

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 125

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 :
A PROPOS DE 19 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohammed AOUSSAF

Né le : 27 janvier 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hyperoxalurie primitive – Oxalurie – Cristallurie –
Mutation gène AGXT – Enfant.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie et Chimie

Mr. H. AIT OUAMAR

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. EL BOUHAFS

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



RSITE MOHAMMED V- SOUISSI

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 estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
 Pr. CHAHED OUZZANI Houria
 Pr. EL YAACOUBI Moradh
 Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 Pr. LACHKAR Hassan
 Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
 Pr. DAFIRI Rachida
 Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNIAOUI Mohamed
 Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
 Pr. CHAD Bouziane
 Pr. CHKOFF Rachid
 Pr. HACHIM Mohammed*
 Pr. KHARBACH Aïcha
 Pr. MANSOURI Fatima
 Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 Pr. AZZOUZI Abderrahim
 Pr. BAYAHIA Rabéa
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
 Pr. BENSOUDA Yahia
 Pr. BERRAHO Amina
 Pr. BEZZAD Rachid
 Pr. CHABRAOUI Layachi
 Pr. CHERRAH Yahia
 Pr. CHOKAIRI Omar
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 Pr. KHATTAB Mohamed
 Pr. SOULAYMANI Rachida
 Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
 Pr. BENSOUDA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Médecine-Interne
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUAZZANI Taïbi Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation



Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie



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. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 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. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie



Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS 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. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*

Cardiologie (*mise en disposition*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
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. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamyra
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique



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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENTÉROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale



Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI 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 Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 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. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 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*

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 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*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



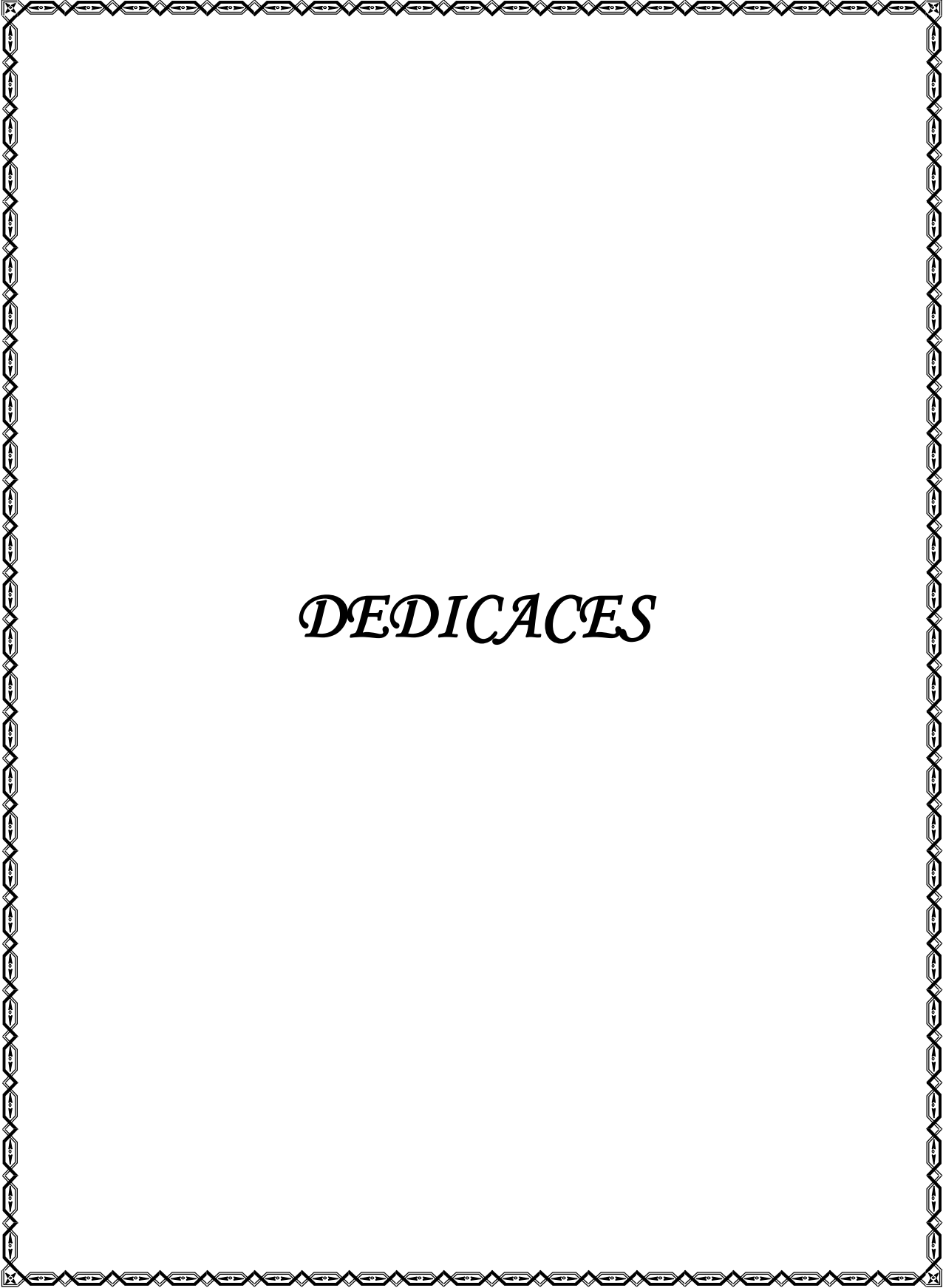
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



A decorative border composed of repeating diamond-shaped motifs, each containing a small circular element, framing the central text.

DEDICACES

A Ma très chère Mère Fatima OVARDOUZ,

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH, puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

Je t'aime maman...

A mon très cher père Hsain AOUSSAF,

Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

Ton soutien, tes encouragements, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Puisse Allah te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour te rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que tu as fait pour moi.

Je t'aime papa...

*A mes très chers grands-parents maternels,
Addi OVARDOUZ et Aicha MARZOUK*

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour
exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre
bénédiction m'accompagnera toujours.*

*Que dieu, le tout puissant, vous protège et vous procure bonne santé,
bonheur et longue vie.*

A mes regrettés grand parents paternels

Moha AOUSSAF et Ito IAA

J'aurai tant aimé que vous soyez à mes côtés en ce jour.

Que Dieu ait vos âmes en sa miséricorde.

À Mes chères sœurs Asmae, Hajar et Iman

Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Qu'ALLAH vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration, de ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

À vous mes amours...

A tous mes ami(e)s et leurs familles

*Karam, Karim, Larbi, Mehdi, Youssef, Aslam, Mouhssine, Younes, Hicham,
Yassir, Hakim, Yahya, Mohammed Masr, Badr, Fahd, Anas, Youness
Malika, Salwa, Safaa, Meriem, Sara, Noha, Meryem, Mounia, thanna
Masr, Aya Masr, Ibtissam*

*Mes amis, sachez que vous êtes d'une rareté rarissime. Vous n'avez
jamais cessé de me soutenir, de m'écouter et de me gâter durant toute notre
amitié.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce
travail.*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A decorative border composed of repeating diamond-shaped motifs, each containing a small circular element, framing the central text.

REMERCIEMENTS

À notre maître président de thèse
Monsieur CHABRAOUI Laayachi,
Professeur de biochimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.

A notre maître rapporteur de thèse,

Monsieur AIT OUAMAR Hassan,

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration avec bienveillance, compréhension, flexibilité et disponibilité.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et juge de thèse
Monsieur BOUHAFS Mohamed El Amine,
Professeur agrégé en chirurgie pédiatrique

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de
notre thèse.*

*Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et
professionnelles.*

*Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle
reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse
Madame A.THIMOU IZGUA
Professeur de Pédiatrie

Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veuillez trouver ici, le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A notre maître et juge de thèse

Madame N.LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de
notre grand respect.*

*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AEG	: Altération de l'état général
AGT	: Alanine glyoxylate aminotransferase
ALT	: Altéré
ASP	: Abdomen sans préparation
ASPC	: Analyse spectrophotométrique du calcul
Cosg	: Consanguinité
CRIST	: Cristallurie
Dc	: Diagnostic
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DH	: Déshydratation
DP	: Dialyse péritonéale continue ambulatoire
DPN	: Diagnostic prénatal
EAU	: Echographie de l'arbre urinaire
EC	: Escherichia Coli
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EER	: Epuration extrarénale
FR	: Fonction rénale
Gly	: Glycolaturie de 24H
HP I	: Hyperoxalurie primitive de type I

HP	: Hyperoxalurie primitive
IR	: Insuffisance rénale
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IU	: Infection urinaire
KP	: Klebsiella Pneumonie
LEC	: Lithotritie extracorporelle
LR	: Lithiase rénale
LRD	: Lithiase rénale bilatérale
N	: Normal
ND	: non déterminé
NF	: non fait
OAP	: Œdème aigu du poumon
Orig géo	: Origine géographique
Ox	: Oxalurie de 24H
PBF	: Ponction biopsie du foie
PLP	: Pyridoxal 5-phosphate
PNA	: Pyélonéphrite aigu
RAS	: rien à signaler
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
TDM	: Tomodensitométrie
TRT	: traitement

Liste des figures

Figure N° 1 : Métabolisme de l'acide oxalique chez l'homme [6].

Figure N° 2 : 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].

Figure N° 3 : La formule de transformation du glyoxylate en oxalate

Figure N° 4 : CAT devant une hyperoxalurie primitif de type 1

Figure N° 5 : localisation moléculaire du gène AGXT

Figure N°6 : A. Examen du fond d'oeil chez un enfant de deux ans présentant une forme infantile d'oxalose [1].

Liste des graphiques

Graphique N°1= Distribution selon l'âge

Graphique N°2= Distribution selon la consanguinité

Graphique N°3= Distribution selon l'origine géographique

Graphique N°4 = Distribution des résultats de l'échographie

Graphique N°5 = Distribution des types de traitements reçu par les
patients de notre série

Graphique N°6 = Distribution de l'évolution

Liste des tableaux

Tableau N°1 : Origine alimentaire de l'acide Oxalique

Tableau N°2 : Valeurs normales des rapports oxalate/créatinine et glycolate/créatinine urinaires chez l'enfant

Tableau N°3 : Analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et origine géographique.

Tableau N°4 : Age d'apparition des premiers symptômes

Tableau N°5 : Distribution selon le sexe

Tableau N°6 : Fréquence de la consanguinité chez les patients atteint de HP1

Tableau N°7: Pourcentage de néphrocalcinose

Tableau N°8 : Surveillance sous traitement [1]

Tableau N°9 : Proposition de stratégie de transplantation d'organes selon le niveau de fonction rénale. B6 : pyridoxine. [1]



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
RESULTATS.....	10
I-EPIDEMIOLOGIE	11
1) Age	11
2) Sexe	12
3) Consanguinité	12
4) Origine géographique.....	13
II-DONNEES CLINIQUES	14
1-Clinique	14
a) Infection Urinaire :	14
b) Déshydratation avec pâleur et AEG.....	14
c) Emission de calcul	14
2-Biologie	14
a.Elément non spécifique	14
b.Bilan étiologique.....	15
c.Radiologie	15
III-TRAITEMENT	17
1 Le traitement était symptomatique chez tous les patients est à base de ...	17
2 Traitement des lithiases	17

IV-EVOLUTION	18
DISCUSSION	19
RAPPEL HISTORIQUE.....	20
PHYSIOPATHOLOGIE.....	30
ENZYMOLOGIE ET APPROCHE GENETIQUE	34
DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES, PARACLINIQUE ET THERAPEUTIQUE SELON LA LITTERATURE.....	42
Epidémiologie	42
1-Fréquence.....	42
2-Age	43
3-Sexe	44
4-Consanguinité	44
5-Caractère familial	45
Données Cliniques.....	46
I-Symptomatologie clinique et Circonstances de découverte.....	46
Données para-cliniques.....	48
I-Radiologie.....	48
1-Nephrocalcinose	48
2-Lithiases.....	49
II-Biologie	50
1-Bilan non spécifique	50

2-Bilan étiologique	50
III-Histopathologie	56
1-Ponction Biopsie rénale	56
2-Biopsie hépatique	58
3-Autres tissus	58
IV-Etude génétique	59
V-En résumé	61
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	63
I-Traitement médical conservateur	63
II-Traitement de l'IRT	67
III-Perspectives thérapeutiques	79
PRONOSTIC ET EVOLUTION.....	83
1-La thésaurismose ou l'oxalose systémique	83
2-Facteurs pronostics	85
3-Diagnostic Prénatal.....	87
CONCLUSION	89
RESUME	91
BIBLIOGRAPHIE	95



INTRODUCTION

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une affection de transmission récessive autosomique qui concerne une naissance vivante sur 120 000 en France ; sa description initiale fut rapportée par Lepoutre en 1927 [1].

Depuis 1986, nous savons qu'elle est la conséquence 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), il permet la transformation du glyoxylate en glycine ; les premières mutations du gène AGXT ont été mises en évidence en 1990. Le gène lié à cette affection a été localisé sur le chromosome 2 dans la région q 36-37 [2 ; 3, 4]. Cette affection touche l'enfant dans 80% des cas [5].

La maladie s'exprime soit parce que la production de l'enzyme par le peroxysome est déficiente ou absente (déficit quantitatif en AGXT), soit parce qu'elle est délocalisée dans la mitochondrie, ce qui rend l'alanine-glyoxylate aminotransférase inefficace (déficit fonctionnel en AGXT). Cela explique en partie la grande hétérogénéité phénotypique de l'affection, les déficits quantitatifs étant généralement plus sévères que les déficits fonctionnels. Ce déficit aboutit dans tous les cas à une production massive d'oxalate [1] . L'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine, les premiers symptômes concernent habituellement l'appareil urinaire sous forme de lithiase urinaire, de nephrocalcinose et d'insuffisance rénale. Cette dernière accentue la précipitation tissulaire systémique par défaut d'excrétion d'oxalate conduisant à une thesaurismose généralisée ou oxalose [3, 6, 7].

Le diagnostic se base sur des arguments principalement cliniques et radiologiques, et l'association lithiases – néphrocalcinose– altération progressive de la fonction rénale est très évocatrice, l'étude des antécédents collatéraux et la notion d'une consanguinité parentale renforcent l'hypothèse d'une maladie autosomique récessive.

L'analyse morphologique du calcul, l'étude de la cristallurie et l'analyse des lithiases par spectrophotométrie infrarouge représentent une étape essentielle de l'approche diagnostique.

Le dosage enzymologique et l'étude génétique permettent de confirmer la maladie.

Le pronostic de la maladie est grave et son traitement passe d'abord par le conseil génétique.

L'objet de notre travail sera basé sur la forme infantile et la forme juvénile [1].

Nous rapportons dans cette étude 19 cas atteints d'HP I infantile tous colligés au service de pédiatrie IV – unité de néphrodialyse – Hôpital d'Enfants de Rabat dans le but de faire le point sur cette affection assez rare mais grave car souvent méconnue et donc diagnostiquée à un stade tardif où la prise en charge devient difficile et les résultats incertains.

Nous insisterons sur les progrès enregistrés dans le cadre du diagnostic prénatal et du conseil génétique.

*MATÉRIEL
ET MÉTHODES*

ETUDE PRATIQUE

Nous rapportons dans cette étude 19 cas atteints d'HP I dans sa forme infantile et juvénile tous colligés au service de pédiatrie IV – unité de néphrodialyse – Hôpital d'Enfants de Rabat.

a) Pour chaque enfant ont été relevés des dossiers médicaux :

- * Age, sexe, antécédents familiaux et notion de consanguinité

- * Les circonstances diagnostiques

- * Les examens complémentaires réalisés :

- Biochimie (oxalurie, cristallurie)

- Radiographie – Echographie

- Analyse spectrophotométrique du calcul

- Etude génétique

- * Les modalités thérapeutiques

- * L'évolution et complications.

Toutes ces données analysées sur les dossiers des malades seront traités sous forme de tableaux.

N.B : Les résultats de l'étude génétique pour tous les malades de notre série sont en cours de publication.

