ 10 ml Tris-HCl                      pH 7,6                      1 M

§ 20 ml EDTA di sodique      pH 8                      0,5 M

§ 20 ml SDS 10%

§ 10 ml NaCl 5 M

-SDS (Sodium Dodécyl Sulfate) 10%.

-Protéinase K :

§ Dénaturation et précipitation des protéines.

- Précipitation de l'ADN et lavage :

§ Ethanol 100%.

§ Ethanol 75%.

§ Eau stérile.

- Solution de conservation de la méduse d'ADN (200 ml) TE 10/1 :

§ 2 ml Tris-HCl                      pH 7,6                      1 M

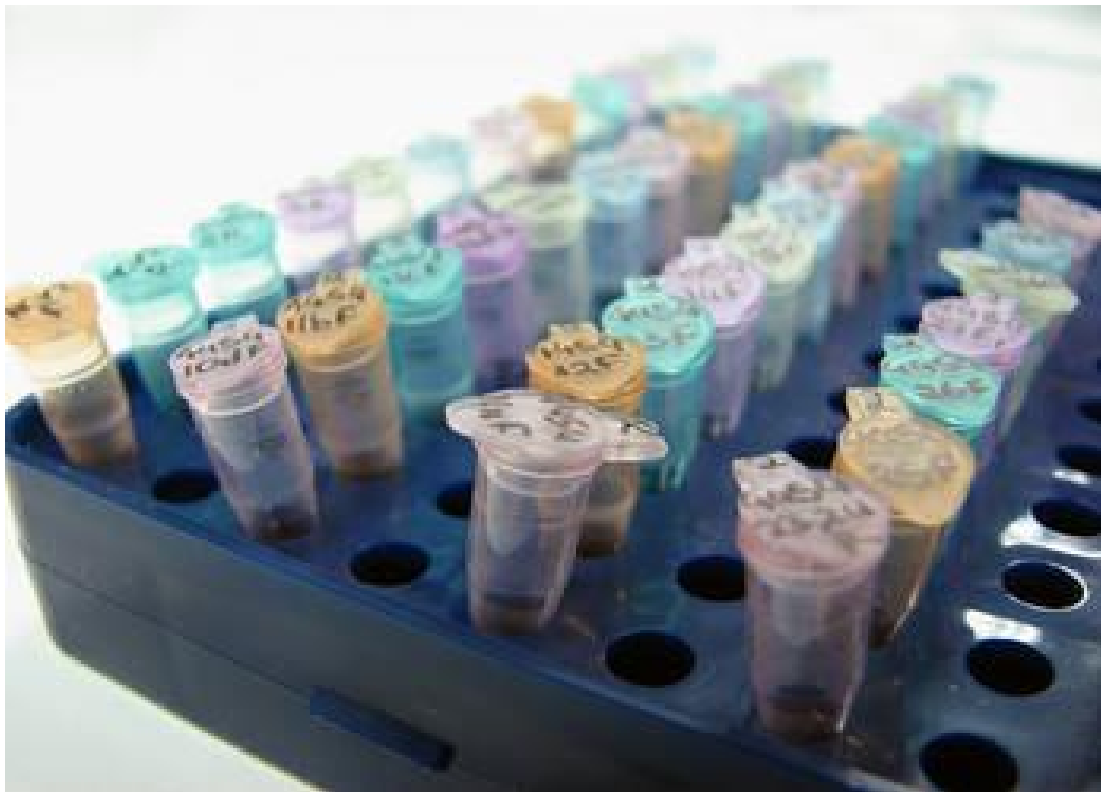
§ 400 µl EDTA disodique      pH 8                      0,5 M

✓ Protocole expérimental :

Pour 10 ml de sang complet

- 1- Si sang congelé, décongeler toute la nuit à 4°C\*
- 2- Diluer le sang en 1/3 dans du TE 20/5 (20 ml)
- 3- Laisser 20 min dans la glace
- 4- Centrifuger 5 min à 2500 tr/min
- 5- Pomper le surnageant
- 6- Répéter ces étapes jusqu' à avoir un culot clair (2, 3, 4, 5)
- 7- Reprendre le culot dans 3 ml de tampon de lyse des blancs et vortexer (peut être conservé à 4°C)
- 8- Ajouter la protéinase K (100 µl pour 10 ml de sang, incuber à 42°C durant toute la nuit ou à 65°C 1heure sous agitation douce)
- 9- Ajouter 4 ml H<sub>2</sub>O stérile
- 10- Ajouter 4 ml NaCl 5 M
- 11- Bien mélanger et centrifuger à 3000 tr/min pendant 30 min
- 12- Récupérer le surnageant dans un nouveau tube de 50 ml
- 13- Ajouter 2 volumes d'éthanol absolu froid au surnageant
- 14- Reprendre la méduse dans un tube eppendorf 1.5 ml
- 15- Laver à l'éthanol 70% puis à l'éthanol absolu (facultatif)
- 16- Sécher puis dissoudre l'ADN dans 500 µl de TE 10/1





**Figure 10 : ADN stockés au laboratoire de génétique médical**

# RESULTATS

## 1) Caractères épidémiologiques de notre population

Nous avons inclus 265 patients porteurs de néphropathie dont 153 ont été hospitalisés au sein du service et 112 ont été vus en consultation. L'âge moyen de nos patients était de  $46,7 \pm 13,3$  ans avec un sexe ratio H/F à 0.85 (54% étaient des femmes)



Figure 11. Répartition du sexe dans la population étudiée



80% des malades étaient d'origine arabe et 20% d'origine berbère.

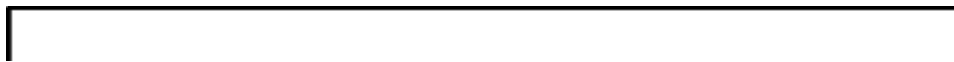


Figure 12 : origine de la population étudiée

## 2) Antécédents pathologiques et motif d'hospitalisation

L'analyse des antécédents pathologiques des malades a noté que 35% des patients sont des hypertendus et 21% sont connus diabétiques.

Seulement 7% des patients de notre population ont un antécédent de néphropathie.

Tableau 3. Résumé des principaux antécédents pathologiques de la population étudiée

Antécédents de comorbidité	% de malade
HTA	35%
Diabète	21%
Tabagisme	13%
Dyslipidémie	1.5%
Antécédent de néphropathie	7%
Antécédent de cardiopathie	8.7%
Antécédent de maladie de système	6.5%
Absence d'antécédents	23%

Le syndrome néphrotique était le principal motif d'hospitalisation retrouvé chez 33% des patients.

L'insuffisance rénale a été découverte à l'examen biologique chez 83% de patients et la diurèse était conservée chez 89% de malades de cette population.

La protéinurie était présente chez 83% de cas et l'hématurie chez 53% de cas.

42% des malades avaient bénéficié d'une ponction biopsie rénale (PBR).

### 3) Types de néphropathies identifiées

Au terme du bilan clinique, biologique et histologique, cinq catégories de néphropathies ont été identifiées :

- 41 % de néphropathies glomérulaires (N.G)
- 16 % de néphropathies vasculaires (N.Vasc)
- 16 % de néphropathies diabétiques (ND).
- 6 % de néphropathies interstitielles (N. INT)
- 4 % de polykystoses rénales(PKR)
- 17% des patients dont l'origine de la maladie rénale était indéterminée(NI)

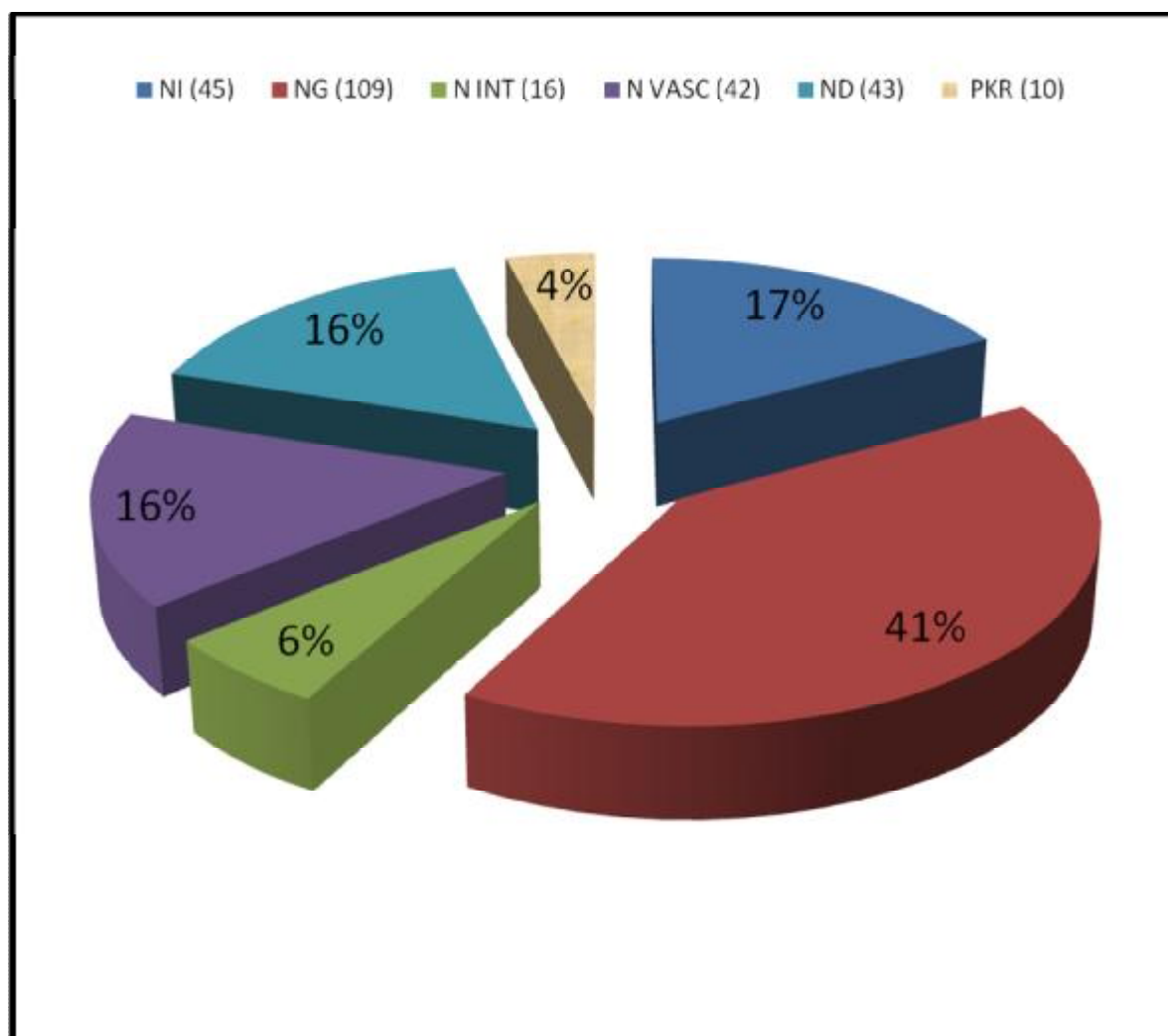


Figure 13 : Catégories des néphropathies de notre population

#### 4) Niveaux de consanguinité dans la population étudiée

Les résultats de notre travail montrent que 46.8% de nos patients sont issus d'un mariage consanguin

L'enquête génétique qui a été menée chez une population de 160 patients hospitalisés au service de médecine interne et de cardiologie a révélé un taux de consanguinité de 26,3%.

Si nous nous limitons à la consanguinité de 1<sup>er</sup> degré, le taux est de 22,6% dans notre population étudiée dépassant largement le pourcentage de 15,13% qui a été retrouvé chez les patients hospitalisés en Médecine interne et en cardiologie.

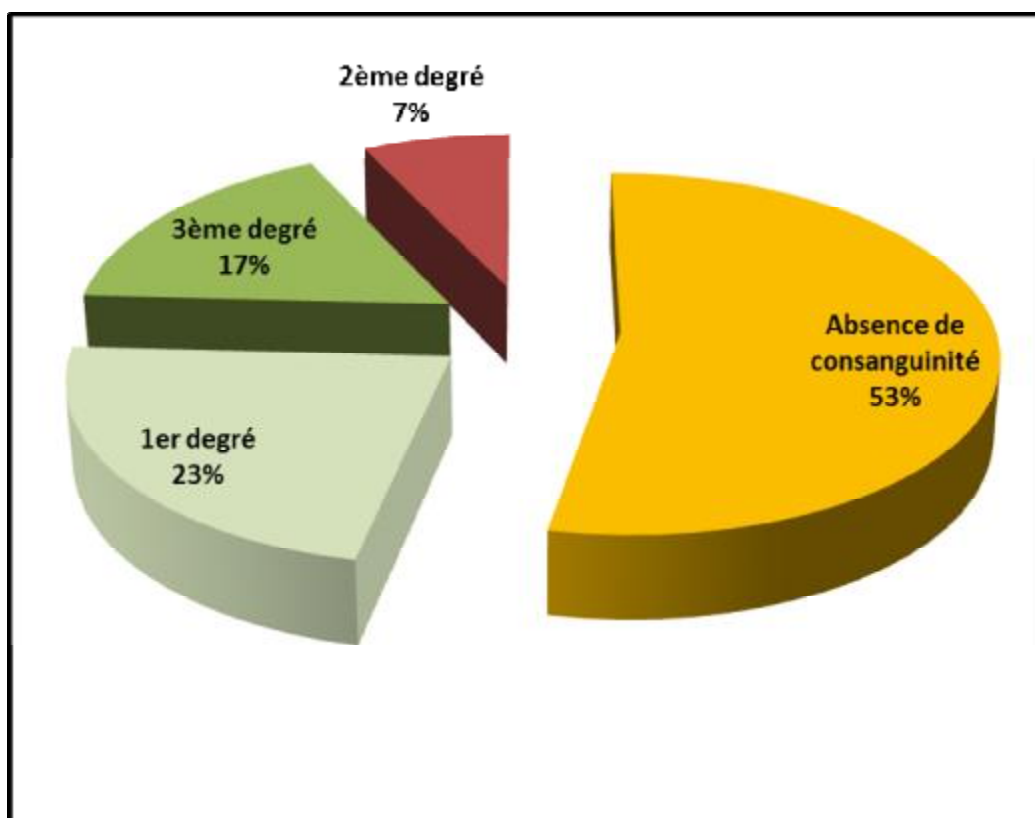


Figure 14 : Niveaux de consanguinité dans la population étudiée

## 5) Prévalence de consanguinité dans les différentes catégories de Néphropathies

La prévalence de consanguinité est de 46,51% pour les néphropathies diabétiques, 46,30% pour les néphropathies glomérulaires, 42,86% pour les néphropathies vasculaires, 30 % pour les polykystoses rénales et 36,8% pour les néphropathies interstitielles.

