

Année: 2021

Thèse N°: 446

L'OXALOSE MEDULLAIRE A PROPOS DE 02 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Abdelhakim AJERD

Né le 2 janvier 1995 à sefrou

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hyperoxalurie primitive de type I; Oxalose médullaire;
Insuffisance rénale néphrocalcinose;,anatomopathologie

Membres du Jury :

Monsieur Mohammed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Madame Hafssa CHAHDI

Professeur d'Anatomie pathologique

Madame Amal DAMIRI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Ahmed JAHID

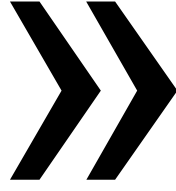
Professeur d'Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne-[Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dédicaces

*A l'issu de cette étape des études médicales,
je tiens à remercier tout d'abord le Grand Dieu tout puissant
de m'avoir offrir le courage, la patience
et la force d'accomplir ce travail.*

*A chaque épreuve difficile, je me dis :
« Si Dieu m'a donné cette épreuve c'est que
je peux la surmonter »*

Seigneur, je te dirai toujours MERCI

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

*À
SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL
DES FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE*



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

*À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège.

*À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE.*



A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service Santé
En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération



A

Monsieur le Colonel Major

Abderrazak SABIR

Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Karim FILALI

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A mon cher père

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect
et l'amour que je vous porte.*

*Tu as toujours été une source d'inspiration, tu as déployé
tout moyens pour m'encourager et de me diriger.*

*Ce travail traduit l'énorme travail que tu as fourni, représente
l'aboutissement des sacrifices et de dévouement tout
au long des années scolaires depuis les études primaires
aux études supérieurs, que ce travail traduit l'énorme gratitude
et de reconnaissance.*

*Vous étiez depuis toujours notre idole, héro et exemple,
J'espère de tout cœur vous rendre fier et de rester toujours
à la hauteur de vos attentes mon père, le meilleur des pères.
Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder
une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.*

Je vous aime.

A ma mère chérie

*À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source
d'amour incessible, à la mère des sentiments fragiles
qui m'a bénie par ces prières*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier
comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance
me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source
de force pour faire face à différentes entraves de la vie.*

Je te dédie entièrement ce travail

*Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur
et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

Je vous aime.

A ma chère épouse,

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir,
qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux*

*Un de mes piliers, ma première supporteur et ma plus grande
Force. Merci pour ta présence, ton soutien, et surtout ton amour,
merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce que j'espère,
c'est que tu sois fier de moi aujourd'hui.*

Je t'aime.

*À mon chers frère Othman et ma sœur Fatima Zahra , qui font
de mon univers une merveille, je leurs souhaite beaucoup
de bonheur et de réussite.*

A la famille Ajerd

A mes chers amis,

Je tiens à vous exprimer mes profonds sentiments de respect et reconnaissance pour le soutien que vous m'avez apporté.

*A toute personne qui a un sentiment d'amour
et de respect envers moi*

Je n'oublie pas de remercier bien sur tout le personnel médicale et paramédicale du pôle Anesthésie- Réanimation de leur conseils et connaissances durant ma première période d'internat, spécialement nos deux grands enseignants, le chef du pôle le Médecin Colonel-Major Pr BAIT et le Médecin Colonel Pr BALKHI, chef de service de la Réanimation Chirurgicale. Je tiens à exprimer ma gratitude envers nos autres professeurs du service, Pr bakkali, Pr Chouikh, Pr Al -Fajouji sans oublier l'Enorme Dr Touab. Vous êtes une fierté pour le Pôle. J'adresse également des remerciements à tous les enseignants du Centre de Virologie de Maladies Infectieuses et Tropicales en particulier Pr Reggad et Pr Akhouad, qui ont déployé leurs efforts pour m'assurer une formation aussi complète, pour aider et soutenir durant une période critique et compliquée qui coïncidait avec la pandémie COVID-19. Cette période a été aussi marquée par un trio de garde tout simplement éblouissant et impressionnant, fait de mes deux frères et chers amis Dr Amr Nachite et Dr Youssef Aadi.

À tous mes collègues de l'AMIR

Quel plaisir que de vous avoir côtoyés ces deux dernières années.

Vous m'inspirez, tous les jours

un peu plus !

J'ai fait un beau voyage en votre compagnie.

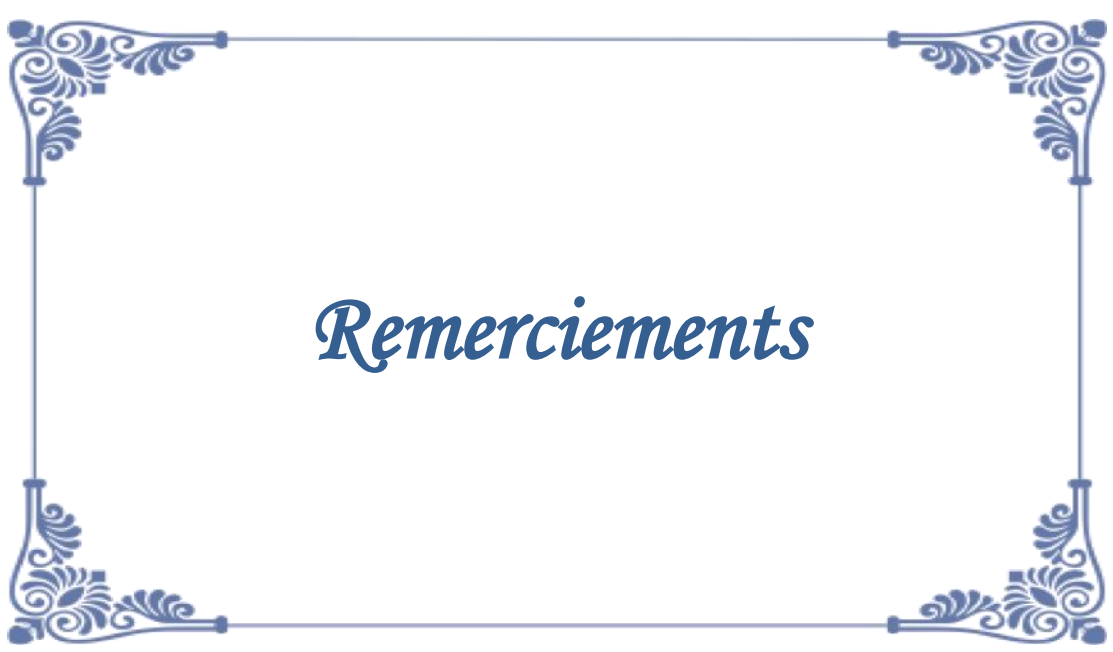
Chacun d'entre vous m'a appris quelque chose de moi-même

et m'a permis de m'améliorer. Je vous remercie pour tout

ce que vous m'avez apporté.

Avec tout mon respect et toute mon affection.

*De peur d'en avoir oublié, je souhaite remercier tous ceux qui ont
contribué de près ou de loin à l'aboutissement et l'élaboration de ce
travail ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire*



Remerciements

À A notre Maître Président de la thèse

Monsieur Le Professeur,

Oukabli Mohammed :

*Nous sommes très sensibles au grand honneur
que vous nous faites en acceptant avec bienveillance
de présider le jury
de notre thèse. Veuillez cher Maître, accepter
le témoignage de notre considérable respect.*

*A notre Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Hafssa Chahdi*

*C'est un grand plaisir de vous avoir comme
rapporteur de thèse*

*Vous m'avez toujours accueilli dans votre bureau
avec chaleur malgré vos engagements*

*Vos qualités étaient pour moi source d'admiration
et d'inspiration*

*Je vous transmets cher Maître mes sincères remerciements
pour votre dévouement et votre accompagnement durant
la préparation de ce travail*

Veillez cher Maître, accepter mon profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Jahid Ahmed*

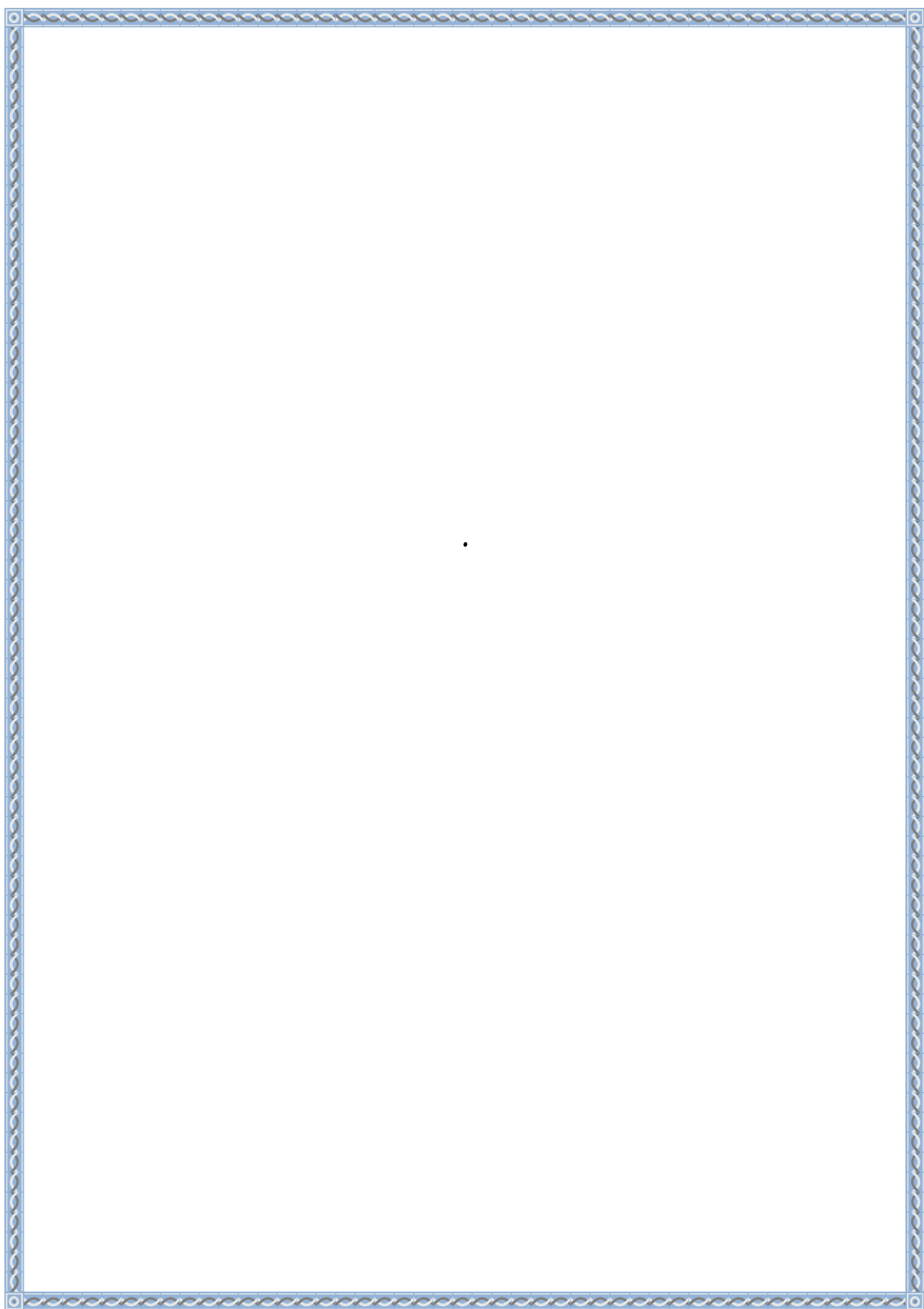
*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de vous associer à notre jury de
thèse. Vous représentez pour nous l'exemple
du professeur aux grandes qualités
humaines et professionnelles.*

*A notre juge de thèse
Professeur Damiri Amal*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration
pour vos hautes qualités morales, intellectuelles
et professionnelles*

*Veuillez accepter, chère maître, l'expression
de ma reconnaissance et de ma gratitude.*





Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AGT	Alanine glyoxylate aminotransferase
DPN	Diagnostic prénatal
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
EER	Épuration extrarénale
HP	Hyperoxalurie primitive
HP I	Hyperoxalurie primitive de type I
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
FR	Fonction rénale
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
BOM	Biopsie osseo-médullaire
PBR	Ponction biopsie rénale



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: teneur en oxalate en mg /100g	7
Figure 2: métabolisme de l'acide oxalique chez l'homme (22).....	8
Figure 1: Mutations et polymorphismes décrits dans l'hyperoxalurie primitive de type I [20]	13
Figure 4: Conséquences métaboliques du déficit en AGT peroxysomiale (17).	18
Figure 5: Coloration Hémateine éosine Gx400 : aspect microscopique d'une fibrose médullaire diffuse avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium	29
Figure 6: Coloration Hémateine éosine Gx100 : aspect microscopique d'une fibrose médullaire diffuse avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium	30
Figure 7: biréfringence des cristaux à la lumière polarisée (G*200)	30
Figure 8: Aspect montrant la biréfringence des dépôts en lumière polarisée(67).....	35
Figure 9: Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain : déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) et de type 2 (HP2) [1].	44
Figure 9: Nephrocalcinose chez un nourrisson de 1 an	48
Figure 9: Calcul d'oxalate de calcium Whewellite type Ic	56
Figure 12: : cristaux d'oxalate de calcium déposés en rosettes ou en étoiles (5).....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Age d'apparition des premiers symptômes	39
Tableau 2 : Distribution selon le sexe	40



Sommaire

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION.....	2
2- RAPPELS	5
2.1 Historique.....	5
2.2 Métabolisme normal de l'acide oxalique.....	6
4.3.1 sources exogènes :	7
2.3 Classification des hyperoxaluries.....	9
2.3.1 primitive : hyperoxalurie génétique	9
2.3.2 Secondaire :	10
2.4 Approche génétique :	11
2.5 Approche enzymatique	18
a- L'alanine glyoxylate aminotransferase (AGT).....	18
b- L'analyse de l'activité de l'AGT.....	20
<i>Matériels et méthodes</i>	22
3. MATERIELS ET METHODES	23
3.1 Type de l'étude :	23
3.2 Patients :	23
3.3 Données de l'étude	23
3.4 Collecte de données :	24
<i>Résultats</i>	25
4 - RESULTATS :.....	26
Patiente n1 :	26
1. Données épidémiologiques	26
2. Données Clinique	26
3. Données biologiques :	27
4. Données radiologiques :	28
5. Données anatomopathologiques.	28

5.1 Type de prélèvement :	28
5.2 Indication de prélèvement et résultat :	29
6. Prise en charge spécifique et non spécifique	31
Patiente n2 :	32
1. Données épidémiologiques	32
2. Données Clinique	32
3. Données biologiques :	33
4. Données radiologiques :	34
5. Données anatomopathologiques.	35
5.1 type de prélèvement	35
5.2 Indication de prélèvement et résultat	35
6. Prise en charge spécifique et non spécifique	36
<i>Discussion</i>	37
5 . DISCUSSION	38
5.1 Epidémiologie :	38
5.1.1 : Fréquence :	38
5.1.2 âge :	39
5.1.3 Sexe :	40
5.1.4- Consanguinité	41
5.2 : physiopathologie	41
5.2.1 : Classification des hyperoxaluries	41
5.2.2 : Mécanismes physiopathologiques	43
5.3 étude clinique :	45
5.3.1 Circonstance de découverte :	45
5.3.2 Signes et symptômes	46
a – atteinte osseuse :	49
b– autres atteintes :	50
5.4 études paracliniques	51
5/ 5 Études anatomopathologique :	58
5.5.1 type de prélèvement	58

5.5.1 lésions histologique en fonction de l'organe.....	58
5.5 Diagnostic positif	61
5.6 Diagnostics différentiels :.....	64
5.7 prise en charge thérapeutique :.....	65
5.7.1 Traitement médical conservateur	65
5.7.1.1 Réduction de la saturation d'oxalate de Ca^{++}	65
5.7.1.2 Réduction de la biosynthèse d'oxalates	66
5.7.1.3 Rôle diététique	67
5.7.2 Traitement des lithiases	68
5.7.3 Traitement de l'insuffisance rénale terminale :	68
5.7.3.1 Dialyse (11,35,68).....	69
5.7.3.2 Transplantation	70
<i>Résumés</i>	76
<i>Bibliographie</i>	80



1-INTRODUCTION

Le terme d'oxalate fut introduit pour la première fois pour désigner la formation de cristaux d'oxalate de calcium rénaux et extra-rénaux et la néphrocalcinose qui accompagne l'hyperoxalurie primaire héréditaire. Actuellement, il est employé de manière moins restrictive pour toute précipitation intra tissulaire de cristaux d'oxalate de calcium héréditaire ou acquise (1).

L'hyperoxalurie primitive est une pathologie rare dont l'incidence est estimée à moins de 1 cas/ million d'habitants/ an (2). Il s'agit d'une anomalie congénitale du métabolisme hépatique entraînant une surproduction endogène d'oxalate avec excès de son élimination urinaire.

Selon l'enzyme déficiente, trois types d'hyperoxalurie sont décrits, dont le type 1 est le plus fréquent. Les manifestations cliniques sont les conséquences de ces dépôts insolubles au niveau du rein et des tissus (splénomégalie, adénopathies, lithiases rénales, douleurs osseuses...). Certains signes radiologiques sont caractéristiques de l'oxalose comme les bandes métaphysaires denses, et l'ostéocondensation des vertèbres.

L'oxalose médullaire est une entité rare dont l'examen histologique est la clé du diagnostic, il permet de mettre en évidence la présence de nombreux cristaux d'oxalate de calcium au niveau médullaire associés à une réaction inflammatoire à corps étranger et fibrose des espaces médullaires, Ces cristaux sont groupés en rosette et sont biréfringents en lumière polarisée(2)(3)(4). Le traitement repose sur une réhydratation prudente, une administration des inhibiteurs de cristallisation et de pyridoxine, mais la double transplantation

hépatorénale reste le traitement de choix notamment au stade d'insuffisance rénale terminale.

Le diagnostic d'oxalose est souvent posé à un stade avancé avec atteinte viscérale qui risque de mettre en jeux le pronostic vital (5).



2- RAPPELS

2.1 Historique

Le mot oxalate dérive du mot oxalice ou oxalis, en latin qui désigne une plante (oseille) dont les feuilles ont un goût acide lié à la richesse en acide oxalique.