Cas	Age	Sexe	Co Sg	Orig Géo	Signe de découverte	Dc radiologique	Dc biologique					Etude génétique	TRT	Evolution
							Eléments non spécifique		Dc étiologique					
							ECBU	FR	Cristal	Ox et Gly	ASPC			
1(A.Z)	4ans	M	0	Nord	émission de calculs urinaires	ASP : LR droite et urétérale droite EAR : LR calic bilat + LU droites	stérile	N	Oxa = 1.16 Oxa/créat=0.34	Ox = 0.58 Gly = 0.27	Whewellite	En cours	A*	Stable
2(M.Z)	10ans	M	0	West	DH	ASP : LU droite EAU : rein droit échogènes + microlithiase calic bilatéral	Stérile	N	Oxa = 1.66 Oxa/créat= 0.42	Ox = 1.55 Gly = 1.86	Whewellite	En cours	A*	Stable
3(D.O)	12ans	M	0	West	Infection urinaire	ASP : RAS EAU : LRD	Positive :EC	N	Oxa = 1.49 Oxa/créat = 0.11	Ox = 0.49 Gly = NF	Whewellite	En cours	A* LEC : 10/2010	Stable
4(T.I)	05ans	F	+	Nord	Infection urinaire	ASP : EAU : NC	Positive :EC	N	Oxa = 0.66 Oxa/créat = 0.41	Ox = 0.5 Gly = 0.4	Whewellite	En cours	A*	Stable

A*= Inhibiteur de cristallisation : Citrate, magnésium, boissons abondantes.... ; Vitamine B6 ;Antibioprophylaxie ;

Cas	Age	Sexe	CoSg	Orig Géo	Signe de découverte	Dc radiologique	Dc biologique					Etude génétique	TRT	Evolution
							Elements non spécifique		Dc étiologique					
							ECBU	FR	Cristallurie	Ox et Gly	ASPC			
5(R.Y)	4ans	M	0	ND	IU	ASP : NF EAU : LV	Positive :EC	N	Oxa = 0.06 Oxa/créat = 0.05	Ox = 0.19 Gly = 0.55	Whewellite	En cours	A* LEC	Stable
6(E.FZ)	11ans	F	0	ND	IU	ASP : NF EAU : NC	Positive : KP	N	Oxa = 0.17 Oxa/créat = 0.03	Ox = 0.32 Gly = 0.64	Whewellite	En cours	A* Extraction calcul	Stable
7(O.J)	16ans	M	+	Sud	IU+CALCUL	ASP : NF EAU : LRB	Positive :EC	ALT	Oxa = 0.35 Oxa/créat = 0.15	Ox = 1.31 Gly = 0.8	NF	En cours	A* LEC	hémodialyse
8(L.S)	04 mois	M	0	ND	DH	ASP : NF EAU : NC	stérile	N	Oxa = 0.46 Oxa/créat = 0.47	Ox = 0.5 Gly = 0.89	NF	En cours	A*	Stable
9(S.Y)	06mois	M	+	Nord	DH	ASP : NF EAU : Rein hyperéchogène	stérile	ALT	Oxa = 0.5 Oxa/créat = 0.52	Ox = 0.94 Gly = 0.23	NF	En cours	A* DP	Décès par OAP

A*= Inhibiteur de cristallisation : Citrate, magnésium, boissons abondantes.... ; Vitamine B6 ;Antibioprofylaxie ;

Cas	Age	Sexe	CoSg	Orig Géo	Signe de découve rte	Dc radiologique	Dc biologique					Etude génétique	TRT	Evol ution
							Eléments non spécifique		Dc étiologique					
							ECBU	FR	Cristallurie	Ox et Gly	ASPC			
10 (H.O)	11 ans	F	+	Nord	IU	ASP : LR+LUG EAU : LR bilat	Positive : KP	ALT	Oxa = 0.48 Oxa/créat = 0.17	Ox = 0.21 Gly = 0.11	NF	En cours	A* Néphrostomie pour abcès périrénal	IRCT +hém odial yse
11 (M.W)	13 ans	F	+	West	IU	ASP : NF EAU : LR bilat	Positive : EC	N	Oxa = 0.46 Oxa/créat = 0.1	Ox = 1.23 Gly=0.56	Whewellite	En cours	A*	stable
12 (L.K)	4 mois	F	+	Sud	IU	ASP : NF EAU : LR bilat	Positive : KP	ALT	Oxa = 0.71 Oxa/créat = 0.64	Ox = 0.18 Gly = 0.86	Whewellite	En cours	A*	Stabl e
13 (S.A)	3 ans	M	+	Nord	PNA	ASP : NF EAU : NC bilat	Positive : EC	ALT	Oxa = 1.53 Oxa/créat = 1.18	Ox = 0.75 Gly = 0.49	Whewellite	En cours	A* hémodialys e	Décès par OAP
14 (S.A)	4 ans	M	+	Nord	Fièvre + AEG	ASP : NF EAU : NC bilat	stérile	ALT	Oxa = 1.53 Oxa/créat = 1.18	Ox = 1.56 Gly = 0.57	Whewellite	En cours	A* hémodialys e	Décès

A*= Inhibiteur de cristallisation : Citrate, magnésium, boissons abondantes.... ; Vitamine B6 ;Antibioprophylaxie ;

Cas	Age	Sexe	CoSg	Orig Géo	Signe de découverte	Dc radiologique	Dc biologique					Etude généti que	TRT	Evoluti on
							Eléments non spécifique		Dc étiologique					
							ECBU	FR	Cristallurie	Ox et Gly	ASPC			
15 (E.D)	4mois	F	-	Nord		ASP : Pas de lithiase EAU : Rein hyperéchogene	stérile	ALT	Oxa = NF Oxa/créat=NF	Ox = 0.38 Gly = 0.78	NF	Mutati on maghr ébine DE	A* DP	Décès
16 (E.FZ)	3mois	F	-	Nord	DH	ASP : NF EAU :NC bilat	stérile	N	Oxa = 1.45 Oxa/créat=NF	Ox = 0.57 Gly=0.74	Whewellite	Mutati on maghr ébine	A*	stable
17 (E.A)	7mois	F	-	Nord	DH	ASP : NF EAU : Rein hyperéchogene	stérile	ALT	Oxa = NF Oxa/créat=NF	Ox = 1.45 Gly = 0.84	NF	NF	A* DP	Décès par OAP
18 (H.M)	9mois	M	-	West	Infection urinaire	ASP : LR bilat EAU :hyperéchog énicité rénal bilat	Positive : KP	IRT	Oxa = EC Oxa/créat= EC	Ox = 0.308 Gly = 0.25	NF	En cours	A* DP	DP
19 (H.H)	13ans	F	-	West	Infection urinaire	ASP : LR bilat EAU :LRB	Positive : EC	N	Oxa = NF Oxa/créat=NF	Ox = 0.712 Gly = 0.89	NF	En cours	A*	Stable

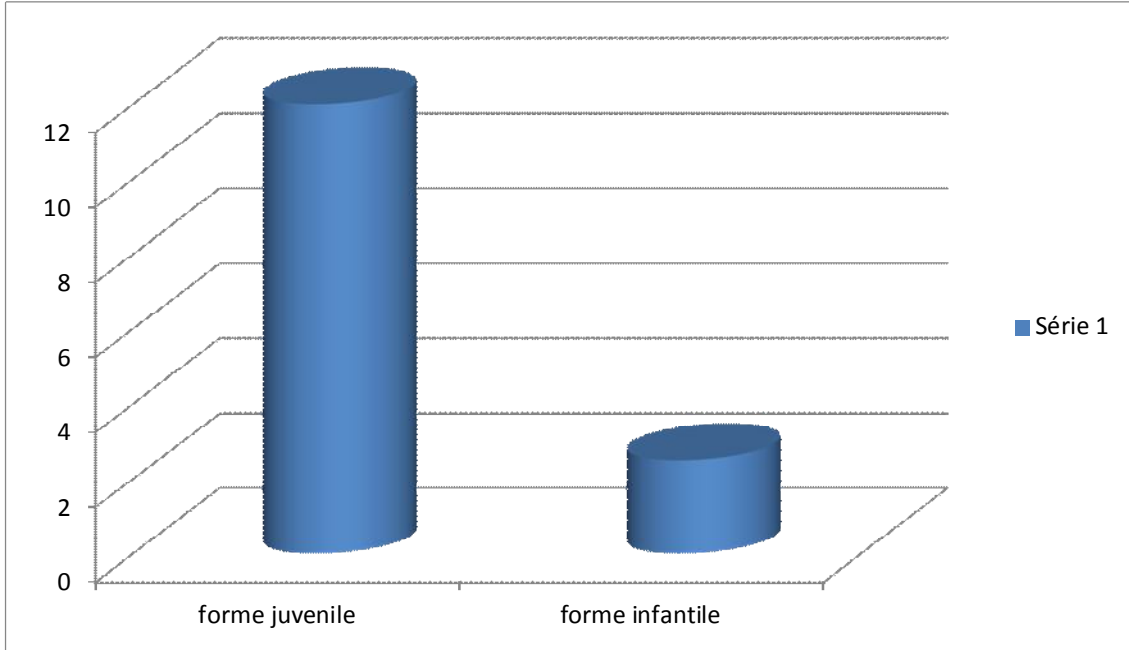
A*= Inhibiteur de cristallisation : Citrate, magnésium, boissons abondantes.... ; Vitamine B6 ;Antibioprophylaxie ;



RESULTATS

I- EPIDEMIOLOGIE

1) Age



Graphique N°1= Distribution selon l'âge

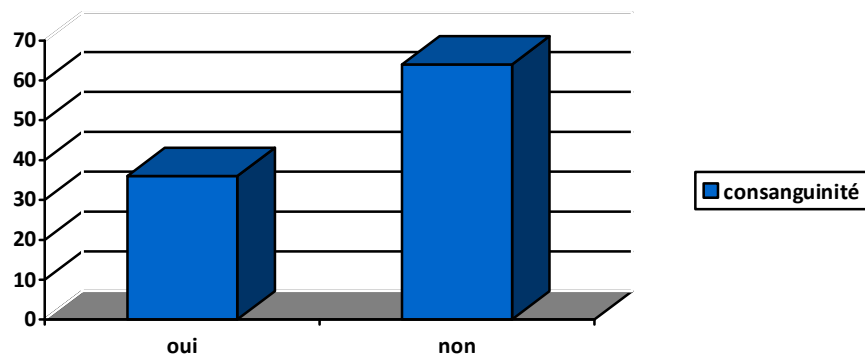
L'analyse de la série montre que la grande majorité des patients de l'étude : 13 cas/19(70,58%) font partie de la forme juvénile qui se manifeste entre l'âge de 02 à 18ans et en seconde place vient la forme infantile avec des patients âgés de moins de deux ans : 06cas/19 (29,42%).

L'âge médian de révélation des premiers symptômes des patients de notre série est de 8ans avec des extrêmes allant de 04 mois à 16 ans.

2) Sexe

La répartition des 19 patients en fonction du sexe a mis en évidence une légère prédominance masculine avec 10cas/19 de sexe masculin, contre 09cas/19 de sexe féminin.

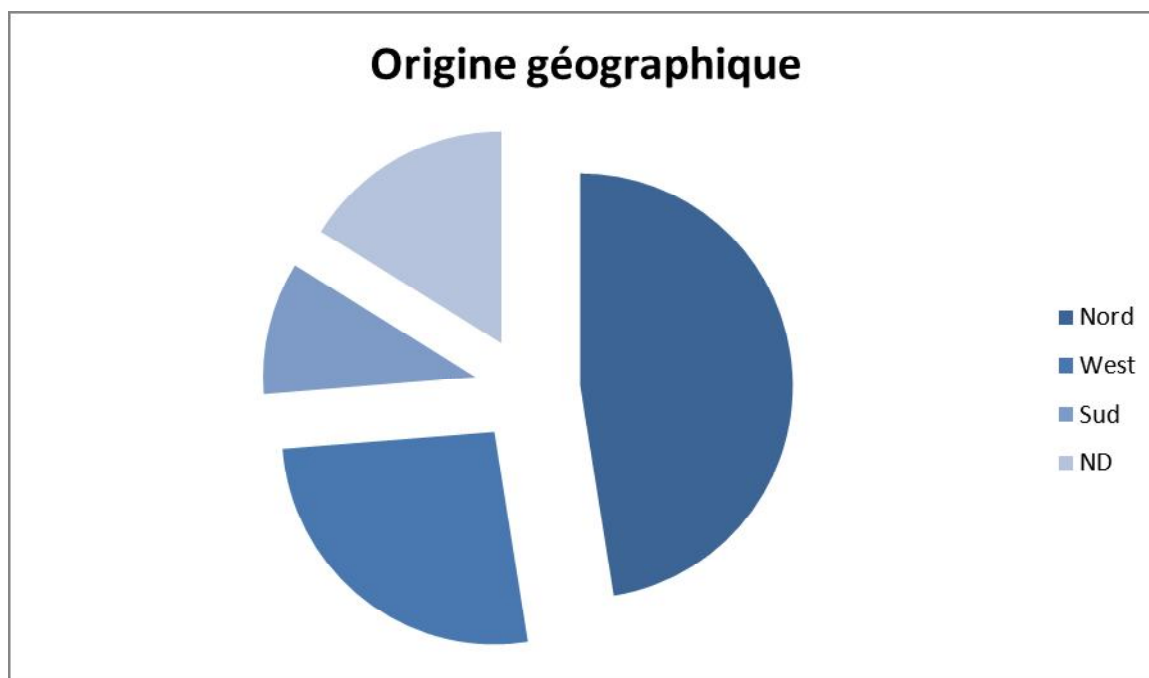
3) Consanguinité



Graphique N°2= Distribution selon la consanguinité

Les données de la série montrent qu'il y a une notion de consanguinité chez 06cas/19 de notre série avec un pourcentage de 36.84%.

4) Origine géographique



Graphique N°3= Distribution selon l'origine géographique

Dans notre étude on note que 09cas/19 sont originaire du Nord du Maroc, contre 05 cas/19 du Ouest du Maroc, 02cas /19 du Sud du Maroc et 03 cas/19 d'origine indéterminée.

II-DONNEES CLINIQUES

1- Clinique

a) Infection Urinaire :

Dans notre étude 11cas /19 (57.89%) ont été admis dans un tableau de fièvre et de colique néphrétique.

b) Déshydratation avec pâleur et AEG

Ce tableau a été retrouvé chez 05cas/19 (26.31%) et intéresse surtout la forme infantile qui se manifeste avant l'âge de 02ans, chez des nourrissons qui n'arrivent pas encore à décrire leurs symptômes.

c) Emission de calcul

Dans notre série 02cas/19 (10.52 %) ont été admis pour émission de calcul.

2- Biologie

a. Elément non spécifique

a-1 ECBU

L'examen était positif chez 11cas/19 et la culture a mis en évidence chez 07cas/11 Escherichia Coli et chez 04/11 Klebsiella Pneumonie.

a-2 Fonction Rénal

Dans notre série 05 cas/19 ont été admis dans l'unité de néphrodialyse avec une insuffisance rénale terminale.

b. Bilan étiologique

b-1 Oxalaturie de 24H

Le dosage de l'oxalaturie de 24H a été réalisé chez tous les patients de notre série et a montré l'élévation de sa valeur chez tous les patients dosés.

b-2 Glycolaturie

Le dosage de la glycolaturie a été réalisé chez tous les patients de notre série et a montré l'élévation de sa valeur chez tous les patients dosés.

b-3 Cristallurie

La cristallurie a été réalisée chez 15cas/19 (78.94%) par le dosage de l'oxalate et le taux oxalate/créatinine et a révélé l'élévation de son taux chez tous les patients dosés.

b-4 Analyse spectrophotométrique du calcul

L'analyse spectrophotométrique du calcul faite chez 11cas/19 (57.89%) a révélé des cristaux d'oxalate de Ca^{++} Whewellite type Ic.

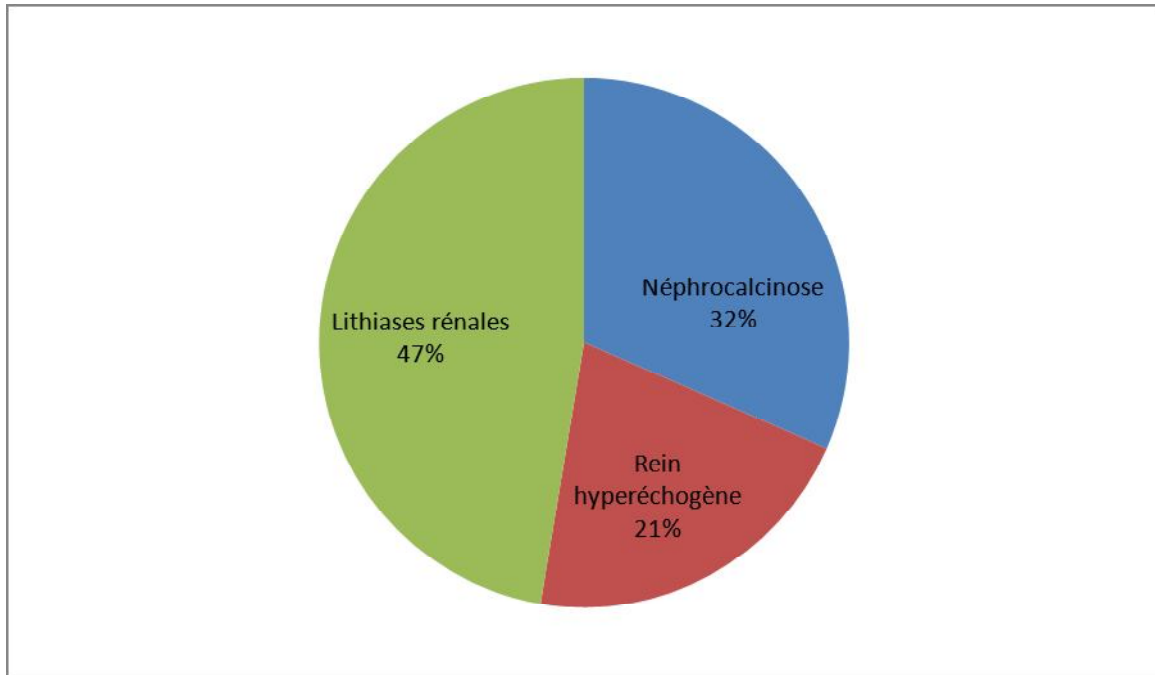
c. Radiologie

c-1 Abdomen sans préparation

L'abdomen sans préparation a été réalisé chez 07cas/19 (36.84%) et a révélé des lithiases rénales bilatérales chez 05cas/19 et chez 02cas/19 il était sans particularité.

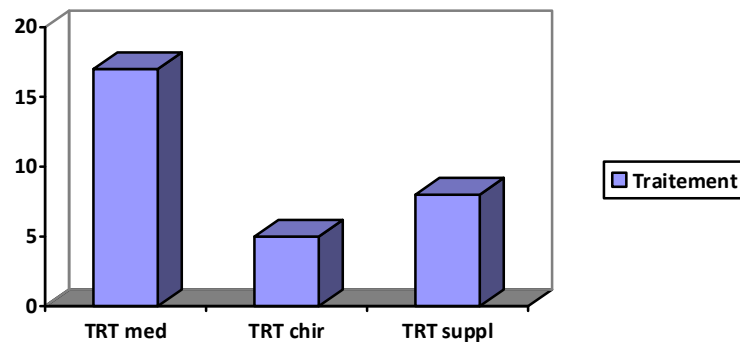
c-2 Echographie

L'échographie a été réalisée chez 19cas/19 (100%) et a révélé chez 06cas/19 une néphrocalcinose, des reins hyperéchogènes chez 04cas/19, des lithiases rénales bilatérales chez 09 cas/19.



Graphique N°4 = Distribution des résultats de l'échographie

III- TRAITEMENT



**Graphique N°5 = Distribution des types de traitements
reçu par les patients de notre série**

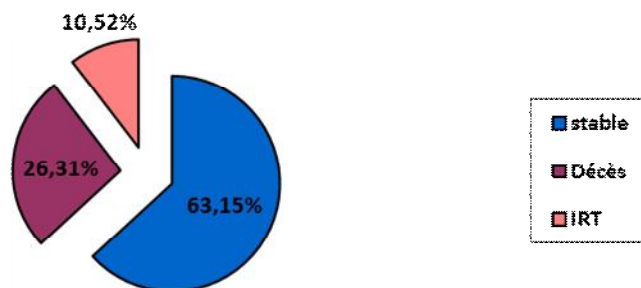
1 Le traitement était symptomatique chez tous les patients est à base de :

- Inhibiteur de cristallisation : Citrate, magnésium, boissons abondantes.... ;
- Vitamine B6 ;
- Antibioprophylaxie ;
- Le recours au traitement de suppléance d'emblée à l'admission chez 08cas/19 (15.78%) 05 cas/19 d'emblée admis avec une IRT.