Tableau4 : Prévalence de consanguinité dans les différentes catégories de néphropathie

Catégorie de néphropathie	Prévalence de consanguinité
Néphropathie diabétique	46,51%
Néphropathie glomérulaire	46,30%
Néphropathie vasculaire	42,86%
Néphropathie interstitielle	36,80%
PKR	30%

## 6) Antécédents familiaux de néphropathie

Un antécédent familial de néphropathie a été retrouvé chez tous les patients ayant une PKRAD, chez 28 % des patients porteurs de néphropathie diabétique ou glomérulaire, et chez seulement 10 à 19 % des autres patients.

## 7) Modes de transmission des néphropathies

Le mode de transmission est autosomique récessif chez 47,3% et dominant chez 39 % de ces patients. Une transmission liée au chromosome X n'a été retrouvée chez aucun de nos patients, et l'hérédité mitochondriale n'a pas été recherchée au cours de notre enquête.

Tableau 5. Mode de transmission de la néphropathie

Mode de transmission	
Autosomique dominant	Autosomique récessif
39%	47,3%

*Nous avons abouti en fin de notre travail à la mise en place d'une **DNA thèque** de 265 prélèvements appartenant aux patients inclus dans notre étude et qui est présente dans l'unité de génétique médicale. Par ailleurs nous avons stocké aussi 265 sérums des mêmes patients au sein du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.*

# DISCUSSION

Au cours des dernières années, la génétique a fait irruption dans toutes les branches de la médecine et, en ce qui nous concerne, dans la néphrologie. Ainsi est-on passé d'une approche descriptive clinique et morphologique des néphropathies héréditaires à une approche physiopathologique basée sur l'identification des gènes défectueux, et la caractérisation des protéines correspondantes, conduisant à l'étude de leur fonction. Cette connaissance doit permettre, à court ou moyen terme, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, même si la thérapie génique reste un espoir plus lointain. Des néphropathies jusqu'alors considérées comme sporadiques se sont révélées être génétiquement transmises. Par ailleurs plusieurs études ont souligné les conséquences néfastes de la consanguinité sur la santé de la descendance et de la vie reproductive (7).

## 1) Consanguinité et caractéristiques de notre population

La consanguinité est reconnue comme une pratique matrimoniale qui décide du sort des redistributions géniques à travers les générations. En effet, la consanguinité augmente la fréquence des homozygotes dans la population et de là le risque d'atteintes morbides. Selon plusieurs études, ce comportement semble être étroitement lié au statut socio-économique et culturel des populations. Les populations arabo-musulmanes sont plus concernées par cette pratique que d'autres. Dans la population marocaine ce comportement fait encore partie des modèles familiaux les plus contractés.

L'endogamie familiale ou la consanguinité est en effet un cas particulier des liens matrimoniaux entre les conjoints. Cependant, la fréquence des unions consanguines dépend de la taille de la population, de son degré d'isolement et de l'existence de pratiques socio-économique et culturelles qui favorisent ou évitent un



certain type d'unions (8). Le mariage est dit consanguin lorsque les conjoints ont un ou plusieurs ancêtres communs. L'union avec la cousine parallèle patrilatérale constitue la première forme d'endogamie familiale possible (9).

Dans les sociétés arabes, toutes les catégories de cousins s'épousent entre elles (10). Des études réalisées dans le monde arabe et islamique montrent que l'endogamie familiale est une particularité du système des alliances (11).

Par ailleurs, la consanguinité est reconnue dans plusieurs études comme un facteur accroissant le taux des malformations congénitales telles que les cardiopathies et les néphropathies (12), l'incidence de la surdimutité (13), de la cécité (14) ainsi que des maladies génétiques comme l'encéphalopathie et certaines affections hématologiques (12). Selon Bou-Assy *et al*, ces maladies constituent un sérieux problème médical et social du monde arabe, en particulier lorsqu'elles se traduisent par des déficiences et des incapacités évolutives(8). Le risque dépend de deux catégories de facteurs: le lien de parenté entre les conjoints et l'existence dans la famille d'affections héréditaires récessives autosomiques ou multifactorielles.

Pour ce qui est de notre travail, nous avons fixé parmi les objectifs, l'évaluation de l'impact des mariages consanguins sur la prédisposition aux maladies rénales. Les résultats montrent que 46,8% de nos patients sont issus d'un mariage consanguin.

L'enquête génétique qui a été menée chez une population de 160 patients hospitalisés au service de médecine interne et de cardiologie a révélé un taux de consanguinité de 26,3%.

Si nous nous limitons à la consanguinité de 1<sup>er</sup> degré, le taux est de 22,6% dans notre population étudiée dépassant largement le pourcentage de 15,13% qui a été retrouvé chez les patients hospitalisés en Médecine interne et en Cardiologie.

En sachant aussi que le taux de consanguinité dans la population marocaine est de 15,26%, la prévalence de consanguinité chez nos malades est significativement plus élevée.

Ces données confirment notre hypothèse de départ postulant qu'il existe une prédisposition génétique aux néphropathies héréditaires comme en témoigne le taux élevé de consanguinité chez les patients de néphrologie par rapport à des patients atteints d'autres maladies, appartenant au même groupe ethnique et ayant des caractéristiques sociodémographiques comparables.

## 2) Intérêt de la bio banque d'ADN

Une bio banque est une installation de stockage d'une collection d'échantillons biologiques et est organisé comme un organe technique avec des critères de qualité, d'ordre et de destination. Son objectif peut être diagnostique, thérapeutique ou d'enquête. Ses trois principales fonctions sont les suivantes :

- Obtenir, préparer et conserver des échantillons biologiques et de leurs données correspondantes.
- Distribuer ces échantillons à des groupes de recherche.
- Veiller à ce que l'utilisation des ressources disponibles est rationnelle, efficace, légale et éthique.

### 2-1) Rôle dans le domaine de la recherche

La collecte organisée des échantillons biologiques d'origine humaine et le stockage de ces échantillons jouent un rôle central en recherche clinique et translationnelle (15, 16,17). C'est pour cette raison que plusieurs centaines de bio banques existent à travers le monde, principalement aux États-Unis et en Europe,

différentes dans leurs modes de fonctionnement, leurs buts, leurs dates de mise en place, la nature et la taille des collections qu'elles conservent et distribuent. Dans le domaine de la santé, la plupart des bios banques collectent des échantillons dans le cadre des soins, seule justification acceptable pour des procédures invasives de prélèvement. La constitution de collections par « requalification » de ces échantillons issus du soin relève ensuite de « stratégies » plus ou moins définies, reflétant essentiellement le recrutement principal de l'établissement hôte de la bio banque, et l'antériorité des programmes de recherche dans l'environnement scientifique géographiquement proche. Pour ces raisons, beaucoup de bio banques en santé se sont « spécialisées » sur certaines pathologies bien définies. Les collections conservées dans ces bios banques peuvent être utilisées pour étudier la physiopathologie des maladies représentées, et identifier de nouveaux bios marqueurs diagnostiques, pronostiques, ou thérapeutiques.

Très différentes de ces bios banques thématiques sont les bios banques à vocation épidémiologique. Celles-ci ont pour missions l'étude et le suivi de populations sur de longues périodes, afin de surveiller le développement naturel et/ou la progression de différentes maladies. Les cohortes de personnes concernées sont d'un ordre de grandeur très différent de celles représentées dans les bios banques thématiques (de 100 000 à 500 000 personnes), les échantillons étant en général obtenus par des procédures peu invasives (ponction veineuse, écouvillonnage, recueil d'urine...), qui ne menacent pas l'intégrité physique de la personne qui s'y soumet. Le but essentiel est de mettre en évidence des facteurs génétiques et/ou environnementaux favorisant le développement des maladies humaines, ce qui nécessite la possibilité de suivre les personnes inclus sur une période d'au moins 10 à 15 ans. Les tumorothèques représentent la majorité des bios banques thématiques par pathologie, ce qui témoigne à la fois de la forte

intégration de la biologie dans le diagnostic des cancers, et de la vitalité de la recherche clinique et translationnelle en oncologie. Le défi auquel sont aujourd'hui confrontées les tumorothèques est de pouvoir constituer rapidement des collections de taille suffisante pour accélérer la conduite d'études cliniques ou translationnelles. Plusieurs tests évaluant le pronostic des maladies humaines ont pu être établis grâce à la constitution des bios banques (18).

Il apparaît très important d'améliorer les coopérations entre les bios banques de plusieurs villes et même de plusieurs nations afin de potentialiser les moyens mis pour un projet de recherche ciblée. Plusieurs exemples récents montrent cette volonté de mettre en commun et de relier les bios banques. L'INCa a développé en 2004 plusieurs programmes nationaux d'excellence spécialisée (PNES) (19), l'un axé sur une tumeur fréquente, le cancer du poumon, l'autre sur une pathologie tumorale plus rare, le cancer du rein. Le développement de ces programmes scientifiques n'a été rendu possible que grâce à la constitution en parallèle d'un réseau de tumorothèques fortement orientées sur la pathologie thoracique ou rénale (20). A titre d'exemple, les tumorothèques de Grenoble, Nancy, Caen, Strasbourg, Tenon et Nice participent aux projets du PNES poumon.

En néphrologie, une étude cohorte de grande ampleur a été lancée en France en 2011 et qui va être suivie pendant 5 ans incluant 3600 patients atteints de tout type de maladie rénale chronique, c'est l'étude CKD-REIN coordonnée par le Dr Bénédicte Stengel directrice de recherche à l'INSERM (21). Elle a comme objectifs de prévenir les atteintes rénales majeures et d'éviter la dialyse en urgence, l'évaluation et la prévention des multiples complications de la maladie rénale, telles que les atteintes cardio-vasculaires et osseuses ou la baisse des défenses immunitaires. L'étude visera donc en premier lieu à évaluer l'impact d'un ensemble de facteurs

psychosociaux, environnementaux et génétiques et leurs interactions sur le pronostic de la maladie et ses complications.

Un second volet de l'étude reposera sur le prélèvement de divers échantillons biologiques qui seront centralisés et conservés par la bio banque de « Picardie. » Cela permettra de mener des recherches sur les tests diagnostiques ou pronostiques de demain. Aujourd'hui, il n'existe pas véritablement de marqueurs permettant d'identifier précocement les patients à haut risque de progression rapide de la maladie, ce projet a un caractère multidisciplinaire réunissant des néphrologues, des épidémiologistes, des économistes de la santé et des experts en génomique et en protéomique.

## 2-2) Applications pharmacogénétiques

Le domaine de la pharmacogénétique s'intéresse à l'étude du rôle des facteurs génétiques dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux agents pharmacologiques et dans le risque de toxicité. Ceci est bien démontré par plusieurs exemples, qui concernent en particulier le métabolisme des médicaments par les Cytochrome P450, la toxicité de l'Azathioprine et de l'Abacavir (22,23).

Il en résulte que l'étude du polymorphisme génétique humain, au plan physiologique biochimique ou génomique, a un intérêt potentiel évident pour le développement des médicaments car elle peut aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, et à mieux prévoir l'efficacité et la tolérance des médicaments. Cette dernière approche, repose sur l'étude de la variabilité génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments, et de celle des effecteurs moléculaires de l'action pharmacologique. La pharmacogénétique pourrait permettre à terme l'individualisation des traitements médicamenteux ce qui pourrait optimiser l'efficacité des médicaments et minimiser le risque de toxicité dans une

population donnée (24,25,26). Il serait par exemple souhaitable d'évaluer par un essai clinique l'intérêt de la détermination de certains polymorphismes des cytochromes P450 pour la prescription des anti vitamines K, ou celui du polymorphisme génétique des taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour la prévention cardiovasculaire et rénale par les inhibiteurs de cette enzyme(27,28). C'est une approche qui repose donc sur l'étude de l'ADN de groupes de patients, ou de familles atteintes, pour identifier les gènes impliqués dans le développement de la maladie, et à partir d'eux des cibles thérapeutiques potentielles. Elle peut être particulièrement intéressante dans les maladies où il n'existe pas de bons modèles de pathologie expérimentale, ou hypothèses pathogéniques fortes, comme les maladies neuropsychiatriques.

En effet, dans le centre hospitalier universitaire d'UTRECHT au Pays-Bas, on a mis en place des bios banques psychiatriques dans le cadre d'une recherche pharmacogénétique afin d'identifier les patients qui ont un risque accru de développer des réactions insatisfaisantes aux médicaments psychotropes et d'ajuster les traitements selon les génotypes (29).

Dans le domaine de la transplantation rénale des études rétrospectives ont été menées pour mettre en évidence l'intérêt de la pharmacogénétique dans l'optimisation de la dose initiale du Tacrolimus, ces études ont montré que les patients qui sont expresseurs du cytochrome P4503A5 ont besoin d'une plus grande dose quotidienne de Tacrolimus pour atteindre un niveau thérapeutique creux. Le but était d'évaluer cet effet de façon prospective par l'adaptation pharmacogénétique du traitement par le Tacrolimus après la transplantation rénale (30, 31,32).

## Conclusions et recommandations :

L'étude du polymorphisme génétique humain a un intérêt potentiel évident pour le développement des médicaments, que ce soit pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, ou prévoir l'efficacité et la tolérance des médicaments. La pharmacogénétique a le potentiel de permettre, à terme, l'individualisation des traitements médicamenteux, y compris au cours des maladies les plus fréquentes (33,34) grâce en particulier au développement et à la simplification des méthodes d'analyse du polymorphisme des gènes, et à la diminution de leur coût.

Pour aider à approcher ce but encore lointain certaines recommandations peuvent être faites :

- Chercher à identifier, à un stade précoce du développement préclinique et clinique des médicaments, les enzymes métabolisant ces médicaments, étudier leur variabilité génétique, ainsi que celle des cibles pharmacologiques, et établir autant que possible les relations génotype-phénotype.
- Evaluer l'intérêt des tests génétiques non seulement lors d'études de pharmacocinétique et de tolérance, mais aussi au cours d'essais cliniques d'intervention conçus pour répondre à cette question.
- Constituer des banques d'ADN lors des grands essais cliniques d'intervention et analyser les points terminaux, et l'effet des traitements, en fonction du polymorphisme des gènes potentiellement impliqués dans l'effet thérapeutique, et dans les contre régulations physiologiques.
- Améliorer les dispositions logistiques et réglementaires pour les études de génétique humaine : développer les centres de ressources biologiques pour la conservation des banques d'ADN, en prenant en considération les souhaits des industriels pour la gestion de leurs propres collections ; reconsidérer, les

procédures de mise en route des études génétiques et les règles de rédaction des consentements éclairés pour les prélèvements d'ADN afin de permettre une utilisation plus large de ces prélèvements, dans le respect des règles de bioéthique et de confidentialité.