L'oxalate a été découvert pour la 1^{ère} fois par Donne en 1838 dans les urines de moutons devenus malades après ingestion d'une plante qui s'est avérée plus tard être très riche en oxalate (6)(7).

En 1925, C. LE POUTRE rapporte le 1^{er} cas d'oxalose rénale humaine chez un enfant de 4 ans et demi porteur d'une lithiase bilatérale des voies urinaires et chez qui la biopsie rénale a révélé une infiltration diffuse du parenchyme par des cristaux d'oxalate de calcium.

Un an plus tard, WATTS et COLL, montrent que l'oxalose de type 1 est causée par un déficit peroxysomial hépatique en alanine glyoxylate amino-transferase

Ces mêmes auteurs, combinent la transplantation hépatique et rénale chez un patient oxalique type I de 23 ans et montrent que le défaut métabolique est corrigé par la restauration de l'activité enzymatique.

Le concept de transplantation hépatique associée à la greffe rénale s'est alors imposé pour justifier l'intérêt de l'utilisation simultanée d'un transplant hépatique corrigeant le déficit enzymatique et d'un transplant rénal restaurant la fonction rénale.

Par la suite, certains auteurs ont tenté avec succès une transplantation hépatique isolée avant le stade avancé de l'IR. Cette greffe préemptive avant la dégradation de la fonction rénale serait la solution souhaitable pour un meilleur résultat et donc un meilleur pronostic.

Les progrès en matière de génétique pendant les 2 dernières décennies ont permis de mieux connaître le gène AGXT codant pour l'AGT et de mettre en évidence plusieurs mutations et polymorphismes (8). Le groupe DANPURE tout particulièrement a décrit de nombreuses mutations ; on compte en 2007 plus de 75 mutations recensées (9–11).

Enfin les dernières publications font état de quelques centaines de cas pédiatriques à l'heure actuelle et seulement quelques dizaines de formes infantiles de l'HP I.

2.2 Métabolisme normal de l'acide oxalique

L'acide oxalique est un acide organique ayant la formule chimique $C_2O_4H_2$: $COOH-COOH$ dont le PM = 90 D présent dans certains aliments [9].

Certains de ses sels sont utilisés en thérapeutique comme l'oxalate ferreux dans le traitement de l'anémie par carence en fer, ou en biologie médicale comme l'oxalate de sodium utilisé comme anticoagulant.

C'est un acide organique fort : $PK_1 = 1,27$ et $PK_2 = 3,8$ qui forme au PH physiologique des sels solubles avec le Na^+ et le K^+ ; cependant une fois combiné au Ca^{++} il donne un produit insoluble = oxalate de Ca^{++} . C'est cette affinité élevée de l'oxalate pour le Ca^{++} et la faible solubilité de l'oxalate de Ca^{++} qui favorisent la formation de lithiases rénales lesquelles représentent 75% de toutes les lithiases.

L'acide oxalique, produit terminal du métabolisme dont la seule voie d'excrétion est le rein ; possède deux sources = exogène et endogène.

4.3.1 sources exogènes :

Est celle provenant de l'alimentation puisque une partie d'oxalate de l'organisme provient de l'absorption de l'oxalate alimentaire.

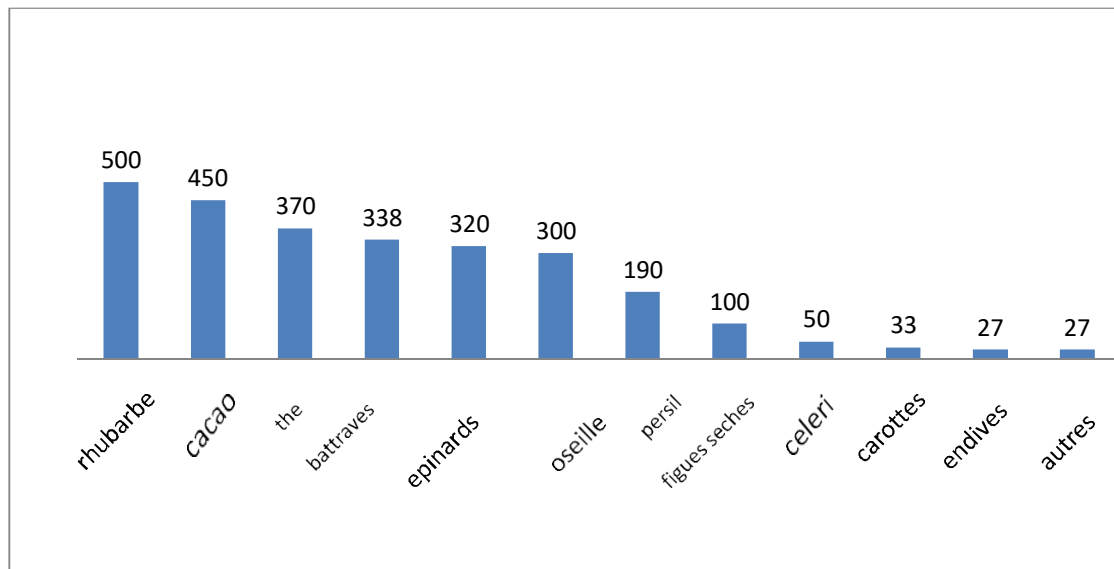


Figure 1: teneur en oxalate en mg /100g

Les apports sont variables allant de 100 mg à plus de 1 g selon les habitudes alimentaires.

L'absorption se fait à tous les niveaux selon un mécanisme de diffusion, facilité par un échange anionique (CL^- , OH^-)(12)

A noter que l'oxalate alimentaire est dégradé en acide formique et gaz carbonique par les bactéries intestinales (13)

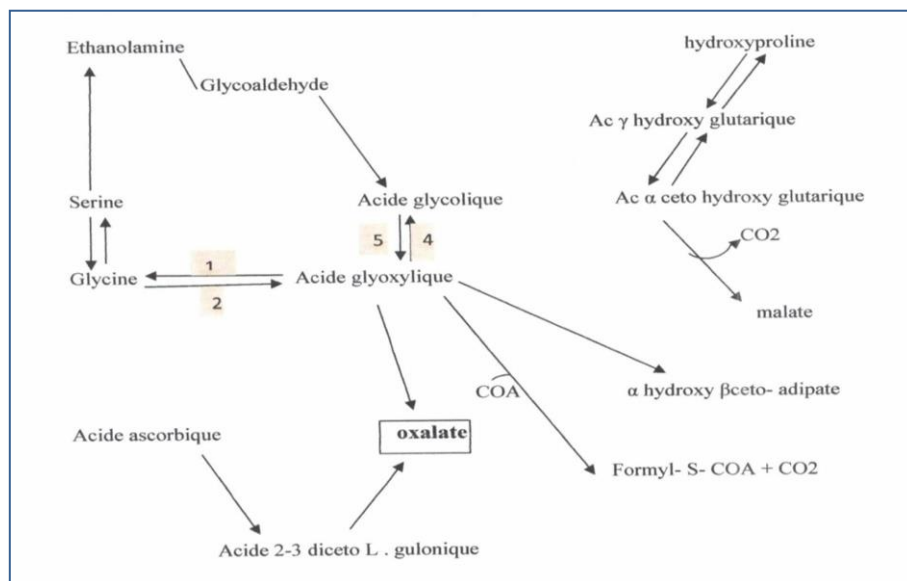
❖ **Source endogène**

C'est la source par biosynthèse. L'acide oxalique est le terme de 2 voies métaboliques d'importance inégale, l'une par oxydation de l'acide glyoxylique qui est la voie prépondérante, et l'autre par le métabolisme oxydatif de l'acide ascorbique.

❖ L'acide glyoxylique

Est le carrefour métabolique de l'acide oxalique à partir de la glycine, de l'acide glycolique, et de l'acide α cétohydroxyglutarique.

L'oxydation de l'acide glyoxylique en acide oxalique est irréversible et se produit au niveau du réticulum endoplasmique granuleux de l'hépatocyte sous l'effet de 3 enzymes : l'acide glycolique oxydase , la xanthine oxydase et la lactico-deshydrogenase



- AGT :Alanine glyoxylate aminotransférase
- Glycine oxydase ou D amino acide oxydase
- α Cetoglutarate glyoxylate carboligase (Mg, vitamine B1)
- 4 - Glyoxylate reductase
- 5 - Glycolate oxydase

Figure 2: métabolisme de l'acide oxalique chez l'homme (22)

❖ L'acide ascorbique ou vitamine C

Est également un précurseur de l'acide oxalique, il est primitivement oxydé en acide dehydroascorbique puis hydrolysé en 2-3 diceto-gulonique, lequel est oxydé en acide oxalique et en acide L thréonique.

Pour certains, cette voie serait une source minime d'excrétion urinaire de l'acide oxalique [8, 78,102].(these rabat) Néanmoins d'autres auteurs rapportent que l'acide ascorbique est le 2^{ème} important précurseur d'acide oxalique après le glyoxalate et est responsable de 40% de l'oxalate urinaire (20,21)

Excrétion d'acide oxalique.

L'acide oxalique est un déchet non utilisable par l'organisme et est éliminé à 90% dans les urines sous forme inchangée – son taux varie de 10 à 50 mg/j (100-500 umol/j). A noter que son élimination digestive par la bile ou les sucs intestinaux est faible (21,22).

Cette élimination se fait par filtration glomérulaire qui est totale en raison de la très faible liaison protéique et par sécrétion tubulaire qui se fait au niveau du tube proximal alors qu'il existe une réabsorption moindre par diffusion passive.

2.3 Classification des hyperoxaluries

2.3.1 primitive : hyperoxalurie génétique

L'hyperoxalurie primitive est une pathologie rare dont l'incidence est estimée à moins de 1 cas/ million d'habitants/ an (2). Il s'agit d'une anomalie congénitale du métabolisme hépatique entraînant une surproduction endogène d'oxalate avec excès de son élimination urinaire.

Selon l'enzyme déficiente, trois types d'hyperoxalurie sont décrits, dont le type 1 est le plus fréquent. Les manifestations cliniques sont les conséquences de ces dépôts insolubles au niveau du rein et des tissus (splénomégalie, adénopathies, lithiases rénales, douleurs osseuses...). Certains signes radiologiques sont caractéristiques de l'oxalose comme les bandes métaphysaires denses, et l'ostéocondensation des vertèbres.

2.3.2 Secondaire :

L'hyperoxalurie secondaire, est une pathologie qui résulte d'une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalates, qui peut s'observer dans des différentes situations à savoir : alimentation riche en oxalates et malabsorption des acides gras survenant dans l'insuffisance pancréatique exocrine chronique, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou dans le syndrome de l'intestin court postchirurgie intestinale(15).

L'oxalate est un sel organique présent dans de nombreux aliments (cacao, thé, épinards, rhubarbe). Une fois ingéré, l'oxalate est soit absorbé sous la forme d'ion libre au niveau de la membrane apicale des entérocytes du côlon puis filtré, sécrété et éliminé par voie rénale, soit se complexe avec le calcium présent dans la lumière intestinale, formant alors des complexes insolubles et peu absorbables. L'absorption intestinale d'oxalates est donc influencée par la concentration de calcium et de magnésium dans la lumière intestinale, par les capacités innées d'absorption de la muqueuse colique, par la vidange gastrique et le transit. La population occidentale ingère entre 80 et 120 mg/24 h d'oxalates, dont environ 10% sont absorbés. Une absorption supérieure à 15% est considérée comme une hyperabsorption. Ainsi, un apport important en oxalates peut se compliquer occasionnellement par une hyperoxalurie et une NAO.(16)

Dans les pathologies induisant une malabsorption des acides gras, deux facteurs concourent à une augmentation de l'absorption entérique des oxalates et donc à une hyperoxalurie. Les acides gras formant avec le calcium des complexes dans la lumière intestinale, l'augmentation de ces derniers conduit à une diminution du calcium disponible pour se complexer avec l'oxalate et donc à une augmentation d'oxalate sous la forme d'ion libre absorbable. De plus, les acides gras et sels biliaires augmentent ainsi la perméabilité de la muqueuse intestinale à l'oxalate.

2.4 Approche génétique :

HP I est une maladie autosomique récessive

25% sont des homozygotes malades	}	de la fratrie 25%
50% sont des hétérozygotes porteurs		
sont des sujets sains		

Les hétérozygotes ont une activité enzymatique intermédiaire entre celle des homozygotes et celle des sujets normaux.

Le gène codant pour l'AGT a été cloné et son ADN complémentaire =ADN c a été séquencé par le groupe DANPURE (1).

Ce gène nommé AGXT, localisé sur le chromosome 2 (2q 37.3), comprend 11 exons et 10 introns clonés entre 65 Pb à 407 Pb. Son ADN c est composé de 1679 nucléotides soit 10 KB.

Deux allèles différents pour ce gène codant l'AGT ont été identifiés chez l'individu normal : l'allèle mineure (Mi) diffère de l'allèle majeur (Ma) au moins en 3 points:

- 1- Duplication de 74 Pb dans l'intron 1
- 2- La substitution d'une cytosine en position 154 par une thymine (C 154→T) induisant une substitution de la proline en position 11 par la leucine (Pro 11→Leu) dans l'exon 1
- 3- La substitution d'une adénine en position 1142 par une guanine (A 1142→G) induisant le remplacement de l'isoleucine en 340 par une méthionine (Iso 340→Met)

Ce polymorphisme entre les allèles n'a pas de signification clinique sauf la Pro11-Leu qui entraîne des effets délétères et augmente la sévérité de la maladie lorsqu'il ya une mutation associée qui touche ce même allèle [73].

La fréquence de cette mutation semble être liée à des populations avec un régime riche en viandes tandis que les plus basses fréquences se voient dans les populations avec un régime pauvre en viandes ou végétarien [27].

Plusieurs mutations ponctuelles du gène de AGXT ont été décrites par DANPURE : les plus fréquentes sont les 2 mutations (G630-A) et (T 853-C) qui seraient à l'origine de 30% du défaut « d'adressage » de l'AGT de la mitochondrie vers le peroxysome [27,77,107].

De nombreuses mutations ont été identifiées, responsables d'une activité + ou – inefficace de l'AGT expliquant l'hétérogénéité de la présentation clinique [106].

En 1994, Cochat rapporte les mutations et polymorphismes décrits dans l'HP I :

Nature mutation	Substitution nucléotidique	Exon	Substitution d'acide aminé	Phénotype habituel
duplication*	74 p b	Intron I		AC+/ ID+
polymorphisme*	C 154- T	1	Pro11- Leu	AC+/ID+
Mutation	G 243 -A	1	Gly41- Arg	AC+/ID+
Mutation	G 367 -A	2	Gly82- Glu	AC-/ID+
Mutation	T 576 -A	4	Phe 152-Ile	AC+/ID+
Mutation	G 630 -A	4	A 1142 -G	AC+/ID+
polymorphisme*	A1142-G	10	Ile340- Met	AC+/ID+
Cas rares				
Mutation	T 634 -C		Ser205- Pro	AC-/ID-
Codon stop	C 320 -G	2	Tyr66 -Ter	AC+/ID+
Mutation	C 683 -T	5	Ser187 -Phe	AC-/ID-
minisatellite		Intron 4		

Figure 3: Mutations et polymorphismes décrits dans l'hyperoxalurie primitive de type I [20]
 (*) Polymorphismes préférentiellement associés, définissant les deux allèles majeur et mineur
 AC : activité catalytique de l'enzyme AGT
 ID : immunoreactivité détectable de l'enzyme

A noter qu'il n'existe aucune relation entre les mutations et le phénotype clinique de l'HP I (1,2) vénile et adulte tardive.

Ceci suggère le rôle décisif de facteurs non géniques dans le déterminisme de la forme clinique de la maladie (5).

En 2000, plus de 25 mutations ont été identifiées, mais la majorité d'entre elles sont des mutations isolées et seuls 25% des patients ont les 2 allèles identifiés.

La plus part des mutations communes (G170 R et I 244 T) sont notées dans 40% des allèles (9).

Une étude réalisée sur 23 patients par un groupe scientifique italien en 2001 a mis en évidence 13 mutations du gène AGXT et a tenté d'étudier leur influence sur le phénotype des patients atteints de HP I (18,19).

Patient	AGXT Mutations (exons)	Haplotype
1	GAG408ins(2) /T576A(4)	Mm
2	G244T(1) /C252T(1)	MM
3	T444C(2) /G1098del(10)	Mm
4	G1098del(10) /G1098del(10)	MM
5	G588A(4) /G588A(4)	MM
6	G630A(4) /G630A(4)	mm
7	C155del(1) /C155del(1)	MM
8	G630A(4) /G630A(4)	mm
9	G588A(4) /G588A(4)	MM
10	G468A(2) /C156ins(1)	MM*
11	G630A(4) /G640A(4)	Mm
12	G630A(4) /G630A(4)	mm
13	G243A(1) /G243A(1)	MM
14	G630A(4) /G630A(4)	mm
15	C156ins(1) /C156ins(1)	MM
16	C156ins(1) /T444C(2)	Mm
17	G1098del(10) /G1098del(10)	MM
18	T444C(2) /T444C(2)	mm
19	G630A(4) /G630A(4)	mm
20	G468A(2) /X ^o	Mm
21	C156ins(1) /C156ins(1)	MM
22	C252T(1) /X	Mm
23	T444C(2) /G588A(4)	Mm

Ainsi grâce à la biologie moléculaire utilisée conjointement avec la clinique , la biochimie , les données enzymologique et la réponse a la pyridoxine , ce groupe a essayé de dégager une corrélation entre génotype – phénotype.

Deux mutations ont été retrouvées chez 21/23 patients : il s'agit de G630-A et T444-C:

- La mutation T444C serait plus fréquente dans la forme sévère par opposition à la mutation G630 A qui a une activité résiduelle d'AGT. Ceci pourrait dans une certaine mesure être responsable de l'hétérogénéité phénotypique.
- La G630A se produit au niveau de l'allèle mineur ce qui peut expliquer la fréquence de l'implication de ce dernier dans HP I.

Les mutations G630A et G1098 Del étaient communes aux 3 formes d'HP I.

Cette étude a permis de confirmer le fait que l'hétérogénéité allélique d'AGXT pourrait être dans une certaine mesure responsable de l'hétérogénéité phénotypique dans HP I.

D'autres facteurs non géniques tels que le régime alimentaire, climat et infection peuvent modifier l'évolution de cette maladie (20–22).