2 Traitement des lithiases

Le recours au traitement chirurgical des lithiases sur les voies urinaires extra rénales chez 5 cas/19 (26.31 %).

IV- EVOLUTION



Graphique N°6 = Distribution de l'évolution

L'évolution dans notre série était comme suit :

- 11cas/19 sont stabilisé par le traitement médical ;
- 5 décès par OAP, 3cas était en DP et 02cas en hémodialyse ;
- 3 cas sont en IRT, 1 en dialyse péritonéal et 02cas en hémodialyse.



DISCUSSION

RAPPEL HISTORIQUE

Le terme Oxalate ou *oxalis*, d'origine grecque, signifie oseille, c'est un cristal ionique insoluble dans l'eau qu'on trouve à l'état naturel sous forme d'oxalate de potassium ou de calcium dans les racines et rhizomes de nombreuses plantes telles que l'oseille, la rhubarbe, la betterave et les épinards.

L'oxalate a été découvert pour la 1ère fois par Donne en 1838 dans les urines de moutons devenus malade après ingestion d'une plante qui s'est avérée plus tard être très riche en oxalate [8,9].

La description initiale de l'oxalose rénale fut rapportée par Lepoutre en 1925 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 [10].

Toutefois, les recherches significatives sur cette maladie n'ont commencé qu'à partir de l'année 1950 avec la mise en évidence de cristaux d'oxalate de calcium sur une biopsie osseuse en 1952, l'emploi pour la 1ère fois le terme « oxalose » en 1953 par CHOU et COLL [11] et l'autopsie de deux jumeaux présentant une hyperoxalurie avec insuffisance rénale qui a montré la dissémination des dépôts oxaliques, révélant ainsi le caractère familial et génétique de l'affection, en 1954 [8,12].

KOCH en 1967 attribue l'HP I à un déficit cytosolique de l'enzyme cetoglutarate glyoxylate carboligase.

En 1968, KLAUWERS et COLL démontrent l'inefficacité de la transplantation rénale chez l'oxalique du fait de la récurrence sur le greffon rénal des dépôts d'oxalate. A cette époque la physiopathologie de l'HP n'était pas encore identifiée.

COULTARD et HUDSON en 1971 rapportent des dépôts de cristaux d'oxalate de calcium dans le système de conduction cardiaque [13] puis MASSIE et Coll. en 1981 [13] les incriminent dans le bloc auriculo-ventriculaire.

Ce n'est qu'en 1986, que Danpure et Coll. attribuent le déficit à l'alanine glyoxylate amino transferase (AGT).

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

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 [14].

En 1988, DANPURE et COLL, introduisent le diagnostic prénatal par l'étude du tissu hépatique fœtal prélevé par ponction-aspiration écho guidée.

En 1989 COULTARD et COLL [15] rapportent le 1er succès d'une greffe de foie isolée chez un enfant de 5 ans atteint d'HP I avec IRC, nephrocalcinose et déficit en AGT à 2%.

En 1990 SMALL et Coll. décrivent les manifestations oculaires de l'oxalose, puis ZOUARI et COLL en 2007 les manifestations cutanées [16].

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 [17]. Le groupe DANPURE tout particulièrement a décrit de nombreuses mutations ; on compte en 2007 plus de 75 mutations recensées [18, 19, 20,21].

Le traitement conservateur (hyperhydratation, inhibiteurs de la cristallisation, pyridoxine) est essentiel et doit être entrepris le plus précocement possible. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la surproduction d'oxalate, de sorte que la transplantation hépatique et rénale doit être planifiée relativement tôt, avant le stade d'insuffisance rénale avancé (greffe préemptive), pour limiter les dégâts de la thésaurismose. En 2011 de nouvelles thérapeutiques remplacent ou complètent la transplantation d'organes (transplantation d'hépatocytes, molécules chaperonnes, etc.) sont en cours d'essai thérapeutique [1].

RAPPEL DU METABOLISME DE L'ACIDE OXALIQUE

L'acide oxalique de structure HOOC-COOH , l'acide éthanedioïque d'après la nomenclature officielle est un acide organique synthétisé à partir d'un acide aminé qui est la glycine, de nature endogène (provenant de l'organisme lui-même), ou exogène alimentaire c'est-à-dire provenant de l'alimentation. Les épinards, la rhubarbe, l'oseille, le café ou le thé sont riches en acide oxalique.

Le produit commercial est un dihydrate, $\text{HOOC-COOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ grâce à la liaison entre les deux groupes carboxyles, il est l'un des acides organiques les plus forts ($\text{pK}_{\text{A}1} = 1,27$ et $\text{pK}_{\text{A}2} = 4,27$). Les anions de l'acide oxalique ainsi que les sels et esters sont connus sous le nom d'oxalates.

L'acide oxalique est un produit final du métabolisme, non réabsorbé et essentiellement éliminé au niveau rénal. En quantité importante, l'acide oxalique se lie au calcium formant ainsi de petits cristaux, point de départ de calculs urinaires

1- Origine Exogène

Tableau N°1 : Origine alimentaire de l'acide Oxalique

Plante	cladodes de platyopuntia	Feuilles de betterave	Cacao	Thé	Épinards	Rhubarbe	Blette	Oseille	Betterave	Persil
Acide oxalique (mg/100 g, masse sèche)	13 000	>12 000	4500	3700	460 – 3200	500 – 2400	690	300 – 500	340	190

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^-) [22].

En fait, **lorsque le calcium est consommé avec des aliments riches en oxalates**, l'acide oxalique des intestins se combine avec le calcium pour produire une forme insoluble de cristaux d'oxalates qui sont éliminés par les selles. Cette forme d'oxalates ne peut pas être réabsorbée par l'organisme.

Par contre, **lorsque l'on ne consomme pas beaucoup de calcium**, l'acide oxalique est librement soluble dans la partie liquide du bol alimentaire en transit dans l'intestin grêle et peuvent ainsi être réabsorbés par la circulation sanguine.

C'est à ce moment-là que, lors de la filtration glomérulaire du sang (dans les reins), l'acide oxalique peut former des cristaux avec le calcium et bloquer l'urètre. Mais ces cristaux peuvent aussi :

- endommager les tissus,
- entraîner de l'inflammation,
- provoquer des dommages à cause de leur effet oxydant
- et provoquer une chute du fer conservé par les globules rouges pour la régénération cellulaire, faisant ainsi chuter l'immunité et augmentant les risques d'anémie.

De plus, **les oxalates capturent les métaux lourds et les emprisonnent avec eux dans les tissus**, rendant leur élimination plus difficile et augmentant ainsi les risques d'intoxication.

2- 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.

a- 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 cetoxyhydroxyglutarique.

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 : qui catalyse la transformation de l'acide glycolique en acide glyoxylique.
- la xanthine oxydase : rôle mineur, car le blocage de son activité par l'allopurinol ne modifie pas l'excrétion urinaire d'oxalate.
- la lactico-déshydrogénase : qui catalyse aussi la transformation de l'acide glycolique en acide glyoxylique.

La glycine ou glyco-colle, précurseur métabolique quantitativement le plus important conduit à l'acide oxalique par deux voies :

- la 1^{ère} aboutit directement à l'acide glyoxylique par désamination sous l'effet de l'enzyme peroxysomiale hépatique = glycine oxydase encore appelée D amino-acide oxydase.

- la 2ème aboutit indirectement à l'acide glyoxylique par l'intermédiaire de l'acide glycolique. En effet la conversion glycine –serine est suivie de la formation de l'éthanolamine (décarboxylation) qui est transformée en glycoaldéhyde (désamination oxydative) puis en acide glycolique. Ce dernier est oxydé en acide glyoxylique sous l'action de l'acide glycolique oxydase.

Enfin très accessoirement, l'acide glyoxylique semble être le catabolite de l'hydroxyproline par l'intermédiaire de l'acide α ceto hydroxyglutarique.

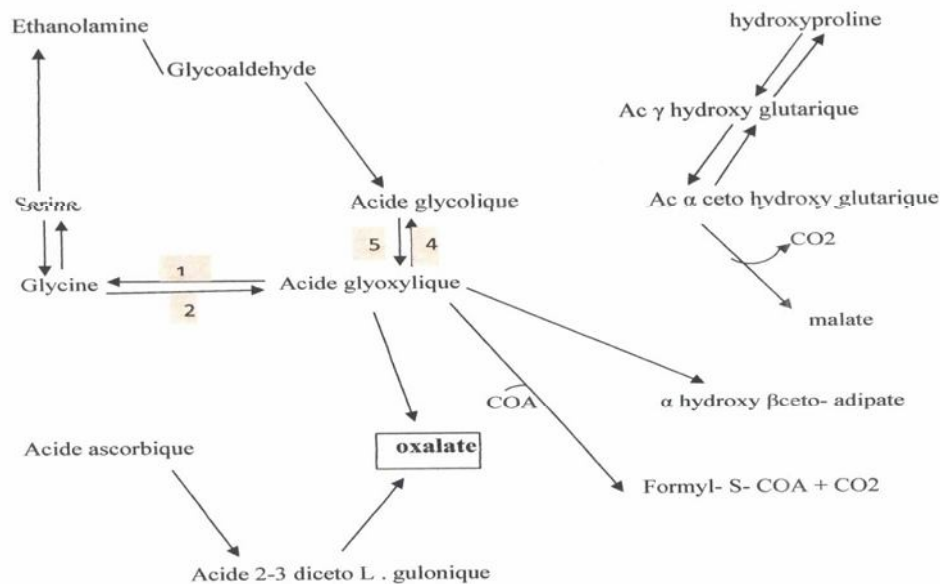


Figure 1 : Métabolisme de l'acide oxalique chez l'homme [6].

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

L'acide oxalique n'est pas la seule voie métabolique de l'acide glyoxylique : en effet celui – ci peut être réduit en acide glycolique métabolisé par coenzyme A et donner sous l'action d'une carboligase l' α hydroxy β ceto adipate.

b- 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 [22, 23,24]. Néanmoins d'autres auteurs rapportent que l'acide ascorbique est le 2^{ème} important précurseur d'acide oxalique après le glyoxalate et il est responsable de 40% de l'oxalate urinaire [22, 25,24].

3- Excrétion d'acide oxalique et dosage

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 [25,26].

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.

L'oxalurie chez l'enfant est plus faible que chez l'adulte, mais rapportée à la surface corporelle, elle devient comparable à celle de l'adulte [22]. Des valeurs de référence permettent de rapporter l'oxalurie à la créatininurie chez l'enfant [27].

Les méthodes de dosage de l'acide oxalique sont nombreuses et les résultats sont divergents selon les auteurs. La plupart des laboratoires de biochimie sont maintenant capables de doser correctement l'oxalurie, habituellement par une méthode enzymatique utilisant oxalate oxydase et glycolate oxydase et c'est celle qui est retenue par la plupart des auteurs [28, 22, 29].

Quand la diurèse de 24 heures ne peut être recueillie, chez les nourrissons par exemple, il faut utiliser le rapport entre les concentrations urinaires d'oxalate ou de glycolate et de créatinine [19,2].

La valeur normale du rapport molaire oxalate/ créatinine décroît avec l'âge, de 0,17 en moyenne (maximum 0,30) chez le nouveau-né à 0,03 chez l'adulte ; le rapport molaire glycolate/créatinine, au contraire, augmente pendant la première année avant de décroître dans l'enfance.

Tableau 2 : Valeurs normales des rapports oxalate/créatinine et glycolate/créatinine urinaires chez l'enfant [1]

Âge	<i>Oxalate/créatinine</i> (mmol/mmol) Moyenne/95e Percentile	<i>Glycolate/créatinine</i> (mmol/mmol) Moyenne/95e percentile
Nouveau-né	0,17/0,34	0,015/0,04
< 6 mois	0,14/0,30	0,09/0,25
7-12 mois	0,11/0,23	0,12/0,35
1- 5 ans	0,08/0,18 (1 an) 0,04/0,10 (5 ans)	0,10/0,20
5-12 ans	0,04/0,08	0,07/0,14
> 12 ans	0,03/0,07	0,06/0,10

Pour Leumann le rapport est variable en fonction de l'âge ; il doit être chez les sujets sains :

- Inférieur à 0,360 chez le nourrisson de moins de 6 mois
- Inférieur à 0,174 chez le nourrisson de 6 mois à 2 ans
- Et inférieur à 0,101 chez l'enfant de 2 à 5 ans

Il faut cependant savoir que l'oxalurie peut être normale dans les premières semaines de vie dans d'authentiques hyperoxaluries primitives.

Au stade d'insuffisance rénale avancée, l'oxalurie peut être presque normale. Dans cette situation, le dosage de l'*oxalémie* peut être utile.

PHYSIOPATHOLOGIE

A- Classification des hyperoxaluries

L'hyperoxalurie primitive de type 1 se présente grossièrement sous cinq formes assez distinctes [30, 28] :

- 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 [31, 32, 33, 34] :

- **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** : du 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 responsable de 7 à 14% de nephrocalcinose 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%.

B- 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).

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.

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. 2). L'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine, les premiers symptômes concernent habituellement l'appareil urinaire avec une hyperoxalurie et hyperglycolaturie concomittantes constituant les traits biologiques caractéristiques de la HP I [1].

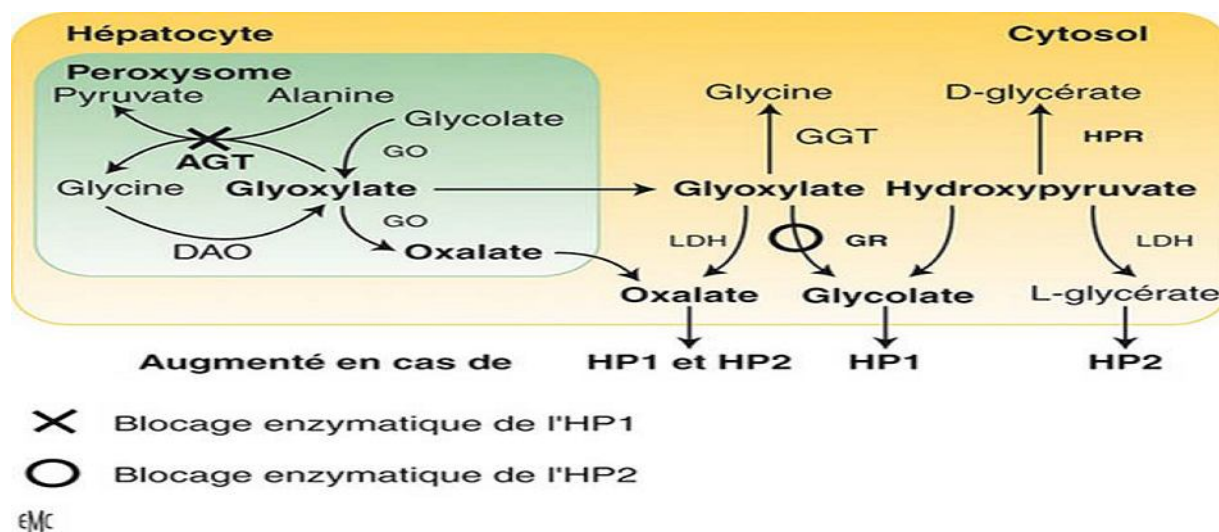


Figure 2 : Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain : déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) et de type 2 (HP2) [1].

- 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 [3, 35, 7].

ENZYMOLOGIE ET APPROCHE GENETIQUE

1- Enzymologie

a- L'alanine glyoxylate aminotransferase (AGT)

HP I est due 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 [35] qui catalyse la réaction :

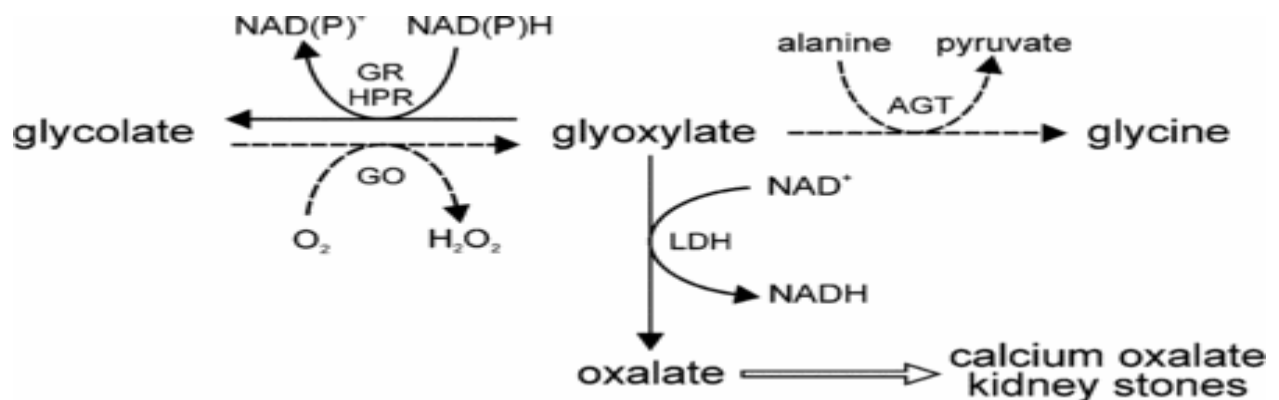


Figure N°3 : La formule de transformation du glyoxylate en oxalate

Celle-ci qui utilise la pyridoxine (vitamine B6) comme coenzyme et l'alanine comme donneur d'amine.

Cette protéine est subdivisée en 3 sites structuraux qui correspondent à des domaines fonctionnels [36].

- * le 1er c'est la partie N terminale composée de 22 AA responsable du maintien de la forme et la stabilité de la molécule dans l'espace.
- * 2ème : « large domaine » 260 AA correspond au site actif et la dimerisation de l'interface

* 3ème : « Small domaine » 110 AA c'est la partie C-terminale qui contient le principal élément peroxisomial de l'information [6,37].

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 l'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 [2].

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.

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 [38] :

1- Absence AGT immunoréactive et absence 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 [2, 3,26] 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 catégorie 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 peroxysome qui est, chez l'homme le seul site d'activité de l'enzyme [39].

Ainsi ces patients développent la maladie non pas par déficit en 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 [26].

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 [7].

Le niveau de l'activité résiduelle de l'AGT est grossièrement corrélé à la sévérité de la maladie et constitue donc un facteur pronostique [35,7].

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 usant de la formule [40] :

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

2-Approche génétique

HP I est une maladie autosomique récessive ;

25% de la fratrie sont des homozygotes pour la maladie ;

50% sont des hétérozygotes et porteurs de la maladie ;

25% 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 [35,17].