### 2-3) Intérêt diagnostique :

Il est clair que de nombreuses maladies sont génétiquement hétérogènes, c'est-à-dire, qu'un même phénotype peut résulter de la mutation de gènes différents. C'est le cas entre autres, de la polykystose autosomique dominante, de la néphronophtise juvénile ou du syndrome néphrotique corticorésistant familial.

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) :

Caractérisée par le développement de multiples kystes dans le rein, décelables le plus souvent à l'âge adulte; des lésions hépatiques et cardiovasculaires peuvent y être associées (35).

Le gène responsable de 85 % des cas, PKD1, localisé sur le chromosome 16 en 1985 (36) a été identifié en 1994 (37).

Le gène rendant compte de la grande majorité des cas restants, PKD2, localisé sur le chromosome 4 en 1993 (38) a été identifié en 1996 (39). Il existe peut-être un troisième gène, qui reste à localiser (40).

L'identification des gènes PKD1 et PKD2 fournit dès maintenant un nouvel outil diagnostique et ouvre de nouvelles perspectives sur le plan physiopathologique (41).

- la néphronophtise :

Grâce à la biologie moléculaire, elle est également mieux comprise (42). Jusqu'à ce jour, quatre loci pour la néphronophtise ont été localisés (43):



- NPHP1 sur le chromosome 2 et NPHP 4 sur le chromosome 1 pour les néphronophytises juvéniles.
- *NPHP2* sur le chromosome 9 pour la forme infantile et *NPHP3* pour la forme de l'adolescent.
- Et deux loci pour la maladie kystique de la médullaire (*MCKD1* en 1q21 et *MCDK/UMOD* en 16p13).

Seuls les gènes NPHP1, NPHP4 et MCKD2/UMOD ont été identifiés(44,45), le NPHP1 a été localisé sur le chromosome 2(46). Ce gène code pour une nouvelle protéine intracellulaire de 732 acides aminés, la néphrocystine, qui interagit avec une série de protéines impliquées dans la signalisation cellule-cellule et cellule matrice extracellulaire (47 ,48). Plus récemment un 2ème gène, NPHP4, également impliqué dans la néphronophytise juvénile a été identifié(49,50).

Ce gène code pour une nouvelle protéine de 1 426 acides aminés, la néphrocystine-4, de fonction encore inconnue, mais dont il a été montré qu'elle interagissait avec la néphrocystine-1 dans les cellules rénales(51). La caractérisation précise de la fonction de ces deux protéines devrait permettre de progresser dans la compréhension des mécanismes intervenant non seulement dans la néphronophytise mais également dans la fibrose rénale quelle que soit sa cause.

- le syndrome néphrotique corticorésistant familial :

L'étude du syndrome néphrotique corticorésistant transmis selon le mode récessif autosomique, et caractérisé par l'apparition précoce de la protéinurie, l'évolution rapide vers l'IRT et l'absence de récurrence après transplantation, ont permis l'identification d'un gène podocytaire, NPHS2(52). Un autre composant important du diaphragme de filtration paraît être NEPH1 dont la mutation est responsable d'un syndrome néphrotique congénital(53).

L'étude des protéinuries des syndromes néphrotiques dominants autosomiques a apporté d'autres informations en montrant que des modifications du cytosquelette podocytaire pouvaient également être associées à un défaut du filtre glomérulaire. En effet, des mutations du gène codant pour l' $\alpha$ -actinine 4, protéine liant l'actine, ont été identifiées dans quelques familles présentant ce tableau clinique associé au développement de lésions de scléro-hyalinose segmentaire et focale (54).

D'autres gènes restent à caractériser car une hétérogénéité génétique a été démontrée dans les formes autosomiques dominantes et récessives de SN familiaux. En effet, des mutations de NPHS2 ont été mises en évidence chez des patients ayant un SN corticorésistant, en l'absence de toute histoire familiale(55,56) ou plus récemment chez des patients ayant une hyalinose segmentaire et focale de début tardif (57). D'autre part une hérédité di- ou multigénique (mutation hétérozygote de deux ou plusieurs de ces gènes) peut être en cause chez certains patients. L'étude de Koziell et coll. mettant en évidence des mutations dans les 2 gènes NPHS1 et NPHS2 chez des patients ayant un SN sévère est en faveur de cette hypothèse (58).

### 3) Aspects éthiques des banques d'ADN

Un test génétique, révélant une anomalie susceptible d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez un sujet à risque et éventuellement dans sa descendance, n'est pas un test neutre. Pour cette raison le prélèvement doit toujours être accompagné :

- D'un formulaire de consentement éclairé signé par le patient et/ou ses parents (le consentement d'un mineur ou d'un majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision).

- D'un rapport concernant l'arbre généalogique, les informations cliniques et biologiques.

Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

En France l'indication d'un test génétique chez une personne fait l'objet d'un encadrement législatif et réglementaire spécifique, avec, depuis 1994, une double mention, l'une dans le code civil, qui restreint la pratique des examens génétiques aux finalités médicales et de recherche et introduit l'obligation de recueil de consentement, et l'autre dans le code de la santé publique. Un décret récent de juin 2000 a fixé les conditions de prescription et de réalisation de ces tests en séparant deux situations, les tests diagnostiques et les tests pré symptomatiques, et en introduisant des contraintes chez les sujets mineurs (59).

#### 4) Perspectives

La réalisation de ce travail nous a permis de mesurer toute l'importance du sujet des maladies rénales héréditaires et les possibilités qui s'offrent en matière de prise en charge des patients atteints de ces maladies et leurs familles. De grandes perspectives de développement de la recherche dans ce domaine sont possibles et commencent à se concrétiser à l'échelle du centre hospitalier universitaire Hassan II

de Fès et la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès grâce à la collaboration interdisciplinaire impliquant les équipes de pédiatrie, génétique médicale, néphrologie et d'autres disciplines selon les cas.

La collaboration internationale amorcée entre les équipes locales et des équipes de référence telles que le réseau MARHEA (Maladies rénales héréditaires de l'adulte et de l'enfant), l'AIRG-France (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques) et FEDERG (Fédération Européenne des associations de maladies rénales génétiques) permettra de consolider ces projets de développement et d'ouvrir de nouvelles perspectives.

Nous présentons ci-dessous deux exemples de ces perspectives de recherche dans ce domaine :

- Projet de recherche validé par la commission de recherche de la faculté de médecine de Fès portant sur les maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte avec mise en place d'un registre national informatisé et développement d'outils de diagnostic.

Devant le taux élevé de consanguinité au Maroc et le grand nombre de maladies rénales familiales sans diagnostic précis, et grâce à la présence des compétences complémentaires et d'équipements de pointe dans les laboratoires du CHU Hassan II de Fès, la création d'un pôle de compétence en maladies rénales héréditaires s'imposait. Une telle structure a pour but d'une part de centraliser les cas de maladies rénales héréditaires à travers la création d'un registre des maladies rénales héréditaires au Maroc et d'autre part de développer les outils de diagnostic et de recherche dans ce domaine.

Le choix initial s'est porté sur trois pathologies en se basant sur des critères de fréquence, de pertinence clinique avec un impact sur la prise en charge des patients, de maîtrise technique et de coût. Ainsi, la présence de la mutation NPHS2

en cas de syndrome néphrotique cortico-résistant justifie l'arrêt d'un traitement corticoïde et immunosuppresseur inefficace et potentiellement délétère. De même, la mutation NPHP1 est l'anomalie génétique la plus fréquente en cas de néphronophtise. Enfin, la détection du marquage cutané aux anticorps anti-chaînes alpha du collagène type IV à l'immuno-histochimie permettra de retenir le diagnostic de syndrome d'Alport par une technique non invasive chez un grand nombre de patients présentant une surdité associée à une atteinte rénale.

L'exploitation des données du registre informatisé sur les maladies rénales héréditaires au Maroc permettra par la suite d'orienter le développement de nouveaux moyens de diagnostic génétique.

- CD36 et prédisposition à la néphropathie diabétique : projet de recherche en collaboration avec la faculté des sciences Dhar Mahraz de Fès.

Le diabète touche plus de 2 millions de marocains. Avec l'hypertension artérielle, il représente l'une des deux causes majeures d'insuffisance rénale chronique au Maroc et dans le monde. La néphropathie diabétique (ND) contribue de façon importante à la morbidité et à la mortalité prématurée dans le diabète.

L'identification de facteurs spécifiques impliqués dans le déclenchement et la progression de la ND a conduit à des mesures thérapeutiques qui modifient l'histoire naturelle de la maladie, notamment le contrôle de la glycémie et de l'hypertension artérielle. Ces mesures sont cependant encore loin d'atteindre le but ultime, c'est-à-dire l'éradication de cette complication. Avec la progression exponentielle du nombre de patients atteints de diabète de type 2, on peut s'attendre à ce que la situation se détériore encore à moins que des mesures cliniques plus efficaces soient trouvées.

De telles mesures pourraient résulter des études sur les bases génétiques de la ND. La connaissance des gènes qui prédisposent à la ND devrait fournir une compréhension meilleure de la pathogénie de cette complication. En clinique, ceci devrait se traduire par une meilleure identification des malades à haut risque de ND. Enfin, de nouvelles cibles pour le développement de médicaments pourraient en résulter.

C'est ainsi que les preuves en faveur des facteurs génétiques dans l'étiologie de cette complication du diabète se sont multipliées.

# CONCLUSION

Les néphropathies héréditaires représentent une part importante des causes d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez l'enfant, et des patients non insuffisants rénaux pris en charge en néphrologie pédiatrique. Certaines d'entre elles peuvent se révéler à l'âge adulte ou devenir symptomatique à l'âge adulte.

Les progrès considérables de la biologie moléculaire ont permis d'appréhender les mécanismes génétiques impliqués dans ce type de néphropathies et ont entraîné une modification radicale de leur approche clinique et diagnostique.

La consanguinité reste un phénomène courant dans la population marocaine. Ce comportement présente un risque sur la santé de la descendance et l'état de l'équilibre génétique de la population.

La constitution des bio-banques d'ADN joue un rôle central en recherche clinique et translationnelle ; elle a aussi un intérêt diagnostique ainsi que des applications pharmacogénétiques. C'est pour ces raisons que plusieurs centaines de bios banques existent à travers le monde.

L'utilisation judicieuse d'un test génétique doit reposer sur une prise en charge pluridisciplinaire adaptée, comprenant un conseil génétique, un soutien psychosocial et un suivi après le test, en tout respect de l'éthique et du cadre législatif.



## RESUME

Une consultation de génétique médicale est indiquée devant la suspicion d'une composante héréditaire dans l'apparition d'une néphropathie. Une enquête génétique a été menée dans ce sens, au sein de service de néphrologie en collaboration avec l'unité de génétique médicale au CHU HassanII de Fès chez une population de patients porteurs de néphropathies.

Notre étude est prospective sur une durée de 6 mois du 2 septembre 2011 au 28 février 2012, incluant tous les patients hospitalisés au service de néphrologie ou vus en consultation. Ont été exclus tous les patients âgés de plus de 65 ans, les enfants de moins de 16 ans, les patients ayant une insuffisance rénale obstructive et/ou une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les patients inclus ont bénéficié d'une consultation génétique consistant en :

- Une enquête clinique et relevé des données paracliniques pertinentes à partir du dossier médical du patient
- Un établissement d'un arbre généalogique complet.
- Une réalisation de prélèvements sanguins pour étude moléculaire.

Résultats : Nous avons inclus 265 patients dont 54% sont des femmes. L'âge moyen de nos patients est de  $46,7 \pm 13,3$  ans, dont 80% sont d'origine arabe et 20% sont d'origine berbère. Cinq catégories de néphropathies ont été identifiées : 41% de néphropathies glomérulaires, 16% de néphropathies vasculaires, 16% de néphropathies diabétiques, 6% de néphropathies interstitielles et 4% de polykystoses rénales. 46,8% de nos patients sont issus d'un mariage consanguin qui est du premier degré dans 22,6% des cas. Cette prévalence est de 46,51% pour les

néphropathies diabétiques, 46,30% pour les néphropathies glomérulaires, 42,86% pour les néphropathies vasculaires, 30% pour les polykystoses rénales et 36,8% pour les néphropathies interstitielles. Un antécédent familial de néphropathie a été retrouvé chez tous les patients ayant une PKRAD, chez 28 % des patients porteurs de néphropathie diabétique ou glomérulaire, et chez seulement 10 à 19 % des autres patients. Le mode de transmission est autosomique récessif chez 47,3% des cas et dominant chez 39 % de ces patients

Nous avons abouti à la mise en place d'une DNA-thèque de 265 prélèvements appartenant aux patients inclus dans notre travail et qui est présente dans l'unité de génétique médicale ouvrant des perspectives de développement de l'activité de néphro-génétique au sein du CHU Hassan II de Fès.

Mots-clés : ADN, bio-banque, consanguinité, génétique, néphropathies héréditaires.

## ABSTRACT

Medical genetic consultation is indicated to the suspicion of a hereditary component in the development of nephropathy. A genetic study was carried in nephrology department in collaboration with the Unit of Medical Genetics, University Hospital Hassan II of Fez in a population of patients with kidney disease.

It is a prospective study over a period of 6 months from 2 september 2011 to 28 february 2012, including all patients hospitalized in nephrology department or seen in consultation. Were excluded all patients aged over 65, children under 16 years, patients with obstructive renal failure and / or functional renal failure.

Included patients received genetic counseling consisting of:

- A clinical and paraclinical data relevant statement from the patient's medical record
- Establishment of a complete family tree
- Achievement of blood samples for molecular analysis

Results: We included 265 patients of whom 54% are women. The average age of our patients was  $46.7 \pm 13.3$  years, 80% are of Arab origin and 20% are of Berber origin.

Five categories of kidney disease have been identified: 41% of glomerular nephropathy, 16% of vascular nephropathy, 16% of diabetic nephropathy, 6% of interstitial nephropathy and 4% of polycystic kidney disease.

46.8% of our patients come from a consanguineous marriage, which is the first level in 22.6% of cases. This prevalence was 46.51% for diabetic nephropathy,

46.30% for glomerular nephropathies, 42.86% for kidney disease, 30% for polycystic kidney and 36.8% for interstitial nephropathy.

A family history of kidney disease was found in all patients with ADPKD, in 28% of patients with diabetic and glomerular nephropathy and in only 10 to 19% of other patients. The mode of transmission is autosomal recessive in 47.3% of cases and dominant in 39% of these patients.