En 2005, MARION et collaborateurs ont décrit 9 nouvelles mutations et polymorphismes se produisant au niveau de l'allèle majeur de l'AGXT, il s'agit de :

- Insertion 117-118 ins CA
- Délétion ponctuelle 327 Del C
- Large délétion de l'exon 9
- Mutation au niveau de la jonction d'épissage
- Inversion IVS 6+5 G>C
- Faux sens G161R et S218L

En ce qui concerne le polymorphisme, 3 séquences ont été identifiées I279 T, A280V et T235T.

En 2007 plus de 75 mutations d'AGTX ont été recensées dont les plus communes sont : pG170R, pF152I, pI1244T et c33-34ins C qui comptent pour 50% des HP I

	Number of PH1-specific alleles (N=94) ^a (% frequency)	Number of homozygotes	Number of cases with ≥ 1 copy
<i>Common mutations</i>			
p.G170R (Mi)	35(37.2%)	8	27 (57.4%)
p.F152I (Mi)	5 (5.3%)	0	5 (10.6%)
p.I244T (Mi)	3 (3.2%)	1	2 (4.3%)
c.33_34insC (Ma)	10(10.6%)	2	8 (17.0%)
<i>Recurrent mutations</i>			
p.S218L (Ma)	4 (4.2%)	2	2 (4.3%)
c.IVS7-1 G>C (Ma)	3 (3.2%)	0	3 (6.4%)
p.R233C (Mi)	2 (2.1%)	1	1 (2.1%)
p.G41R (Mi)	2 (2.1%)	1	1 (2.1%)
c.33delC (Ma)	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)
p.G156R (Ma)	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)
<i>Ethnic mutations</i>			
p.A112D (Mi ^h)	4 (4.2%)	2	2 (4.3%)
p.G190R (Ma)	2 (2.1%)	1	1 (2.1%)
p.G82E (Ma)	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)
p.G350D (Mi)	2 (2.1%)	1	1 (2.1%)
Ex6/IVS6 (Ma)	3 (3.2%)	1	2 (4.3%)
<i>Rare mutations</i>	16 (17%)	0	16 (34.0%)

^a Total number of confirmed PH1 cases was 47.

- La mutation p G170R qui est située dans Mi cause une anomalie de l'AGT mitochondriale et est de loin la plus fréquente parmi les caucasiens .
- La mutation I244T semble être fréquente chez les populations des Iles Canaris et du Maghreb tandis que la 33-34 ins se produit dans une variété de groupes ethniques. Quelques autres mutations ont été notées chez des populations spécifiques notamment chez les noirs d'Afrique (23).

- Les mutations p G170R et p F152I ont une activité enzymatique résiduelle et sont sensibles à la pyridoxine contrairement à la mutation I 244 T.

Le diagnostic de HP I requiert donc une analyse moléculaire de l'ADN associée à un dosage enzymatique. Quand l'analyse de l'ADN est disponible en 1^{ère} ligne pour le diagnostic de HP I, seuls 43% des patients ont été diagnostiqués.

Dans 57% des cas aucune mutation n'a été retrouvée, par contre dans 83% des cas le diagnostic fut posé par l'analyse de l'AGT selon l'étude MONICO et COLL (10).

Diagnosis confirmation method	Number	Number of PH1 confirmed
AGT assay ^a	53	44(83.0%)
DNA analysis alone	28	12 (42.8%)

^a 36 of these cases were also examined by DNA analysis.

Donc l'étude de HP I doit conduire à la réalisation d'un arbre généalogique, une étude génétique avec éventuellement une biologie moléculaire et un dosage enzymatique.

Le diagnostic biomoléculaire est actuellement limité à certains laboratoires spécialisés ; L'avenir est pour le stockage ADN (opération bancaire) extrait à partir des leucocytes du malade pour un futur usage possible avec les progrès de la génétique (18).

2.5 Approche enzymatique

a- L'alanine glyoxylate aminotransferase (AGT)

HP I est dû à un déficit de AGT qui est une enzyme hépatique intraperoxysomiale. C'est une protéine dimérique de 392 aa et d'un poids moléculaire de 43 KD (17) qui catalyse la réaction :

Glyoxylate —————> **glycine** et qui utilise la pyridoxine (vitamine B6) comme coenzyme et l'alanine comme donneur d'amine.

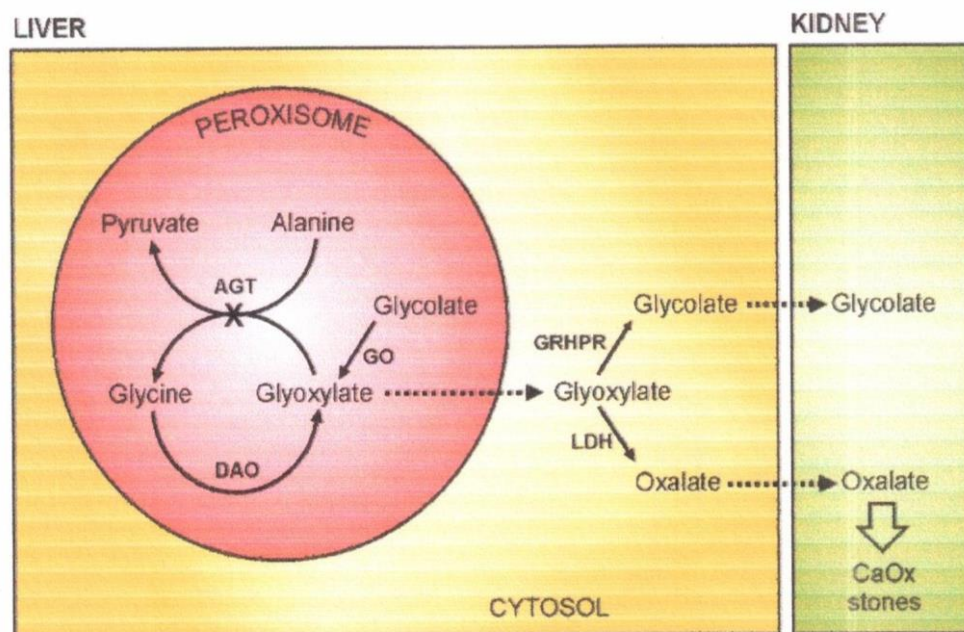


Figure 4: Conséquences métaboliques du déficit en AGT peroxysomiale (17).

Cette protéine est subdivisée en 3 sites structuraux qui correspondent à des domaines fonctionnels (24).

- le 1^{er} c'est la partie N terminal composée de 22 AA responsable du maintien de la forme et la stabilité de la molécule dans l'espace.
- 2^{ème} : « large domaine » 260 AA correspond au site actif et la dimerisation de l'interface
- 3^{ème} : « Small domaine » 110 AA c'est la partie C-terminal qui contient le principal élément peroxisomal de l'information (25,26).

Cette enzyme est traduite dans le cytosol puis transférée dans le peroxysome où elle est responsable de la désintoxication du glyoxylate en glycine, le glyoxylate étant produit dans le peroxysome.

La PLP est un cofacteur essentiel pour l'activité de AGT, son emplacement dans AGT est fixe et par conséquent il conditionne l'activité de l'enzyme.

Chez l'homme sain, l'AGT n'existe qu'au niveau peroxysomial et ne peut exercer ses fonctions métaboliques qu'en ce site (27).

Bien que l'enzyme soit normalement localisé dans le peroxysome, une petite quantité (5%) peut également être trouvée dans la mitochondrie où l'enzyme n'a pas de fonction.

A noter que la localisation de l'enzyme est mitochondriale et peroxysomiale chez les hétérozygotes symptomatiques, alors qu'elle n'est que peroxysomiale chez les hétérozygotes asymptomatiques (17,27).

b- L'analyse de l'activité de l'AGT

L'analyse de l'activité AGT sur des hépatocytes obtenus par biopsie percutanée du foie chez les patients atteints d'HP I a montré une grande hétérogénéité au niveau enzymatique en ce qui concerne aussi bien l'activité catalytique (AC) que l'immunoréactivité (IR).

Par analyse enzymatique on a pu identifier trois catégories principales AGT [31] : 1- absence AGT immunoréactive et AGT catalytiquement active (IR^-/AC^-)

2- présence d'AGT immunoréactive et absence d'AGT catalytiquement active (IR^+ /AC^-) 3- présence d'AGT immunoréactive et AGT catalytiquement active (IR^+/AC^+)

Le phénotypage enzymatique des patients souffrant HP I (18,20,27) a montré que :

- 50% sont de catégorie 1 (IR^-/AC^-)
- 20% sont de catégorie 2 (IR^+ /AC^-)
- 30% sont de catégorie 3 (IR^+/AC^+)

Bien que les patients de la catégories 3 aient une activité enzymatique, la distribution intracellulaire d'AGT est toutefois anormale : en effet 90% de l'activité est localisée dans la mitochondrie et non dans le peroxyosome qui est, chez l'homme le seul site d'activité de l'enzyme .

Ainsi ces patients développent la maladie non par insuffisance de l'enzyme mais par une erreur de localisation.

L'incompétence de l'enzyme AGT en localisation mitochondriale serait due à l'éloignement du glyoxylate produit dans les peroxysomes et qui au cours de sa migration vers les mitochondries serait exposé à l'action de deux enzymes cytosoliques ; la lactate déshydrogénase et la glyoxylate réductase qui le transformerait respectivement en oxalate et en glycolate (20).

Donc la maladie peut être vue chez des patients avec une enzyme normale mais de localisation anormale et donc biologiquement inactive et chez des patients avec une localisation peroxysomiale mais sans activité biologique (28).

Le niveau de l'activité résiduelle de l'AGT est grossièrement corrélé à la sévérité de la maladie et constitue donc un facteur pronostique (17,28).

Le dosage de l'activité de la glutamate glyoxylate amino transférase (GGT) enzyme essentiellement mitochondriale et cytosolique, semble également intéressante, dans la mesure où l'activité accrue de la GGT pourrait parfois compenser partiellement le déficit en AGT.

Donc l'appréciation de l'activité enzymatique de l'AGT nécessite une correction pour supprimer l'activité parasite de la GGT en utilisant la formule (29):

$$AGT \text{ corrigée} = AGT \text{ mesurée} - 0,66 \times GGT \text{ mesurée}$$



Matériels et méthodes

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive conduite au service de anatomopathologie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat , a propos de deux cas récentes sur une période de 4 ans .

3.2 Patients :

La population cible est constituée de 2 patients hospitalisés pour hyperoxalurie au service de néphrologie de l'HMIMV de Rabat.

Les patients sont âgés de 43ans et de 36ans, de sexe féminin.

Le diagnostic d'HP a été retenu sur des critères clinico-histologique .

3.3 Données de l'étude

L'étude des dossiers cliniques a été réalisée grâce à une fiche d'exploitation (Annexe I) qui a permis d'étudier les données suivantes :

1- Données épidémiologiques :

- Age
- Sexe
- Antécédents personnels et familiaux :

2- Données cliniques :

- Symptômes à l'admission
- Examen général
- Examen abdominal
- reste de l'examen

3- Données biologiques :

- Hémoglobine
- CRP
- Albuminémie
- Oxalate

4- Données radiologiques :

- Échographie abdominal
- Échographie rénale

5- Données anatomopathologiques.

- type de prélèvement
- aspect histologique

6- traitement : symptomatique et étiologique .

3.4 Collecte de données :

Nous avons plusieurs sources de données, à savoir :

Les registres d'hospitalisation et Les comptes rendus d'hospitalisations archivés informatiquement .

Les comptes rendus du service de anatomopathologie de l'HMIMV de Rabat .

La collaboration du personnel médical et paramédical .



4 - RESULTATS :

Patiente n1 :

1. Données épidémiologiques

❖ Age :

L'âge de la patiente est de 36 ans

❖ Sexe :

Le sexe est féminin

Antécédents personnels :

- Une IRT au stade d'hémodialyse depuis 8 ans
- Une anémie résistante au traitement par EPO
- Nephrocalcinose
- Fracture bilatérale spontanée de la hanche

Antécédents familiaux :

- Sœur porteuse d'une lithiase urinaire
- Mère diabétique + dyslipidémie
- Parents consanguins

2. Données Clinique

L'examen général :

Trouve une patiente consciente avec un GSC 15/15 bien orienté dans le temps et dans l'espace, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

L'inspection : Les conjonctives sont décolorées, paleur

L'examen abdominal trouve :

- une distension abdominale avec matité déclive
- HSMG
- Aires ganglionnaires libres

L'examen osteo-articulaire trouve :

- Une tuméfaction indolore de consistance ferme au niveau de la clavicule gauche (dépôt d'oxalate)
- Une tuméfaction chaude et douloureuse bilatérale des genoux

Le reste de l'examen est sans particularité

3. Données biologiques :

NFS :

- hb : 6,2 g/dl (anémie normochrome normocytaire)
- plaquettes : 159000/uL
- GB :4,3 *10³
- Taux de réticulocytes : 3,89 %

Hémostase :

- TP : 96%
- TCA : 1,3

Biochimie :

- Ferritine : 1132

- ASAT/ALAT :41/6 UI/l
- Créatinine : 44 mg/l ➡ DFG : 14ml/min/1,73m²
- Urée : 1,3 g/l
- CRP : 31mg/l
- K⁺ : 5,5 mmol/l

Test de coombs direct : négatif

Le reste du bilan est normal

4. Données radiologiques :

Échographie abdominale :

- le foie est augmenté de taille (flèche hépatique a 18,3 cm) , de contours réguliers et d'échostructure homogène .
- la rate est aussi augmenté de taille
- épanchement intra-péritonéal de moyenne abondance .

Échographie rénale :

- reins de tailles réduite dédifférenciés
- reins de néphropathie chronique avec dépôt calcique au niveau de la corticale .

5. Données anatomopathologiques.

5.1 Type de prélèvement :

Biopsie osteo-medullaire

5.2 Indication de prélèvement et résultat :

L'anémie résistante au traitement par EPO fut suspecte un envahissement médullaire , une BOM faite objective : la présence des cristaux d'oxalate de calcium (oxalose médullaire) .

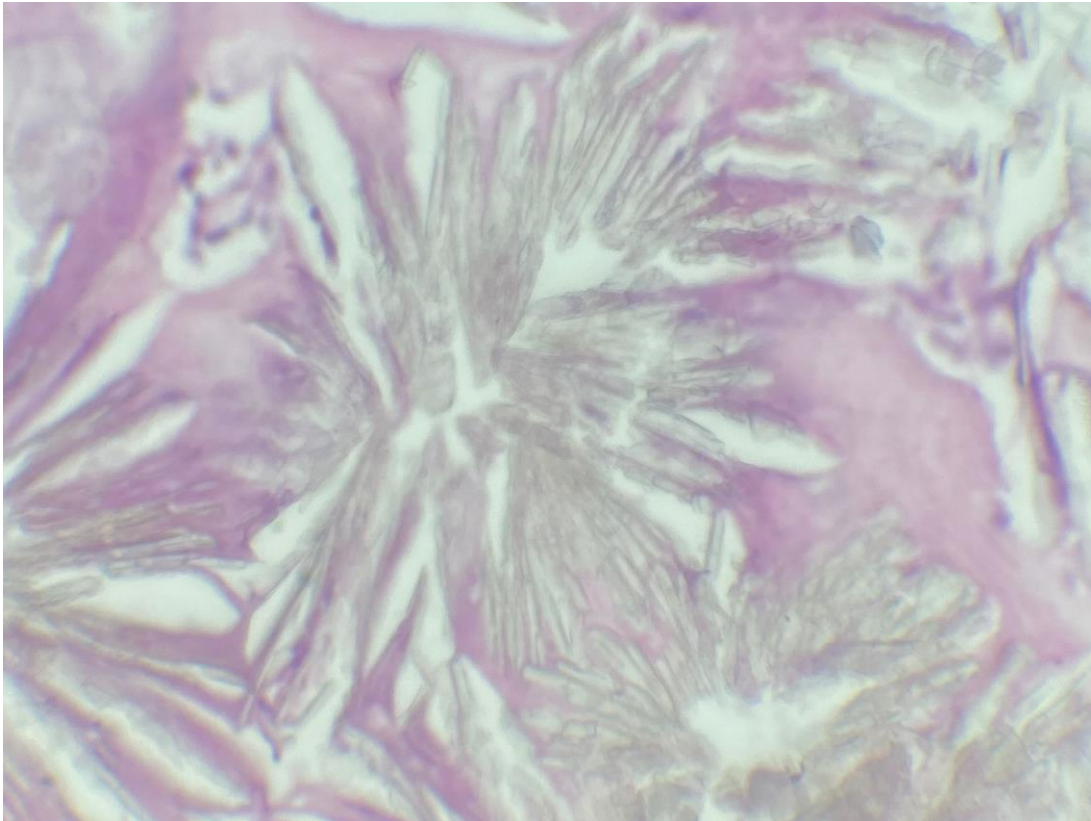


Figure 5: Coloration Hémateine éosine Gx400 : aspect microscopique d'une fibrose médullaire diffuse avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium .