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.

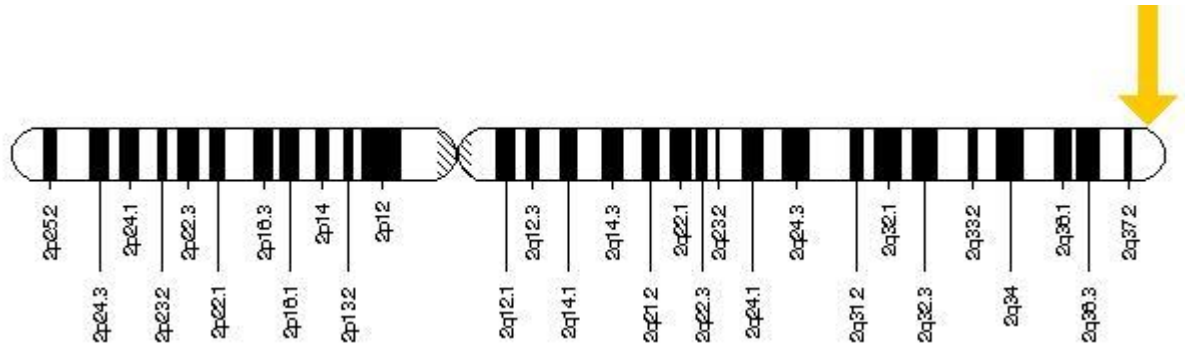


Figure n°4 : localisation moléculaire du gène AGXT

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 [20, 29,30] :

- 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 y a une mutation associée qui touche ce même allèle [41].

Une centaine de mutations et polymorphismes ont été identifiés, avec une fréquence variable (Tableau 3), et plusieurs relations génotype–phénotype ont été établies, tant sur le plan clinique que biochimique pour les homozygotes [42, 43, 44] :

- _ Gly82Glu : perte de l'activité catalytique de l'alanine-glyoxylate aminotransférase en empêchant sa liaison avec la pyridoxine ;
- _ Ile244Thr (coségrégation avec le polymorphisme Pro11Leu) : agrégation et dégradation accélérée de l'alanine-glyoxylate aminotransférase ;
- _ Gly41Arg : agrégation intraperoxisomale et dégradation de l'alanine-glyoxylate aminotransférase ;
- _ Gly170Arg (coségrégation avec le polymorphisme Pro11Leu) :
 - ⊗ défaut d'adressage de l'alanine-glyoxylate aminotransférase du peroxysome vers la mitochondrie, avec persistance inconstante d'une activité enzymatique,
 - ⊗ **sensibilité à la pyridoxine ;**
 - ⊗ meilleur pronostic clinique global ;
- _ Phe152Ile :
 - ⊗ **sensibilité à la pyridoxine,**

- ⊗ meilleur pronostic clinique global ;
- _ 33insC : précocité de l'insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance.

Tableau 3 : *Analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et origine géographique [1].*

Mutation	n (%)	Origine géographique
Gly170Arg	36 (25)	Europe occidentale
Ile244Thr	27 (19)	Afrique du Nord
c.33_34insC	16 (11)	Différents pays
Arg122X	7 (5)	Moyen-Orient
Met195Arg	6 (5)	Différents pays
Autres (nombreuses mutations privées)	49 (35)	Différents pays

Expérience personnelle de l'analyse de 141 (282 allèles) patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (1994–2007) : 80 patients sont homozygotes (57 %) et 58 sont hétérozygotes composites (41 %). (Cochat. P. 2011) [1].

Globalement, il apparaît que les mutations non-sens et le polymorphisme Pro11Leu sont associés aux phénomènes d'agrégation, de dégradation accélérée, de perte de l'activité catalytique et de défaut d'adressage de l'alanine-glyoxylate aminotransférase[45].

Il existe en outre une spécificité géographique et ethnique de ces mutations.

Gly170Arg est la plus fréquente en Europe occidentale, mais on retrouve plusieurs effets fondateurs, parfois associés à des corrélations génotype-phénotype particulières, au Maghreb (Ile244Thr), aux Iles Canaries, au Japon, en Turquie, au Pakistan, dans la population arabe d'Israël.

Depuis 2003, la structure tridimensionnelle de l'alanineglyoxylate aminotransférase a été précisée et un modèle de souris transgénique AGTKO a été mis au point [46] ; ces deux approches permettent d'approfondir la connaissance des caractéristiques des mutations (Gly170Arg et Ile244Thr notamment) et laissent entrevoir de nouvelles thérapeutiques à impact moléculaire.

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 [3].

DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES, PARACLINIQUE ET THERAPEUTIQUE SELON LA LITTERATURE

Epidémiologie

1- Fréquence

L'hyperoxalurie primaire de type 1 est une maladie génétique rare caractérisée par une hétérogénéité allélique et phénotypique. PH1 n'est pas une maladie commune dans la population européenne et Nord-américaine, où sa prévalence est de 1 à 3 par million d'habitants. Cependant, une augmentation de la fréquence a été rapportée dans les pays du Moyen-Orient et en Tunisie qui est probablement dûe à un taux de consanguinité élevé.

Dans une étude réalisée sur 78 cas d'HP durant la période s'étalant de 1986 à 1996, Cochat et al. [47] ont noté un fort taux de consanguinité chez les patients d'origine musulmane (76 %).

Au Maroc, seules quelques études fragmentaires ont été réalisées ne permettant pas d'établir une prévalence telle la publication de Iraqui en 1984 à propos de 3 cas [48], la série de Bourquia et Coll [11] publiée en 1989, et celle d'Ait Ouamar et Coll [49] en 1999 à propos de 6 cas colligés en 4 ans.

La série tunisienne rapporte 24 cas pédiatriques colligés en 4 ans dont 4 nourrissons âgés de moins d'un an, soit un pourcentage de 17% [5].

Notre série comporte 19 observations.

Ceci impose impérativement d'établir un registre national pour toutes les maladies héréditaires et surtout pour l'hyperoxalurie primitive ayant un mauvais pronostic.

Ce registre peut être facilité par la création de nouveaux centres d'études au niveau des nouveaux centres hospitaliers universitaires.

2- Age

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.

Tableau 4 : Age d'apparition des premiers symptômes

Etude	≤ 1 an	1an – 5ans	5ans – 16ans
Chemli J	40 %	20 %	40 %
Barbey f.	15 %	50 %	-
Notre étude	30 %	20 %	50 %

Dans notre série et la série de Chemli la maladie se révèle chez 30 à 40% des patients au cours de la première année de vie ceci doit attirer l'attention sur l'incidence des formes infantiles, par contre la moitié des malades de la série de Barbey se révèlent à plus de 5ans ce qui correspond à des formes intermédiaires.

La forme juvénile au de la de 05ans intéressent presque la moitié des patients dans notre série et la série de Chemli[55].

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

3- Sexe

L'HPI touche indifféremment les deux sexes [12,17,88], cependant certaines séries rapportent une prédominance d'un sexe sur l'autre :

Tableau 5 : Distribution selon le sexe

Etude	Sexe ratio	Prédominance
Cochât	ND	masculine
Kamoun	Sexe ratio=1	autant
Mayo clinic	Sexe ratio=1	autant
Bourquia	ND	féminine
Notre étude	Sexe ratio=1.11	Masculine

L'analyse des différentes séries montre une certaine variabilité de prédominance d'un sexe, cependant une légère prédominance masculine peut être notée ceci également comme dans l'âge outre lié à des mutations différentes dans les séries analysées.

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.

Tableau 6 : Fréquence de la consanguinité chez les patients atteints de HP1

Etude	Nombre de patient	Consanguinité
Gagnadoux	26	61,53%
Cochat	78	76%
Kamoun	4	75%
Van Woerden	44	11%
Notre étude	19	42.1%

La fréquence de la consanguinité dans les séries est très élevée et ceci est lié au caractère de transmission de la maladie.

Le taux de consanguinité dans notre série est inférieur au taux des autres séries du fait du nombre restreint de cas dans ces séries à part dans la série de Cochat.

5- Caractère familial

Ce caractère est rapporté dans plusieurs séries, il est retrouvé dans la fratrie de 2 patients sur 6 dans la série d'Aitouamar [49] ; Kamoun pour sa part le retrouve dans 2 cas sur 4 [5].

Ce caractère est beaucoup plus présent chez nos patients puisqu'il est retrouvé chez 7 cas de 3 familles de notre étude (36.8%) et ça rejoint ce qui est rapporté dans la série de Pierre Cochat avec 37% des patients en bas âge soit 26/71 [50].

Données Cliniques

I- Symptomatologie clinique et Circonstances de découverte

L'HP I est essentiellement une maladie de l'enfant, elle est hétérogène sur le plan clinique, ce qui expliquera certains retards de diagnostic, l'infection des voies urinaires, la fièvre avec les douleurs abdominales et la déshydratation aiguë, sont les signes les plus fréquents rapportés par nos patients. Ils sont comparables à ceux décrits dans la littérature. Cependant, de nombreux patients restent asymptomatiques pendant une longue période, ou présentent des symptômes non spécifiques qui ne sont pas souvent suffisamment comprises, et donc la possibilité pour un opportun diagnostic est généralement manquée [51].

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

- évoquant une infection urinaire dans 80 % des cas et à caractère répétitif dans 30 % des cas, alors que dans la série italienne de Pirulli et al. [52] regroupant 78 enfants atteints d'HP, on trouve juste 21% des cas amis pour infection urinaire.
- douleurs abdominales ou des cris inexplicables chez les nourrissons dans 30 % des cas , avec élimination d'un calcul urinaire dans 14 % cas,
- Retard de croissance lié à la maladie ou au stade terminal de l'IR, dans notre série 05cas/19 ceci a été rapporté dans la série de Pirulli avec 22% des cas [52].
- syndrome urémique clinique : 5 cas/19 ont été admis dans un tableau d'urémie chronique avec :

+ *Signes digestifs* : vomissements répétés et anorexie sont constants.

Diarrhée fréquente, odeur ammoniacale de l'haleine, avec déshydratation aigue (19 %).

+ *Signes respiratoires* : notamment détresse respiratoire expliquée par l'acidose, l'OAP dans le cadre d'une HTA, anurie. 05cas/19

+ *Syndrome anémique* : on le retrouve chez 05cas/19

Données para-cliniques

I- Radiologie

La forme infantile se caractérise par la fréquence de la néphrocalcinose et la faible prévalence des lithiases.

1- Néphrocalcinose

Elle 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 néphrocalcinose 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 [53].

Tableau 7: Pourcentage de néphrocalcinose

Etude	Néphrocalcinose
Cochat	91%
Kamoun	100%
R. Belhaj	64 %
Notre étude	54%

L'échographie rénale non irradiant, moins coûteux, permet la détection précoce des calcifications avant qu'elles ne soient directement radio opaques. C'est le moyen de choix pour dépister une néphrocalcinose qui se traduit par des opacités denses de taille variable, localisées aux niveaux du parenchyme rénal.

Ces images ont des localisations préférentielles: médullaires, corticales ou cortico-médullaires.

Le pourcentage de la néphrocalcinose dans les séries varie entre 54 à 100% des cas, ceci pourrait être expliqué par la forme et l'âge de révélation de la série.

La TDM : permet la détection de calcifications encore non visibles radiologiquement et leur localisation précise, mais son coût et son irradiation ne permettent pas de l'utiliser en examen de dépistage.

2- Lithiases

La lithiase révèle 75% des cas d'HP I, cependant la forme infantile est caractérisée par l'absence de lithiase dans la quasi majorité des cas et l'association néphrocalcinose à une urolithiase oxalocalcique est fortement évocatrice d'HP I chez le jeune enfant [54,53].

Ce 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.

Dans notre série 09cas/19 (47.36%) ont présenté un aspect typique de néphrocalcinose à l'échographie rénale, ce qui concorde avec les résultats retrouvé par Chemli et al. (55 %) [55] et celle de Gagnadoux (40 %)[56].

Cet aspect radiologique et son âge de révélation dans notre série et les autres se voient dans les formes juvéniles.

II- Biologie

Le diagnostic d'HP I évoqué sur les signes cliniques et radiologiques doit être confirmé par le dosage des oxalates.

1- Bilan non spécifique

a) ECBU

Dans notre série l'ECBU est revenu positive chez 11malade/19 ayant une symptomatologie clinique évocatrice de l'infection.

Cet examen a mis en évidence 7 E.Coli et 4 Klebsiella.P.

b) Fonction rénale

La maladie dans sa forme infantile peut se révélée d'emblée par une insuffisance rénale. Ceci était le cas chez 05cas/19 (26.31%).

2- Bilan étiologique

Le diagnostic de l'HPI passe par les éléments de forte préemption surtout avec une fonction rénale normale, l'oxalurie, la glycolaturie, la cristallurie et l'analyse spectrophotométrique du calcul et la confirmation se base sur le dosage enzymatique et la biologie moléculaire pour confirmer le type de mutation.

1-1 – Dosages : oxalate et glycolate

a) Urinaires

Le dosage de l'excrétion urinaire d'oxalate est suffisant pour affirmer le diagnostic d'hyperoxalurie primitive dans la majorité des cas.

Les méthodes de dosage de l'acide oxalique sont nombreuses et les résultats sont divergents selon les auteurs. La plupart des laboratoires de biochimie sont maintenant capables de doser correctement l'*oxalurie*, habituellement par une méthode enzymatique utilisant oxalate oxydase et glycolate oxydase et c'est celle qui est retenue par la plupart des auteurs [7, 8, 50].

Certains sujets atteints d'HP 1 ont cependant une glycolaturie normale, et l'absence de son élévation n'élimine pas le diagnostic d'HP 1 [39].

Quand la diurèse de 24 heures ne peut être recueillie, chez les nourrissons par exemple, il faut utiliser le rapport entre les concentrations urinaires d'oxalate ou de glycolate et de créatinine [19,2].

Le rapport molaire glycolate/créatinine, au contraire, augmente pendant la première année avant de décroître dans l'enfance.

Il faut cependant savoir que l'oxalurie peut être normale dans les premières semaines de vie dans d'authentiques hyperoxaluries primitives.

Au stade d'insuffisance rénale avancée, l'oxalurie peut être presque normale. Dans cette situation, le dosage de l'*oxalémie* peut être utile.

Le dosage de l'oxalurie a été pratiqué chez tous les patients et elle a été élevée chez tous les cas, dans la série de R. Belhaj à propos de 15 cas on trouve son taux élevé chez tous les cas et elle a été associée à une hyperglycolaturie dans 57% des cas, ce pourcentage est proche de celui retrouvé dans une étude allemande réalisée par Hoppe et al. en 2005 [57], ou 48 % des patients ont présenté un glycolate urinaire élevé.

b) Plasmatiques

b.1 – Oxalemie

Les malades atteints d'HP 1 ont des oxalémies d'autant plus élevées que leur filtration glomérulaire est basse, mais toujours plus élevées que les patients non hyperoxaluriques au même stade d'insuffisance rénale. Dans ce cas, il est utile de calculer le rapport molaire plasmatique oxalate/créatinine (normale chez l'enfant : $0,058 \pm 0,035$).

Avec les techniques de dosage actuelles, l'oxalémie normale chez l'enfant est inférieure à 10 $\mu\text{moles/l}$.

b.2 – 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.

Mangella et Coll. [58] rapportent les chiffres suivants chez les enfants en IRT :

- Dialysés non HP I = 6 $\mu\text{mol/l}$
- Dialysés HP I = 1536 $\mu\text{mol/l}$

Ces deux examens ne sont pratiqués dans notre série car ils ne sont pas disponibles dans notre pays.

1-2 –Cristallurie [59,60,54] :

Dans notre série cette exploration est faite en première étape parce que c'est un examen fait sur des urines matinales fraîchement émises et en dehors de l'infection et s'il y a des éléments en faveur de HPI on complètera sur des urines de 24h par l'oxalurie et la glycolaturie.

La cristallurie permet :

a) d'analyser les différentes constitutions urinaire en particulier les inhibiteurs et les favorisant de la cristallisation par leur dosage élémentaire et surtout les rapports entre eux et avec la créatinurie qui donnent plus de fiabilité et de sensibilité à cette analyse en particulier oxalurie et oxalate/créatinine

La cristallurie a été étudiée chez tous nos patients, le résultat était en faveur d'une HP I par l'élévation des oxalates et oxalate/créatinine.

b) De rechercher des cristaux à l'examen direct et après un séjour cette étape a permis de retrouver des cristaux d'oxalate de calcium **Whewellite type Ic** chez tous les cas.

1-3 Analyse morphoconstitutionnelle des calculs

a- L'analyse précise d'un calcul, lorsqu'on en dispose, ou à défaut de la cristallurie des urines fraîches, confirme le diagnostic.

- 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 pratiquement pathognomonique de HP I et le volume cristallin excède généralement 200 par millimètre cube.

b- La biopsie de l'os pour les patients atteints d'insuffisance rénale, a permis de démontrer des cristaux de Oxalate de calcium (**OxCa**) biréfringents, cet examen a déjà été utilisés pour le diagnostic.

On retrouve après analyse du calcul des cristaux d'oxalate de calcium Whewellite type Ic

1-4 – Dosage de l'activité enzymatique

Le dosage de l'activité de l'AGT n'est possible que sur une biopsie hépatique et il n'est actuellement réalisable que dans quelques laboratoires spécialisés.

Le dosage n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic lorsqu'il y a de façon évidente une hyperoxalurie associée à une hyperglycolaturie.

Il est surtout utile chez les malades anuriques dont l'hyperoxalurie primitive n'a pas été reconnue avant le stade terminal, et il est indispensable avant de prendre la décision d'une transplantation hépatique ou hépatorénale, à moins d'avoir un diagnostic génétique certain [40].

Dans notre série uniquement le cas n°15 en post mortem on a envoyé des prélèvements (foie....) à l'étranger, et l'absence de l'AGT a confirmé le diagnostic.

L'analyse de l'activité enzymatique repose sur :

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

Plusieurs méthodes sont disponibles [39,7,61] :

- Analyse d'AGT/GGT (glutamate-glycolateamino transférase) : l'appréciation de l'activité enzymatique d'AGT nécessite une correction pour supprimer l'activité parasite de GGT (GGT qui peut aussi catalyser AGT à un niveau d'environ 65%) ;
- Analyse d'AGT avec et sans acide aminooxy acétique ;
- Analyse automatisée de l'activité enzymatique d'AGT.