We came up with the establishment of a library of 265 DNA-samples belonging to patients included in our study and is present in the medical genetics unit providing opportunities for the development of nephro genetic activity within CHU Hassan II of Fez.

Keywords: DNA, bio bank, inbreeding, genetic, hereditary nephropathies.

## ملخص

أمام الاشتباه في وجود مكون وراثي في تطوير اعتلال الكلية يشار إلى التشاور الجيني الطبي .  
و في هذا الاتجاه، أجريت دراسة وراثية بمصلحة أمراض الكلى بالتعاون مع وحدة الوراثة الطبية،  
بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، على مرضى يعانون من أمراض الكلى .  
لدينا دراسة مستقبلية خلال فترة ستة أشهر من 2 سبتمبر 2011 إلى 28 فبراير 2012، تشمل جميع  
المرضى بمصلحة أمراض الكلى و الذين تم فحصهم أثناء الإستشارة الطبية .  
تم استبعاد جميع المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة، أو تقل عن 16 سنة، المرضى الذين  
يعانون من الفشل الكلوي الانسدادي و / أو الفشل الكلوي الوظيفي .

استفاد المرضى الذين شملتهم الدراسة من استشارة وراثية تتكون من :

• بحث سريري وكشف للمعطيات ذات الصلة السريرية من السجل الطبي للمريض .

• إنشاء شجرة النسب كاملة .

• و أخذ عينات من الدم للتحليل الجزيئي .

النتائج :

شملت الدراسة 265 مريضا منهم 54% من النساء وكان متوسط عمر المرضى  $46.7 \pm 13.3$  سنوات، 80% منهم من أصول عربية، و 20% هم من أصل بربري .

وقد تم تحديد خمس فئات من أمراض الكلى: 41% من اعتلال الكلية الكبيبي، اعتلال الكلية الناتج عن  
اعتلال الأوعية الدموية بنسبة 16%، و 16% من اعتلال الكلية السكري، و 6% من اعتلال الكلية الخلالي و  
4% من الكلى المتعددة الكيسات .

46.8% من مرضانا يأتون من زواج الأقارب، والذي هو في المستوى الأول في 22.6% من  
الحالات .

وكان هذا الانتشار بنسبة 46.51% لاعتلال الكلية السكري، 46.30% لاعتلال الكلية الكبيبي، 42.86% لاعتلال الكلية الناتج عن اعتلال الأوعية الدموية و 30% للكلى المتعددة الكيسات و 36.8% لاعتلال الكلية الخلالي .

تم العثور على تاريخ عائلي من أمراض الكلى في جميع المرضى الذين يعانون من الكلى المتعددة الكيسات ; في 28% من المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري والكبيبي فقط في 10 إلى 19% من المرضى الآخرين .

طريقة الانتقال هي متنحية في 47.3% من الحالات وسائدة لدى 39% من هؤلاء المرضى .

توصلنا إلى إنشاء مكتبة من 265 عينة للحمض النووي تابعة للمرضى الذين شملهم عملنا هذا ; وهي موجودة في وحدة الوراثة الطبية ; قصد توفير فرص لتطوير توضيح العلاقة بين أمراض الكلى والوراثة بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس .

**كلمات البحث:** الحمض النووي ; البنك الحيوي، زواج الأقارب، الوراثة، اعتلال الكلى الوراثي .

# BIBLIOGRAPHIE

1. HannedoucheT. Epidémiologie et causes de l'insuffisance rénale chronique. [www.nephrohus.org](http://www.nephrohus.org). ECN-Item 253-6mai 2008.
2. HannedoucheT. Principaux syndromes néphrologiques-Classification des néphropathies. [www.nephrohus.org](http://www.nephrohus.org). ECN-134-264-328, 15 septembre 2007).
3. Notion de base en génétique, département génétique, chapitres 2 et 3, [fr.wikiversity.org](http://fr.wikiversity.org).
4. Barlow-StewartK, GaffC, EmeryJ. Metcalfe Family geneticsAustFam Physician, 36 (2007), pp. 802-805.
5. PletcherBA, TorielloHV, Noblin SJ *et al*.Indications for genetic referral: a guide for healthcare providers.Genet Med, 9 (2007): 385-389.
6. BrandtR, AliZ, SabelA, McHughT, GilmanP.Cancer genetics evaluation:barriers to and improvements for referral. Genet Test, 12 (2008):9-12.
7. Charlesworth B. et Hughes KA. The maintenance of genetic variation in life history traits. In Singh RS, Krimbas CB, eds. Evolutionary genetics: from molecules to morphology, vol1. Cambridge: Cambridge UniversityPress, 1999.
8. Valls A. Anthropologia de la consanguinidad. Editorial de la Universidad Complutence, Madrid,1982.
9. Bou-assy F., Dumont S. et Saillant, F., 2003, Représentations sociales du mariage endogame etde ses conséquences biologiques sur la santé des descendants chez des fiancés apparentés:Cas de deux villages chiites au Liban. Service social, 50, 174-197.
10. Conte, E., 1987, Alliance et parenté élective en Arabie ancienne: Eléments d'une problématiqueL'Homme 27 (102), 119-138.
11. Chelhod, J., 1965, Le mariage avec la cousine parallèle dans le système arabe. L'Homme (3-4),113-173.



12. Mustapha, M., 1997, Étude éco-génétique des maladies héréditaires de la population du nord du Liban: effets de la consanguinité. Thèse de diplôme d'études approfondies, Université de Tunis II, Tunis.
13. Akl, E., 1994, Les étiologies de la surdité de l'enfant au Liban. Mémoire, Faculté de médecine, Université Saint-Joseph, Beyrouth.
14. Organisation mondiale de la santé, 1993, La prévention de la cécité chez l'enfant. France, OMS.
15. Qualman SJ, Bowen J, Brewer-Swartz S et al. The role of tumor banking and related informatics in molecular research. In: Expression Profiling of Human Tumors: Diagnostic and Research Applications, Ladanyi M, Gerald W (eds) 2003; pp 103-117. Humana Press Inc: Totowa, NJ.
16. Meade T. The future of biobank. Lancet 2003;362(9382):492.
17. Morente MM, Fernandez PL, de Alava E. Biobanking: old activity or young discipline? Semin Diagn Pathol 2008;25(4):317-22.
18. Naber SP. Continuing role of a frozen-tissue bank in molecular pathology. Diagn Mol Pathol 1996;5(4):253-9.
19. Véronique Hofmana, B, Eric Selvaa, Christian Chabannonb, C, Christelle Bonnetauda, b, Marie-Clotilde Gazielloa, Olivier Bordonea, Virginie Gavric-Tangaa, Marius Ilie, Paul Hofmana, b, d. Revue Francophone des Laboratoires - Janvier 2010 - n°418 // 51.
20. Hofman P. La tumorothèque/tissuthèque CHU-CRLCC-UNSA de la région niçoise. Med/Sci 2006;22(S1):21-5.
21. Bénédicte Stengel and al, centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, unité mixte de recherche 1018, université Paris-Sud.
22. PubMed Eur J Pharmacol. 2000; 410 (2-3): 121.

23. Beaune P. Human cytochromes P450. Applications in pharmacologyThérapie. 1993 Nov-Dec;48(6):521-6.
24. Boissel JP. Les espoirs de la Pharmacogénéique. In .Dialogues .lettre des comités d.interface INSERM-Sociétés de spécialités médicales. Numero 12. Octobre 2002
25. Maitland-van der Zee AH, de Boer A, et al. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. Eur J Pharmacol. 2000;410 (2-3):121-130 27.
26. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med 2011 Mar 24;364(12):1144-1153.
27. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C,. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. J ClinInvest. 1997 Apr 1;99(7):1585-95.
28. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, Cambien F. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. BMJ. 1996 Sep 7;313(7057):591-4.
29. van der Baan FH, Bernabe RD, Bredenoord AL, Gregoor JG, Meynen G, Knol MJ, van Thiel GJ. Consent in psychiatric biobanks for pharmacogenetic researchInt J Neuropsychopharmacol. Mai 2012 21:1.
30. A Prospective Randomized Study of Pharmacogenetic Adaptation of Tacrolimus, American Transplant Congress, 2008: 290.
31. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. Clin Pharmacol Ther 2010; 87:721-6.

32. Humma LM, Terra SG. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Jul 1;59(13):1241-52.nt.
33. Brazell C, Freeman A, Mosteller M. Maximizing the value of medicines by including pharmacogenetic research in drug development and surveillance. *Br J ClinPharmacol.* 2002 Mar;53(3):224-31.
34. March R, Cheeseman K, Doherty M. Pharmacogenetics : legal, ethical and regulatory considerations. *Pharmacogenomics.* 2001 Nov;2(4):317-27.
35. Pirson Y, Chauveau D, Grunfeld JR Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP.
36. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Tarman AP, Higgs DR, Pearson PR, Weatherall DJ. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985; 317: 542-544.
37. The European Polycystic Kidney Disease Consortium (represented by Ward CJ et coll). The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77: 881-894.
38. Peters DJ, Spruit L, Saris JJ, Ravine D, Sandkuijl LA, Fossdal R, Boersma J, VanEijk R, Nørby S, Constantinou-Deltas CD, Pierides A, Brissenden JE, Frants RR, VanOmmen GJ-B, Breuning MH. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1993; 5: 359-362.
39. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds DM, Cai Y, Gabow PA, Pierides A, Kimberling WJ, Breuning MH, Constantinou Deltas C, Peters DJ, Somlo S. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339- 1342.

40. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; 25: 733-736.
41. Pirson Y, Chauveau D, Watson ML, Zeier M, Breuning MH. La polykystose autosomique dominante: progrès cliniques et génétiques. *Médecine/Sciences* 1997; 13: 37-44.
42. Hildebrandt F, Omran H. New insights: nephronophthisis/medullary cystic kidney disease. *PediatrNephrol* 2001 ; 16 : 168-76.
43. Hildebrandt F, Otto E. Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *J Am SocNephrol*, 2000, 11, 1753-1761.
44. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet*, 1997, 17, 149-153
45. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the *UMOD* gene are responsible for medullary cystic kidney disease<sup>2</sup> and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet*, 2002, 39, 882-892.
46. Konrad M, Saunier, S, Heidet L et al. Large homozygous deletions of 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet*, 1996, 5, 367-371.
47. Donaldson Jc, Dempsey P, Reddy S et al. Crk-associated substrate p130 (Cas) interacts with nephrocystin and both proteins localize to cell-cell contacts of polarized epithelial cells. *ExpCellRes*, 2000, 256 : 168-178.
48. DonaldsonJc, Dise Rs, Ritchie MD et al. Nephrocystin-conserved domains involved in targeting to epithelial cell-cell junctions, interaction with filamins, and establishing cell polarity. *J BiolChem*, 2002, 277, 29028-29035.
49. Mollet G, Salomon R, Gribouval O et al. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet*, 2002, 32, 300-305.

50. Otto E, Hoefele J, Ruf R et al. A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet*, 2002, 71, 1161-1167.
51. Mollet G, Salomon R, Gribouval O et al. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet*, 2002, 32, 300-305.
52. Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. The *NPHS2* gene encoding a novel glomerular protein, podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*, 2000, 24, 349-354.
53. Donoviel D, Freed D, Vogel H et al. Proteinuria and perinatal lethality in mice lacking *NEPH1*, a novel protein with homology to nephrin. *Mol Cell Biol*, 2001, 21, 4829-4836.
54. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in *ACTN4*, encoding  $\alpha$ -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*, 2000, 24, 251-256.
55. Caridi G, Bertelli R, Carrea A et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12, 2742-2746.
56. Karle SM, Uetz B, Ronner V et al. Novel mutations in *NPHS2* detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13, 388-393.
57. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC et al. *NPHS2* mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest*, 2002, 110, 1659-1666.
58. Koziell A, Grech V, Hussain S et al. Genotype/phenotype correlations of *NPHS1* and *NPHS2* mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet*, 2002, 11, 379-388.

59. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le code de la santé publique (2e partie : décrets en Conseil d'État). JO 27 juin 2000
60. Thervet E. Médecine translationnelle. Actualités néphrologiques, 2009, vol. 9, no1, 6-9.
61. Niaudet, P. Nephronophthisis; Orphanetencyclopedia, Mars 2004.
62. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome Nature. 2003, 425,628-633)
63. Colussi G, Rombolà G, Airaghi C, De Ferrari ME, Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 896-901.
64. BRIDOUX F. Syndrome de fanconi ; Orphanetencyclopédia, Octobre 2008
65. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. . *Nat. Genet.*1996; 12 (1): 24-30.

# ANNEXES

## Glossaire

Abacavir (ABC) : est un inhibiteur très puissant de la transcriptase inverse, pour le traitement de l'infection à VIH. L'ABC est capable de franchir la barrière sang-cerveau. Il est plutôt bien toléré ; le principal effet secondaire est une réaction d'hypersensibilité qui peut être dangereuse.

Biobanque : est une « bibliothèque » sécurisée dans laquelle des échantillons biologiques sont conservés, en vue d'une utilisation médicale ou scientifique. Ces échantillons biologiques sont associés à des données, telles des données démographiques, biologiques et cliniques concernant le patient de qui proviennent les échantillons ainsi que des données inhérent au type d'échantillon et sa traçabilité.

Médecine translationnelle (60) : est l'aboutissement du processus de la médecine fondée sur la preuve. Par une meilleure implication des structures de recherche fondamentale, de recherche clinique et les services hospitaliers, il est possible d'améliorer les avancées de la science et de leurs conséquences pour la prise en charge des patients et de la santé publique d'une population. Les avancées en matière de techniques et de connaissances dans le domaine de la recherche biomédicale ont grandement favorisé la compréhension des mécanismes fondamentaux sous-jacents à de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques. Il reste cependant long et difficile de transformer ces connaissances en thérapies innovantes pour les patients. La médecine translationnelle a pour objectif de faciliter cette étape importante en simplifiant les interactions entre personnels médicaux et chercheurs.

Néphronophtise (61) : est une maladie 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. C'est 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. La néphronophtise juvénile, la plus fréquente, évolue vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 15 ans.

Protéomique : désigne la science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organite, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données.

Dans la pratique, la protéomique s'attache à identifier de manière globale les protéines extraites d'une culture cellulaire, d'un tissu ou d'un fluide biologique, leur localisation dans les compartiments cellulaires, leurs éventuelles modifications post-traductionnelles ainsi que leur quantité.

Elle permet de quantifier les variations de leur taux d'expression en fonction du temps, de leur environnement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine. Elle étudie aussi la fonction et les interactions que les protéines ont avec d'autres protéines, avec l'ADN ou l'ARN, ou d'autres substances.