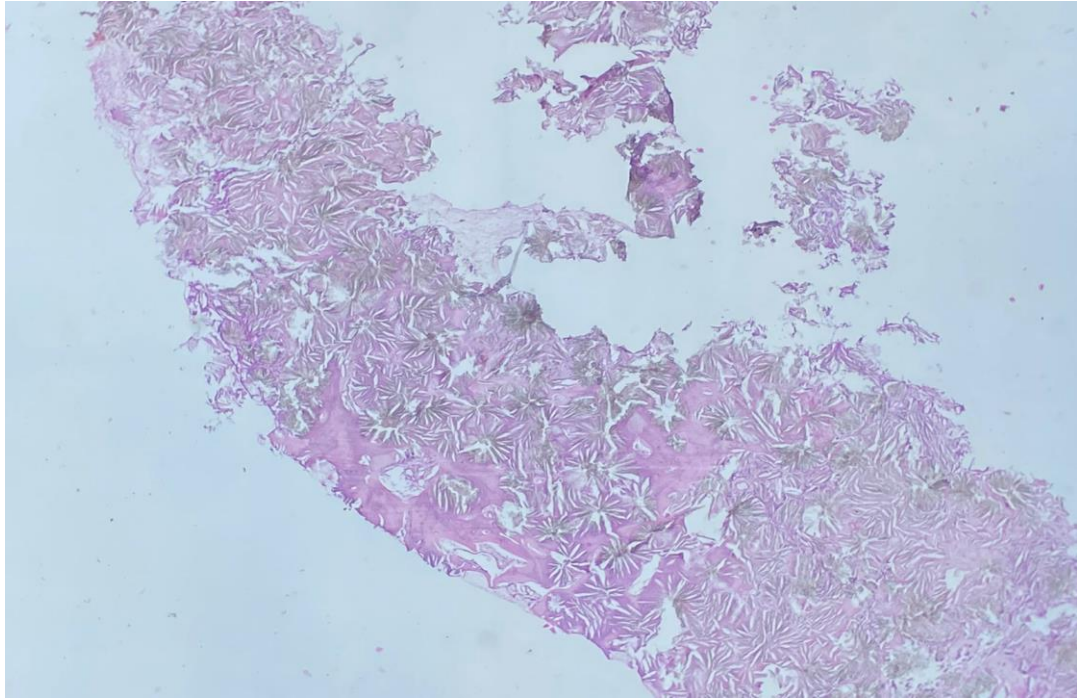


Figure 6: Coloration Hémateine éosine Gx100 : aspect microscopique d'une fibrose médullaire diffuse avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium .

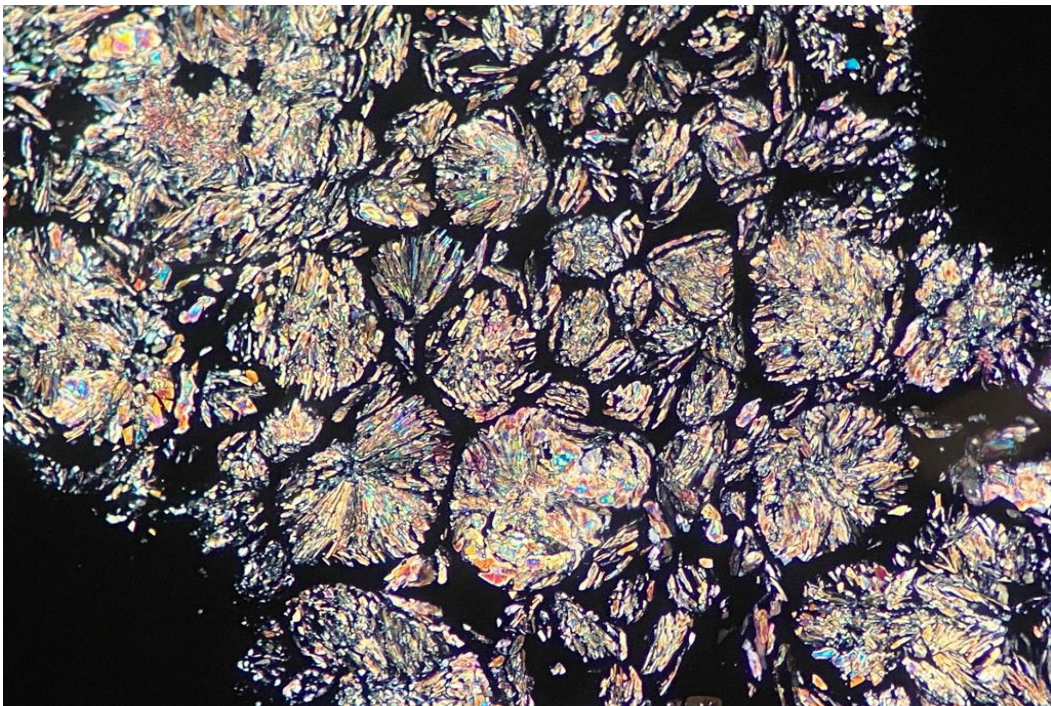


Figure 7: biréfringence des cristaux à la lumière polarisée (G*200)

6. Prise en charge spécifique et non spécifique

- Hémodialyse à raison de 3 séance/semaine (IRT)
- Myantalgic (Paracétamol Tramadol) : 2cp/jr (pour le traitement des douleurs osseuses)
- Voltarène 75 mg (AINS : declofenac) : 1cp/jr
- Lyrica (antiépileptique : pregabaline)1cp *3 /jr (*Trouble anxieux généralisé ,douleurs neuropathiques*)
- Aranesp 500mg (Darbepoétine alfa) : 1 inj/semaine (Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique)

Patiente n2 :

1. Données épidémiologiques

❖ Age :

L'âge de la patiente est de 43 ans

❖ Sexe :

Le sexe est féminin

Antécédents personnels :

- Une IRT au stade d'hémodialyse depuis 12 ans
- Diabète type 1 sous insuline
- HTA sous AMEP
- Nephrocalcinose

Antécédents familiaux :

- Sœur porteuse d'IR
- Mère diabétique + hypertendue
- Parents consanguins

2. Données Clinique

L'examen général :

Trouve une patiente consciente avec un GSC 15/15 bien orienté dans le temps et dans l'espace , apyrétique , stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

L'inspection : Les conjonctives sont décolorées , pâles .

L'examen abdominal trouve :

- HSMG
- Aires ganglionnaires libres
- Cicatrice de laparotomie

L'examen cardio-vasculaire trouve :

- Souffle systolique au foyer Aortique irradiant aux axes de cou et aux autres foyers
- Dyspnée stade 2 de la NYHA

L'examen osteo-articulaire :

- RAS

L'examen pleuropulmonaire :

- Syndrome d'épanchement pleural liquidien bilatéral à prédominance droite
- Pas de râles

Le reste de l'examen est sans particularité

3. Données biologiques :

NFS :

- hb : 7,1 g/dl (anémie normochrome normocytaire)
- plaquettes : 80000/uL
- GB : $3,1 \times 10^3$

Hémostase :

- TP : 96%
- TCA : 1,3

Biochimie :

- Créatinine : 50 mg/l ➡ DFG : 12ml/min/1,73m²
- Urée : 1,3 g/l
- CRP : 43mg/l
- K⁺ : 4,66 mmol/l

Le reste du bilan est normal

4. Données radiologiques :

Échographie abdominale :

- le foie est augmenté de taille (flèche hépatique a 18,3 cm) , de contours réguliers et d'échostructure homogène .
- la rate est aussi augmenté de taille
- épanchement intra-péritonéal de moyenne abondance .

Échographie rénale :

- reins de tailles réduite dédifférencies
- reins de néphropathie chronique avec dépôt calcique au niveau de la corticale .

Radiographie thoracique standard :

- pleurésie bilatérale
- IC normal
- Parenchyme pulmonaire normal

5. Données anatomopathologiques.

5.1 type de prélèvement

Biopsie osteo-medullaire

5.2 Indication de prélèvement et résultat

La découverte d'une pancytopenie au bilan (anémie , thrombopénie ,une diminution des GB) fut suspecte un envahissement médullaire , une BOM faite objectivant : une fibrose médullaire avec la présence des cristaux d'oxalate de calcium (oxalose médullaire) en microscopie optique , des cristaux biréfringents en lumière polarisée .

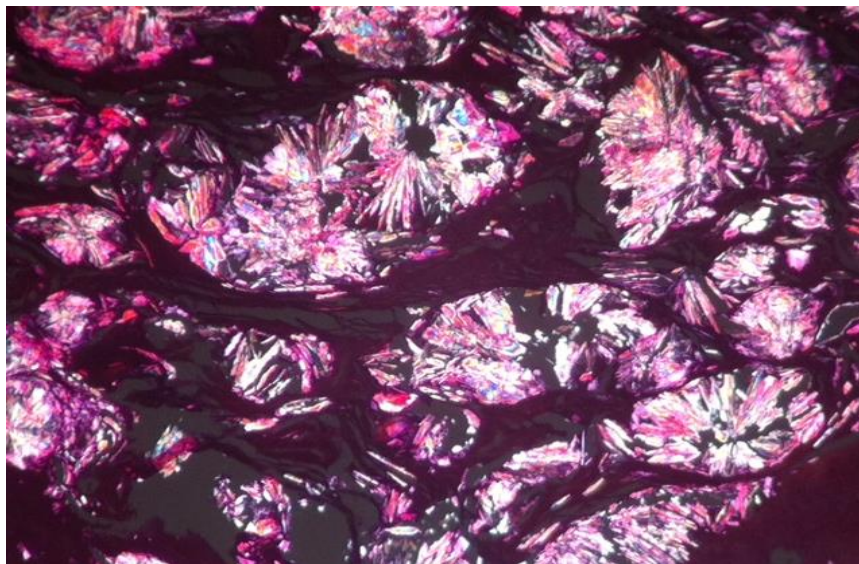


Figure 8: Aspect montrant la biréfringence des dépôts en lumière polarisée(67)

6. Prise en charge spécifique et non spécifique

- Hémodialyse à raison de 3 séance/semaine (IRT)
- Voltarène 75 mg : 1cp/jr
- Lyrica 1cp *3 /jr (Trouble anxieux généralisé ,douleurs neuropathiques)
- Aranesp 500mg : 1 inj/semaine (Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique)



5 . DISCUSSION

5.1 Epidémiologie :

5.1.1 : Fréquence :

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1), (la plus fréquente), reste une maladie rare (estimée à 1 cas pour 120 000 naissances en France); on évalue à 100 à 150 le nombre de patients atteints en France actuellement. Elle est plus fréquente dans les pays dans lesquels les unions consanguines sont habituelles ; dans ces pays, elle représente une cause fréquente d'insuffisance rénale chez l'enfant.(30)

L'hyperoxalurie primitive est une des principales maladies à rechercher chez tout sujet porteur de lithiase urinaire, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un enfant puisque cette maladie génétique se manifeste habituellement dès le début de la vie.

Les types 2 (HP2) et 3 (HP3) sont beaucoup plus rares ; leur fréquence n'a pas encore été estimée.

Au Maroc, seules quelques études fragmentaires ont été réalisées ne permettant aucunement d'établir une prévalence telle la publication de Iraqui en 1984 à propos de 3 cas (31), la série de Bourquia et Coll (32) publiée en 1989, et celle d'Aitouamar et Coll (33) en 1999 à propos de 6 cas colligés en 4 ans. La consanguinité n'étant pourtant pas rare dans notre pays, de nombreux cas échappent aux statistiques à cause des difficultés de diagnostic clinique .

5.1.2 âge :

L'HP est essentiellement une maladie du jeune enfant, même si quelques cas ne sont reconnus qu'à l'âge adulte. Les premières manifestations surviennent habituellement avant l'âge de cinq ans dans 50 % des cas et même au cours de la première année de vie chez 10 à 20 % des enfants atteints. (33–35)

Tableau 1 : Age d'apparition des premiers symptômes

Étude	≤ 1an	1an – 5ans	5ans – 16ans	<17ans
Chemli J	40 %	20 %	40 %	-
Barbey f.	15 %	50 %	-	-
Rabat 2010	30 %	20 %	50 %	-
Notre étude	-	-	-	100%

Cette répartition inhomogène dans les séries pour l'âge de révélation de la maladie peut être s'expliquer par une éventuelle mutation différente.

5.1.3 Sexe :

L'HPI touche indifféremment les deux sexes (8,31,36), cependant certaines séries rapportent une prédominance d'un sexe sur l'autre :

Tableau 2 : Distribution selon le sexe

Étude	Sexe ratio	Prédominance
Cochât	ND	masculine
Kamoun	Sexe ratio=1	autant
Mayo clinic	Sexe ratio=1	autant
Bourquia	ND	féminine
Rabat 2010	Sexe ratio=1.11	Masculine
Notre étude	ND	Féminine

L'analyse des différentes séries montre une certaine variabilité de prédominance d'un sexe, cependant on note une prédominance féminine dans notre étude . ceci également comme dans l'âge outre lié à des mutations différentes dans les séries analysées.

5.1.4- Consanguinité

Comme toutes les maladies héréditaires récessives autosomiques, HP I est plus fréquente dans les groupes ethniques à consanguinité élevée ; ceci soulève la problématique de ces pays à bas niveau socio-économique.

Gagnadoux note ce caractère dans 16 cas sur 26.

Cochat trouve une consanguinité dans 76% des cas tous musulmans parmi les 26 patients où elle a été notée, de même Kamoun avance un chiffre de 3 cas sur 4.

Notre étude note ce caractère dans 100% des cas ceci concorde avec les autres études .

5.2 : physiopathologie

5.2.1 : Classification des hyperoxaluries

L'hyperoxalurie primitive de type I (la plus fréquente) : se présente grossièrement sous cinq formes assez distinctes(37,38):

la forme infantile (premiers symptômes avant l'âge de un an) est particulièrement sévère, la moitié des sujets atteints est déjà au stade d'insuffisance rénale chronique terminale lors du diagnostic et 80 % d'entre eux atteindront ce stade avant l'âge de trois ans ;

La forme juvénile la plus commune, se manifeste entre 2 et 18 ans avec survenue de lithiases répétées associée à une altération progressive de la filtration glomérulaire dans l'enfance ou l'adolescence ;

La forme tardive, avec émission de plusieurs lithiases à l'âge adulte ;

La récurrence d'une symptomatologie lithiasique avec insuffisance rénale après transplantation sans diagnostic précis avant greffe ;

les sujets présymptomatiques à risque appartenant à une famille ou un cas index a été identifié

Deux types d'HP sont reconnus à côté du type I(37,39–41):

- Type II : beaucoup plus rare est dû à un déficit congénital du système enzymatique hydroxypyruvate réductase / D glycerate déshydrogénase présent dans le cytosol des hépatocytes et dans les leucocytes et s'accompagne d'une acidurie L. glycérique et de l'acide oxalique. Elle se manifeste également par des lithiases récidivantes mais ne se complique qu'exceptionnellement d'IR et ne semble pas induire d'oxalose.

- Type III : dû à une hyperabsorption intestinale constitutionnelle d'oxalate sans acidurie organique. L'activité de l'AGT est normale ainsi que sa localisation peroxysomiale. Un cadre d'oxalose associant hyperoxalurie et glycolaturie sans anomalie de l'AGT est maintenant connu et mérite d'être exploré.

Bien que les hyperoxaluries primitives soient des désordres métaboliques rares, ils restent néanmoins d'une importance clinique considérable puisqu'ils sont responsables de 7 à 14% de néphrocalcinose et 1,6% d'IR avant l'âge de 15 ans et dans les pays où la fréquence de consanguinité est élevée, ce taux peut atteindre 17%.

5.2.2 : Mécanismes physiopathologiques

Depuis 1986, nous savons que HP I est une maladie métabolique due à d'un déficit en une enzyme normalement produite au niveau des peroxysomes hépatocytaires, l'alanine-glyoxylate aminotransférase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxine (vitamine B6). (30)

La maladie s'exprime soit parce que la production de l'enzyme par le peroxysome est déficiente ou absente (déficit quantitatif en AGT), soit parce qu'elle est délocalisée dans la mitochondrie, ce qui rend l'alanineglyoxylate aminotransférase inefficace (déficit fonctionnel en alanine-glyoxylate aminotransférase). Cela explique en partie la grande hétérogénéité phénotypique de l'affection, les déficits quantitatifs étant généralement plus sévères que les déficits fonctionnels. (42)

Le glyoxylate non métabolisé est oxydé en oxalate par la glycolate oxydase dans le peroxysome et/ou par LDH (lactate déshydrogénase) dans le cytosol ou réduit en glycolate dans le cytosol par la glyoxylate réductase et/ ou par LDH.

La synthèse excessive d'oxalate et de glycolate est principalement d'origine endogène et est liée à un défaut de transamination du glyoxylate en glycine.

Ce déficit aboutit dans tous les cas à une production massive d'oxalate (Fig. 11). L'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine, les premiers symptômes concernent habituellement l'appareil urinaire avec une hyperoxalurie et hyperglycolaturie concomitantes constituant les traits biologiques caractéristiques de la HP I [1].

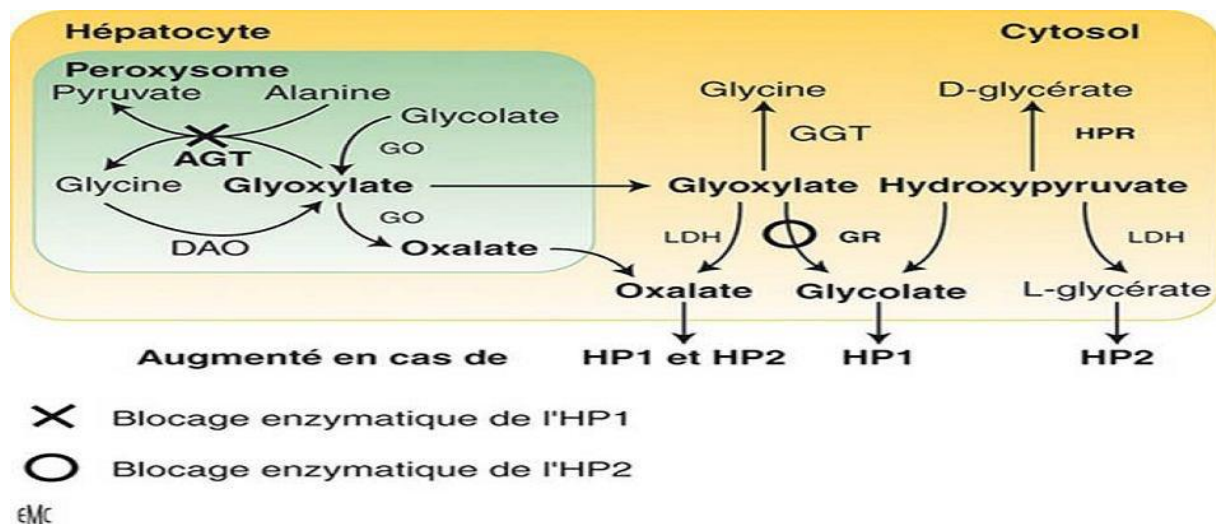


Figure 9: Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain : déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) et de type 2 (HP2) [1].

- AGT : alanine-glyoxylate aminotransférase ;
- DAO : D-amino-oxydase ;
- GGT : glutamate-glyoxylate aminotransférase ; - GO : glycolate oxydase ;
- GR : glyoxylate réductase ;
- HPR : hydroxypyruvate réductase ;
- LDH : lactate déshydrogénase.