—► 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 P 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+)[18,2,26].

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.

Ces données sont comparables à celles obtenues par Danpure[39,35,7,38].

En effet l'étude de Danpure portant sur 59 patients atteints d'HP I a permis de retenir que :

- $\frac{2}{3}$ des homozygotes ont une activité AGT $\leq 2\%$ activité mitochondriale
- $\frac{1}{3}$ des homozygotes ont une activité AGT entre 3 et 48% seule
- Chez les hétérozygotes, l'activité AGT est de 20 à 60% (intermédiaire entre celle des homozygotes et des sujets sains). A noter que cette activité est mitochondriale et peroxysomiale chez les hétérozygotes symptomatiques alors qu'elle n'est que peroxysomiale chez les hétérozygotes asymptomatiques.

III-Histopathologie

1- Ponction Biopsie rénale

L'aspect morphologique est typique pour les pathologistes entraînés : l'atteinte interstitielle montre des cristaux intratubulaires[62].

Histologiquement la nephrocalcinose est constante, parfois uniquement de siège médullaire mais le plus souvent diffuse intéressant également la corticale [63,54].

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 [31,64]. En fait pour un pathologiste averti ce qui éveille l'attention c'est le caractère massif des dépôts qui oriente en premier lieu vers une HP I (nombreux travaux de R. Bouvier et P. Cochat).

La nephrocalcinose histologique reste souvent sans traduction clinique ; et ne se devienne patente qu'au stade de diagnostic radiologique.

L'histologie rénale, si elle permet de poser le diagnostic d'HP avec une grande probabilité, ne peut en distinguer les types 1 et 2. Seule les dosages biologiques de la glycolaturie et l'oxalurie ou le dosage de l'AGT permettrait cette distinction [33,34].

Dans notre série uniquement le cas n°15 en post mortem également a eu une histologie du rein qui était en faveur de l'abondance des cristaux d'oxalate de CA^{++} qui nous ont poussé à envoyer d'autre prélèvement à l'étranger pour le reste des explorations.

2- Biopsie hépatique

Seule la biopsie du foie avec mesure de l'activité enzymatique de l'AGT peut confirmer le diagnostic d'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 [25].

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 foetal prélevé par PBF échoguidée [65,66].

Dans notre série uniquement le cas n°15 en post mortem on a envoyé des prélèvements (foie....) à l'étranger, et l'absence de l'AGT a confirmé le diagnostic.

3- Autres tissus

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

IV- Etude génétique

L'analyse moléculaire ayant pour but de mettre en évidence une mutation au niveau du gène AGXT permet d'apporter une preuve génétique pour le diagnostic d'HP1.

Le diagnostic biomoléculaire est actuellement possible grâce à l'analyse de l'ADN extrait des leucocytes des patients. Le gène AGXT est localisée au niveau du chromosome 2q37.3 (11 exons sur environ 10 kpb) ; la protéine codée comporte 392 acides aminés et a une masse moléculaire de 43 kDa.

Dans l'étude de Von Schnakenburg et Rumsby [67], parmi les 79 patients de plusieurs nationalités et de différentes origines ethniques atteints de HP1, uniquement neuf patients portaient la mutation Ile244Thr (cinq à l'état HMZ et quatre HTZ composites), donnant une fréquence allélique égale à 9 %. Santana et al. [68] , étudiant 16 patients atteints de HP1 originaires des Iles Canaries et appartenant à 12 familles différentes, ont trouvé que la mutation Ile244Thr (T853C) est de loin la plus fréquente chez ces patients (91,6 %).

Les résultats d'une étude tunisienne ont montré que neuf malades sur 15 (six familles sur 12) portent la mutation Ile244Thr à l'état hétérozygote(HTZ), soit une fréquence allélique de 25 % [69].

Une récente étude tunisienne a testé les exons 2 et 5 du gène de la AGXT et a permis l'identification de plus de cinq mutations: p.I244T, p.G190R, p.G82R, c.33_34insC et p.G156R ayant respectivement les fréquences suivantes: 38,46%, 33,77%, 15,38%, 7,7% et 7,7%, parmi eux, trois (p.G82R, p.G156R et p.G190R) n'ont pas été rapportés en Tunisie [69].

Si l'on considère les flux migratoires historiques / envahissantes qui ont eu lieu en Afrique du Nord, nous pouvons suggérer que chaque type de variation est associé à une population ou d'un groupe ethnique [15].

La mutation p.I244T s'est révélée être la mutation la plus fréquente chez les patients tunisiens.

La même situation a été décrite dans la population de l'île des Canaries (91,6%) (Santana et al., 2003). Coulter-Mackie suggéré origine NORD-africaine de la p.I244Tmutation [15].

Nous avons procédé dans notre étude à la recherche d'une mutation génétique Ile244Thr connue fréquente dans la population maghrébine et les résultats sont en cours de traitement.

Depuis 2003, la structure tridimensionnelle de l'AGT a été précisée et un modèle de souris transgénique AGTKO a été mis au point [70] ;

Ces deux approches permettent d'approfondir la connaissance des caractéristiques des mutations (Gly170Arg et Ile244Thr notamment) et laissent entrevoir de nouvelles thérapeutiques à impact moléculaire.

V- En résumé

Devant une HP1 on doit réaliser :

- Une échographie de l'arbre urinaire avec +/- un abdomen sans préparation pourraient mettre en évidence des lithiases rénales bilatérales ou une néphrocalcinose
- Un bilan biologique fait de calcémie et calciurie, phosphorémie, réserve alcaline, parathormone qui revient généralement normal.
- La Cristallurie sur des urines matinales fraîches qui va retrouver des cristaux d'oxalate de calcium de type Whewellite type Ic .
- Le dosage de l'oxalurie et la glycolaturie retrouve des taux très élevés.
- En cas de présence de calcul on fera l'analyse spectrophotométrique du calcul qui mettera en évidence des cristaux d'oxalate de calcium Whewellite type Ic.
- La confirmation du diagnostic se base sur le dosage enzymologique et l'étude génétique à la recherche de mutation.

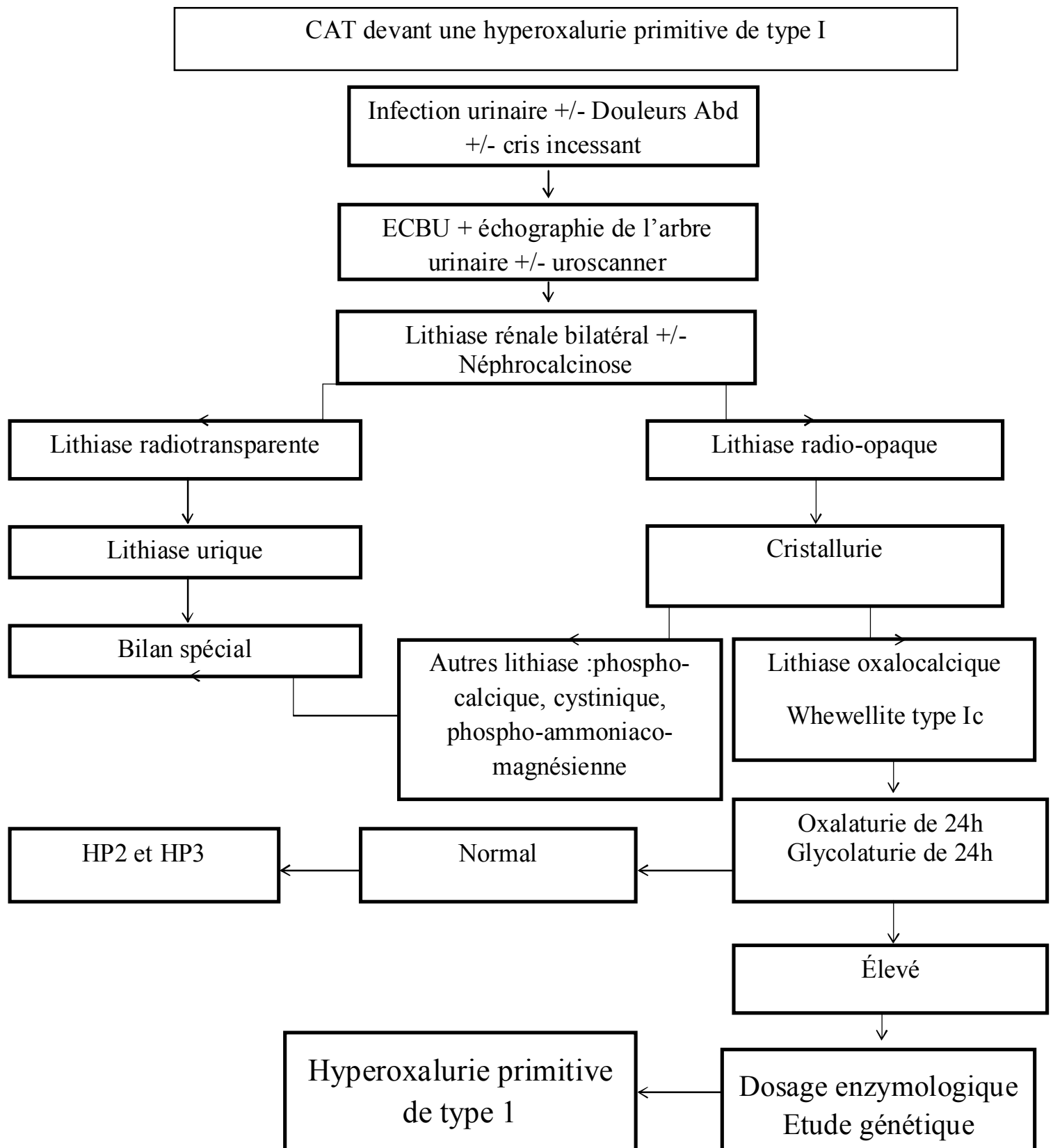


Figure N°5 : CAT devant une hyperoxalurie primitif de type 1

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

HPI est une maladie métabolique héréditaire progressive grave, de ce fait il n'existe pas de traitement curatif. Aussi longtemps que les reins assurent une diurèse normale, les mesures préventives destinées à éviter la précipitation d'oxalate de Ca^{++} d'abord au niveau des reins sont d'une importance fondamentale pour retarder au maximum la survenue de l'IRT voir l'empêcher chez les hétérozygotes.

I- Traitement médical conservateur

Le traitement conservateur doit être entrepris le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est évoqué et avant même qu'il ne soit confirmé. Le but est d'augmenter en permanence la solubilité de l'oxalate de calcium et de réduire la production d'oxalate, ce qui impose une observance permanente.

1- Hydratation

Le risque lithiasique augmente lorsque l'oxalurie excède 0,4 mmol/L, notamment lorsque la calciurie excède 4 mmol/L ; en effet, le rôle de la saturation en oxalate semble aussi important que celui de la saturation en calcium [71]. L'essentiel du traitement repose donc sur l'hydratation, sur la base de 2 à 3 L/m² par jour, avec pour objectif de diluer les urines aussi bien le jour que la nuit, ce qui peut parfois nécessiter un apport hydrique par sonde de nutrition entérale voir même un gastro ou jéjunostomie chez les jeunes enfants. La contrainte de cette hydratation expose à la non-observance, notamment au moment de l'adolescence, de sorte que l'éducation et l'information doivent être sans cesse renouvelées sur ce point.

Les autres éléments du traitement conservateur sont importants, mais leur impact devient négligeable si l'hydratation n'est pas appliquée en priorité.

2- Inhibiteurs de la cristallisation

Les inhibiteurs de la cristallisation, comme le citrate (préférence au citrate de potassium pour ne pas accroître l'apport sodé qui augmenterait la calciurie, sur la base de 100 à 150 mg/kg par jour de citrate, en trois ou quatre prises quotidiennes), le phosphate neutre ou le magnésium sont indispensables pour réduire l'absorption du calcium et donc la calciurie, mais aussi pour diminuer la croissance et l'agglomération des cristaux d'oxalate de calcium. Il en résulte une augmentation de la solubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine[1].

3- Pyridoxine

La pyridoxine est métabolisée dans l'organisme en phosphate de pyridoxine, principal co-enzyme de l'alanine-glyoxylateaminotransférase. La sensibilité à la pyridoxine est retrouvée chez un tiers des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1. Elle doit donc être testée systématiquement et de manière précoce, à la dose initiale de 5 mg/kg par jour et en augmentant par paliers de 5 mg/kg toutes les quatre semaines jusqu'à 20 mg/kg par jour si nécessaire. La réponse à la pyridoxine repose sur l'évolution de l'oxalurie :

- sensibilité totale si la réduction est supérieure à 50 %,
- sensibilité partielle entre 25 et 50 %,
- inefficacité si la réduction de l'oxalurie est inférieure à 25 %.

Cette sensibilité va donc conditionner partiellement le risque et le moment de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale; les patients qui

répondent le mieux à ce traitement sont généralement porteurs d'une mutation **Gly170Arg** ou **Phe152Ile**, dont le pronostic rénal est globalement meilleur lorsque le traitement est correctement réalisé.

Milline et Al ont rapporté qu'après 10 ans de surveillance de 25 patients traités par pyridoxine et orthophosphate, la moyenne de survenue de l'IRT a diminué et la survie rénale actualisée est de 74% [73].

Il a même été suggéré de ne proposer qu'une **greffe rénale isolée** aux patients porteurs de telles mutations, et de **maintenir le traitement par pyridoxine avant et après la transplantation rénale** [22,72].

4- Diurétiques

L'usage des diurétiques doit être prudent. En effet, le furosémide augmente le débit urinaire, mais exerce un effet calciurétique. En revanche, l'effet diurétique des thiazidiques (hydrochlorothiazide, 1 à 2 mg/kg par jour) est moins net mais ils permettent de réduire significativement la calciurie[1].

5- Diététique

La réduction des apports alimentaires en oxalate n'influence guère le cours de l'hyperoxalurie primitive de type 1. En effet, l'oxalate alimentaire ne représente pas plus de 5 à 10 % de l'oxalate éliminé par voie rénale. Il est néanmoins légitime de limiter les apports en chocolat, rhubarbe, thé, oseille, épinards, etc., notamment au stade d'insuffisance rénale chronique terminale [1].

En revanche, la réduction des apports calciques n'est pas recommandée car le calcium alimentaire se lie à l'oxalate pour former des complexes insolubles d'oxalate de calcium, éliminés par voie intestinale. Par ailleurs, il convient

d'éviter toute supplémentation en vitamine C, car l'acide ascorbique est un précurseur de l'oxalate [1].

Le but de ce traitement est d'augmenter la solubilité urinaire de l'oxalate de Ca^{++} par le biais de la diminution de sa production et donc de sa saturation, dès que le diagnostic est posé [63,56].

6- Traitement des lithiases

Le traitement des calculs doit éviter chaque fois que possible la chirurgie ouverte et la chirurgie percutanée en raison du risque de dégâts parenchymateux associés, susceptibles d'altérer la filtration glomérulaire. Le traitement des calculs par urétéroscopie est une solution particulièrement intéressante lorsqu'elle est possible.

Dans les autres cas, la lithotritie extracorporelle est une option acceptable mais, lorsqu'il existe une néphrocalcinose, des lésions parenchymateuses dans le faisceau des ondes de choc peuvent altérer la filtration glomérulaire.

Globalement, tous les traitements des calculs chez des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 sont susceptibles d'entraîner une modification du profil évolutif de la fonction rénale. Pour cette raison, chez les malades qui souffrent de coliques néphrétiques répétées, la mise en place d'une sonde en double J permet de contrôler la douleur et préserve le parenchyme rénal. Les indications urologiques sont finalement toutes délicates et doivent toujours être confiées à des urologues expérimentés dans le traitement de cette affection.

Par ailleurs, au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale, la néphrectomie des reins propres est recommandée dans la perspective d'une transplantation afin de limiter le risque d'infection urinaire, les épisodes d'obstruction et l'émission de calculs [1].

En somme, en raison de l'évolution de la PH1, le traitement conservateur devrait être commencé dès que possible, ce qui peut améliorer la filtration glomérulaire résiduelle et retarder l'IR.

II- Traitement de l'IRT

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'oxalosesystémique conduisent au décès des patients.

L'objectif de ce traitement est de maintenir une oxalémie $\leq 50 \mu\text{mol/l}$.

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.

1- Dialyse

Globalement, la dialyse n'est pas adaptée au traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 au stade d'insuffisance rénale chronique terminale. En effet, en dépit de la faible masse moléculaire de l'oxalate (COOH-COOH : $1 \text{ mmol} = 90 \text{ mg}$), la dialyse ne permet pas d'équilibrer la surproduction excessive d'oxalate au niveau hépatique : cette production est de 4 à 7 mmol/1,73 m² par 24 heures alors que l'épuration par dialyse conventionnelle n'est que de 1 à 2

mmol/1,73 m² par 24 heures), de sorte que la surcharge tissulaire est inexorable [74]. Une telle option est donc inacceptable, tant en termes de qualité de vie que de morbidité ou de mortalité.

Chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 et traités par hémodialyse, l'oxalémie pré dialytique se situe habituellement entre 100 et 200 mmol/L (normale < 7 mmol/L), soit une concentration bien supérieure à ce que l'on peut observer chez les patients qui présentent une insuffisance rénale d'autre cause (40 à 50 mmol/L) [75].

Le coefficient de saturation du plasma en oxalate de calcium peut aussi être calculé (βOxCa , valeur normale - 1 unité relative), il est de l'ordre de 4,5 en cas d'hyperoxalurie primitive de type 1 et de l'ordre de 1,5 en cas d'insuffisance rénale chronique terminale de cause autre que l'hyperoxalurie primitive 1 [75].

L'oxalémie pré dialytique est diminuée de l'ordre de 60 % après chaque séance (mais βCaOx reste supérieur à 1 unité relative), retourne à environ 80 % de la concentration pré dialytique en 24 heures et 95 % en 48 heures. En effet, l'hémodialyse épure seulement l'oxalate soluble circulant et entraîne un rebond de concentration provenant du compartiment à renouvellement lent, à savoir essentiellement le squelette. Par conséquent, l'hémodialyse quotidienne (5 heures au minimum par séance) est la mieux adaptée mais ne peut être appliquée à tous les patients, ce qui conduit inexorablement à la poursuite des dépôts systémiques d'oxalate [76].

En ce qui concerne les dialyseurs, la meilleure épuration est obtenue en utilisant des membranes de grande surface, soit de type polysulfone à haute perméabilité, soit de type triacétate de cellulose. En revanche, le débit de pré-dilution ne modifie guère l'épuration de l'oxalate [77].