Tacrolimus : aussi connu sous le nom de FK-506 ou de Fujimycine, est un immunosuppresseur utilisé principalement en transplantation d'organes pour la prévention du rejet des allogreffes et en dermatologie. Isolé en 1984 dans un échantillon de sol du Japon, le tacrolimus est un macrolide du genre des lactones synthétisé par une bactérie, *Streptomyces sukubaensis*. Il appartient comme la ciclosporine à la famille des inhibiteurs de la calcineurine et déprime l'activité des lymphocytes T.

Syndrome de Bardet-Biedl (62) : Le syndrome de Bardet-Biedl est un syndrome poly malformatif rare. Le diagnostic repose sur l'association de quatre des critères suivants, dont au moins un des deux premiers :

- Dystrophie rétinienne (ou rétinopathie pigmentaire) ;
- Polydactylie.
- Obésité.
- Anomalies rénales.
- Troubles de l'apprentissage.
- Hypogonadisme (sujets masculins).

Les signes de la maladie peuvent être présents de façon inconstante d'un individu à l'autre, même au sein d'une même famille. Le retard mental, de degré très variable, n'existe que chez la moitié des patients environ. Certains critères diagnostiques, tels que la dystrophie rétinienne, ne sont pas présents dès la naissance. Celle-ci sera, en revanche, présente de façon constante dans l'évolution de la maladie.

Syndrome de Bartter (63) : Est une anomalie héréditaire rare qui affecte la branche ascendante large de l'anse de Henlé, elle est caractérisée par une hypokaliémie, une alcalose et une pression artérielle basse. Il existe deux types de syndrome de Bartter: forme néonatale et forme classique.

Syndrome de Fanconi (64) : est une maladie des tubules rénaux proximaux. caractérisés par le passage dans les urines du glucose, acides aminés, acide urique, phosphate et bicarbonate. Il peut être héréditaire ou causée par des médicaments ou des métaux lourds.

Les caractéristiques cliniques de ce syndrome sont les suivantes:

- § Polyurie , polydipsie et, déshydratation.
- § Rachitisme, hypophosphatémique (chez les enfants et l'ostéomalacie (chez les adultes).

§ Retard de croissance.

§ Acidose.

§ Hypokaliémie.

§ Hyperchlorémie.

Syndrome de Gittelman (65) : Est une maladie rénale autosomique récessive affectant le tube contourné distal caractérisée par une alcalose métabolique hypokaliémique avec hypocalciurie et hypomagnésémie. Le syndrome de Gittelman était autrefois considéré comme un sous-ensemble de syndrome de Bartter jusqu'à ce que les bases génétiques et moléculaires distinctes de ces troubles ont été identifiées.

Syndrome onycho-patello-rénal: Est une maladie héréditaire autosomique dominante dont les manifestations suggèrent une anomalie primaire du tissu conjonctif. Les signes incluent une dysplasie des ongles, des rotules hypoplasiques ou absentes, des exostoses des ailes iliaques, une dysplasie des coudes et parfois une néphropathie, ce syndrome est lié à des mutations du gène LMX1B.

SERVICE :  
IP :  
N° dossier :  
N° Tél :

Fès, le ... /... /.....

## Fiche du recueil des données N°....

### Identité :

-Nom et prénom :  
-Sexe : F H ; Age : ... ans  
- Ville d'origine  
- Arabe Berbère

### Antécédents :

Diabète HTA Thrombo-embolie AVC  
AIT Fausse couche Asthme Tuberculose  
Tabagisme Toxiques Chirurgie Autres :  
.....  
Familiaux : Diabète HTA Maladie rénale

### Examen clinique :

Signes généraux : Non Oui Précisez :  
.....  
PA : .....mm Hg ; Poids : .....kg ;  
Diurèse : .....ml  
Signes néphro : Œdèmes Hématurie  
Protéinurie Glucosurie Acétone pH  
Signes C-Vx : Dyspnée Souffle Autres :  
.....  
Signes cutanés : Non Oui Précisez :  
.....  
Signes neurologiques : Non Oui Précisez :  
.....  
Signes rhumato : arthralgies Myalgies Autre :  
.....  
Signes ORL : Non Oui Précisez :  
.....  
Signes pulmonaires : Toux Hémoptysie  
Autre : Signes digestifs : ictère douleur  
abdominale ascite

### Examens complémentaires :

#### A/ Biologie :

Urée (g/l) : ..... Créatininémie (mg/l) :  
.....  
Protidémie (g/l) : ..... Albuminémie (g/l) :  
.....  
Protéinurie des 24h (mg/24h) : .....  
ECBU: L (/mm<sup>3</sup>) : ..... H (/mm<sup>3</sup>) : .....  
Cytolyse hépatique Cholestase  
TP: .... %; TCA: .../.... ; CRP (mg/l) : .....  
HCV (+) (-) ; Ag HBs (+) (-) ; HIV (+)  
(-)  
Hb (g/dl) : .....GB (/mm<sup>3</sup>) : ..... N  
(/mm<sup>3</sup>) : ..... E (/mm<sup>3</sup>) : ..... L (/mm<sup>3</sup>) :  
..... Plq (mm<sup>3</sup>) : .....  
C3 bas (+) (-) ; C4 bas (+) (-) ; AAN (+)  
(-)  
anti-DNA (+) (-) ; APL (+) (-) ; ANCA(+)  
(-) ; anti-MBG (+) (-) ; cryoglobulinémie (+)  
(-)  
Divers :

.....  
Bilan toxique : précisez le médicament ou l'agent  
causal.

#### B/Radiologie :

**1-Pulmonaire** :  Radiographie  TDM  
Si lésion pulmonaire, précisez laquelle :

Nodules  Infiltrat pulmonaire  Autres :.....

#### **2-Autres explorations**

Abdominale  Cérébrale  Oculaire  
 Urologique  Médullaire  Vx  
 Gynéco  Appareil locomoteur  Cardiaque  Oculaire

Précisez les résultats : .....  
.....

**C/Ponction Biopsie Rénale** : Non  Oui  Date..... N° anapath..... **Diagnostic final de la**  
**PRR** : .....

#### **1- Microscopie optique :**

Nombre de glomérules..... PAC.....  
Lésions glomérulaires : prolifération ..... Dépôts.....

**Lésions vasculaires** :  Sclérose  Nécrose fibrinoïde  Thrombose intra capillaire  Infiltrat inflammatoire  Autre  
**Lésions tubulo-interstitielles** :  Œdème  Infiltrat inflammatoire :  Focal  Diffus  Nécrose tubulaire.....%  Atrophie  
Tubulaire.....%  Fibrose interstitielle.....%

**2- Immunofluorescence** :  IgG  IgM  IgA  C1q  C3  Fibrinogène

#### D/ Conclusion :

**Catégorie :**

**Motif d'hospitalisation :**

**Diagnostic syndromique :**

**Diagnostic final :**

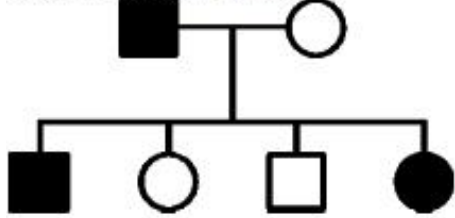
**Arbre généalogique N° :**

**Sérum stocké N° :**

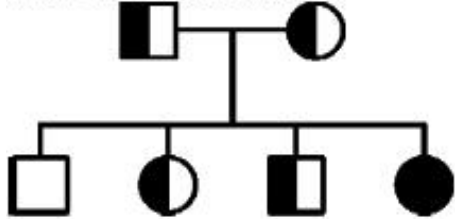
**ADN stocké N° :**

## Illustration des modes de transmission

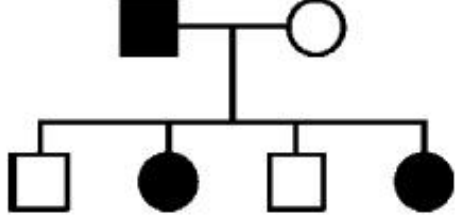
Maladie autosomique dominante



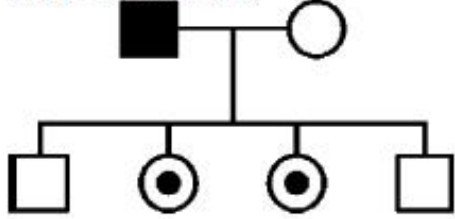
Maladie autosomique récessive



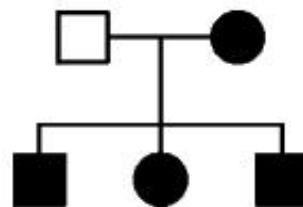
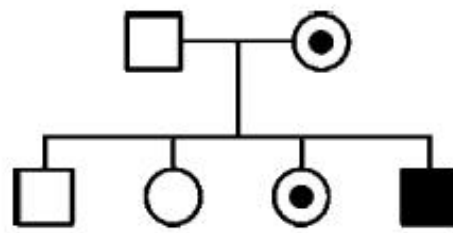
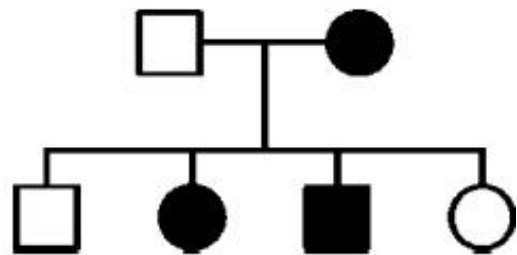
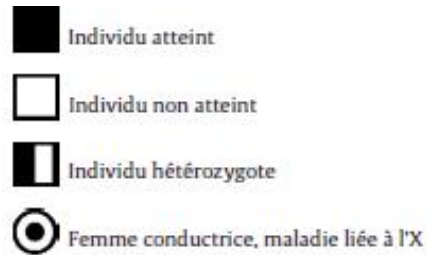
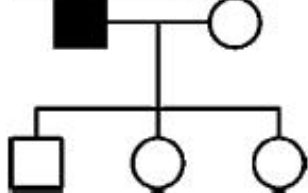
Maladie dominante liée à l'X



Maladie récessive liée à l'X



Hérédité mitochondriale





SERVICE DE NEPHROLOGIE-  
HEMODIALYSE

UNITE DE GENETIQUE MEDICALE  
ET D'ONCOGENETIQUE

موافقة مريض بعد التوعية من اجل الدراسة في الجينات الوراثية  
لأمراض الكلى

الاسم الشخصي: .....

الاسم العائلي: .....

..... ñ ñ .....

اقر أنا الموقع أدناه..... موافقتي الإرادية على

المشاركة من اجل دراسة الجينات الوراثية لأمراض الكلى.

حرر في: بتاريخ.....

التوقيع:

..... ñ ñ .....

اقر أنا الطبيب بأنني شرحت بالقدر الوافي للمريض طبيعة هذه

الدراسة والهدف منها وانه وافق بمحض إرادته.

حرر في: بتاريخ.....

التوقيع:



SERVICE DE NEPHROLOGIE-  
HEMODIALYSE



UNITE DE GENETIQUE MEDICALE  
ET D'ONCOGENETIQUE

## DNAthèque

### NEPHROGENETIQUE

Nom, Prénom :  
Date de naissance :  
Consanguinité :  
Origine père :  
Origine mère :  
Adresse :  
Tel :  
Médecin traitant :

Diagnostic :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

Arbre généalogique au verso de la fiche (à schématiser si ATCD familiaux positifs)

Prélèvement sanguin (2 tubes EDTA de 5 ml)

Fait à Fès le :

Réception au laboratoire par :

le :

## DNAthèque

Propositus     Mère     Père     Apparentés :

Réf. LAB. DNAthèque : .....

Fait à Fès .le.....

Signature et cachet du médecin

## Fiches de déclaration

Avec l'aimable autorisation de :

*Dr LAURENCE HEIDET*

*Dr BERTRAND KENBELLMAN*



## SYNDROME D'ALPORT

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

(COL4A5, COL4A3 et COL4A4)

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui

**Pays d'origine du père :**

**Dépistage familial :**  Oui

**Symptomatique :**  Oui

**Date des premiers symptômes (mm/aa) :**

Inconnue

**Nature des premiers symptômes :**

Hématurie microscopique

Protéinurie

Surdité

Autre :

**Lieu de naissance :**

Non

**Pays d'origine de la mère :**

Non

Non

Hématurie macroscopique

Insuffisance rénale

Atteinte oculaire

Microalbuminurie

HTA

Léiomyomatose

**Biopsie rénale :**

Oui

Non

**Date (mm/aa) :**

**Microscopie optique :**

Oui

Non

**Résultat :**

Suggérant le SA  Non contributive

Autre :

**Microscopie électronique :**

Oui

Non

**Anomalies des MBG :**

Mince

Épaisses

Épaisses et minces

Non contributive

**IF anticorps anti col IV :**  Fait

Non fait

Expression des chaînes alpha 5, alpha 3 et alpha 4

	MBG	Capsule Bowman	Tubes
Alpha 5	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A
Alpha 3	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A
Alpha 4	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A		<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> A

N : fixation normale ; S : segmentaire et A : absente

**Biopsie cutanée :**  Fait

Non fait

**Date (mm/aa) :**

Expression de la chaîne alpha 5 (IV) :  Normale  Segmentaire  Absente

**Biologie actuelle**

**Insuffisance rénale :**

Oui

Non

**Créatininémie :**

$\mu\text{mol/L}$

$\text{mg/L}$

**date :**

**Âge à l'insuffisance rénale terminale :**

**Hématurie :**

Oui

Non

**Microalbuminurie :**

Oui

Non

$\text{mg/24h}$

$\text{mg/L}$

**date :**

**Protéinurie :**

Oui

Non

$\text{mg/24h}$

$\text{mg/L}$

**date :**

**Créatininurie :**

$\text{mmol/24h}$

$\text{g/24h}$

$\text{mmol/L}$

$\text{g/L}$

**date :**

**Albuminémie :**

$\text{g/L}$

**HTA :**

Oui

Non

**Date de découverte :**

**Traitement bloqueur du SRA :**

Oui

Non

**Date de début :**

**Signes extra-rénaux :**

**Surdité de perception :**  Oui  Non  D  G

Âge de découverte :

**Atteinte oculaire :**  Oui  Non.

Si oui, préciser :

**Antécédents familiaux de néphropathie :**  Oui  Non

(Faire un arbre généalogique sur une feuille à part en précisant en particulier les antécédents d'hématurie, surdité, atteinte oculaire et âge à l'insuffisance rénale terminale)

Lien de parenté	Date de naissance	Hu	S	O	�ge IRT	PBR (date)	Résultat	Biopsie cutanée	résultat
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	