Toutes les conséquences pathologiques du déficit en activité de l'AGT reconnaissable par l' HP I sont dues à l'insolubilité de l'oxalate de Ca^{++} au pH physiologique urinaire. Lorsque la concentration urinaire dépasse 0,4 mmol/l ceci va entraîner la précipitation inappropriée initialement dans les reins donnant urolithiases et nephrocalcinose qui vont conduire à l'insuffisance rénale quand la filtration glomérulaire est $> 30\text{-}50 \text{ l/min/1,73m}^2$.

Secondairement des précipitations vont intéresser l'ensemble de l'organisme réalisant une oxalose systémique (17,18,28)

5.3 étude clinique :

5.3.1 Circonstance de découverte :

L' HP I est une affection hétérogène sur le plan clinique.

Cette hétérogénéité est illustrée par l'âge de survenue , presentation clinique et la sévérité des symptômes pour des génotypes identiques. En effet la variabilité phénotypique va de l'oxalose infantile grave et l'IRT à un tableau asymptomatique (43)

L'IRT peut survenir durant la 1^{ère} année de la vie, dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Cette hétérogénéité clinique peut être également intrafamiliale et des membres de même famille avec la même mutation exhibent un phénotype clinique différent (43–45)et c'est ainsi que les 3 formes de HP I ont été retenues (46,47) .

La forme infantile, la plus grave et la plus rare, peut se révéler pendant la 1^{ère} année voire les 1^{ers} mois par une IR sévère (35,48,49)et nephrocalcinose précoce.

Dans notre étude et qui fait l'objet de ce travail, les circonstances de découverte sont habituellement en rapport avec l'IR et l'oxalose systémique(34,35,45)a .Cependant certains cas même sévères ne se manifeste cliniquement et la découverte peut être faite soit lors :

- D'un bilan systématique dans le cadre de dépistage familial justifié par l'atteinte d'un membre de la fratrie .

- Ou fortuitement lors d'une radiographie (ASP ou échographie) objectivant une nephrocalcinose .

5.3.2 Signes et symptômes

Les 1^{ères} manifestations surviennent en effet habituellement dans la 1^{ère} enfance avant l'âge de 5 ans dans 50% cas y compris (10 à 20% durant la 1^{ère} année) chez des patients atteints (forme infantile) alors que moins de 20% des cas expriment ces symptômes à l'âge adulte (34,45).

Ces manifestations sont soit en rapport avec l'IRT soit en rapport la précipitation des cristaux d'oxalate dans les différents tissus (oxalose) .

L'infections des voies urinaires , fièvre , les douleurs abdominaux , les épanchements et les lithiases urinaires (exprime par les coliques néphrétique) sont les signes les plus fréquentes rapporte par nos patientes . ils sont comparables à ceux décrit dans la littérature chez l'adulte , contrairement aux formes infantiles où la présentation clinique est habituellement différente : le tableau est celui d'une forme grave avec oxalose systémique et IR sévère. La lithiase urinaire est habituellement absente, un seul cas a été rapporté dans la littérature (34,46) .

Signes en rapport avec l'IRT

Polyuropolydypsie ou oligurie voire anurie.

Elle a été notée chez les deux patientes

Pâleur ou teint urémique : cette modification du teint en rapport avec l'IR est constante.

c –*Signes digestifs* : vomissements répétés et anorexie sont constants.

Diarrhée fréquente, odeur ammoniacale de l'haleine.

Ces manifestations digestives ont été le motif de consultation chez tous nos malades .

d -*Signes respiratoires* : notamment détresse respiratoire expliquée par l'acidose, l'OAP dans le cadre d'une HTA, anurie.

e -*Convulsions* dans le cadre d'une HTA et des troubles hydro électrolytique

Dans les formes malignes infantiles les 1^{ers} symptômes apparaissent précocement (âge moyen = 4 mois) avec la triade : anémie sévère – acidose sévère et retard de croissance.

L'évolution se fait rapidement vers l'IRT et l'oxalose systémique sévère.

Dans la série de Kamoun 4 patients sur 4 sont en IR dont 3 en IRT.

Leumann rapporte les observations de 25 nourrissons atteints d'HP I, révélée par une IRe et dont l'âge moyen est de 3 mois avec des extrêmes de 1 à 5 mois (50).

g- *nephrocalcinose* : est très fréquente voire constante. Sa progression vers l'IRT est inéluctable. Sa découverte à un stade précoce avant l'altération de la FR est habituelle. Dans l'HP I la nephrocalcinose est présente dans plus de $\frac{2}{3}$ des cas chez l'enfant et dans tous les cas dans les formes infantiles où elle peut être évidente ou au contraire à la limite de la visibilité suivant la taille des calcifications(51).

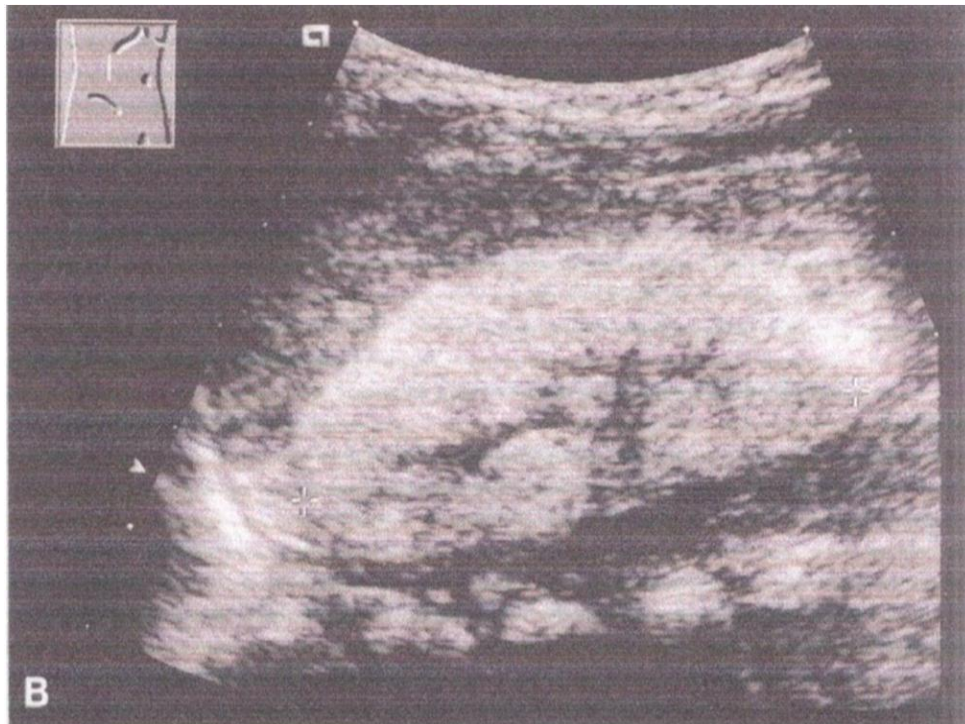


Figure 10: Nephrocalcinose chez un nourrisson de 1 an

Cochat retrouve la nephrocalcinose dans 91% des cas alors que tous les patients de la série de Kamoun avaient une nephrocalcinose au 1^{er} examen mais aucun cas de lithiase.

Dans notre série, l'HP s'est révélée par une symptomatologie clinique faite de :

Une IRT au stade d'hémodialyse (2cas/2)

Un syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse (2cas/2)

Coliques néphrétiques (1cas/2)

Oxalose systémique (1cas/2)

Signes en rapport avec l'oxalose :

le rein représente le seul émonctoire d'oxalate, il est le 1^{er} organe cible et la précipitation de cristaux d'oxalate de calcium au sein du parenchyme rénal conduit à la perte progressive de la fonction rénale et rapidement à l'IRT inéluctable avec nephrocalcinose .

Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/1,73m²/min, la production quotidienne d'oxalate surpasse de loin l'élimination rénale ayant comme résultat un déclin rapide de la fonction rénale résiduelle avec augmentation des dépôts tissulaires (saturation plasmatique en oxalates > 30 umoles aboutissant à l'oxalose systémique (34,52).

Tous les tissus sont touchés, excepté le foie. Les dépôts tissulaires intéressent en 1^{er} l'os.

Ces atteintes sont réversibles après transplantation combinée hépato-rénale

a – atteinte osseuse :

L'os est le compartiment majeur du pool d'oxalate insoluble et l'atteinte osseuse est la complication la plus invalidante qui ne peut être prévenue par dialyse régulière. Le dépôt de cristaux d'oxalate de Ca⁺⁺ est progressif et lié à la période de dialyse. Ces dépôts augmentent la surface de résorption et diminuent la formation osseuse (19,53).

Cliniquement les douleurs sont au 1^{er} plan ensuite la survenue des fractures spontanées et multiples , localisées aux jonctions métaphysaires fragilisées par les dépôts cristallins (6,47,54). De même l'anémie résistante à l'érythropoïétine (ostéosclérose) en est une complication .

Radiologiquement : les signes sont caractéristiques (55)

- Bandes denses métaphysaire radio-opaques symétriques, parallèles aux cartilages de conjugaison et atteignant les métaphyses les plus fertiles. Leur évolution se fait vers l'extension surtout après hémodialyse.

- Osteocondensation secondairement diffuse, axiale et périphérique avec fractures multiples ne consolidant pas au niveau des bandes denses.

Histologiquement

Les bandes sont dues aux précipitations d'oxalate de calcium au niveau métaphysaire avec granulome qui remplace la moelle osseuse (47,56).

b– autres atteintes :

❖ Cardiaque :

A type de cardiomyopathie, trouble de conduction avec risque de mort subite, en rapport avec une infiltration des fibres myocardiques, du tissu interstitiel et des voies de conduction par des cristaux biréfringents (47,57)

❖ Vasculaire :

Dépôts oxaliques dans les medias des artères, lésions occlusives disséminées et thromboses.

❖ Oculaire :

Elle est de grande importance diagnostique.

L'un des 1^{ers} signes d'atteinte systémique sans conséquence visuelle habituellement au début. L'examen à la lampe à fente met en évidence une rétinopathie pigmentaire ou microcristalline (dépôts intra-rétiniens) ; ces dépôts peuvent intéresser d'autres tissus vasculaires de l'œil notamment la conjonctive, iris, corps ciliaires, choroïde, mais aussi le cristallin et le nerf optique pouvant compromettre l'acuité visuelle (58).

❖ Médullaire :

L'envahissement médullaire par les cristaux d'oxalate de calcium est l'origine d'une pancytopenie ou bicytopenie .

Cliniquement une anémie et/ou un syndrome hémorragique et/ou des infections à répétitions peuvent orienter le diagnostic (59)

5.4 études paracliniques

I. Radiologie

i- Nephrocalcinose :

- Abdomen sans préparation :

Il en résulte une turbidité dense de tailles variables, localisée au niveau du parenchyme rénal. Ces images ont une position prioritaire : médullaire, corticale ou médullo-corticale.

Parfois, ces opacités sont si faibles qu'elles ne peuvent pas être vérifiées par cet examen .

- Échographie abdominale :

L'échographie rénale permet une détection précoce des calcifications avant qu'elles ne soient directement radio-opaques. Il peut s'agir d'un positionnement unique médullaire , de pyramides dessinées ou constituées de masses irrégulières dispersées dans le parenchyme rénal. Lorsqu'elle est associée à des anomalies de la médullaire , l'hyperéchogénicité corticale a toute sa signification. Les sédiments apparaissent comme des zones hyperéchogènes dans la zone anéchoïque normale de la pyramide. A un stade plus avancé, ils sont associés au cône d'ombre acoustique postérieure .

Dans certains cas la nephrocalcinose reste invisible alors qu'elle est constamment retrouvée à l'histologie même à des stades très précoces de la maladie, par contre dans d'autres cas, les reins peuvent prendre un aspect pétrifié.

- TDM abdominale :

La TDM : détecte les néphrocalcinoses à un stade très précoce, en précisant leur densité et leur extension. Cet examen serait le meilleur mais il a l'inconvénient de son prix de revient et de l'irradiation qu'il provoque. Par conséquent, il n'est pas utilisé comme une 1ère intention.

ii- Lithiases :

Détecter par l'uroscanner sans injection et/ou l'échographie rénale , ces lithiases sont des calculs très radio opaques, le plus souvent arrondis et grumeleux, parfois spiculés en « oursin » expliquant la fréquence des accidents d'accrochage lors de la migration de ces formes hérissées.

Ces lithiases sont souvent nombreuses, bilatérales siégeant volontiers dans le bassinet et calices mais ne sont jamais coralliformes.

II. Biologie

Le diagnostic d'HP I évoqué sur des données clinico-radiologiques doit être confirmé par le dosage des oxalates.

i- Dosage biochimique :

Les méthodes de dosage de l'acide oxalique sont nombreuses et les résultats sont divergents selon les auteurs.

a- Dosages urinaires : oxalurie et glycolaturie

Le diagnostic de l'HP I est fondé sur le profil de l'excrétion urinaire des acides organiques : l'élimination urinaire de l'acide oxalique est massive , constante et associée dans $\frac{3}{4}$ cas à une glycolaturie ou acidurie glycolique .

Une attention particulière doit être prêté à la méthode de collecte des urines pour l'analyse des oxalates : les patients ne doivent pas recevoir de vitamine C (élève faussement les oxalates) et l'urine fraîche doit être envoyée immédiatement au laboratoire sinon elle doit être prélevée dans un récipient acidifié à $\text{PH} < 2,0$ (HCL) car tout retard augmente l'oxalurie par oxydation [67].

Le dosage est effectué sur les urines de 24H recueillies sur EDTA (pour éviter la décomposition ou la précipitation de l'oxalate) et rapporté à $1 \text{ m}^2 73$ de surface corporelle.

L'interprétation des résultats fait appel à des valeurs de référence : l'oxalurie normale est inférieure à 550 μmol ou 0,55 mmol par $1 \text{ m}^2 73$ et par jour (inférieure à 50 mg/j).

Les valeurs normales de la glycolaturie sont inférieures à 700-900 $\mu\text{mol}/1 \text{ m}^2 73/\text{j}$ (80 mg/j).

A noter que certains sujets atteints ont cependant une glycolaturie normale (25% des cas) si bien que l'absence d'hyperglycolaturie n'élimine pas le diagnostic d'HP I [8,31].

b- Dosages plasmatiques : oxalemie et glycolatemie

- Oxalemie

Les échantillons de plasma doivent être transportés rapidement au laboratoire afin d'éviter les résultats faussement élevés.

Le taux plasmatique est variable selon la technique [74] :

- Techniques chimiques : peu spécifiques (moyenne : 1 mg /l ou 11 $\mu\text{mol/l}$)
- Techniques radio isotopiques : (moyenne 0,16 mg/l ou 1,8 $\mu\text{mol/l}$)
- Chromatographie gazeuse : plus récente et plus fiable ($2,5 \pm 0,25$ mg/l ou 28 ± 5 $\mu\text{mol/l}$)
- Techniques enzymatiques : fiables et donnent les mêmes valeurs que les techniques radioisotopiques. La méthode utilisant l'oxalate oxydase est la plus utilisée actuellement car performante et moins onéreuse que la précédente [7,66].

Glycolatemie :

Dosage rarement demandé mais fort intéressant pour contourner la difficulté diagnostique d'HP I au cours de l'IRT. En effet le glycolate plasmatique ne s'élève significativement que chez l'urémique atteint d'HP I.

ii- Cristallurie et analyse morpho-constitutionnelle des calculs [9,36,44] :

L'analyse d'un calcul ou à défaut la cristallurie des urines fraîches confirme le diagnostic .

L'association de 2 techniques physiques globales est nécessaire pour une analyse correcte : une méthode optique et une méthode de diffraction des rayons X ou de spectrophotométrie moléculaire notamment la spectrophotométrie infrarouge qui est plus simple, plus rapide, plus performante et moins chère que la diffraction aux rayons X.

- Macroscopiquement : calcul brun foncé à surface mamelonnée. La structure hérissée en oursin explique leur migration douloureuse et les épisodes d'hématurie.
- Microscopiquement : les cristaux ont une forme rhomboédrique ou globuleuse, biréfringents en lumière polarisée. Leur analyse confirme le diagnostic en montrant la présence presque exclusive d'oxalate de calcium monohydraté pur ou whewellite dans une morphologie cristalline caractéristique type Ic spécifique de HP I.

Dans les 2 cas où la cristallurie a été étudiée, le résultat était en faveur d'une HP I.

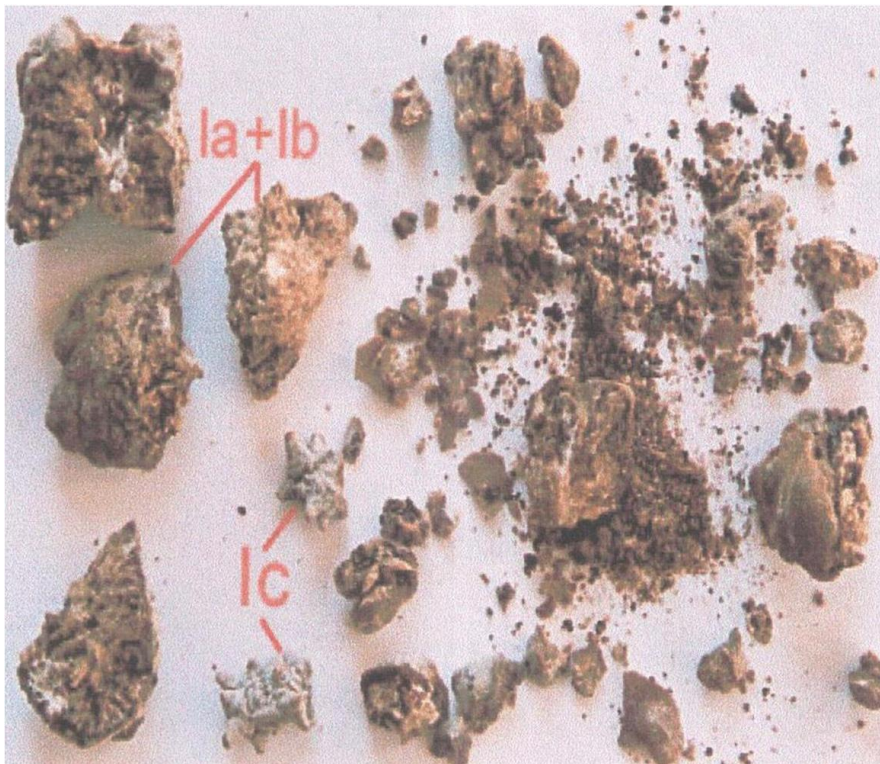


Figure 11: Calcul d'oxalate de calcium Whewellite type Ic

iii- Dosage de l'activité enzymatique

Ce dosage permet le diagnostic de confirmation en montrant le déficit enzymatique. Cependant il n'est réalisable actuellement que dans quelques laboratoires spécialisés, de ce fait il n'est pas de pratique courante.