L'objectif théorique de toute stratégie de dialyse est de maintenir l'oxalémie pré dialytique inférieure à 50 mmol/L afin de limiter la progression systémique de la maladie.

La dialyse péritonéale n'offre pas une épuration suffisante de l'oxalate mais, chez quelques patients, notamment en cas d'oxalose infantile, la combinaison de l'hémodialyse quotidienne et de la dialyse péritonéale permet une clairance relativement efficace, limite l'exposition systémique et évite les rebonds post-dialytiques d'oxalate. Cependant, cette stratégie de dialyse combinée impose une qualité de vie déplorable du fait de la lourdeur de la médicalisation [78].

Sur ces mêmes arguments physiopathologiques, l'hémodialyse peut être indiquée avant, pendant ou après transplantation d'organes (cf. infra). Globalement, les indications de ce protocole dialytique sont limitées à certaines situations précises :

- lorsque le diagnostic d'hyperoxalurie primitive de type 1 n'a pas encore été fait ;
- chez les enfants présentant une forme infantile d'hyperoxalurie primitive de type 1, dans l'attente d'une transplantation d'organes ;
- en préparation à une transplantation rénale, avant ou après transplantation hépatique associée, afin d'épurer au maximum

l'oxalate et d'éviter qu'il ne se dépose massivement dans le parenchyme du greffon ;

- à la suite d'une greffe isolée du rein ou d'une greffe combinée hépatique et rénale, seulement lorsque la reprise de diurèse n'est pas immédiate ou lorsque survient un dysfonctionnement transitoire du greffon rénal, afin d'épurer l'oxalate systémique et éviter les dépôts d'oxalate au niveau du rein greffé ;
- exceptionnellement chez des malades relativement âgés et en l'absence d'alternative thérapeutique ;
- dans les pays en développement, l'hémodialyse (ou à défaut la dialyse péritonéale) est malheureusement la seule alternative à l'abandon de traitement, ce qui pose des problèmes éthiques majeurs [1].

En réalité, en raison des difficultés techniques et financières, un grand nombre de nourrissons dans la 1ère année de vie sont en EER parfois suivie de greffe rénale sans pouvoir corriger le déficit enzymatique. Ceci est largement illustré par l'enquête [50] faite chez les enfants en bas âge concernant le retrait thérapeutique = la décision de l'arrêt du traitement conservateur dans les pays en développement était la raison financière seule, alors que dans les pays développés, cette raison financière n'était que de 40%.

De même dans la série tunisienne de Kamoun [5] la DP a été arrêtée dès la confirmation du diagnostic chez les nourrissons en raison de la sévérité du pronostic sur ce terrain et des raisons financières ; un seul patient a été mis sous pyridoxine avec un recul insuffisant.

En somme, l'évaluation du retrait thérapeutique implique un raisonnement sur le plan moral, religieux et financier.

Concernant les patients de notre série :

Le traitement symptomatique de l'IR (boissons abondantes, pyrodixine...) a été instauré dans tous les cas, les difficultés de la non disponibilité du citrate de potassium et les présentations pédiatriques de la pyrodixine dans notre pays.

L'EER a été commencée d'emblée dans 5 cas qui étaient en IRT : 3 DP et 2 HD.

On déplore le décès de 03 patients en DP et 02 Hémodialysés.

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.

La stratégie de transplantation est dictée par l'évaluation du stock systémique d'oxalate, estimé par la mesure répétée de la filtration glomérulaire, de l'oxalémie et de l'atteinte systémique (fond d'oeil, DEXA, histomorphométrie osseuse) [79].

Cette atteinte systémique, grossièrement corrélée au temps passé en insuffisance rénale chronique terminale, conditionne la morbidité et la mortalité et, idéalement, toute transplantation doit donc être une démarche précoce, dès que la filtration glomérulaire est inférieure à 40 à 30 ml/min par 1,73 m² [56].

a- Transplantation rénale

La transplantation rénale permet une élimination efficace de l'oxalate soluble mais le greffon doit alors faire face non seulement à la production hépatique d'oxalate soluble mais aussi à la part d'oxalate tissulaire libérée dans le plasma. Il s'ensuit une récurrence des dépôts d'oxalate de calcium dans le greffon rénal dans 100 % des cas et une pérennisation de la surcharge tissulaire. La transplantation rénale isolée est donc a priori contre-indiquée en raison du risque de récurrence rénale et de l'absence d'efficacité sur l'atteinte systémique.

Chez certains patients porteurs de la mutation Gly170Arg ou Phe152Ile, il existe un degré variable mais certain de sensibilité à la pyridoxine ; celle-ci doit donc être systématiquement testée et validée, pouvant alors faire discuter théoriquement une transplantation rénale isolée associée à un traitement ininterrompu par pyridoxine [44,80].

Dans les pays en développement, la transplantation rénale isolée est proposée soit en l'absence de diagnostic précis, soit dans l'attente d'une transplantation combinée hépatique et rénale dans un autre pays, soit malheureusement comme seule alternative à la dialyse. Les échecs sont nombreux, d'autant que les mutations associées à la sensibilité à la pyridoxine sont peu fréquentes. Cela pose d'importants problèmes éthiques et parfois de santé publique. Ce constat permet d'insister sur la nécessité à entreprendre un traitement conservateur précoce et agressif, mais aussi sur le fait qu'il est légitime de s'abstenir de tout acharnement thérapeutique en l'absence de ressources adaptées, notamment dans les formes sévères d'oxalose infantile.

b- Argumentaire pour la transplantation hépatique

Dans la mesure où la production d'oxalate est strictement limitée aux peroxysomes hépatocytaires, unique site de détoxification du glyoxylate, seule l'hépatectomie permet de contrôler la situation métabolique. Cette production est si importante que les tentatives de remplacement enzymatique sont actuellement toutes vouées à l'échec tant que le foie natif est présent. La transplantation hépatique orthotopique représente donc une forme d'enzymothérapie substitutive en apportant l'enzyme manquante au bon endroit, tant en ce qui concerne l'organe (foie), que la cellule (hépatocyte) ou la structure intracellulaire (peroxysome)[81].

L'objectif de la transplantation d'organes dans l'hyperoxalurie primitive de type 1 est donc de transformer un bilan d'oxalate inexorablement positif en un bilan progressivement négatif, en interrompant la production hépatique (transplantation hépatique) et en restaurant l'épuration rénale (transplantation rénale).

c- Transplantation combinée hépatique et rénale

Chaque année en Europe, cinq à dix transplantations combinées hépatiques et rénales sont rapportées chez des enfants atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1, ce qui représente les deux tiers de l'ensemble des indications pédiatriques de greffes combinées [82]. Les résultats sont encourageants aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, avec une survie des patients de 79 % à cinq ans et de 68 % à dix ans [83] ; une survie similaire, de 76 % à 8 ans, est rapportée en Amérique du Nord [84]. Cette stratégie est applicable même chez de jeunes enfants, avec d'excellents résultats [85].

Toutefois, la transplantation combine chez des patients en insuffisance rénale chronique terminale et avec une thésaurismose significative expose au risque de compromettre la fonction et la survie du greffon rénal exposé à l'élimination massive et brutale d'oxalate à laquelle il est soumis dès le déclampage vasculaire (oxalate soluble circulant + oxalate libéré des tissus). Malgré cela, la survie rénale est de 95 % à 3 ans et la filtration glomérulaire est de 40 à 60 ml/min par 1,73 m² après cinq à dix ans [86].

d- Transplantation préemptive isolée du foie

Théoriquement, il est légitime de proposer une transplantation hépatique isolée lorsque la filtration glomérulaire est encore suffisamment bonne pour espérer qu'elle se stabilise ou qu'elle s'améliore après greffe [87,88]. Cette stratégie a été appliquée ponctuellement à des receveurs dont la filtration glomérulaire se situait entre 60 et 40 ml/min par 1,73m², avec des résultats variables, et en tout cas suffisamment aléatoires pour en limiter strictement les indications. En effet, chaque malade à sa propre évolutivité et, une fois atteinte une filtration glomérulaire de 50ml/min par 1,73m², le temps mis pour atteindre le stade d'insuffisance rénale chronique terminale est très variable d'un sujet à l'autre, de sorte que la transplantation hépatique peut introduire un risque vital prématuré. Cette notion de risque vital n'est pas comparable au risque fonctionnel lié à la progression de la thésaurismose mais impose d'éviter ou de limiter la surcharge systémique [89].

En outre, il est important de rappeler que l'hyperoxalurie primitive de type 1 est la seule maladie peroxysomale qui ne comporte pas d'atteinte neurologique, et pour laquelle le traitement conservateur s'est considérablement

amélioré et codifié au cours des dix dernières années ; **la notion d'« urgence métabolique » n'intervient donc pas dans cette maladie.**

e- Bénéfice de la transplantation sur l'atteinte systémique

Après transplantation combinée hépatique et rénale, la glycolatémie se normalise rapidement mais l'oxalémie se normalise d'autant plus lentement que le stockage tissulaire était important ([Tableau 4](#)) [90] ; cela peut prendre des mois, voire des années. Le risque de néphrocalcinose et de lithiase est donc transposé au greffon rénal. Aussi, lorsque l'exposition présumée du greffon rénal est trop importante (oxalémie supérieure à 50 mmol/L), des séances quotidiennes d'hémodialyse sont encore nécessaires, à condition que les variations volumiques soient contrôlées pour ne pas provoquer d'oligurie post-transplantation, qui pourrait augmenter brutalement la saturation urinaire en oxalate de calcium et donc le risque de cristallisation [51]. De même, l'hémodialyse post-transplantation s'impose lorsque existe un retard de fonction du greffon afin de ne pas cumuler nécrose tubulaire aigue et précipitation parenchymateuse d'oxalate de calcium. En revanche, lorsque la diurèse post-transplantation est immédiate et suffisamment abondante, l'hémodialyse est inutile et il est alors essentiel de protéger le greffon rénal par une hydratation abondante, des inhibiteurs de la cristallisation de l'oxalate de calcium et parfois un diurétique thiazidique en cas d'hypercalciurie (cf. traitement conservateur). En revanche, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement par pyridoxine dans la mesure où le foie a été greffé. Le suivi repose alors essentiellement sur l'évolution de l'oxalémie et du volume cristallin ([Tableau 4](#)) [91].

Après transplantation combinée réussie, l'amélioration systémique peut être spectaculaire : amélioration de l'atteinte ostéoarticulaire, de la fonction myocardique, des manifestations artéritiques, et surtout de la qualité de vie globale, etc.

Tableau 8 : Surveillance sous traitement [1]

Traitement	Conservateur	Dialyse	Transplantation
Oxalurie	Sensibilité pyridoxine : $\downarrow > 25\%$	Sans objet	Diminution constante Objectif $< 0,4$ mmol/L
Oxalémie	Pas d'intérêt	Objectif < 50 mmol/L	Objectif < 20 mmol/L
Calciurie	Maintenir < 4 mmol/l	Sans objet	Maintenir < 4 mmol/l
Volume cristallin	Maintenir < 200 /mm ³	Sans objet	Maintenir < 200 /mm ³

f- Stratégie de transplantation

Plusieurs cas de figures peuvent être envisagés (Tableau 9)[42,85,91,92] :

- chez les patients dont la filtration glomérulaire est supérieure à 30 à 40 ml/min par 1,73 m² et pour lesquels une indication de transplantation hépatique isolée pourrait être discutée, il semble préférable d'attendre que la filtration glomérulaire diminue d'avantage afin de proposer une transplantation combinée hépatique et rénale en un temps ;
- en effet, chez les patients régulièrement suivis et dont la filtration glomérulaire diminue progressivement, une transplantation combinée hépatique et rénale en un temps doit être envisagée lorsque la filtration

glomérulaire est de 30 à 15 mL/min par 1,73 m² afin d'éviter une transplantation au stade d'oxalose avancée. Il s'agit alors généralement d'un donneur décédé unique ;

- chez les patients ayant atteint le stade d'insuffisance rénale chronique terminale et traités par dialyse, l'épuration doit tout d'abord être temporairement optimisée (hémodialyse quotidienne_ dialyse péritonéale) avant d'envisager une transplantation combinée hépatique et rénale. Toutefois, à ce stade, la transplantation peut être envisagée en trois temps :

- Transplantation hépatique,
- Période d'épuration optimale afin de stabiliser l'oxalémie en dessous de 50 mmol/l,
- Transplantation rénale.

Cela concerne notamment les jeunes enfants qui présentent une forme infantile sévère. Le recours à un donneur vivant n'est pas exclu dans ce contexte de transplantation en deux temps. Si la transplantation combinée hépatique et rénale est réalisée en un seul temps, l'épuration de l'oxalate doit être impérativement assurée efficacement par le greffon ou, à défaut, par hémodialyse (cf. supra).

Le choix de la stratégie dépend évidemment des moyens disponibles et de l'expérience de l'équipe, mais tout doit être fait pour que le temps passé sur liste d'attente soit le plus bref possible.

La lourdeur de la prise en charge impose un accompagnement du patient dès le moment du diagnostic, afin de lui permettre de comprendre au mieux sa maladie pour qu'il puisse en saisir les enjeux thérapeutiques.

Actuellement, la plupart des équipes ont opté pour la transplantation combinée hépatique et rénale dans la quasi-totalité des indications.

Tableau 9 : Proposition de stratégie de transplantation d'organes selon le niveau de fonction rénale. B6 : pyridoxine. [1]

Transplantation	Foie avec rein hémodialyse péri opératoire	Foie puis rein Hémodialyse++ entretemps	Rein seul Hémodialyse péri opératoire	Foie seul
Forme infantile (insuffisance rénale chronique terminale avant 2 ans)	Oui	Oui Urgence relative	Non	X
Filtration glomérulaire entre 40 et 60 ml/min/1,73m ²	X	X	X	Discutable
Filtration glomérulaire entre 20 et 40 ml/min/1,73m ²	Oui	Non	Discutable si sensible B6 et mutation Gly170Arg	X
Filtration glomérulaire<20 ml/min (insuffisance rénale chronique terminale)	Oui	Oui	Non	X

III-Perspectives thérapeutiques

De nombreuses recherches sont en cours, fruits des avancées de la biochimie, de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire, pour tenter de différer ou de se substituer au traitement palliatif que représente la transplantation combinée hépatique et rénale.

1. « Oxalobacterformigenes »

Oxalobacterformigenes est une bactérie anaérobie saprophyte de la flore intestinale qui a la propriété de dégrader l'oxalate d'origine alimentaire. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la prescription d'antibiotiques à large spectre peut entraîner la disparition d'O. formigenes et donc l'apparition de lithiases d'oxalate de calcium [93]. Sur cette base, il a été proposé de traiter les patients atteints d'hyperoxalurie primitive par ingestion de gélules contenant O.formigenes [94] : les résultats d'un premier essai thérapeutique s'avèrent décevants [95]. La réduction attendue pourrait être le fait d'une dégradation accrue de l'oxalate intestinal mais aussi de la création d'un gradient transépithélial permettant l'extraction partielle de l'oxalate plasmatique via la lumière intestinale [96].

2. Pyridoxamine

La pyridoxamine est une molécule capable de chélater les précurseurs de l'oxalate, en particulier les composés carbonylés. Son utilisation sur des modèles animaux a montré une efficacité certaine, notamment sur l'élimination urinaire d'oxalate et de glycolate ainsi que sur la formation de cristaux d'oxalate de calcium, mais la tolérance chez l'homme est loin d'être validée [97].

3. Enzyme capable de dégrader l'oxalate

L'administration orale d'une enzyme stable au niveau intestinal et capable de dégrader spécifiquement l'oxalate (ALTU-237) est susceptible de réduire l'oxalurie de 30 à 50 %, de prévenir la néphrocalcinose et de préserver la fonction rénale sur un modèle murin invalidé pour AGXT [98]. L'utilisation de ce produit est actuellement envisagée chez l'homme.

4. Molécules chaperonnes

Différentes configurations spatiales de l'alanine-glyoxylateaminotransférase ont été obtenues et les modifications d'acides aminés identifiées dans ces structures cristallines peuvent affecter la conformation et la stabilité de l'enzyme [81,99].

Certaines petites molécules capables de diffuser largement dans les cellules agissent comme chaperonnes et permettent aux protéines mutées nouvellement synthétisées de conserver une conformation tridimensionnelle normale [57]. Ces molécules chaperonnes peuvent trouver des applications dans les anomalies de conformation (mais pas de fonction) des protéines, comme c'est le cas pour certains génotypes d'hyperoxalurie primitive de type 1. La mise au point d'un modèle de souris knock-out est une étape essentielle pour le développement de ces thérapeutiques [46].

5. Transplantation d'hépatocytes

La transplantation d'hépatocytes a été initiée à partir d'un modèle murin *Agxt*_/ _ visant à modifier la quasi-totalité des hépatocytes, en associant irradiation hépatique et expression de hepatic growth factor (HGF) [100]. L'injection d'hépatocytes d'animaux *Agxt*+/+ est réalisée par voie

intrasplénique, permettant un taux de colonisation hépatocytaire de plus de 90 % après 24 semaines. Cette repopulation cellulaire permet une diminution de l'oxalurie de $1,51 \pm 0,53$ à $0,19 \pm 0,01$ mmol et une disparition de la cristallurie. Ces résultats sont donc encourageants.

6. Thérapie génique

La thérapie génique est séduisante dans ce contexte et la transfection de l'alanine-glyoxylateaminotransférase dans des hépatocytes a permis quelques résultats encourageants [101 ,102].

Toutefois, dans le cas particulier de l'hyperoxalurie primitive de type 1, les vecteurs actuels ne permettent pas d'obtenir un taux de transfection suffisant (souhaitable de l'ordre de 100 %), ni les moyens d'assurer un adressage peroxysomal exclusif, et l'application en pathologie humaine est encore lointaine.

En conclusion

A la lumière des résultats des différentes stratégies proposées, le traitement de choix pour les pyridoxino résistants 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 [15, 103,104].

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 par faute de moyens et surtout dans les formes infantiles. En conséquence, la gestion

soulève tout particulièrement chez les enfants en bas âge, un dilemme sur le plan épidémiologique, technique, moral et financier [50,105].

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 d'où l'intérêt d'un diagnostic anténatal et conseil génétique pour éviter les mariages consanguins.