Hu : h maturie ; S : surdité de perception ; O : atteinte oculaire ; IRT : insuffisance rénale terminale

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

Adresse :

Téléphone :

E-mail (obligatoire) : @

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)

## DIABETE INSIPIDE CENTRALE

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Pays de Naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

**Consanguinité :**  Oui  Non

Autres membres de la famille avec la même pathologie (joindre un arbre généalogique) :

**Age de découverte du diabète insipide :**

**Circonstances de découverte :**

**Phénotype au moment du diagnostic :**

Na plasmatique : Protidémie :  
Osmolalité sanguine : mOsm/kg Osmolalité urinaire : mOsm/kg.  
Diurèse de 24 heures :  
Osmo U. maximale : mOsm/kg  Après restriction hydrique  Après dDAVP  
Concentration d'AVP contemporaine d'une hypernatrémie : (Normes : )

**IRM : Date :**

**Résultat :**

**Traitement :**

**Faits marquants pendant l'évolution :**

**Retard de Croissance :**  Oui  Non ; Actuellement: Poids à : DS. Taille à : DS

**Retard mental :**  Oui  Non

**Urétérohydronéphrose :**  Oui  Non

**Commentaires :**

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

**Adresse :**

**Téléphone :**

**E-mail (obligatoire) :** @

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :

**Dr Rosa Vargas-Poussou :** [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

## EXCES APPARENT EN MINERALOCORTICOÏDES

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :** F  M

**Date de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui  Non  Inconnu

**Nationalité/Ethnie :**

**Autre membre de la famille atteint (joindre un arbre généalogique) :**

**Antécédents familiaux :**

**Année du diagnostic de l'HTA :**

**Manifestations cliniques au moment du diagnostic :**

**Pression artérielle au diagnostic:**

Diastolique : mm Hg Systolique : mm Hg

**Antécédents personnels:**

**Complications cardio-vasculaires ou cérébrales :**

**Néphrocalcinose:**  Oui  Non

Si oui, âge de découverte :

Si non, date de dernière recherche :

**Néphrolithiase:**  Oui  Non

Si oui, âge de découverte :

Si non, date de dernière recherche :

**Polyurie:**  Oui  Non Diurèse de 24 heures :

**Retard de croissance:**  Oui  Non

Actuellement: Poids à : DS,

Taille à : DS



### SYNDROME DE DENT

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Pays de Naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

**Consanguinité :**  Oui  Non

Autres membres de la famille avec la même pathologie (joindre un arbre généalogique)

**Age de découverte de la tubulopathie proximale :**

Circonstances de découverte :

**Phénotype au moment du diagnostic :**

Poids :                    kg                    Taille :                    cm                    TA :

	SANG		URINES			
		Unités	Échantillon	Unités	24 h	Unités
Na*		mmol/L		mmol/L		mmol
K*		mmol/L		mmol/L		mmol
HCO <sub>3</sub> *		mmol/L		mmol/L		
Cl		mmol/L		mmol/L		
Protides		g/L				
Créatinine		μmol/L		mmol/L		
Ac Urique*		μmol/L		mmol/L		
Ca*						
PO <sub>4</sub>						
Mg*		mmol/L		mmol/L		
PTH			Polyurie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non    Diurèse de 24 heures :  Pouvoir de concentration des urines après dDAVP :                    mOsm/kg			
250H VitD						
1-250H2VitD						
TRP						

Protéinurie tubulaire :       β2 globuline                       α1 microglobuline                       RBP

Valeur :                              mg/mmol de créat.                      Albuminurie :                              mg/mmol de créat

Glycosurie :                       Oui     Non                      Aminoacidurie:                               Oui     Non

Clearance de l'Acide Urique :                      Citraturie :                              Unités :

**Néphrocalcinose :**                       Oui     Non

Si Oui, âge de découverte :                              Si Non, dernière recherche :

**Néphrolithiase :**                       Oui     Non

Si Oui, âge de découverte :                              Si Non, dernière recherche :

**Traitement :**

**Faits marquants pendant l'évolution :**

**Retard de Croissance :**                       Oui                       Non

**Rachitisme :**                               Oui                       Non

**Actuellement:** Poids à :                      DS.                      Taille à :                              DS

**Fonction rénale actuelle:** créatinine plasmatique :                              μmol/l

K plasmatique :                      mM                      si hypokaliémie : kaliurèse :

Chlorémie :                              mM                      Bicarbonates P :                              mM                      Phosphorémie :                              mM

Rénine :                              Aldostérone :

Calciurie :                              Magnésémie :                              **(SVP mettre les unités)**

Si hypomagnésémie : magnésurie :

**Commentaires :**

*\* Paramètres biologiques nécessaires avant tout examen moléculaire (mettre les unités et les normes de votre laboratoire pour ces valeurs)*

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire) :	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :

**Dr Rosa Vargas-Poussou :** [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

## DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Pays de Naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

**Consanguinité :**  Oui  Non

Autres membres de la famille avec la même pathologie (joindre un arbre généalogique) :

**Age de découverte du DIN :**

Circonstances de découverte :

**Phénotype au moment du diagnostic :**

Na plasmatique : Protidémie :  
 Osmolalité sanguine : mOsm/kg Osmolalité urinaire : mOsm/kg.  
 Diurèse de 24 heures :  
 Osmo U. maximale : mOsm/kg  Après restriction hydrique  Après dDAVP  
 Concentration d'AVP contemporaine d'une hypernatrémie : (Normes : )

**Etude de facteurs de coagulation après dDAVP :**  Oui  Non

Résultats :

**Traitement :**

**Faits marquants pendant l'évolution :**

**Retard de Croissance :**  Oui  Non ; Actuellement: Poids à : DS. Taille à : DS

**Retard mental :**  Oui  Non

**Urétérohydronéphrose :**  Oui  Non

**Commentaires :**

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

**Adresse :**

**Téléphone :**

**E-mail (obligatoire) :** @

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :

**Dr Rosa Vargas-Poussou :** [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)



## SYNDROME NEPHROTIQUE CORTICO-RESISTANT

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Lieu de naissance :**

### Antécédents familiaux

**Consanguinité :**  Oui  Non  Inconnu

**Pays d'origine du père :** **Pays d'origine de la mère :**

**Nombre total d'enfants** (atteints et non atteints) dans la famille :

**Parents avec Syndrome Néphrotique** (joindre l'arbre généalogique s'il vous plaît)

	Syndrome néphrotique	Protéinurie	Hématurie	IRC
Mère	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I
Père	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I
Frère/soeur	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I
Frère/soeur	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I
Autres parents	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> I

O : Oui; N : Non; I : Inconnu

### Diagnostic

Date ou âge aux premiers symptômes :

Date ou âge du premier épisode de protéinurie:

Date ou âge du premier épisode du syndrome néphrotique (protéinurie > 50 mg/kg/j et albuminémie < 30g/l):

Œdèmes :  Oui  Non

HTA :  Oui  Non

Insuffisance rénale :  Aiguë  Chronique  Non

Hématurie:  Macroscopique  Microscopique  Non  Inconnu

Autres anomalies :

**Biopsie rénale :**  Oui  Non  Inconnu **Date :**

Microscopie optique:

LGM

HSF :  Oui  Non **Si oui :**  
 Prolifération cellulaire  Collapsus  Lésions péri-hilaires  
 Lésions de sclérose adhérentes au tubule proximal  Sans spécificité particulière

SMD

GEM

GNMP

PMD

Autre :

LGM : Lésions glomérulaires minimes ; HSF : Hyalinose segmentaire et focale ; SMD : Sclérose mésangiale diffuse;

GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse ; GNMP : Glomérulonéphrite membrano-proliférative ;

PMD : Prolifération mésangiale diffuse.

Immunofluorescence :  Oui  Non  Inconnu

Dépôts d'IgM et/ou C3

Résultat :

Microscopie électronique :  Oui  Non  Inconnu

Résultat :

### **En cas de syndrome néphrotique congénital**

Prématurité :  Oui  Non  Inconnu

Poids du placenta (g / %PN):

## Traitement

	Traitement utilisé	Réponse au traitement
<b>Corticoïdes</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Chimiothérapie (cyclophosphamide/chloraminophène)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Inhibiteurs de la Calcineurine (cyclosporine/tacrolimus)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Rituximab (Mabthera)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Autres :</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> Inconnu

CR : Cortico-résistant ; R : Résistant ; RP : Rémission partielle (Alb > 30 g/L et persistance d'une protéinurie)

## Evolution

IRT (GFR <10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) :  Oui  Non  Inconnu Si oui, Âge à l'IRT : \_\_\_\_\_ ans  
Si non, Créatininémie /DFG au dernier suivi : \_\_\_\_\_ µmol/L / \_\_\_\_\_ ml/min/1,73m<sup>2</sup>  
Transplantation rénale :  Oui  Non  Inconnu Date : \_\_\_\_\_  
Récidive :  Oui  Non  Inconnu Date de la récurrence : \_\_\_\_\_  
Rejet de greffe :  Oui  Non Date : \_\_\_\_\_  
Décès :  Oui  Non Date du décès : \_\_\_\_\_  
Cause du décès : \_\_\_\_\_  Inconnu

## Atteintes extrarénales

**Retard mental :**  Oui  Non  Inconnu  
**Microcéphalie :**  Oui  Non  Inconnu  
Âge de découverte : \_\_\_\_\_ PC au dernier examen : \_\_\_\_\_ cm Date du dernier examen : \_\_\_\_\_  
**Anomalies du système nerveux central (SNC) :**  Oui  Non  Inconnu  
IRM :  Oui  Non  Inconnu  
Résultats :  Atrophie cérébrale  Anomalies de gyration  Retard de myélinisation  
 Atrophie cérébelleuse  Autre : \_\_\_\_\_  
**Anomalies du système nerveux périphérique (SNP) :**  Oui  Non  Inconnu Âge de découverte : \_\_\_\_\_  
 Pieds creux  Faiblesse/atrophie musculaire  ROT diminués  Déficit sensitif  
Electrophysiologie :  Oui  Non  Inconnu Date : \_\_\_\_\_  
Résultats (Vitesse de conduction du nerf médian) : \_\_\_\_\_  
Biopsie nerveuse :  Oui  Non  Inconnu Date : \_\_\_\_\_  
Résultats : \_\_\_\_\_

Surdité/anomalies de l'audition  Anomalie rétinienne  Anomalie du nerf optique  
 Infections à répétition  Autre anomalie oculaire  Cardiomyopathie  
 Anomalies cardiaques  Accidents vasculaires cérébraux  Petite taille  
 Dysmorphie faciale  Polydactylie

**Anomalies osseuses :**  Oui  Non  Inconnu  
Rotules  Oui  Non  Inconnu  
Dysplasie spondylo-épiphysaire  Oui  Non  Inconnu

**Anomalies du tractus uro-génital :**  Oui  Non  Inconnu  
Pseudohermaphrodisme masculin :  Oui  Non  Inconnu  
Ambiguité / Hypospade / Cryptorchidie  Oui  Non  Inconnu  
Anomalie des organes génitaux externes :  Oui  Non  Inconnu

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

Adresse :

Téléphone :

E-mail (obligatoire) :

@

Consentement signé :

Oui

Bon de commande :

Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)

## HYPERCALCEMIE FAMILIALE BENIGNE (HFB)

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Pays de Naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

**Consanguinité :**  Oui  Non

Autres membres de la famille ayant une hypercalcémie :

Age de découverte de l'hypercalcémie :

Circonstances découverte :

Pathologies associées

Auto-immunes  Lithiase calcique  Chondrocalcinose  ATCDs de chirurgie cervicale

Autres :

**PHENOTYPE**

Date de l'examen :

**Poids:**            kg

**Plasma:**

Ca total * :	Ca ionisé :	pH :
Phosphate :	Magnésium sérique :	Créatinine * :
PTH * :	25 (OH) D * :	1,25 (OH) 2D :
TSH :		

**Urine des 24 heures (régime libre) :**

Diurèse :	
Calciurie * :	mmol/24h
Phosphaturie :	mmol/24h
Natriurèse :	mmol/24h
Créatinine * :	mmol/24h
Magnésurie :	mmol/24h.

**Urine à jeun (2<sup>e</sup> miction du matin) :**

Calciurie * :	mmol/L
Créatinine * :	mmol/L ;
Calcium/Créatinine * :	mmol/mmol

**Traitement** (au moment des prélèvements biologiques) :

- |                                      |   |                                      |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Diurétiques | <input type="checkbox"/> Biphosphonates | <input type="checkbox"/> AINS        |
| <input type="checkbox"/> Lithium     | <input type="checkbox"/> Corticoïdes    | <input type="checkbox"/> Calcitonine |
| <input type="checkbox"/> Autres :    |   |                                      |

**Commentaires :**

*\* Paramètres biologiques nécessaires avant tout examen moléculaire (mettre les unités et les normes de votre laboratoire pour ces valeurs)*

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire) :	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
**Dr Rosa Vargas-Poussou** : [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

## SYNDROME DE GORDON

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

### 1- ANTECEDENTS

HTA  Oui  Non

Hyperkaliémie (K > 5,0 mmol/L)  Oui  Non

Histoire familiale d'HTA  Oui  Non

Histoire familiale d'hyperkaliémie  Oui  Non

Mutation connue dans la famille  Oui  Non

Mutation :

Année de diagnostic :

Année de diagnostic :

*(si oui, joindre un arbre généalogique)*

*(si oui, joindre un arbre généalogique)*

### 2- EXAMEN CLINIQUE

Date de l'examen :

PAS (mmHg) :

PAD (mmHg) :

Commentaires :

AVC  Oui  Non

Insuffisance coronaire  Oui  Non

Diabète  Oui  Non

ECG Sokolow (mm) :

Autres anomalies :

### 3- TRAITEMENT

Inhibiteur calcique  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Alpha-bloquant  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Béta-bloquant  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Antihypertenseur d'action centrale  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Inhibiteur de l'enzyme de conversion  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Antagoniste de l'Angiotensine II  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

Diurétique  Oui  Non

*Nom :*

*Posologie :*

#### 4 – EXAMENS BIOLOGIQUES STANDARDS

Date de l'examen :

##### Plasma

Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) :

Na (mmol/L) :

K (mmol/L) :

Cl (mmol/L) :

HCO<sub>3</sub> (mmol/L) :

Protéines (g/l) :

Ca (mmol/L) :

Phosphate (mmol/L) :

Acide urique ( $\mu\text{mol/L}$ ) :

Glycémie à jeun (mmol/L)

Cholestérol total (mmol/L) :

Triglycérides (mmol/L)

##### Urines de 24h

Volume urinaire :

mL

Créatinine (mmol) :

Na (mmol/L) :