L'étude enzymatique, l'étude par immunoblot et l'examen en microscopie électronique à partir d'un tissu hépatique ont été mis au point par Danpure [26]. L'association de ces 3 méthodes réduit à zéro le risque d'erreur diagnostique – Le seuil de sensibilité de la méthode enzymatique est de 2% [30,42].

Ce dosage n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic lorsqu'il ya de façon évidente une hyperoxalurie associée à une hyperglycolaturie.

En revanche ce dosage s'impose chez les malades anuriques dont l'HP I n'a pas été reconnue avant le stade terminal et en cas de décision de transplantation du foie ou combinée à moins d'avoir un diagnostic génétique certain [40].

L'analyse de l'activité enzymatique repose sur :

- Analyse de l'activité catalytique de l'AGT par PBF (fragment congelé de 2 mg)

- Analyse en microscopie électronique de l'enzyme AGT immunoréactive : peut être évaluée par immunoblot et est plus stable que l'activité catalytique toutefois, chez les HP I avec une activité résiduelle d'AGT ; la confirmation visuelle peut être réalisée en examinant la distribution intracellulaire de l'enzyme AGT immunoréactive par microscopie immunoélectronique .

Cette approche peut être inutile si l'étude génétique moléculaire des mutations de AGTX est entreprise.

- 50 à 80% des HP I ont des niveaux indétectables de l'activité catalytique d'AGT (Enz)
- 20 à 50 % ont une activité résiduelle de 2 à 48 % de la normale (Enz +) [4,20,106].

Par ailleurs :

- La plus part des patients Enz- n'ont pas d'AGT immunoréactive (70% sont IR-)
- parmi les patients Enz+, le niveau d'immunoréactivité est parallèle à celui de l'activité enzymatique.

5/ 5 Études anatomopathologique :

5.5.1 type de prélèvement

❖ ponction biopsie rénale

Le fragment de biopsie rénale doit être recueilli dans le formol qui ne dissout pas les cristaux d'oxalate de calcium avec une fixation immédiate .

❖ biopsie hépatique

Seule la biopsie du foie avec mesure de l'activité enzymatique de l'AGT peut confirmer le diagnostic d'HP I.

L'échantillon de foie obtenu par ponction transcutanée à l'aiguille permet de préciser la localisation intracellulaire de l'AGT et confirme avec certitude le diagnostic HP I. cependant le recours à une telle investigation n'est pas de pratique courante et est réservé aux cas où le diagnostic n'a pas pu être porté par la biochimie ; elle est donc surtout utile pour les anuriques dont l'HP I n'a pas été reconnue avant le stade terminal .

❖ biopsie osseo-médullaire

- autres

5.5.1 lésions histologique en fonction de l'organe

i- Ponction biopsie rénale (PBR)

L'aspect morphologique classique est celui d'une atteinte interstitielle montrant des cristaux intra-tubulaires.

Histologiquement la néphrocalcinose est constante, parfois uniquement de siège médullaire mais le plus souvent diffuse intéressant également la corticale .

Les glomérules montre une fibrose periglomérulaire alors que les tubes sont atrophique avec fibrose interstitielle

L'aspect essentiel est la présence de cristaux d'oxalate de Ca^{++} monohydrate qui sont biréfringents en lumière polarisée, disposés en rosace ou arrangés en aiguilles à disposition radiaire. Leur forme est rhomboédrique ou globuleuse. Ces cristaux sont essentiellement localisés dans les tubes et dans l'interstitium . L'atteinte glomérulaire dépend du stade de la néphrite interstitielle: au début les glomérules sont normaux mais avec l'évolution les cristaux induisent une néphrite interstielle chronique qui détruit les tubes engendrant une atrophie et retentissant sur les glomérules qui se sclérosent donnant des floculus rétractés dans une capsule de Bowman épaisse et fibreuse . Le diagnostic est typique.

NB : La découverte de cristaux d'oxalate de Ca^{++} permet d'évoquer le diagnostic d'oxalose mais leur présence n'est pas pathognomonique de l'HP I puisqu'ils existent dans les reins terminaux de toute cause .

ii- Biopsie hépatique :

la biopsie hépatique est d'un grand apport pour poser le diagnostic chez le nourrisson et le jeune enfant où une augmentation légère de l'oxalate urinaire reste difficile à interpréter.

Cette biopsie permet également de faire le diagnostic anténatal en cas d'antécédent familial d'HP I en mesurant l'activité de l'enzyme AGT sur fragment de foie fœtal prélevé par PBF échoguidée [34,37].

iii- Biopsie osteo-medullaire (BOM)

La survenue des fractures spontanées et/ou la présence d'une anémie résistante au traitement par EPO fait appel à cet examen ; le résultat est la découverte des dépôts de cristaux d'oxalate au niveau osseux avec fibrose médullaire .

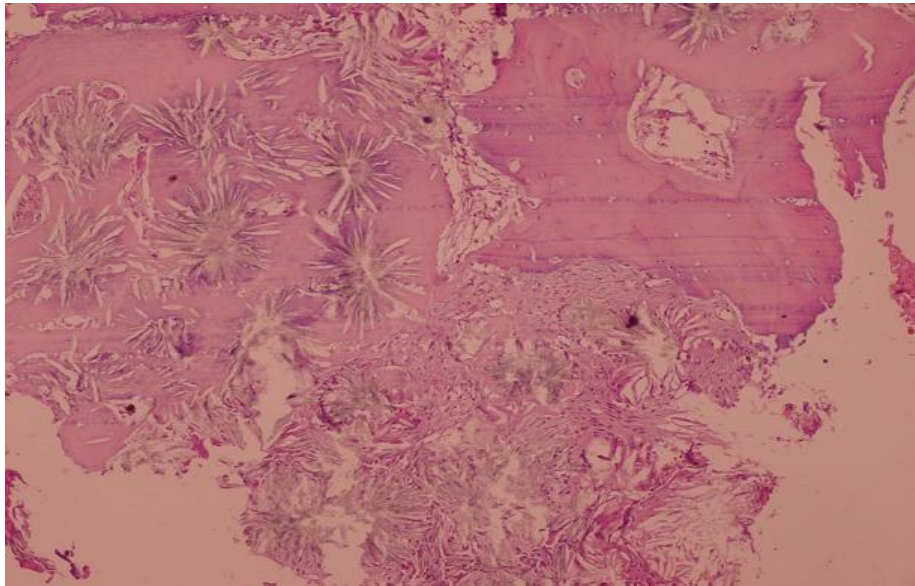


Figure 12: : cristaux d'oxalate de calcium déposés en rosettes ou en étoiles (5)

iv- Autres tissus

Nombreux organes sont le siège de dépôts de cristaux d'oxalate de Ca^{++} dans l' HP I (myocarde, thymus, surrénales...) mais seule la biopsie du foie peut confirmer le diagnostic.

III. Études génétiques

Le gène AGXT est le seul connu pour être associé à l'HP I.

Le diagnostic biomoléculaire est actuellement possible grâce à l'analyse de l'ADN extrait

Des leucocytes des patients .

L'analyse des mutations fait appel soit à :

- L'amplification de PCR
- Ou le technique « linkage » : la plus applicable ; sa fiabilité est de 98% à 99% .

Il est important de noter que l'étude identifie les 2 allèles dans 34% des cas de l'HP I seulement et un seul allèle dans 28% des cas du fait de l'importance de la population des hétérozygotes .

5.5 Diagnostic positif

Le diagnostic d'hyperoxalurie primitive doit être évoqué devant un patient qui présente des calculs récidivants et récurrents et/ou une néphrocalcinose associée ou non à une insuffisance rénale(42).

Les calculs peuvent être mis en évidence grâce à différentes techniques d'imagerie :

Une échographie rénale. Cet examen permet de visualiser, s'ils existent, les dépôts dans les voies urinaires (*lithiases*) et dans le tissu rénal (*néphrocalcinose*).

Une radiographie de l'abdomen ; elle permet de confirmer la localisation et la nature calcique des dépôts.

A la suite de la découverte de calculs rénaux, il convient de réaliser :

Un dosage de l'oxalurie. Il s'agit d'un examen de 1^{ère} intention permettant de doser l'oxalate dans les urines de 24 heures, ou dans un échantillon d'urines pour les jeunes enfants. Une valeur supérieure à 0,5 mmol / jour / 1,73m² est considérée comme pathologique chez l'adulte. Cette norme peut varier selon l'âge du patient et l'altération de la fonction rénale. Les patients présentant une hyperoxalurie doivent être adressés à un néphrologue.

Une analyse physico-chimique des calculs (*à partir d'un calcul éliminé ou retiré*) dans un laboratoire de biochimie spécialisé. Dans le cas de l'hyperoxalurie primitive, les calculs ont une morphologie particulière, de couleur brune avec une surface bourgeonnante et sont composés de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté – appelé whewellite.

En l'absence de calculs disponibles, cette analyse peut être réalisée sur les cristaux d'oxalate présents dans les urines (*cristallurie*).

Ainsi , pour confirmer le diagnostic face à une suspicion d'hyperoxalurie primitive chez un patient, il est possible d'effectuer :

Un dépistage génétique pour identifier la mutation génétique causale et l'enzyme hépatique déficitaire responsable de l'hyperoxalurie primitive. Ce dépistage est réalisé à partir d'une prise de sang dans un laboratoire de biologie moléculaire spécialisé dans l'hyperoxalurie (*en France, au CHU de Lyon*). Ce dépistage génétique peut être utilisé pour réaliser un diagnostic prénatal. Pour se faire, il faut que la mutation causale familiale ait été identifiée chez un enfant de la fratrie.

Un test enzymatique de l'AGT, qui permet de mettre en évidence le déficit en enzyme AGT dans les cellules hépatiques prélevées lors d'une biopsie du foie. Il s'agit d'un examen lourd utilisé en dernier recours, notamment lorsqu'aucune mutation génétique n'a pu être identifiée(36)

Un dosage de l'oxalémie plasmatique (*taux d'oxalate dans le plasma*) permet d'évaluer la fonction rénale. L'oxalémie augmente significativement lorsque la fonction rénale est altérée : l'oxalate ne s'accumule plus au niveau des reins mais dans la circulation sanguine. Cet examen est peu utilisé dans le diagnostic. Les complications systémiques arrivant plus tardivement, il est utilisé pour suivre la progression de la maladie lors du suivi clinique des patients. (31)

Une PBR avec examen histopathologique : pour confirmer la présence des cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal .

Les méthodes diagnostiques consistent en une analyse d'urine pendant 24 h (au moins deux analyses consécutives) sur l'oxalate, la créatinine, le glycolate (HP1), le citrate (taux en baisse dans l'HP1), le L-glycérate (HP2) et l'HOGA (HP3). Une analyse de la mutation du gène *AGTX* peut être réalisée en cas d'hyperoxalurie. Si le résultat est négatif ou en cas de taux élevé de l-glycérate ou de HOGA, on procède à une analyse de mutation sur les gènes *GRHPR* ou *HOGA1*. Une évaluation de l'oxalose systémique en cas de taux élevé d'oxalate plasmatique et/ou de $DFGe < 40$: examen du fond de l'œil, échographie cardiaque, évaluation osseuse.(60)

5.6 Diagnostics différentiels :

Pour établir le diagnostic d'une hyperoxalurie primitive, un certain nombre de diagnostics différentiels sont à écarter (61). En effet, l'apparition de calculs rénaux chez un patient peut être due à :

- Un régime alimentaire inadapté. Un régime riche en sel, en sucre ou en protéines peut favoriser la formation de calculs rénaux, d'autant plus si c'est associé à une hydratation insuffisante.
- Une infection bactérienne.
- Un changement de la composition des urines :
 - Une hypercalciurie. Une élimination excessive de calcium dans les urines peut mener à la formation de lithiases urinaires.
- Une hypocitraturie : Une concentration trop faible de citrate dans les urines favorise la cristallisation des sels de calcium.
- Une hyperuricosurie : Une élimination excessive d'acide urique dans les urines peut entraîner la formation de calculs d'oxalate de calcium.

- Une hyperoxalurie secondaire : dans ce cas, l'hyperoxalurie n'est pas liée à une erreur du métabolisme hépatique. Elle peut être la conséquence d'une ingestion excessive d'aliments contenant des oxalates (*rhubarbe, épinards, cacao, thé, ...*) ou encore d'une absorption excessive d'oxalate due à différentes maladies intestinales.

5.7 prise en charge thérapeutique :

La précocité du diagnostic conditionne en partie le résultat des programmes thérapeutiques

Propose actuellement .

5.7.1 Traitement médical conservateur

Il n'y a pas de traitement curatif . Tant que les reins fournissent une quantité normale d'urine, des mesures préventives pour empêcher l'oxalate de Ca^{++} de précipiter dans les reins sont essentielles pour retarder autant que possible l'apparition de l'IRT et éventuellement prévenir son apparition.

Ce traitement a pour but d'augmenter la solubilité urinaire de l'oxalate de Ca^{++} , réduisant ainsi sa saturation d'une part et sa production d'autre part, une fois le diagnostic posé (35,39,47,62).

5.7.1.1 Réduction de la saturation d'oxalate de Ca^{++}

- Apport hydrique
 - Essentiel pour obtenir une concentration urinaire en oxalates $< 0,5 \text{ mmol/l}$
 - Boissons abondantes : 2,5 à 3 l/m²/J en administration continue diurne et nocturne.
- Inhibiteurs de cristallisation de l'oxalate de Ca^{++}

De grande importance car ces drogues en augmentant sa solubilité empêchent la formation de calculs.

- citrate de potassium et /ou de sodium semble le plus efficace à la dose de 100 à 150 mg/kg/j ou 2 à 3 g/m²/j en 3 à 4 prises (63).
- Le magnésium transporte le calcium (comme le citrate) si bien que l'association Mg ++citrate augmente l'effet inhibiteur (64).
- Orthophosphates neutres à la dose moyenne de 30 mg/kg/J (20 à 60 mg) ou 1 à 2 gr /m²/J. De grandes doses de phosphates au contraire peuvent être dangereuses en augmentant la formation d'oxalate de Na⁺ qui est plus aisément absorbé par l'intestin (65).
- Diurétiques thiazidiques pour diluer les urines et baisser la concentration d'oxalate et de Ca⁺⁺ , le chlorothiazide est un diurétique faible qui diminue la calciurie . (35,62).

5.7.1.2 Réduction de la biosynthèse d'oxalates

- Il s'agit de doses pharmacologiques de pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT. l'AGT est un phosphate de pyridoxal (PLP) enzyme dépendante. La pyridoxine est un précurseur de PLP (65).
- Un tiers des patients répondent à la pyridoxine, 10 à 40 % pour Cochat (34).
- Une activité résiduelle de l'AGT est une condition nécessaire à l'action de la vitamine B6. Ce traitement mérite d'être tenté chez tout malade dès le diagnostic posé pour évaluer sa sensibilité à la pyridoxine car il a une valeur pronostique.

Le test de sensibilité : une réduction de l'oxalurie d'au moins 30% dans un délai de 3 semaines à 3 mois (35).

- Deux approches pour établir les doses chez les pyridoxinosensibles (35,66,67) :
 - Soit dose minimale et augmentation par paliers de 1 mois minimum.
 - Soit dose élevée puis diminution pour établir la dose minimale efficace (seuil).

La dose est de 5 à 20 mg/kg/J, ce traitement semble approprié dès que l'oxalurie dépasse 0,4 mmol/l et spécialement si la calciurie dépasse 4 mmol/l car risque lithogène.

Ce traitement vise à maintenir une oxalurie inférieure à ces limites (68).

5.7.1.3 Rôle diététique .

- L'absorption intestinale d'oxalate étant inférieure à 10% chez les sujets sains, l'excrétion urinaire est de 50% en moyenne. Les personnes qui manquent de l'oxalobacter formigenes (bactérie qui dégrade l'oxalate intestinal) ont une absorption plus grande.
- Toutefois chez les hyperoxaluriques primitifs ; l'oxalate alimentaire a un effet limité en regard de la production endogène très élevée ; il est alors suffisant d'éviter les aliments riches en oxalate (épinards – thé – chocolat- betterave rouge – fraise – rhubarbe....) (47).
- La restriction en calcium n'est pas recommandée car la baisse du calcium intestinal diminue le complexe Ca-oxalate insoluble dans l'intestin, ce qui augmente l'absorption de l'oxalate libre.
- La supplémentation en vitamine C n'est pas recommandée quoique l'acide ascorbique (précurseur de l'oxalate) contribue peu à l'HP (69,70).

5.7.2 Traitement des lithiases

Bien qu'exceptionnelles dans la forme infantile, il convient d'insister sur le fait que leur traitement doit être aussi peu agressif que possible . La lithotritie peut être utilisée avec prudence après une hydratation généreuse car elle peut nuire en cas de néphrocalcinose surtout. Seuls les calculs obstructifs autorisent des interventions les plus limitées possibles(21,71).

En somme, en raison de l'évolution de la forme infantile, le traitement conservateur devrait être commencé dès que possible, ce qui peut améliorer la filtration glomérulaire résiduelle et retarder l'IR. Millian et Al ont rapporté qu'après 10 ans de surveillance de 25 patients traités par pyridoxine et orthophosphate, la moyenne de survenue de l'IRTa diminué et la survie rénale actualisée est de 74% (72).

5.7.3 Traitement de l'insuffisance rénale terminale :

La phase terminale de la maladie est caractérisée par sa rapidité et en l'absence d'hémodialyse ou de greffe rénale, la progression accélérée de l'IR et les effets de l'oxalose systémique conduisent au décès des patients

La surveillance permet donc en temps utile de décider de la mise en œuvre de l'EER, celle ci doit être limitée dans le temps du fait d'une production endogène d'oxalate bien supérieure aux capacités d'épuration d'où l'indication de la greffe préemptive du foie.