PRONOSTIC ET EVOLUTION

1- La thésaurismose ou l'oxalose systémique

HPI non ou mal traité expose à des risques de dépôt d'oxalate de calcium au niveau des différents organes :

- **Le squelette** : est le principal site de stockage de l'oxalate et le contenu osseux (15 à 910 μmol d'oxalate/g de tissu osseux) est beaucoup plus important qu'en cas d'insuffisance rénale chronique terminale sans oxalose (2 à 9 $\mu\text{mol/g}$) [106].

Outre la surcharge squelettique, les dépôts d'oxalate sont véhiculés par le réseau artériel et concernent particulièrement certains organes, notamment :

- **Le cœur** : pathologie coronaire ischémique, troubles de conduction, risque de mort subite ; augmentation de l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG), l'élargissement de l'oreillette gauche, l'hypertension artérielle pulmonaire et la dysfonction diastolique ont été les principales anomalies cardiaques, surviennent avec des fréquences de 28,9%, 21,1%, 15,8% et 10,5% ou 42,3%, 30,8%, 23,1% et 15,4% de disponible échocardiographique études. Autres anomalies cardiaques, étaient pauvres éjection fraction (EF), processus d'infiltration et la vanne pathologie et la fonction ventriculaire droite avec facultés affaiblies (RV) trouvé dans 11,5%, 7,7%, 7,7% et 7,7% respectivement. [107]

• **La rétine (Fig n°6) :** L'un des premiers signes d'atteinte systémique sans conséquence visuelle habituellement au début. Le dépôt de cristaux d'oxalate dans la rétine (en particulier au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine), nerf optique, le corps ciliaire, et les muscles extra-oculaires.

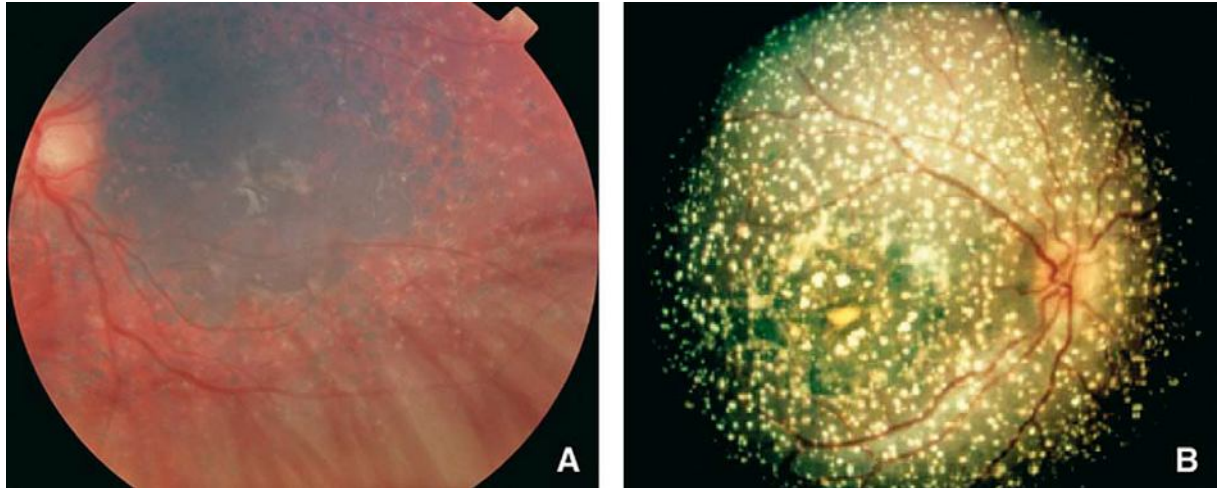


Figure n°6 : A. Examen du fond d'oeil chez un enfant de deux ans présentant une forme infantile d'oxalose : piqueté rétinien blanchâtre dû à la présence de cristaux d'oxalate de calcium. B. Aspect du fond d'œil chez un enfant de 13 ans.

- la peau : acrocyanose, livedo reticularis ;
- les tissus mous : nodules d'oxalate de calcium, gangrène périphérique ;
- les nerfs périphériques : polyradiculoneuropathie par atteinte des vasanervorum ;
- et d'autres organes : infarctus intestinal, hypothyroïdie, etc.

L'évolution de l'atteinte systémique est responsable d'une altération progressive de la qualité de vie, en raison du handicap secondaire à l'atteinte ostéoarticulaire et aux nombreuses complications possibles.

2- Facteurs pronostics

HP I se présente comme une affection menaçant la vie en raison de la charge d'oxalate et l'immaturation de la fonction rénale.

- **Age de survenue de la maladie** : La mort peut survenir tôt vers 1 an soulignant le mauvais pronostic. En effet 50% des formes infantiles sont en IRT au moment du diagnostic et 80% développent une IRT avant l'âge de 3 ans [50], c'est le cas de 06cas/19 qui étaient admis au stade d'IRT.

Leumann et Al [108], insistent sur la sévérité de cette forme infantile et avancent une mortalité dans la 1ère année dans la majorité des cas à propos d'une série de 22 nourrissons.

La prédiction du devenir chez les enfants de bas âge est difficile sinon impossible, les patients avec DFG >30 ml/min peuvent avoir une condition stable pendant plusieurs années mais peuvent rapidement et irréversiblement altérer la fonction résiduelle lors d'épisodes de déshydratation, obstruction urinaire, non compliance au traitement. Le pronostic tend à s'améliorer si la prise en charge thérapeutique est précoce [108].

La raison des résultats médiocres chez les enfants en bas âges ayant la même mutation que les enfants plus âgés n'est pas claire : une possibilité est que la faible DGF pendant la première année de vie prédispose à la précipitation d'oxalate plus tôt. L'autre explication possible est la variation normale du nombre de néphrons à la naissance.

- **Facteurs non géniques** : L'HP I est une affection monogénique et la sévérité clinique n'est pas corrélée à la mutation, ce qui suggère le rôle décisif de facteurs non géniques dans le déterminisme de la forme clinique de la maladie [2,36].

- **Sensibilité à la pyridoxine** : Une variété génique supplémentaire est illustrée par la correction partielle ou totale de l'hyperproduction d'oxalates chez environ le tiers des patients, recevant de la pyridoxine à dose pharmacologique avec amélioration du pronostic. Ainsi certains patients en bas âge, sont pyridoxinosensibles et montrent une amélioration de la DFG sous vitamine B6 à haute dose. Ceci pourrait expliquer l'évolution stable chez les 11cas/19 de notre étude.

- **Le niveau de l'activité résiduelle de l'AGT** est grossièrement corrélé à la sévérité de la maladie et constitue donc un facteur pronostique [7] et bien qu'il puisse être possible d'établir un rapport entre génotype et activité de l'AGT in vitro, dans la plupart des cas, il est difficile de corréler activité enzymatique AC+ et sévérité clinique, probablement en raison de nombreux facteurs non génétiques [18].

- **Fonction rénal au diagnostic** : C'est l'atteinte rénale qui conditionne le pronostic et oriente le traitement. La survie étant faible sous dialyse et avec oxalose systémique [33].

Les critères pour estimer la prédiction de l'altération de la fonction rénale et l'évaluation du moment où la charge d'oxalate sera élevée sont nécessaires : il apparait que l'évolution de l'IR, le rapport oxalate/créatinine, la saturation en

oxalate plasmatique, l'atteinte systémique (os,...) ; peuvent fixer le moment de la transplantation.

- **La compliance au traitement et le niveau sociaux économique.**

3- Diagnostic Prénatal

- Comme dans toutes les maladies autosomiques récessives, le risque d'être atteint est de 25% pour un fœtus dont un membre de la fratrie est atteint et de 50% d'être hétérozygote porteur asymptomatique.

- Le diagnostic prénatal permet de reconnaître l'atteinte fœtale pour la gestion de cette affection dont la gravité peut être très grande et dont le traitement est lourd compte tenu de la nécessité de transplantation hépato-rénale si le diagnostic est tardif [109].

- Il n'existe aucun marqueur biologique ou échographique spécifique de l'hyperoxalurie primitive de type 1. Le recours à la biologie moléculaire est donc indispensable et repose sur le séquençage des 11 exons du gène AGXT chez le cas index, avec recherche de ségrégation chez les deux parents [33].

- La recherche de la mutation ainsi identifiée peut être réalisée soit à partir d'une ponction de villosités chorales entre dix et 14 semaines d'aménorrhée, soit à partir d'une ponction de liquide amniotique vers 16 semaines d'aménorrhée [1].

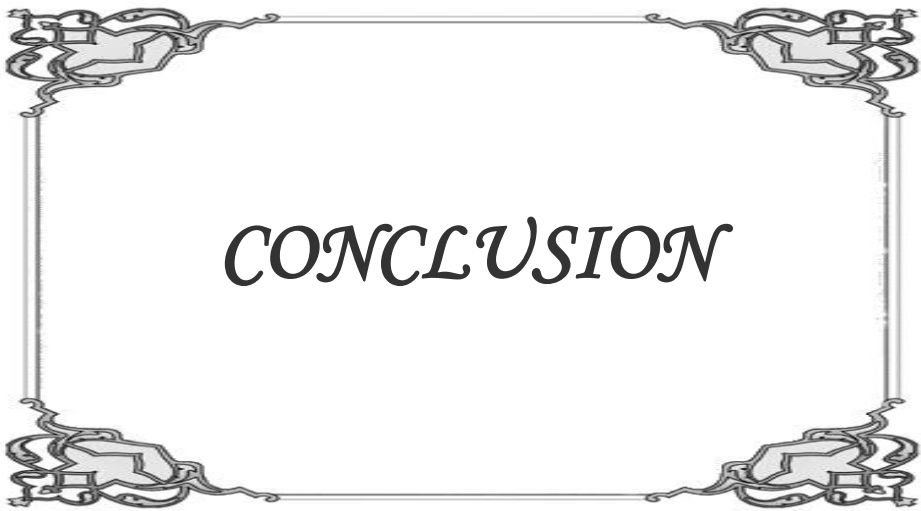
- Le diagnostic génétique « indirect » compare les marqueurs microsatellites proches du gène de l'AGT chez le 1er enfant atteint et chez le fœtus étudié. Cette technique est réalisable à condition que l'ADN de la famille ait été préalablement étudié.

- Un diagnostic moléculaire « direct » est possible par la même technique. Cependant la variété des mutations possibles et la variance des patients double hétérozygotes rend difficile en pratique le diagnostic génétique « direct » sauf à l'intérieur d'une famille où le ou les mutations sont connues, ou dans certaines populations porteuses de mutations spécifiques telle la mutation I 244 T au Maghreb et aux Iles Canaries [50].

- Cette démarche permet ainsi d'identifier les fœtus sains, les fœtus atteints homozygotes et les fœtus porteurs hétérozygotes. Cette stratégie de diagnostic anténatal est extrêmement fiable mais ne se conçoit que si une décision d'interruption médicale de grossesse est envisagée en cas de fœtus atteint homozygote.

- Cependant pour des raisons culturelles et religieuses, le diagnostic prénatal n'est pas toujours accepté.

- Un diagnostic préimplantatoire est théoriquement possible, mais non encore rapporté dans la littérature [1].



CONCLUSION

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une affection gravissime dont le diagnostic est souvent retardé, même s'il est assez simple à confirmer lorsqu'il a été évoqué.

L'étude de la cristallurie, le dosage de l'oxalurie et la glycolaturie de 24h ainsi que l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs émis, permettent rapidement d'orienter le diagnostic vers une HP1, qui est confirmé par le dosage enzymologique et l'étude génétique.

Les techniques de biologie moléculaire permettant de cibler les mutations, précédemment décrites, touchant le gène AGXT, sont devenues accessibles et ont l'avantage d'être non invasives pour le malade.

Elles permettent d'affirmer le diagnostic d'HP1 et d'apporter un conseil génétique dans les familles à risque.

Le traitement est lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société . De nombreuses perspectives de recherche sont néanmoins engagées, pour lesquelles le développement d'une base internationale de données est en cours d'élaboration.

RESUME

RESUME

Titre: L'hyperoxalurie primitive de type 1 : à propos de 19 cas.

Auteur : Mohammed AOUSSAF.

Mots clés : Hyperoxalurie primitive, Oxalurie, Cristallurie, mutation gène AGXT, enfant.

Le HP I est une maladie métabolique héréditaire autosomique récessive dû 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 systémique.

Nous rapportons dans cette étude 19 cas atteints d'HP I infantile et juvénile tous colligés à l'unité de néphrodialyse de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Le diagnostic s'est basé sur la clinique :

- 11cas/19 ont fait une infection urinaire ;
- 05cas/19 admis pour déshydrations avec pâleur et altération de l'état général ;
- 02cas/19 pour émission de calcul.

Les investigations radiologiques ont montré, surtout à l'échographie ce qui suit :

- Néphrocalcinose dans 6 cas/19 ;
- Hyperéchogénicité rénale dans 4 cas sur 19 ;
- Lithiases rénales dans 7 cas/19.

Les investigations biologiques se sont limitées à l'étude de l'oxalurie, glycolaturie chez 09cas/19 et la cristallurie dans 15cas/19 et l'analyse spectrophotométrique du calcul faite chez 11cas/19 a révélé des cristaux d'oxalate de calcium.

L'étude génétique a été réalisée chez tous les patients de notre étude et les résultats sont en cours de publication. La mesure de l'activité de l'AGT sur fragment hépatique a été réalisée chez un seul cas.

Le traitement est essentiellement un traitement symptomatique chez tous les patients de notre série avec un traitement de suppléance chez 03cas/19 et un traitement chirurgical et/ou la LEC chez 05cas/19.

En conclusion, si HP1 est une maladie grave et son traitement radical nécessite un remplacement hépato-rénal, coûteux et astreignant, la connaissance du gène AGXT et les progrès génétiques ont rendu possible sa prévention par le diagnostic prénatal et le conseil génétique.

ABSTRACT

Title : Infantile type I primary hyperoxaluria (Report of 19 cases)

Author: AOUSSAF Mohammed.

Keys-words: Type I primary hyperoxaluria – infantile form – Crystalluria – gene mutation AGXT.

The HP I is a recessive autosomal inherited metabolic disorder caused by a deficiency of the enzyme hepatic AGT.

The result is an overproduction and excessive removal of oxalate and glycolate leading to renal failure and systemic Thesaurismosis.

We report in this study 19 cases affected of infant and child HP I and all of them were collected in the unity of néphrodialyse of the Children's Hospital of Rabat.

The diagnosis was based on clinical :

- 11cas/19 have a urinary infection ;
- 05cas/19 admitted to déshydrations with pallor and impaired general condition ;
- 02cas/19 for emission calculation.

Radiological investigations showed especially ultrasound

- Nephrocalcinosis in 6 cases/19 ;
- Renal echogenicity in 4 cases /19 ;
- Renal lithiasis in 7 cases/19.

The biological investigations have been limited to the study of oxalurieand glycolaturie 09cas/19 and crystalluria 15cas/19 and spectrophotometric analysis of the calcul in 11cas/19 revealed calcium oxalate crystals.

The genetic study was performed in all patients in our study and the results are being published. The measure of the activity of hepatic AGT fragment was performed in one case.

Treatment is essentially symptomatic treatment for all patients in our series with replacement therapy in 03cas/19 and surgical treatment and / or LEC in 05cas/19.

In conclusion, if HP1 is a serious disease and its radical treatment requires hepatorenal replacing expensive and demanding, knowledge of AGXT gene and genetic advances have made possible its prevention through prenatal diagnosis and genetic counseling.

ملخص

العنوان : فرط بيلة الأكسليك البدائي لنمط 1 : بصدد 19 حالة

من طرف : محمد اوصاف

الكلمات الأساسية : فرط بيلة الأكسليك البدائي - طفولي - بيلة البلورات - الأكسليك بولي AGXT تحول الجين

ان فرط بيلة الأكسليك البدائي لنمط 1 مرض استقبالي وراثي منقول على طريقة صبغيّة الذي يسبب خلق وطرح بولي مفرط للأكسيلات AGT جسمية صاغرة ومرتبطة بعوز للأنظيم مؤديا إلى قصور كلوي نهائي وكناز شامل. (Gly) والجليكولات (OX)

دراستنا تخص 19 حالة من الأطفال والرضع جمعت في وحدة تصفية الكلية في مستشفى الأطفال في الرباط

استند التشخيص السريري عند :

- 11 حالة/19 على عدوى المسالك البولية
- 05 حالة/19 مع شحوب وضعف الحالة العامة وجفاف
- 02 حالة/19 رمي حصى
- وَأظهرت التحقيقات الإشعاعية خصوصا الموجات فوق الصوتية
- 06 حالة/19 كلاس كلوي
- 04 حالة/19 صدوية الكلوي
- 11 حالة/19 تحصي الكلوي -

وكانت التحقيقات البيولوجية محدودة لدراسة الأكسليك بولي و غليكولات بولي عند 04 حالة/19 و بيلة البلورات عند 15 حالة/19 و كشف التحليل الطيفي للحصى عند 11 حالة/19 بلورات أكسيلات الكالسيوم.

AGT تم إجراء دراسة وراثية في جميع المرضى في دراستنا و يجري نشر النتائج، قياس نشاطهم عند حالة واحدة.

العلاج هو علاج الأعراض أساسا لجميع المرضى في سلسلتنا مع العلاج بتصفية الدم عند 03 حالة/19 والعلاج الجراحي عند 05 حالة/19.