K (mmol/L) :

Cl (mmol/L) :

Ca (mmol/L) :

Phosphate (mmol/L) :

#### 5 – DOSAGES HORMONAUX

Date de l'examen :

##### Plasma

Rénine couché :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

Rénine debout :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

Aldostérone couché :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

Aldostérone debout :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

##### Urines de 24h

Cortisol libre urinaire :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

Aldostérone :

Unités :

*Normales du laboratoire :*

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

Adresse :

Téléphone :

E-mail (obligatoire) :

@

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
Dr Rosa Vargas-Poussou : [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

**HYPOPLASIE - DYSPLASIE RENALE AVEC OU SANS KYSTE**  
Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique  
(TCF2/HNF1B, EYA1, SIX1, PAX2)

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Lieu de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui

Non

**Pays d'origine du père :**

**Pays d'origine de la mère :**

• **Echographies anténatales (terme : SA )**

Taille Rein Droit :	mm	Taille Rein Gauche :	mm
<input type="checkbox"/> Reins normaux		<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G
<input type="checkbox"/> Reins hyperéchogènes	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Reins augmentés de taille	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Kystes	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Hydronéphrose	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Agénésie	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Dysplasie multikystique	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Urétérocèle	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G	
<input type="checkbox"/> Autres anomalies, préciser :			

• **Naissance :**

Terme : SA Poids : kg Taille : cm PC : cm

Taille actuelle : cm DS Poids actuel : kg DS

**Echographie post-natale (date : )**

<u>Rein Droit</u>	mm	<u>Rein Gauche</u>	mm
<input type="checkbox"/> Rein normal		<input type="checkbox"/> Rein normal	
<input type="checkbox"/> Dysplasie multikystique		<input type="checkbox"/> Dysplasie multikystique	
<input type="checkbox"/> Kystes corticaux		<input type="checkbox"/> Kystes corticaux	
<input type="checkbox"/> Kystes médullaires		<input type="checkbox"/> Kystes médullaires	
<input type="checkbox"/> Kystes (sans précision)		<input type="checkbox"/> Kystes (sans précision)	
<input type="checkbox"/> Rein hyperéchogène		<input type="checkbox"/> Rein hyperéchogène	
<input type="checkbox"/> Hypoplasie rénale		<input type="checkbox"/> Hypoplasie rénale	
<input type="checkbox"/> Agénésie rénale		<input type="checkbox"/> Agénésie rénale	
<input type="checkbox"/> Rein augmenté de taille		<input type="checkbox"/> Rein augmenté de taille	
<input type="checkbox"/> Rein ectopique		<input type="checkbox"/> Rein ectopique	
<input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/> Autre :	

**Anomalies de l'arbre urinaire :**

**Rein Droit**

**Rein Gauche**

<input type="checkbox"/> Reflux vésico-urétéral	<input type="checkbox"/> Reflux vésico-urétéral
<input type="checkbox"/> Syndrome de jonction pyélo-urétérale	<input type="checkbox"/> Syndrome de jonction pyélo-urétérale
<input type="checkbox"/> Méga uretère	<input type="checkbox"/> Méga uretère
<input type="checkbox"/> Système urétéral double	<input type="checkbox"/> Système urétéral double
<input type="checkbox"/> Valve de l'urètre postérieur	
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :	<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :

**Biologie actuelle**

Insuffisance rénale :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Âge à l'insuffisance rénale terminale :
Créatinine plasmatique :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Date :
Transaminases élevées :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu
Uricémie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Uricurie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Créatinine urinaire :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Magnésémie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Autres anomalies :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	

**Signes extra-rénaux :**

<b>Acuité visuelle :</b>	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Anormale	<input type="checkbox"/> Inconnu
<b>Examen du fond d'œil :</b>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inconnu
Normal :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Colobome :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> G
Dysplasie du nerf optique :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> G
Autre anomalie du FO (préciser) :			
<b>Autres :</b>			
Retard mental	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Kyste ou fistule au niveau du cou	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Fistule ou pertruis pré-auriculaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Anomalies de l'oreille externe	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Baisse de l'audition	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Anosmie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Anomalies du squelette (polydactylie, syndactylie...)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Anomalie cardiaque connue	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Anomalies des organes génitaux	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Autres anomalies congénitales	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Goutte	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	

**Antécédents familiaux de malformation de l'appareil urinaire connue :**  OUI  NON

(Faire un arbre généalogique sur une feuille à part en précisant les pathologies pour chaque individu)

Préciser en particulier dans la famille les antécédents de **diabète, goutte, surdité, anomalies oculaires et tout problème néphro-urologique.**

	Nom	Prénom	Date naissance	Pathologie	Echo rénale (si oui, décrire succinctement)
<b>Père</b>					
<b>Mère</b>					
<b>Fratric</b>					

**Antécédents chez des apparentés plus éloignés :**

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire) :	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)



## HYPOPHOSPHATEMIES

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

NOM :

PRENOM :

Sexe :  F  M

Date de naissance :

Pays de Naissance :

Ethnie :  Caucase  Afrique  Asie

Consanguinité :  Oui  Non

Autres membres de la famille ayant une hypophosphatémie (joindre un arbre généalogique) :

Age de découverte de l'hypophosphatémie :

Circonstances découverte :

### Pathologies associées

Lithiase calcique  Néphrocalcinose  Anomalies squelettiques

Calcifications périarticulaires  Calcifications vasculaires

Autres :

**PHENOTYPE** (au moment du diagnostic)

Date de l'examen :

Poids : kg Taille :

cm

	SANG		URINES			
		Unités	Échantillon	Unités	24 h	Unités
Na		mmol/l		mmol/l		mmol
K		mmol/l		mmol/l		mmol
HCO3		mmol/l		mmol/l		
Cl		mmol/l		mmol/l		
Protides		g/l		mg/l ou g/l		mg ou g
Créatinine*		µmol/l		mmol/l		
Ca		mmol/l		mmol/l		
Mg*		mmol/l		mmol/l		
Phosphate*		mmol/l				
PTH						
250H VitD						
1-250H2VitD						

Diurèse de 24 heures :

Calciurie :  mmol/mmol  mg/mg

TRP\* :  Ou TmPi :

Ostéodensitométrie : date :

Résultat :

**Traitement** (au moment des prélèvements biologiques)

- |  |                                      |   |
|--|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Phosphates    | <input type="checkbox"/> 25 OH Vit D | <input type="checkbox"/> Un Alpha       |
| <input type="checkbox"/> Rocaltrol     | <input type="checkbox"/> Persantine  | <input type="checkbox"/> Ac. Valproïque |
| <input type="checkbox"/> Antiprotéases | <input type="checkbox"/> Antiacides  | <input type="checkbox"/> Autres :       |

**Commentaires :**

*\* Paramètres biologiques nécessaires avant tout examen moléculaire (mettre les unités et les normes de votre laboratoire pour ces valeurs)*

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire) :	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
Dr Rosa Vargas-Poussou : [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

**SUSPICION DE POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE RECESSIVE, FŒTUS**  
Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**Nom patronymique de la mère :**

**Prénom de la mère :**

**Nom du père :**

**Consanguinité des parents :**  Oui  Non. Lien de parenté :

**Pays d'origine du père :**  Oui  Non. **Pays d'origine de la mère :**

**Antécédents familiaux :**  Oui  Non

Y a-t-il dans cette famille des cas de polykystose autosomique récessive (patients nés vivants ou fœtus interrompus) ?

Oui  Non

Si oui, préciser :

Nombre de fœtus :

Nombre de patients vivants :

Diagnostic fait par :  Moléculaire  Histologie rénale  Histologie hépatique

Clinique + imagerie (préciser) :

**Echographie T1 :** Terme : SA Date :  
Lieu : Nom de l'échographiste :  
Normale  Oui  Non  
Si non, préciser :

**Echographie T2 :** Terme : SA Date :  
Lieu : Nom de l'échographiste :

Rein Droit	Rein Gauche
Taille : mm SD	Taille : mm SD
<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité corticale	<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité corticale
<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité médullaire	<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité médullaire
<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité globale	<input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité globale
<input type="checkbox"/> Inversion de la différenciation corticomédullaire	<input type="checkbox"/> Inversion de la différenciation corticomédullaire
<input type="checkbox"/> Persistance d'une différenciation cortico-médullaire	<input type="checkbox"/> Persistance d'une différenciation cortico-médullaire
<input type="checkbox"/> Absence de différenciation cortico-médullaire	<input type="checkbox"/> Absence de différenciation cortico-médullaire
<input type="checkbox"/> Microkystes corticaux	<input type="checkbox"/> Microkystes corticaux
<input type="checkbox"/> Microkystes médullaires	<input type="checkbox"/> Microkystes médullaires
<input type="checkbox"/> Microkystes diffus	<input type="checkbox"/> Microkystes diffus
<input type="checkbox"/> Macrokystes corticaux	<input type="checkbox"/> Macrokystes corticaux
<input type="checkbox"/> Macrokystes médullaires	<input type="checkbox"/> Macrokystes médullaires
<input type="checkbox"/> Macrokystes diffus	<input type="checkbox"/> Macrokystes diffus

Volume de Liquide amniotique :  Normal  Oligoamnios  Anamnios  Index amniotique : cm  
 Plus grande citerne : cm

Foie : Anomalies :  Oui  Non  
Si oui, lesquelles :

**Echographie T3 :** Terme : SA Date :  
 Lieu : Nom de l'échographiste :  
 Rein Droit Rein Gauche  
 Taille : mm SD Taille : mm SD

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité corticale                         | <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité corticale                         |
| <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité médullaire                        | <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité médullaire                        |
| <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité globale                           | <input type="checkbox"/> Hyperéchogénéicité globale                           |
| <input type="checkbox"/> Inversion de la différenciation cortico-médullaire   | <input type="checkbox"/> Inversion de la différenciation cortico-médullaire   |
| <input type="checkbox"/> Persistance d'une différenciation cortico-médullaire | <input type="checkbox"/> Persistance d'une différenciation cortico-médullaire |
| <input type="checkbox"/> Absence de différenciation cortico-médullaire        | <input type="checkbox"/> Absence de différenciation cortico-médullaire        |
| <input type="checkbox"/> Microkystes corticaux                                | <input type="checkbox"/> Microkystes corticaux                                |
| <input type="checkbox"/> Microkystes médullaires                              | <input type="checkbox"/> Microkystes médullaires                              |
| <input type="checkbox"/> Microkystes diffus                                   | <input type="checkbox"/> Microkystes diffus                                   |
| <input type="checkbox"/> Macrokystes corticaux                                | <input type="checkbox"/> Macrokystes corticaux                                |
| <input type="checkbox"/> Macrokystes médullaires                              | <input type="checkbox"/> Macrokystes médullaires                              |
| <input type="checkbox"/> Macrokystes diffus                                   | <input type="checkbox"/> Macrokystes diffus                                   |

Volume de Liquide amniotique :  Normal  Oligoamnios  Anamnios  Index amniotique : cm  
 Plus grande citerne : cm

Foie : Anomalies :  Oui  Non  
 Si oui, lesquelles :

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire):	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)

## NEPHRONOPHTISE

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

Nom :

Prénom :

Sexe :  F  M

Date de naissance :

Lieu de naissance :

### Histoire familiale

Consanguinité :  Oui  Non

Pays d'origine du père :  Oui  Non

Antécédents familiaux :  Oui  Non

### Nombre de sujets atteints :

(Si oui préciser et faire un arbre généalogique sur une feuille à part en précisant les dates de naissances et les sujets prélevés pour étude génétique)

### Premiers symptômes :

Enquête familiale

Polyuro-polydipsie. Si oui, âge de découverte :

Enurésie :  Primaire  Secondaire

Insuffisance rénale. Si oui, âge de découverte : Créatininémie :  μmol/L  mg/L

Retard de croissance

Autres symptômes Préciser :

### Informations cliniques actuelles :

Fonction rénale :

Date 1 (la première disponible) :

Créatininémie 1 :  μmol/L  mg/L DFG :  ml/min/1,73m2

Date 2 (la dernière disponible) :

Créatininémie 2 :  μmol/L  mg/L DFG :  ml/min/1,73m2

IRT :  Oui  Non

Âge à l'IRT :

Protéinurie :  g/L  g/24h

Albuminurie :  mg/L  mg/24h

Sédiment urinaire :

### Echographie :

Date :

#### Rein Droit

Taille :  mm

Echogénicité :  Normale  Hyperéchogène

Kystes :  Oui  Non Nombre :

Taille min :  mm Taille max :  mm

Siège :  Cortical  Médullaire  Jonction cortico-médullaire

#### Rein Gauche

Taille :  mm

Echogénicité :  Normale  Hyperéchogène

Kystes :  Oui  Non Nombre :

Taille min :  mm Taille max :  mm

Siège :  Cortical  Médullaire  Jonction cortico-médullaire

Biopsie rénale et/ou analyse du rein après néphrectomie :  Oui  Non

Date :

Résultat :

### Atteintes extra-rénales

#### Système nerveux central

Retard mental :  Oui  Non  Inconnu

Ataxie cérébelleuse :  Oui  Non  Inconnu

Apraxie oculomotrice :  Oui  Non  Inconnu

Autres anomalies :

Imagerie cérébrale (préciser IRM, TDM et les résultats) :

**Œil :**

- Oculomotricité :  Normale  Anormale  Inconnue
- Fond d'œil :  Normal  Anormal  Non fait  Inconnu
- Electrorétinogramme :  Normal  Anormal  Non fait  Inconnu
- Acuité visuelle :  Normale  Un peu altérée  Très altérée  Inconnue

Si acuité visuelle très altérée :

Age de découverte de la malvoyance :

Date des examens ophtalmologiques :

Nystagmus congénital :  Oui  Non

Signes digito-oculaires :  Oui  Non

Comportement à la lumière :  Photophobie  Photoattirance  Gêne à l'obscurité  Indifférence

Acuité visuelle : Perception lumineuse

1/20

1/10

Autre :

Réfraction :

ERG :  Normal  Altéré  Plat

Aspect du fond d'œil :

Evolution de la maladie :  Amélioration  Aggravation  Stable

Présence d'un keratocône :  Oui  Non

**Os :** radio de la main et/ou du thorax :  Normale  Anormale  Inconnu  
 Epiphyse en cône  Côtes courtes  Os longs courts

**Foie :** Bilan biologique :  Normal  Anormal  
Si anormal, préciser :

Echographie :  Normale  Anormale  
Si anormale, préciser :

Biopsie :  Oui  Non  
Si oui, résultat :

**Autres atteintes extra-rénales :**  Oui  Non  
 Situs inversus  Cardiomyopathie  Infections respiratoires à répétition  
 Rate surnuméraire  Hypofécondité  Autres anomalies :