5.7.3.1 Dialyse (11,35,68)

La production d'oxalate dans l'HP I exige une élimination de 350 à 750 mmol/J.

Au stade d'IRT, l'EER n'est pas un mode de traitement satisfaisant pour retirer une telle quantité et éviter son accumulation extrarénale. L'hémodialyse doit cependant être préférée à la dialyse péritonéale chaque fois que possible.

Aussi la dialyse quotidienne intensive est recommandée : 6 séances par semaine de 6h-8h voire 12h en fonction de l'oxalemie, associée à une dialyse péritonéale intensive quotidienne .

Toutefois la combinaison des 2 thérapies et l'utilisation de membranes très perméables à flux élevé ou hemofiltration n'est pas capable également de combattre la rétention d'oxalate dont le niveau reste assez élevé.

Cette stratégie lourde, coûteuse, inconfortable n'est pas utilisée en routine mais est favorable avant et après transplantation pour obtenir une épuration optimale notamment chez le jeune enfant.

La dialyse s'impose comme un moyen palliatif de survie et est à long terme généralement considérée comme contrindiquée car elle prolonge seulement une existence misérable avec augmentation de la morbidité et de la mortalité en rapport avec la saurismose généralisée.

Concernant les patients de notre série :

Le traitement symptomatique de l'IR a été instauré dans tous les cas. La pyridoxine n'a été prescrite dans aucun cas. L'EER a été commencée dans les 2 cas qui étaient en IRT .

5.7.3.2 Transplantation

En 1969, alors que la physiopathologie n'était pas encore identifiée, la transplantation rénale était envisagée mais le défaut enzymatique hépatique persistant, les dépôts continuaient dans les tissus y compris le greffon.

Beaucoup de discussions ont concerné la meilleure stratégie de greffe dans HP I : trois stratégies sont proposées (29,66,73).

a - Transplantation rénale isolée (74,75)

Actuellement supplantée par les 2 autres en raison de la récurrence sur le greffon. En dehors des malades à réponse totale à la pyridoxine et à évolution lente, cette stratégie n'est pas recommandée actuellement.

Dans le registre de l'EDTA à propos de 33 greffes chez l'enfant, la survie du greffon à 3 ans est de 26% pour les reins de donneur vivant et 17% pour les reins de cadavre (76). Le devenir à long terme est donc incertain.

A la lumière de ces résultats, cette transplantation est encore envisagée par certaines équipes mais avec des modalités différentes (77)

Il en ressort que la greffe rénale est une solution provisoire et doit être abandonnée au profit de la transplantation combinée.

b – Transplantation du foie isolée

Les résultats de la transplantation hépatique chez l'enfant ont été considérablement améliorés depuis la 1^{ère} tentative en 1984 par l'introduction de la ciclosporine et par les progrès techniques en particulier par la possibilité de greffer des foies adultes réduits ou des foies auxiliaires.

Elle seule permet la correction définitive du déficit enzymatique et empêche la survenue de l'oxalose systémique si elle est réalisée suffisamment tôt (36). C'est l'option préférée quand la fonction rénale se situe entre 40-60 ml/mn/1,73 m² (78,79). Le risque de précipitation rénale de l'oxalate après transplantation justifie la reprise transitoire des hémodialyses itératives.

Toutefois quelques patients ont maintenu leur fonction rénale sans intervention et donc le problème majeur concerne le Timing de transplantation car l'évolution naturelle de la maladie est difficilement prévisible.

En dépit des résultats améliorés même chez les petits enfants, la morbidité et mortalité restent élevées et donc cette stratégie soulève de sérieux problèmes éthiques au moment de la greffe.

La greffe du foie isolée, outre le fait d'être le traitement le plus rationnel de l'HP I est une approche thérapeutique qui prend en considération les difficultés d'une transplantation combinée (63,80). En effet:

- Elle réduit le risque opératoire et la complexité de l'intervention chirurgicale.
- Elle ne nécessite qu'un greffon alors que la greffe combinée requiert deux organes d'un même donneur, ce qui diminue les délais d'attente.
- Tous les enfants y compris les nourrissons peuvent bénéficier de cette greffe par les techniques chirurgicales de réduction hépatique.
- La transplantation hépatique dans l'HP I doit obligatoirement être réalisée orthotopiquement c'est-à-dire avec ablation du foie du receveur (68,78). Toutefois le Remplacement d'un foie entièrement fonctionnel afin de réparer le défaut métabolique soulève des inquiétudes morales concernant le risque chirurgical et le besoin d'immunosuppresseurs perpétuels (81).

c - Transplantation combinée foie – rein

L'introduction en 1984 par Watts (82) de la greffe combinée devant les résultats médiocres de la transplantation rénale isolée, a permis de corriger le déficit enzymatique et de restaurer la fonction rénale.

Cette stratégie est le traitement de choix de l'HP I. elle doit se faire avant le stade d'IR avancée pour éviter ou réduire les dépôts tissulaires : elle est recommandée à une fonction rénale entre 25 et 40 ml/min/1,73m² (68,83).

Avec le recul dont on dispose, les résultats obtenus avec la transplantation hépatorénale sont bien supérieurs à ceux avec la transplantation rénale seule et la survie du greffon est nettement supérieure puisqu'elle est de 80% à 1 an (79,82,84).

Le foie est tolérogène pour le rein, il se comporte comme un filtre des immunoglobulines évitant ainsi le rejet du greffon rénal (disparition des anticorps cytotoxiques théoriquement). De ce fait, la compatibilité dans le groupe ABO semble suffisante (85).

Dans la phase initiale, hémodialyse ou hemofiltration sont les mesures adéquates de protection du greffon, elles doivent être intensives (6 à 8 h/ 24 h) quotidiennes avec des membranes de haute performance et de grande surface dans le but d'abaisser l'oxalemie. Le traitement médical associé vise à éviter la précipitation intrarénale du fait de l'hyperoxalurie importante et prolongée qui peut durer des mois voire des années (68,77)

L'expérience européenne suggère que la transplantation combinée donne les meilleurs résultats dans l'HP I (Lioveras en 1991 à propos de 22 cas) et dans le registre européen 57 cas sont recensés de 1984 à 1993 avec une survie du

greffon de 74% à 5 ans et survie du patient de 80%. Entre 1984 et 1997 : 87 cas sont rapportés dans « transplant registry report » soit une moyenne de 8 cas par an (86).

Les résultats sont d'autant meilleurs que le stade d'IR a été plus bref. Les résultats obtenus chez l'enfant sont excellents selon Gagnadoux. MF et Niaudet .P (87).

Cependant cette stratégie pose des problèmes éthiques en raison de l'absence d'IRT et d'insuffisance hépatocellulaire. Toutefois il est impératif de signaler que

l'ablation du foie du receveur est une décision suffisamment lourde pour exiger le diagnostic indiscutable de HP I avant la transplantation combinée non seulement par la mesure de l'activité de l'AGT dans la biopsie hépatique mais aussi par la définition immunocytochimique de sa localisation hépatocytaire afin d'exclure le phénomène de « mistargeting » ou « défaut d'adressage » (29,34).

Les modalités de Timing dépendent de la sévérité de la maladie et du risque individuel de la procédure de transplantation . Les mesures de l'oxalate plasmatique et la fonction rénale sont les critères les plus à considérer :

- Quand la fonction rénale est encore préservée, la greffe de foie est préférable alors que quand elle altérée (IR avancée), la dialyse est incapable de négativer la synthèse et l'élimination de l'oxalate et de ce fait la fonction rénale est compromise par l'oxalate mobilisé : en conséquence la transplantation combinée semble être la stratégie la plus raisonnable quand l'IRC est avancée.

- Quand la $FR \leq 10 \text{ ml/l/1,73m}^2$, l'hémodialyse vigoureuse doit être démarrée et la transplantation combinée programmée en urgence. Le plus grand obstacle à cette stratégie est le nombre restreint de donneurs potentiels pour une transplantation synchrone du foie et du rein.

En conclusion =

A la lumière des résultats des différentes stratégies proposées, le traitement de choix pour les pyridoxinorésistants est la transplantation combinée et l'expérience française confirme les mauvais résultats de la transplantation rénale isolée et les résultats prometteurs de la transplantation du foie isolée ou combinée .

Toutefois, la maladie est très rare dans les pays développés où la transplantation combinée est disponible et est très fréquente avec IR dans les pays en développement là où le retrait thérapeutique est largement appliqué. En conséquence, la gestion soulève tout particulièrement chez les enfants en bas âge un dilemme sur le plan épidémiologique, technique, moral et financier .

C'est une maladie héréditaire menaçant tôt la vie du patient. Dans ces circonstances, l'HP I peut être considérée comme une condition pour laquelle le retrait thérapeutique (abstention) peut être une option acceptable compte tenu d'une nécessité locale.

III – thérapies à l'étude

Les nouvelles et futures modalités de traitement incluent l'étude de la supplémentation en probiotique, les chaperonnes, la transplantation de cellules hépatiques et la thérapie de recombinaison de gène pour remplacer l'enzyme (11,88).

1- Bactéries oxalate-dégradantes :

Approche comportant l'administration per os de bactéries formigènes d'oxalobacter pour dégrader l'oxalate ou bactéries d'acide lactique pour réduire l'oxalate disponible pour l'absorption intestinale et diminuer ainsi la concentration urinaire d'oxalate (89).

2 - Transplantation d'hépatocytes et thérapie génique : (90)

- Repopulation du foie avec des hépatocytes normaux ou génétiquement corrigés est moins agressive que la transplantation du foie. Cependant les cellules de l'hôte doivent être enlevées car elles continuent à produire l'oxalate et les hépatocytes du donneur exigeraient alors d'avantage de croissance pour réaliser la repopulation.
- Le transfert du gène AGXT génétiquement modifié pour la livraison peroxysomiale sélective dans les hépatocytes humains cultivés en amplifiant le c DNA et en employant des techniques liposomiques de transfert (43,91).

3 - *Pyridoxamine*

Cette approche vise les précurseurs de la voie métabolique en empêchant la synthèse d'oxalate. La pyridoxamine est employée pour emprisonner le glycoaldehyde et le glyoxylate. Des études chez l'animal ont montré une réduction de 50% de l'oxalurie (92,93).

4 - Chaperonnes chimiques :

Permettent une certaine activité enzymatique à la protéine modifiée sous leur effet. Des chaperonnes visant les mutations spécifiques peuvent avoir des fonctions stabilisantes [22].

5-Un inhibiteur de la synthèse hépatique de l'oxalate (L. oxothiazolidine - 4-carboxylate OTZ) : est en cours d'évaluation (88).



- RESUME -

Titre : l'oxalose médullaire (à propos de 2 cas)

Mots-clés : *hyperoxalurie primitive de type I – oxalose médullaire – insuffisance rénale néphrocalcinose – transplantation hépatorénale.*

Auteur : ajerd abdelhakim

L'HP I est une maladie métabolique héréditaire autosomique récessive due à un déficit enzymatique hépatique en AGT.

Le résultat est une hyperproduction et élimination excessive d'oxalate et de glycolate conduisant à une insuffisance rénale et une thesaurismose généralisée.

La forme infantile est la plus rare (10%) et la plus grave avec décès précoce avant l'âge de 1 an.

Notre étude concerne 2 patientes avec notion de caractère familial et de consanguinité parentale.

Le diagnostic s'est basé sur l'association de signes en rapport avec l'IR, les signes en rapport avec l'envahissement médullaire et les anomalies retrouvées à l'échographie : hyperéchogénicité, néphrocalcinose dans les 2 cas.

Les investigations se sont limitées à l'étude de l'oxalurie et la cristallurie

la mise en évidence d'anomalies histologiques à la PBR et à la BOM et I 244 T (la plus commune au Maghreb).

La mesure de l'activité de l'AGT sur fragment hépatique et l'étude moléculaire sont des éléments de confirmation.

Aucun patient n'a reçu la pyridoxine à côté des mesures générales.

Actuellement le traitement de choix est la transplantation préemptive du foie ou combinée. Hépatorénale.

La connaissance du gène AGXT et les progrès génétiques ont rendu possible le diagnostic prénatal et le conseil génétique et font naître l'espoir d'un traitement radical par génie Génétique dans un proche avenir.

ABSTRACT -

Title : Medullary oxalis (about 2 cases)

Keywords: primary hyperoxaluria type I - bone marrow oxalosis –
renal failure nephrocalcinosis - hepatorenal transplantation.

Author: ajerd abdelhakim

HP I I is an inherited autosomal recessive metabolic disease caused by hepatic enzyme deficiency in AGT.

The result is overproduction and excessive elimination of oxalate and glycolate leading to renal failure and generalized thesaurismosis.

The infantile form is the rarest (10%) with worse prognosis , as death before the age of 1 year.

We have studied 2 patients of HP I with consanguinity , as many cases might occur , were reported in their families .

The diagnosis was based on clinical aspects : renal failure , signs related to spinal cord invasion signs and abnormalities found on radiologic features : hyperechogenicity, nephrocalcinosis in both cases.

The investigations were limited to the study of oxaluria and crystalluria
, and pathological study of kidney biopsy , bone marrow biopsy , and I 244 T (the most common in the Maghreb).

The measurement of the activity of AGT on hepatic fragment and the molecular study confirm the diagnosis .

No patient received pyridoxine alongside general measures.

Currently the treatment of choice is preemptive or combined liver transplantation Hepatorenal.

Knowledge of the AGXT gene and advances in genetics have made prenatal diagnosis and genetic counseling possible, and have raised hopes of radical genetic engineering treatment in the near future .

- ملخص -

العنوان: داء التأكسج النخاعي) حوالي حالتين)

الكلمات المفتاحية: فرط أوكسالات البول الأولي من النوع الأول - تأكسد نخاع العظم

- الفشل الكلوي الكلوي - زرع الكبد الكلوي.

المؤلف: أجرد عبد الحكيم

فرط أوكسالات البول الأولي هو مرض استقلابي وراثي متحدي وراثي ناتج عن نقص إنزيم الكبد في AGT. والنتيجة هي الإفراط في الإنتاج والإفراط في التخلص من الأوكسالات والجليكولات مما يؤدي إلى الفشل الكلوي وقاموس المرادفات المعمم.

شكل الأطفال هو الأندر (10) % (والأخطر مع الوفاة المبكرة قبل سن 1 سنة.

تتعلق دراستنا بمرضى اثنين لديهم فكرة عن الشخصية العائلية وقرابة الأبوين.

اعتمد التشخيص على مجموعة من العلامات المتعلقة بالأشعة تحت الحمراء ، والعلامات المتعلقة بغزو النخاع الشوكي والتشوهات الموجودة في الموجات فوق الصوتية: فرط التولد ، والتكلس الكلوي في كلتا الحالتين.

اقتصرت التحقيقات على دراسة الأكسالوريا والبييلة البلورية

خزعة نخاع العظم، إظهار التشوهات النسيجية في خزعة البزل الكلويو

(. الأكثر شيوعًا في المغرب العربي, I 244 T)

يعتبر قياس نشاط AGT على الجزء الكبدي والدراسة الجزيئية من عناصر التأكيد.

لم يتلق أي مريض البيريديوكسين إلى جانب التدابير العامة.

العلاج المختار حاليًا هو زراعة الكبد الاستباقية أو المشتركة. الكبد الكلوي.

جعلت المعرفة بجين AGXT والتقدم في علم الوراثة التشخيص السابق للولادة والاستشارة الوراثية ممكنًا ،

وأثارت الآمال في العلاج الهندسي الجيني الجذري في المستقبل القريب



- [1] Chtourou I, Bahri Zouari I, Gouiaa N, Fakhfakh I, Charfi S, Hadj Kacem A, et al. Oxalose et aspergillose pulmonaires nécrosantes : à propos de deux observations. *Journal de Mycologie Médicale*. juin 2007;17(2):122-5.
- [2] Diagnostic tardif d'une hyperoxalurie primitive au stade d'insuffisance rénale chronique terminale avec hypoparathyroïdie sévère [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/17/297/full/>
- [3] Masson E. Oxalose osseuse chez un patient insuffisant rénal chronique : à propos d'un cas [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/855105/article/oxalose-osseuse-chez-un-patient-insuffisant-renal->
- [4] Rinksma AJ, Oosterhuis JW, Wolvius EB, van der Wal KGH. Oral manifestations of oxalosis: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. sept 2008;66(9):1953-6.
- [5] El Ghali Z, Lahcen ZA, Fadili W, Kaitouni AI, Hakkou M, Hamdaoui A, et al. [Late diagnosis of a primary hyperoxaluria in terminal stage of chronic renal failure with severe hypoparathyroidism]. *Pan Afr Med J*. 2014;17:297.

- [6] Amrani Joutey. M., Manifestations osseuses de l'oxalose – Thèse méd. – Rabat, 56, 1982 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Amrani+Joutey.+M.%2C+Manifestations+osseuses+de+l%E2%80%99oxalose+%E2%80%93+Th%C3%A8se+m%C3%A9d.+%E2%80%93+Rabat%2C+56%2C+1982>
- [7] Braikat. M., : L'oxalose : a propos d'un cas familial These med casablanca 35 , 1983 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=+Braikat.+M.%2C+%3AL%E2%80%99oxalose+%3A+a+propos+d%E2%80%99un+cas+familial+These+med+casablanca+35+%2C+1983>
- [8] Lu-Kuo J, Ward DC, Spritz RA. Fluorescence in Situ Hybridization Mapping of 25 Markers on Distal Human Chromosome 2q Surrounding the Human Waardenburg Syndrome, Type I (WS1) Locus (PAX3 Gene). Genomics. 1 avr 1993;16(1):173-9.
- [9] Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland M-O. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! Pediatr Nephrol. 1 août 2006;21(8):1075-81.
- [10] Monico CG, Rossetti S, Schwanz HA, Olson JB, Lundquist PA, Dawson DB, et al. Comprehensive Mutation Screening in 55 Probands with Type 1 Primary Hyperoxaluria Shows Feasibility of a Gene-Based Diagnosis. JASN. 1 juin 2007;18(6):1905-14.