**Scolarité :**

**Insertion socioprofessionnelle :**

**Insertion familiale :**

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

**Adresse :**

**Téléphone :**

**E-mail (obligatoire) :** \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)

**NEPHROPATHIES TUBULOINTERSTITIELLES CHRONIQUES**  
Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique  
(UMOD, REN, TCF2/HNF1B)

**NOM:**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Lieu de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui  Non

**Pays d'origine du père :**

**Pays d'origine de la mère :**

**Dépistage familial :**  Oui  Non

Taille :            cm

Poids :            kg

**Mode de découverte :**

**Année :**

Polyurie             Insuffisance rénale chronique             HTA             Hyperuricémie  
 Goutte             Dépistage familial             Kystes             Autre

**HTA :**  Oui  Non

Date du diagnostic de l'HTA :

PA lors de sa découverte :            /            mmHg

Traitement antihypertenseur :  Oui  Non

Nombre d'antihypertenseurs :  1  2  3  4

**Goutte :**  Oui  Non

Âge de la première crise :

Traitement par allopurinol :  Oui  Non            Date de début :

Hyperuricémie documentée à fonction rénale normale :  Oui  Non  Inconnu

**Uricémie et fonction rénale :**

Date 1 (la première disponible) :

Créatininémie 1 :            µmol/L            mg/L  
Uricémie 1 :            µmol/L            mg/L  
Créatininurie 1 :            mmol/L            g/L  
Uricurie 1 :            mmol/L            mg/L

Date 2 (la dernière disponible) :

Créatininémie 2 :            µmol/L            mg/L  
Uricémie 2 :            µmol/L            mg/L  
Créatininurie 2 :            mmol/L            g/L  
Uricurie 2 :            mmol/L            mg/L

Dialyse :             Oui  Non

Hémodialyse             Dialyse péritonéale

Date de début :

Transplantation rénale :  Oui  Non

Date :

**Imagerie rénale :**

**Echographie :**

**Rein Droit**

Taille : mm

Kystes :  Oui  Non

Nombre :

Taille min : mm Taille max : mm

Siège :  Cortical  Médullaire

Date :

**Rein Gauche**

Taille : mm

Kystes :  Oui  Non

Nombre :

Taille min : mm Taille max : mm

Siège :  Cortical  Médullaire

**Scanner ou IRM :**

**Rein Droit**

Taille : mm

Kystes :  Oui  Non

Nombre :

Taille min : mm Taille max : mm

Siège :  Cortical  Médullaire

Date :

**Rein Gauche**

Taille : mm

Kystes :  Oui  Non

Nombre :

Taille min : mm Taille max : mm

Siège :  Cortical  Médullaire

**PBR :**  Oui  Non

Date :

Hôpital :

Ville :

Inflammation :  Oui  Non  Inconnu

Fibrose :  Oui  Non  Inconnu

Diagnostic : NTIC :  Oui  Non  Inconnu

**Décès :**  Oui  Non

Cause du décès :

Inconnu

Âge du décès :

**Co-morbidités associées :**

Diabète  Malformation uro-génitale

Anomalies du bilan hépatique. Si oui, préciser :

Hypomagnésémie

Autres :

**Famille :** Faire un arbre généalogique sur une feuille à part en précisant en particulier les antécédents de goutte précoce (< 40ans) et/ou hyperuricémie, kystes rénaux, et âge à l'insuffisance rénale terminale.

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

Adresse :

Téléphone :

E-mail (obligatoire) : \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)



### SYNDROME DE LIDDLE

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :** F  M

**Date de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui  Non  Inconnu

**Nationalité/Ethnie :**

**Autre membre de la famille atteint (joindre un arbre généalogique) :**

**Antécédents familiaux :**

**Année du diagnostic de :** l'HTA : **du syndrome de Liddle :**

**Manifestations cliniques au moment du diagnostic :**

**Pression artérielle au diagnostic :**

Diastolique mm Hg Systolique mm Hg

**Antécédents personnels :**

**Complications cardio-vasculaires ou cérébrales :**

**Complications rénales :**

**Paramètres biologiques au moment du diagnostic (sans traitement):**

	Sang		Urines			
		Unités	Echantillon	Unités	24 h	Unités
Na*		mmol/l		mmol/l		mmol
K*		mmol/l		mmol/l		mmol
HCO <sub>3</sub> *		mmol/l		mmol/l		
Cl		mmol/l		mmol/l		
Créatinine		μmol/l		mmol/l		
Ca		mmol/l		mmol/l		
Rénine (couché)*						
Rénine (debout)*						
Aldostérone (couché)*						
Aldostérone (debout)*						
Cortisol (préciser l'horaire svp)						
THA ou aldostérone urinaire						

**Traitement:**

Amiloride :  Oui  Non

Triamtérène :  Oui  Non

Autre traitement :

Manifestations apparues durant l'évolution :

Taux d'aldostérone et de rénine plasmatiques lors du dernier bilan :

Commentaires :

*\* Les paramètres biologiques sont nécessaires avant d'effectuer tout test moléculaire (merci de noter les unités et les normes de votre laboratoire).*

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire) :	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
Dr Rosa Vargas-Poussou : [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

**PSEUDOHYPOALDOSTERONISME DE TYPE 1 (PHA1)**  
Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Ethnie :**  Caucase  Afrique  Asie

**1- ANTECEDENTS**

Mère âge à la naissance :                      ans                      Père âge à la naissance :                      ans

Mère parité :

Durée de la gestation :                      Semaines d'Aménorrhée

Complications durant la gestation :

Hydramnios  Oui  Non

Poids de naissance :                      g                      Taille de naissance :                      cm                      PC :                      cm

APGAR (1min/5min) :                      /

Autres pathologies  Oui  Non

Si oui, lesquelles :

**2- HISTOIRE DU PHA1**

Personnelle

Maladie (cocher)  PHA1 rénal  PHA1 généralisé

Age au début des symptômes :                      jours

Poids :                      kg

Taille :                      cm

Symptômes :  Déshydratation  Vomissements  Cassure courbe pondérale

Convulsions  Hypotonie  Polyurie

Autres symptômes (lesquels ?):

Hyperkaliémie  Hyponatrémie  Hyperaldostéronémie  Hyperréninémie

Acidose métabolique  Hypercalciurie  Néphrocalcinose

Test sueur :  Oui  Non

Résultats :

### Familiale

Consanguinité parentale :  Oui  Non

Histoire familiale de PHA1 :  Oui  Non

(si oui joindre au dos un arbre généalogique)

Père âge : ans

PRA (ng/ml/h) ou Rénine (pg/ml) : couchée : debout :

Plasma aldostérone (pmol/L) : couchée : debout :

Mère âge : ans

PRA (ng/ml/h) ou Rénine (pg/ml) : couchée : debout :

Plasma aldostérone (pmol/L) : couchée : debout :

### 3- EXAMEN CLINIQUE

Date de l'examen :

Poids : kg Taille : cm PC cm

Symptômes :

Pression artérielle (systolique/diastolique, mmHg) : /

Morphologie Rénale :  Normale  Anormale  ND

Commentaires:

Organes Génitaux externes :  Normaux  Anormaux

Commentaires:

Infection urinaire :  Oui  Non

### 4 – EXAMENS BIOLOGIQUES STANDARDS

Date de l'examen :

#### Plasma

Na (mmol/l) : K (mmol/l) : Créatinine (μmol/l) :

HCO<sub>3</sub> (mmol/L) : Ca (mmol/L) : Cl (mmol/L) : Phosphate (mmol/L) :

pH :

**24h Urines** : vol: ml

Na (mmol/l) : Na 24h (mmol) :

K (mmol/l) : K 24h (mmol) :

Cl (mmol/l) : Cl 24h (mmol) :

Créatinine (mmol/l) : Créatinine 24h (mmol) :

### 5 – DOSAGES HORMONAUX

Date de l'examen :

PRA (ng/ml/h) ou Rénine (pg/ml) : couchée : debout :

Plasma aldostérone (pmol/L) : couchée : debout :

Plasma cortisol (nmol/L) :

17OH-Prog (nmol/L) :

Aldostérone U des 24h (nmol) :

Cortisol libre U des 24h (nmol) :

## 6- TRAITEMENT EN COURS

NaCl :  Oui  Non Dose :  
NaHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> :  Oui  Non Dose :  
Résines échangeuses ions :  Oui  Non Dose :  
Corticoïdes :  Oui  Non Dose :  
Autres :  Oui  Non  
Lesquelles /dose :

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
<b>Adresse :</b>	
<b>Téléphone :</b>	
<b>E-mail (obligatoire) :</b>	<b>@</b>
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :  
Dr Rosa Vargas-Poussou : [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)

**SUSPICION DE POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE RECESSIVE, PATIENT**  
Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

**NOM :**

**PRENOM :**

**Sexe :**  F  M

**Date de naissance :**

**Lieu de naissance :**

**Parents consanguins :**  Oui  Non

**Lien de parenté :**

**Pays d'origine du père :**

**Pays d'origine de la mère :**

**Nom patronymique de la mère :**

1- **Histoire prénatale :**  Oui  Non  Inconnu Si oui,

Terme 1 : SA Date :

	Rein Droit		Rein Gauche	
	mm	DS	mm	DS
Taille				
Rein augmenté de taille	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Hyperéchogène	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	

Volume du liquide amniotique :  Normal  Oligamnios  Anamnios

Terme 2 : SA Date :

	Rein Droit		Rein Gauche	
	mm	DS	mm	DS
Taille				
Rein augmenté de taille	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Hyperéchogène	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	

Volume du liquide amniotique :  Normal  Oligamnios  Anamnios

Terme 3 : SA Date :

	Rein Droit		Rein Gauche	
	mm	DS	mm	DS
Taille				
Rein augmenté de taille	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Hyperéchogène	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	

Volume du liquide amniotique :  Normal  Oligamnios  Anamnios

2- **Histoire post natale**

**HTA :**  Oui  Non Date de découverte :  
Nombre d'antihypertenseurs :  1  2  3  4

**Anomalie de la concentration/dilution de l'urine :**  Oui  Non  
Date de début : Date de fin :

**Acidose :**  Oui  Non

**Autres :**

**Morphologie rénale**

**Echographie 1 :** Date :

**Rein Droit**

Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Taille du patient :** cm

**Rein Gauche**

Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Echographie 2 :** Date :  
**Rein Droit**  
Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Taille du patient :** cm  
**Rein Gauche**  
Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Echographie 3 :** Date :  
**Rein Droit**  
Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Taille du patient :** cm  
**Rein Gauche**  
Taille : mm  
Hyperéchogène :  Oui  Non  
Microkystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire  
Macrokystes :  Oui  Non  
Nombre :  
Siège :  Cortical  Médullaire

**Morphologie hépatique au dernier examen**

Dilatation des voies biliaires :  Oui  Non  
Kystes hépatiques :  Oui  Non  
Nombre : Taille min (mm) : Taille max (mm) :  
Aspect :  
Hypertension portale :  Oui  Non Si Oui,  
ATCD de saignement de VO :  Oui  Non  
ATCD de sclérose de VO :  Oui  Non  
Si oui, nombre :  <3  3-6  >6  
Hypersplénisme :  Oui  Non  
ATCD de cholangite bactérienne :  Oui  Non  
Si oui, nombre :  1 - 3  3 - 10  > 10

<b>Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :</b>	
Adresse :	
Téléphone :	
E-mail (obligatoire):	@
Consentement signé : <input type="checkbox"/> Oui	Bon de commande : <input type="checkbox"/> Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre, exclusivement par email, Dr Laurence Heidet : [laurence.heidet@nck.aphp.fr](mailto:laurence.heidet@nck.aphp.fr)

### SYNDROMES DE BARTTER ET GITELMAN

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique

NOM :

PRENOM :

Sexe :  F  M

Date de naissance :

Pays de Naissance :

Ethnie :  Caucase  Afrique  Asie

Consanguinité :  Oui  Non

Autres membres de la famille avec la même pathologie (joindre un arbre généalogique) :

Age de découverte du syndrome de Bartter ou de Gitelman :

Circonstances de découverte :

Antécédents personnels :

Hydramnios:  Oui  Non Semaines d'aménorrhée :

Prématurité :  Oui  Non Semaines d'aménorrhée :

Poids à la naissance : g Taille à la naissance : cm

Surdité :  Oui  Non Age au diagnostic de la surdité :

Tableau clinique de perte de NaCl en période néonatale:  Oui  Non

Hyperkaliémie en période néonatale :  Oui  Non

Phénotype au moment du diagnostic :

Poids : kg Taille : cm TA :

	SANG		URINES			
		Unités	Échantillon	Unités	24 h	Unités
Na*		mmol/L		mmol/L		mmol
K*		mmol/L		mmol/L		mmol
HCO <sub>3</sub> *		mmol/L		mmol/L		
Cl		mmol/L		mmol/L		
Protides		g/L				
Créatinine		μmol/L		mmol/L		
Ac Urique		μmol/L		mmol/L		
Ca		mmol/L		mmol/L		
Mg*		mmol/L		mmol/L		
Aldostérone*						
Rénine*			Polyurie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Diurèse de 24 heures:			
PTH			Pouvoir de concentration des urines après dDAVP : mOsm/kg			
25OH VitD						
1-25OH <sub>2</sub> VitD						



**Néphrocalcinose :**  Oui  Non

Si Oui, âge de découverte :

Si Non, dernière recherche :

**Néphrolithiase :**  Oui  Non

Si Oui, âge de découverte :

Si Non, dernière recherche :

Clearance de l'eau libre (**Test de Chaimovitz**)  Oui  Non **C H<sub>2</sub>O/(C H<sub>2</sub>O + C Cl):** %

**Traitement :**

**Faits marquants pendant l'évolution :**

**Retard de Croissance :**  Oui  Non

**Actuellement :** Poids à : DS. Taille à : DS

**Fonction rénale actuelle:** créatinine plasmatique :  $\mu\text{mol/L}$

**Existence d'un retard mental :**  Oui  Non

**Commentaires**

*\* Paramètres biologiques nécessaires avant tout examen moléculaire (mettre les unités et les normes de votre laboratoire pour ces valeurs)*

**Médecin prescripteur (doit être un médecin titulaire) :**

**Adresse :**

**Téléphone :**

**E-mail (obligatoire) :** @

Consentement signé :  Oui

Bon de commande :  Oui

Date :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA.
- Pour tout renseignement complémentaire, merci de joindre exclusivement par email :

**Dr Rosa Vargas-Poussou :** [rosa.vargas@egp.aphp.fr](mailto:rosa.vargas@egp.aphp.fr)