- [11] Parekh RS, Smoyer WE, Bunchman TE. Diagnosis and management of primary hyperoxaluria type 1 in infancy. *Pediatr Transplant.* août 1997;1(1):48-54.
- [12] BEN AMMAR S, KAMOUN A, ZERELLI L, ZGHAL A, BELKAHIA C, LAKHOUA R. Les hyperoxaluries. Aspects biochimiques, cliniques et thérapeutiques. *Rev maghréb pédiatr.* 1993;3(2):59-63.
- [13] SCHILLINGER F, MONTAGNAC R, MILCENT T. Hyperoxalémie et oxalose secondaires à l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie (Genève).* 1990;11(4):211-5.
- [14] [Primary hyperoxaluria]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/21636340>
- [15] Getting JE, Gregoire JR, Phul A, Kasten MJ. Oxalate Nephropathy Due to 'Juicing': Case Report and Review. *The American Journal of Medicine.* 1 sept 2013;126(9):768-72.
- [16] Albersmeyer M, Hilge R, Schröttle A, Weiss M, Sitter T, Vielhauer V. Acute kidney injury after ingestion of rhubarb: secondary oxalate nephropathy in a patient with type 1 diabetes. *BMC Nephrology.* 30 oct 2012;13(1):141.
- [17] Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS Letters.* 26 mai 1986;201(1):20-34.
- [18] Danpure CJ. The molecular basis of alanine: glyoxylate aminotransferase mistargeting: the most common single cause of primary hyperoxaluria type 1. *J Nephrol.* 1 mars 1998;11 Suppl 1:8-12.

- [19] Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol.* avr 1998;11 Suppl 1:4-7.
- [20] Schnakenburg C von, Hulton SA, Milford DV, Roper HP, Rumsby G. Variable Presentation of Primary Hyperoxaluria Type 1 in 2 Patients Homozygous for a Novel Combined Deletion and Insertion Mutation in Exon 8 of the AGXT Gene. *NEF.* 1998;78(4):485-8.
- [21] Dunea G. Kidney Stones: Medical and Surgical Management. *JAMA.* 21 août 1996;276(7):577.
- [22] Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, Fryer P, Jennings PR, Blau N, et al. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: Lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 janv 1997;29(1):36-44.
- [23] Coulter-Mackie MB, Rumsby G. Genetic heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1: impact on diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism.* 1 sept 2004;83(1):38-46.
- [24] Zhang X, Mark Roe S, Hou Y, Bartlam M, Rao Z, Pearl LH, et al. Crystal Structure of Alanine:Glyoxylate Aminotransferase and the Relationship Between Genotype and Enzymatic Phenotype in Primary Hyperoxaluria Type 1. *Journal of Molecular Biology.* 15 août 2003;331(3):643-52.

- [25] Huber PAJ, Birdsey GM, Lumb MJ, Prowse DTR, Perkins TJ, Knight DR, et al. Peroxisomal Import of Human Alanine:glyoxylate Aminotransferase Requires Ancillary Targeting Information Remote from Its C Terminus *. Journal of Biological Chemistry. 22 juill 2005;280(29):27111-20.
- [26] Motley A, Lumb MJ, Oatey PB, Jennings PR, De Zoysa PA, Wanders RJ, et al. Mammalian alanine/glyoxylate aminotransferase 1 is imported into peroxisomes via the PTS1 translocation pathway. Increased degeneracy and context specificity of the mammalian PTS1 motif and implications for the peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of AGT in primary hyperoxaluria type 1. Journal of Cell Biology. 1 oct 1995;131(1):95-109.
- [27] Cochat P, Rolland MO, Bozon D, Dumontel C, Divry P. [Molecular pathology of type 1 primary hyperoxaluria]. Nephrologie. 1 janv 1994;15(6):375-80.
- [28] Danpure ChristopherJ, Jennings PatriciaR, Watts RichardWE. ENZYMOLOGICAL DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 BY MEASUREMENT OF HEPATIC ALANINE: GLYOXYLATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY. The Lancet. 7 févr 1987;329(8528):289-91.
- [29] De PL, Watts RW, Danpure CJ, Toussaint C. [Which transplantation strategies in primary hyperoxaluria type 1? Nephrologie. 1 janv

- [30] DualGreg. Hyperoxalurie primitive [Internet]. Orkid. 2017 [cité 1 sept 2021]. Disponible sur:
https://www.filiereorkid.com/hyperoxalurie_primitive/
- [31] RAQI A, OUAZZANI M, BEN AMOR-BIAZ Z, BENNANI-SMIRE S, SQALLI S, BRAIKAT M, et al. L'oxalose: à propos d'un cas familial. *Rev maroc méd santé*. 1984;6(1-2):69-72.
- [32] BOURQUIA A, JABRANE AJ, RAMDANI B, ZAID D. Hyperoxalurie héréditaire ou oxalose: à propos de quatre familles marocaines. *Rev pédiatr (Paris)*. 1989;25(9):398-409.
- [33] 1- Ait Ouamar .H., Chabraoui. L., Belhadj. M. A et AL HP I à propos de 6 cas Médecine du Maghreb 1997 n=°77 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=1-%09Ait+Ouamar+.H.%2C+Chabraoui.+L.%2C+Belhadj.+M.+A+et+AL+HP+I+%C3%A0+propos+de+6+cas+M%C3%A9decine+du+Maghreb+1997+n%C3%B077>
- [34] Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmoud MA, Jamieson NV, Scheinman JI, Rolland M-O. Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical, and economic issues. *The Journal of Pediatrics*. 1 déc 1999;135(6):746-50.
- [35] Gagnadoux. M. F. Oxalose EMC. Pédiatrie .2004. (Paris-France), 4-084-C 70 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gagnadoux.+M.+F.+Oxalose+EMC.+P%C3%A9diatrie+.2004.+%28Paris-France%29%2C+4-084-C+70>
- [36] Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol Res*. 1 nov 2005;33(5):376-9.

- [37] Baethge BA, Sanusi ID, Landreneau MD, Rohr MS, McDonald JC. Livedo reticularis and peripheral gangrene associated with primary hyperoxaluria. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(9):1199-203.
- [38] Barratt TM, Kasidas GP, Murdoch I, Rose GA. Urinary oxalate and glycolate excretion and plasma oxalate concentration. *Archives of Disease in Childhood*. 1 avr 1991;66(4):501-3.
- [39] Barrat. T. M., Danpure C. L., : Hyperoxaluria *Pediatric nephrology* 3rd éditions williams et wilkins Beltiere, 1994 : 557-72 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Barrat.+T.+M.%2C+Danpure+C.+L.%2C+%3A+Hyperoxaluria+Pediatric+nephrology+3+rd+e%CC%81ditions+williams+et+wilkins+Beltiere%2C+1994+%3A+557-72>
- [40] Chlebeck PT, Milliner DS, Smith LH. Long-term Prognosis in Primary Hyperoxaluria Type 11 (L-Glyceric Aciduria). *American Journal of Kidney Diseases*. 1 févr 1994;23(2):255-9.
- [41] Giafi CF, Rumsby G. Primary hyperoxaluria type 2: enzymology. *J Nephrol*. avr 1998;11 Suppl 1:29-31.
- [42] Masson E. Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1089750/hyperoxalurie-primitive-une-revue-de-la-litteratu>
- [43] Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, Purdue PE, Allsop J. Primary hyperoxaluria type 1: Genotypic and phenotypic heterogeneity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1994;17(4):487-99.

- [44]** Primary hyperoxaluria - UpToDate [Internet]. [cité 7 sept 2021].
Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperoxaluria>
- [45]** Kamoun A, Ben Maiz F, Lakhoua R. Les formes infantiles de l'hyperoxalurie primaire de type I: à propos de quatre cas. Archives de Pédiatrie. 1 oct 1996;3(10):997-1000.
- [46]** New aspects of infantile oxalosis | SpringerLink [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00849265>
- [47]** El Fahssi .M., L'hyperoxalurie primitive de type I – mise au point. Thèse Rabat n°264-1998 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=El+Fahssi+.M.%2C+L%E2%80%99hyperoxalurie+primitive+de+type+I+%E2%80%93+mise+au+point.+Th%C3%A8se+Rabat+n%C2%B0264-1998>
- [48]** Thomas C, Sinnassamy P, Blanc F, Bensman A. [Oxalosis: a rare cause of terminal renal insufficiency in infants. Apropos of a case. Ann Pediatr (Paris). 1 avr 1988;35(4):261-3.
- [49]** Primary hyperoxaluria type I | SpringerLink [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01957682>

- [50] Le poutre. C., : Calculs multiples chez un enfant. Infiltration du parenchyme rénal par des cristaux J. Urol. 1925, 20: 424 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Le+poutre.+C.%2C+%3A+Calculs+multiples+chez+un+enfant.+Infiltration+du+parenchyme+r%C3%A9nal+par+des+cristaux+J.+Urol.+1925%2C+20%3A+424>
- [51] Kamoun A, Hammou A, Chaouachi S, Bellagha I, Lakhous R. [Radiological signs of type I primary hyperoxaluria]. Ann Radiol (Paris). 1995;38(7-8):440-6.
- [52] Hoppe B, Kemper MJ, Bökenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. Kidney International. 1 juill 1999;56(1):268-74.
- [53] Hamburger.J.,Richet.G.,Grosnier.J.,De Mantera.H., L'oxalose Nephrologie flammarion ,edition ,1966 (Paris) - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hamburger.J.%2CRichet.G.%2CGrosnier.J.%2CDe+Mantera.H.%2C+L%E2%80%99oxalose+Nephrologie+flammarion+%2Cedition+%2C1966+%28Paris%29>
- [54] Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, Tricerri A, Cerelli E, Cadario A, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal failure. Kidney Int. juill 1995;48(1):182-7.

- [55] Schnitzler CM, Kok JA, Jacobs DWC, Thomson PD, Milne FJ, Mesquita JM, et al. Skeletal manifestations of primary oxalosis. *Pediatr Nephrol*. 1 mars 1991;5(2):193-9.
- [56] Dellagi K, Tebib M, Kchir N, Boubaker S, Sammoud A, Ben Dridi MF, et al. [Clinical and anatomic aspects of oxalosis. Apropos of a case]. *Tunis Med*. 1 févr 1988;66(2):127-30.
- [57] Slama.R., Josso.F ., Antoine .B.,: Manifestations myocardiques de l'oxalose *Arch . Mal. Cœur* .1960 , 53 :917 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=+Slama.R.%2C+Josso.F+.%2C+Antoine+.B.%2C%3A+Manifestations+myocardiques+de+l%E2%80%99oxalose+Arch+.+Mal.+C%C5%93ur+.1960+%2C+53+%3A917>
- [58] LASRAM L, KAMMOUN A, KARRAY T, LAKHOUA R, OUERTANI A. Signes oculaires de l'hyperoxalurie primitive de type I. *J fr ophtalmol*. 1997;20(4):258-62.
- [59] Chahdi H, Oukabli M. Une forme particulière de pancytopénie. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 9 avr 2018 [cité 20 sept 2021];29(209). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/29/209/full>
- [60] RESERVES IU-TD. Orphanet: Oxalose [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3529&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=416&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Oxalose&title=Oxalose&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3529&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=416&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Oxalose&title=Oxalose&search=Disease_Search_Simple)

- [61]** Monet-Didailler C, Chateil J-F, Allard L, Godron-Dubrasquet A, Harambat J. Néphrocalcinose de l'enfant. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 févr 2021;17(1):58-66.
- [62]** Cochat P, Basmajian O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child*. juin 2000;82(6):470-3.
- [63]** Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N. Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 janv 1995;10(suppl8):14-6.
- [64]** Chung -Jen Su, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of Magnesium on Calcium Oxalate Urolithiasis. *Journal of Urology*. 1 mai 1991;145(5):1092-5.
- [65]** Results of Long-Term Treatment with Orthophosphate and Pyridoxine in Patients with Primary Hyperoxaluria | NEJM [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199412083312304>
- [66]** Marangella M. Transplantation strategies in type 1 primary hyperoxaluria: the issue of pyridoxine responsiveness. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 févr 1999;14(2):301-3.
- [67]** Toussaint C, De PL. [Primary hyperoxaluria. *Néphrologie*. 1 janv 1995;16(6):399-406.
- [68]** Rathnamalala NK, Lanerolle RD, Hoppe B, Beck B. Primary hyperoxaluria presenting with early renal allograft dysfunction. *Nephrology (Carlton)*. mai 2012;17(4):431.

- [69] Mashour S, Turner JF, Merrell R. Acute Renal Failure, Oxalosis, and Vitamin C Supplementation: A Case Report and Review of the Literature. CHEST. 1 août 2000;118(2):561-3.
- [70] Swartz RD, Wesley JR, Somermeyer MG, Lau K. Hyperoxaluria and renal insufficiency due to ascorbic acid administration during total parenteral nutrition. Ann Intern Med. avr 1984;100(4):530-1.
- [71] Le poutre. C., : Calculs multiples chez un enfant. Infiltration du parenchyme rénal par des cristaux J. Urol. 1925, 20: 424 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Le+poutre.+C.%2C+%3A+Calculs+multiples+chez+un+enfant.+Infiltration+du+parenchyme+r%C3%A9nal+par+des+cristaux+J.+Urol.+1925%2C+20%3A+424>
- [72] 7Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of Long-Term Treatment with Orthophosphate and Pyridoxine in Patients with Primary Hyperoxaluria. New England Journal of Medicine. 8 déc 1994;331(23):1553-8.
- [73] Arts J, Zeegers M, D'Haens G, Van Assche G, Hiele M, Geboes K, et al. Long-term outcome of treatment with cyclosporine IV for patients with intractable ulcerative colitis. Gastroenterology. avr 2001;120(5):A624.
- [74] Saborio P, Scheinman JI. Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States. Kidney International. 1 sept 1999;56(3):1094-100.

- [75] Watts RWE, Rolles K, Morgan SH, Williams R, Calne RY, Danpure CJ, et al. SUCCESSFUL TREATMENT OF PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE I BY COMBINED HEPATIC AND RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet*. 29 août 1987;330(8557):474-5.
- [76] Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Dykes SR, Ehrich JHH, Fassbinder W, et al. Kidney Transplantation in Primary Oxalosis: Data From the EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 janv 1990;5(5):332-6.
- [77] Allen AR, Thompson EM, Williams G, Watts RW, Pusey CD. Selective renal transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis*. juin 1996;27(6):891-5.
- [78] Coulthard MG, Lodge JPA. Liver transplantation before advanced renal failure in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol*. 1 déc 1993;7(6):774-774.
- [79] Ellis SR, Hulton S, McKiernan PJ, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Combined liver–kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1 in young children. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 févr 2001;16(2):348-54.
- [80] McDonald JC, Landreneau MD, Rohr MS, DeVault GAJ. Reversal by Liver Transplantation of the Complications of Primary Hyperoxaluria as Well as the Metabolic Defect [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198910193211607>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 15 sept 2021].

- [81]** Riksen NP. Renal graft failure due to type 1 primary hyperoxaluria. 2002;60(10):4.
- [82]** Watts RWE, Morgan SH, Danpure CJ, Purkiss P, Y. Calne R, Rolles K, et al. Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: clinical report of nine cases. The American Journal of Medicine. 1 janv 1991;90(1):179-88.
- [83]** Jouvét P, Hubert P, Jan D, Niaudet P, Beringer A, Narcy C, et al. [Hepatic and renal transplantation in the treatment of type I hyperoxaluria]. Arch Fr Pédiatr. 1 nov 1991;48(9):637-9.
- [84]** Watts RWE, Danpure CJ, De Pauw L, Toussaint C, European Study Group on Transplantation in Hyperoxaluria Type 1. Combined Liver–Kidney and Isolated Liver Transplantations for Primary Hyperoxaluria Type 1: The European Experience. Nephrology Dialysis Transplantation. 1 janv 1991;6(7):502-11.
- [85]** Rasmussen A, Davies HFS, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. COMBINED TRANSPLANTATION OF LIVER AND KIDNEY FROM THE SAME DONOR PROTECTS THE KIDNEY FROM REJECTION AND IMPROVES KIDNEY GRAFT SURVIVAL. Transplantation. 27 mars 1995;59(6):919-20.
- [86]** Jamieson .N.U, : Les résultats de la transplantation combinée de foie /rein dans l' hyperoxalurie primaire (PH1) 1984-1997. Le rapport européen d'enregistrement de la greffe PH1, groupe d'étude européen de la transplantation PH1, J. nephrol - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 22 sept 2021].

- [87]** Gagnadoux. M. F., Niaudet. P., Résultats à long terme de la transplantation combinée de foie –rein chez dix enfants avec hyperoxalurie primaire ; Greffe de cadran de nephrol (abrégé sur atelier) 1999 :14 :2789-4 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 22 sept 2021].
- [88]** Primary hyperoxaluria type 1 with a novel mutation | SpringerLink [Internet]. [cité 22 sept 2021].
- [88]** Hoppe B, Beck B, Gatter N, von Unruh G, Tischer A, Hesse A, et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* oct 2006;70(7):1305-11.
- [89]** Estève J. Transfert de gènes dans les cellules souches pluripotentes induites : application à la thérapie génique de l’hyperoxalurie primitive de type 1 [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux; 2018 [cité 26 sept 2021].
- [90]** Cellular transfection to deliver alanine-glyoxylate aminotransferase to hepatocytes: a rational gene therapy for primary hyperoxaluria-1 (PH-1) - PubMed [Internet]. [cité 22 sept 2021].
- [91]** Chetyrkin. SV. , Kim. D. , Belmont. J. M. , Scheinman. J. I . , Hudson. B. G. ,et Al , : La pyridoxamine diminue les cristaux renaux dans l’hyperoxalurie experimentale : une thérapie potentielle pour l’hyperoxalurie primaire *Rein interne* 2005 ; 6 - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 22 sept 2021].

- [92] Scheinman. J. I., De Voziyon P. A., Belmont .J. M., Chetyrkin. S. V., et Al.,: La pyridoxamine abaisse des cristaux d'excrétion et de rein d'oxalate dans l'hyperoxalurie expérimentale : une thérapie potentielle pour l'hyperoxalurie primaire. - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 22 sept 2021].

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
أطروحة رقم: 446

داء التأكسج النخاعي بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد عبد الحكيم أجرد

المزاد في 2 يناير 1995 بصفرو

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرط أوكسالات البول الأولي من النوع الأول؛ تأكسد نخاع العظم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد محمد أوقلي
أستاذ في علم التشريح الدقيق
السيدة حفصة شهدي
أستاذة في علم التشريح الدقيق
السيدة أمال ضميري
أستاذة في علم التشريح الدقيق
السيد أحمد الجاحد

أستاذ في علم التشريح الدقيق