فرط بيلة الأكسليك البدائي لنمط 1 هو مرض خطير وعلاجه الجذري يتطلب استبدال الكبد والكلية وهي عملية مكلفة وشاقة، جعلت معرفة الجينات الوراثية والتقدم الجيني من الوقاية منه من خلال التشخيص قبل الولادة والاستشارة الوراثية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Cochat, P. ; Fargue, S. ; Bacchetta, J. ; Bertholet-Thomas, A. ; Sabot, J.F. ; Harnambat,** Hyperoxalurie primitive
Néphrologie & Thérapeutique, 2011, Vol.7(4), pp.249-259 [Peer Reviewed Journal]
- [2] **Cochat. P. , Rolland. M. O. , Bozan. D. , Dumontel. C. M. , Divry. P. ,:**
Pathologie moléculaire de l'HP I
Néphrologie , 1994 , 15 , 6 : 375 - 80
- [3] **Danpure .C. J., :**
The molecular basis of alanine: glyoxylate aminotransferase mistargeting:
the most common single cause of primary hyperoxaluria type I
J. nephrol 11 [suppl 1]: 8-12-1998
- [4] **Von Schnakenburg. C., Weir. T., Rumsby. G.,:**
Linkage of microsatellites to the AGXT gene on chromosome 2 q 37.3
and their role in prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria
Ann Hum genet 61: 365-368, 1997
- [5] **Kamoun .A., Benmoussa. F., Benmaiz .H., Lakhoua. R., :**
Les formes infantiles de l' HOP I – a propos de 4 cas
Arch. Pediatr – 1996 ; 3 : 997-1000
- [6] **Huber. P. A., Birdsey. G. M., Lumb .D. T. Prowse, Perkins. T. J. ,
Knight et Al,:**
Peroxisomal import of human alanine , glyoxylate aminotransferase
requires ancillary targeting in formation remote from its c terminus ,
J. Biol, chem. 280 (2005) 27111-27120

- [7] **Danpure .C. J., Jennings. P. R., Watts. R W E., :**
Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type I by measurement
of hepatic alanine: glyoxylate amino transferase activity
Lancet 1987, 7 ; 289- 291
- [8] **Amrani Joutey. M.,**
Manifestations osseuses de l'oxalose –
Thèse méd. – Rabat, 56, 1982
- [9] **Braikat. M., :**
L'oxalose : a propos d'un cas familial
These med casablanca 35 , 1983
- [10] **Le poutre. C., :**
Calculs multiples chez un enfant. Infiltration du parenchyme rénal par des
cristaux
J. Urol. 1925, 20: 424
- [11] **Hamburger.J.,Richet.G.,Grosnier.J.,De Mantera.H.,**
L'oxalose
Nephrologie flammarion ,edition ,1966 (Paris)
- [12] **Ramadhane .M .S., Khrou.F. N., Brauner .R., Ben Jilali. J. , Hamza
.M. , Hamza .B.,:**
L'oxalose : a propos de deux familles étudiées en Tunisie.
Ann. Pediatr, 1982, 29,2 : 148-151

- [13] **Slama.R., Josso.F ., Antoine .B.,:**
Manifestations myocardiques de l'oxalose
Arch . Mal. Coeur .1960 , 53 :917
- [14] **Watts. RWE., Rolles. K., Morgan. S. H., Williams. R and Al.,:**
Successful treatment of primary hyperoxaluria type I by combined hepatic
and renal transplantation
Lancet. , 1987, 2:474-75
- [15] **Coultard. M. G. , Lodge. J. P. A., :**
Liver transplantation before advanced renal faillure in primary
hyperoxaluria type I
Pediatr nephrol 1993, 7 :774
- [16] **Lasram .L., Kamoun .A., Kramay .T., Lakhoua. R., Ouemtani. A.,:**
Signes oculaires de l'hyperoxalurie primitive de type I
J. FR. Ophtalmol 1997, 20, 4 : 258-262
- [17] **Kuo .J. Lu. , Word .DC. , Spritz. RA.,:**
Fluorescence in situ hybridization mapping of 25 markers on distal human
chromosome 2 q surrdending the human waardenburg syndrome , type 1 (WSI) locus (PAX 3 gene) ,
Genomics 16 : 173-179,1993

- [18] **Amoroso. A., Pirulli. D, Florian. F, et Al :**
AGXT genes mutations and their influence on clinical heterogeneity of
type I primary hyperoxaluria
J. AM. Soc. nephrol .12 (2001): 2072- 79
- [19] **Cochat.P.,**
Primary hyperoxaluria type I : clinical , enzymatic and genetic study –
Pediater nephrol 14 : C 36 2000
- [20] **Monico.CG., Rossetti.S., Schwanz.HA. ,et AL.,:**
Comprehensive mutation screening in 55 probands with type 1 primary
hyperoxaluria shows feasibility of a gene-based diagnosis-
J.Am. Soc .Nephrol.2007; 18:1905-14.
- [21] **Parekh .R.S., Smoyer. N., Bunchman. T. E.,:**
Diagnostic et gestion de l' hyperoxalurie primaire type I dans l'enfance
Greffe 1997 de Pediater, 1 48-54
- [22] **Ben ammar. S., Kamoun. A., Zerelli. L., Zghal .A., Belkahia. C.M.,
Lakhoua. R. , :**
Les hyperoxaluries : aspects biochimiques, cliniques et thérapeutiques
Revue maghrébine de pédiatrie, 1993, 3, 2 : 59-63
- [23] **Mashour. S., Turner. J. R. , Merell .R.,:**
Échec rénal aigu, oxalose, et supplementation de vitamine c : un rapport
de cas et une revue de la littérature,
Coffre 2000 ; 118 :561-3

- [24] **Swartz R. D., Wesley. J. R., Lau .K.,:**
Hyperoxaluria et insuffisance rénale dus à l'administration d'acide ascorbique pendant la nutrition parenterale totale
Interne méd. d'Ann 1984, ; 100 : 530-1
- [25] **Schillinger. F., Montagnac .R., Milcent. T.,:**
Hyperoxalemie et oxalose secondaire à l'insuffisance rénale chronique
Néphrologie .1990. , 11 : 211-215
- [26] **Toussaint. C., De Pauw. L.,:**
Les hyperoxaluries primitives
Néphrologie 1995, 16, 6 : 399-406
- [27] **Leumann. E. P., Dietl. A ., Matasovic .A.,:**
Urinary oxalate and glycolate excretion in helty infants and children
Pediatr, nephrol 1990, 4: 493-497
- [28] **Barrat. T .M., Kasidas. G. P., Mardochi. I., Rose. G. A. , :**
Urinary oxalate and glycolate concentration excretion and plasma oxalate concentration.
Arch. Dis. Child. , 1991, 66:501-503
- [29] **Hoppe. B., Kemper .M. J., Bokenkamp. A. et Al :**
Plasma calcium – oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure
Kidney. Int. 56 : 268-74,1999

- [30] **Baethge .B. A., Sansi. I. D., Landrieu. R. D., Rorh. M. S. ;**
Livedo reticularis and peripheral gangrene associated with primary
hyperoxaluria
ARTH. And rhen, 1988, 31: 1199- 1203
- [31] **Barrat. T. M., Danpure C. L., :**
Hyperoxaluria
Pediatric nephrology 3 rd éditions williams et wilkins Beltieure, 1994 :
557-72
- [32] **Chelebeck . PT.,Milliner.DS., Smith.LH.,**
Long term prognosis in PH II
Am .J. Kidney. Dis.23:255-259,1994
- [33] **Dawn .S., Milliner, David. M. Wilson , and Lynwood .H. Smith, :**
Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of
type I and II
Kidney international vol 59 (2001) pp 31-36
- [34] **Giafi.CF.,Rumsby.G., :**
Primary hyperoxaluria type II : enzymology .
J.Nephrol.11:29-31,1988.
- [35] **Danpure. C. J., Jennings. P. R. , :**
Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase deficiency in primary
hyperoxaluria type I
FEBS Lett, 1986, 201: 20-24

- [36] **Zhang .X., Roe. S. M., Hou. Y., Barthlam. M., Rao. Z., Pearl L. H., Danpure. C. J.,:**
Crystal structure of alanine: glyoxylate amino transferase and relationship between genotype and enzymatic phenotype in primary hyperoxaluria type 1
J. Mol. Biol. 331 (2003) 643-652
- [37] **Motley. A., Lumb. M. J., Oatey .PB. ., Jennings. P. A., et Al.,:**
Mammalian alanine : glyoxylate aminotransferase is imported into peroxysomes via the PTSI translocation punthway increased degeneracy and context specificity of the mammalian PTSI motif and implications for the peroxysome – to – mitochondrion mistargeting of AGT in primary hyperoxaluria type I
J Cell Biol 131 (1995) 65-109
- [38] **Danpure. C. J., Jennings. P. R., Fryer. P., Perdue. P. E., Allsop. J.,:**
Primary hyperoxaluria type I: genotypic and phenotypic heterogeneity
J. Inherit. Metab. Dis. A. : 487-499 1994
- [39] **Danpure. C. J., Beaudet. A. L., Slyms ., Valle. D., editors ,**
Primary hyperoxaluria in scriver l R, the metabolic and molecular bases of inherited disease,
8 Th Ed, New York: M C grox hill, 2001 p 3323-3367
- [40] **De Pauw. L ., Watts. R W E., Danpure .C. J., Toussaint. C. H., :**
Quelles stratégies de transplantation dans l’hyperoxalurie de type I
Néphrologie. 1991., 12 : 147-149

[41] **Lumb .M. J., Danpure. C. J.,:**

Functional synergism between the most common polymorphism in human alanine: glyoxylate aminotransferase and four of the most common disease – causing mutations

J. Biol. chem. 2000, 275: 36415-22

[42] **Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland MO.** Primary hyperoxaluria type 1: still challenging!

Pediatr Nephrol 2006;21:1075–81.

[43] **Basmaison O, Rolland MO, Cochat P, Bozon D.**

Identification of 5 novel mutations in the AGXT gene.

Hum Mutat 2000;15:577–80. type 1.

[44] **Van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Annink C, Wanders RJ, Waterham HR.**

Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1.

Kidney Int 2004;66:746–52.

[45] **Danpure C, Rumsby G.**

Proceedings of the 8th international primary hyperoxaluria workshop, UCL-Institute of Child Health, 29–30 June 2007.

Urol Res 2007;35:253–75.

[46] **Salido E.**

Transgenic AGTKO mouse as a model system.

Urol Res 2007;35:259.

- [47] **Cochat P, Koch-Nogueira PC, Mahmoud MA, et al.**
Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical and economic issues.
J Pediatr 1999;135:746–50.
- [48] **Iraqi. A., Ouazzani .M., Ben Amor-Biaz. Z., Bennani-Smires .C. H., Sqalli. S., et Al ;**
L'oxalose à propos d'un cas familial
Rev .Maroc. Med. santé 1984, 6:69-72
- [49] **Ait Ouamar .H., Chabraoui. L., Belhadj. M. A et AL**
HP I à propos de 6 cas
Médecine du Maghreb 1997 n°77
- [50] **Cochat .P. , Koch Nogueira .P. C. , Mahmoud .M. A. , Jamieson. N . V. , et Al ;**
Primary oxaluria in infants (EBA) : medical , ethical , and economic issues
J pediatric , 1999 , 135 : 746-50
- [51] **Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland MO.**
Primary hyperoxaluria type 1: still challenging!
Pediatr Nephrol 2006;21:1075–81.
- [52] **Pirulli D, Marangella M, Amoroso A.**
Primary hyperoxaluria: genotype-phenotype correlation.
J Nephrol 2003;16:297–309.

- [53] **Kamoun. A., Hammo .A., Chaouachi. S., Bellagha. I., Lakhoua .R., ;**
Les signes radiologiques de l'HOP I
Annales de radiologie ; 1995, 38, 7-8 : 440-46
- [54] **Gagnadoux .M. F., Habib. R., Dechaux .M. :**
Lithiase et nephrocalcinose)
EMC. Pédiatrie, (Paris France) 4084 D 20-7-1986 14 p
- [55] **Chemli, J., Abdennebi, H., Zorgati,M., Abdelhak, S., Naoufel, N.,**
2007.
Hyperoxalurie primitive chez l'enfant au centre tunisien. Tunis.
Med. 85, 513–518.
- [56] **Gagnadoux. M. F.**
Oxalose
EMC. Pédiatrie .2004. (Paris-France), 4-084- C 70
- [57] **Hoppe B, Latta K, Von Schnakenburg C, Kemper MJ.**
Primary hyperoxaluria–The German experience.
Am J Nephrol 2005;25:276–81.
- [58] **Mangella. M., Vitale .C., Petrarulo .M., Linari. F.,:**
The clinical signifiante of assessment of serums calcium oxalate
saturation in the hyperoxaluria
Nephrol Dial transplantation (1995) 10 (supplément 8) 11-13

- [59] **Benevent .D., Rince. M., Charmes. J. P., Meyrier .A., Leroux Robert. C. :**
Lithiase calcique
Encycl. Med, chir. Paris, rein, 18104 a 45, 1-1982
- [60] **Danpure .C. J., Smith. L. H. , :**
The primary hyperoxalurias in kidney stones : medical and surgical management ,
Philadelphia , Lippincott – Raven , 1996 , pp 859-881
- [61] **Leumann .E., Matasovic. A., Niederwieser. A.,:**
Primary hyperoxaluria type I: oxalate and glycolate unsuitable for prenatal diagnosis
Lancet 1986; 2: 340
- [62] **Dellagui.K., Tebib.M .,Kchir.N.,Barbaker.S.,et Coll :**
Aspects cliniques et anatomiques de l'oxalose : à propos d'un cas .
La Tunisie medicale.1988, 66,2 :127-130.
- [63] **El Fahssi .M.,**
L'hyperoxalurie primitive de type I – mise au point.
Thèse Rabat n°264-1998
- [64] **Boquist. L., Llundquist. D., Ostberg, Steen. L. , :**
Primary oxalosis
AM J. med. 1973, 54: 673 – 68

- [65] **Danpure C .J., Jennings. P. R., Cooper .P. J., Wise. P. J.,:**
Enzymatic prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type I: potentiel
and limitations
J.inherit. Metab. Dis. 1989, 12 (suppl 2): 286-288
- [66] **Danpure. C. J., Jennings. P. R., Penketh. R. J., Wise. P. J., Copper. P.
J., et Al, :**
Fetal liver alanine: glyoylate amino transferse and prenatal diagnosis of
primary hyperoxaluria type I
Prenatal diag 1989, 9:271-281
- [67] **Nagara, Majdi ; Tiar, Afaf ;et Al.**
Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia:
Implication for diagnosis in North Africa
Gene, 2013, Vol.527(1), pp.316-320 [Peer Reviewed Journal]
- [68] **Belhaj, R., et al., 2011.**
Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria
type 1: Tunisian study about 15 cases. Pathol. Biol. (Paris) 59, e97–e102.
- [69] **Leumann .E., Matasovic. A., Niederwieser. A.,:**
Primary hyperoxaluria type I: oxalate and glycolate unsuitable for prenatal
diagnosis
Lancet 1986; 2: 340

- [70] **Salido E.**
Transgenic AGTKO mouse as a model system.
Urol Res 2007;35:259.
- [71] **Pak CY, Adams-Huet B, Poindexter JR, Pearle MS, Peterson RD, Moe OW.**
Relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate.
Kidney Int 2004;66:2032–7.
- [72] **Cochat. P. , Basmaison. O. , :**
Current approches in the management of primary hyperoxaluria
Arch .dis. child. , 2000, 82 : 470-473
- [73] **Milline .RDS. , Eskholt. J. T., Ber. G. Stralh .E., et Al.,:**
Primary hyperoxaluria: results of long term treatment with orthophosphate and pyridoxine
N Engl Med 331: 1553-1558, 1994
- [74] **Marangella M, Petrarulo M, Cossedu D, Vitale C, Linari F.**
Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria.
Am J Kidney Dis 1992;19:546–53.
- [75] **Mydlik M, Derzsiova K.**
Renal replacement therapy and secondary hyperoxalemia in chronic renal failure.
Kidney Int 2001;78:S304–7 [suppl].

- [76] **Hoppe B, Kemper M, Bo"kenkamp A, Portale A, Cohn R, Langman C.**
Plasma calcium oxalate super saturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure.
Kidney Int 1999;56:268–74.
- [77] **Yamauchi T, Quillard M, Takahasi S, Nguyen-Khoa M.**
Oxalate removal by daily dialysis in a patient with primary hyperoxaluria type 1.
Nephrol Dial Transplant 2001;16:2407–11.
- [78] **Cochat. P. ,**
Primary hyperoxaluria type I
kidney international , vol 55 (1999) pp 25336- 47
- [79] **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 1995;48:182–7.
- [80] **Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS.**
Pyridoxine effect in type 1 primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele.
Kidney Int 2005;67:1704–9.

[81] **Danpure CJ, Rumsby G.**

Enzymological and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Consequences for clinical management. In: Khan SR, editor. Calcium oxalate in biological systems.. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 189-205.

[82] **Collard L, Amore A, Bensman A, Bouissou F, Bourdat G, de Ville de Goyet J, et al.**

Combined liver kidney transplantation in children: multicentre report. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1514.

[83] **Jamieson NV.**

An update from the European PH1 liver/kidney transplant registry: short and long-term outcomes. *Urol Res* 2007;35:258.

[84] **Cibrik DM, Kaplan B, Arnodorfer JA, Meier-Kriesche HU.**

Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation* 2002;74:707–10.

[85] **Millan MT, Berquist WE, So SK, Sarwal MM, Wayman KI, Cox KL, et al.**

One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a singlecenter experience. *Transplantation* 2003;76:1458–63.

[86] **Jamieson NV.**

A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria: the European PH1 transplant registry experience 1984–2004.

Am J Nephrol 2005;25:282–9.

[87] **Cochat P, Scha rer K.**

Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1?

Pediatr Nephrol 1993;7:212–8.

[88] **Kemper MJ.**

The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1.

Urol Res 2005;33:376–9.

[89] **Cochat P.**

Preemptive liver transplantation for primary hyperoxaluria.

Acta Gastroenterol Belg 2005;68:481–3.

[90] **Inoue Y, Masuyama H, Ikawa H, Mitsubuchi H, Kuhara T.**

Monitoring method for pre- and post-liver transplantation in patients with primary hyperoxaluria type 1.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003;792:89–97.

- [91] **Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P, Revillon Y, Juvet P, Jan D, et al.**
Longterm results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria.
Pediatr Nephrol 2001;16:946–50.
- [92] **Malla I, Lysy P, Godefroid N, Smets F, Malaise J, Reding R, et al.**
Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: cadaveric liver followed by living donor related kidney transplantation.
Pediatr Transplant 2009;13(6):782–4.
- [93] **Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Bromme S, Rietschel E, et al.**
Absence of Oxalobacter formigenes in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria.
Lancet 1998;352:1026–9.
- [94] **Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V, Swennen E, Matteuzzi D, Stefoni S, et al.**
Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration.
Kidney Int 2001;60:1097–105.
- [95] **95- Hoppe B, von Unruh G, Gatter N, Hesse A, Sidhu H.**
Treatment with Oxalobacter formigenes is a new therapeutic option in patients with primary hyperoxaluria [abstract].
J Am Soc Nephrol 2003;14:454A.

- [96] **Sidhu H, Kaul P, Hoppe B.**

OxabactTM: a potential treatment for primary hyperoxaluria.

Urol Res 2007;35:261.

- [97] **Chetyrkin SV, Kim D, Belmont JM, Scheinman JI, Hudson BG, Voziyan PA.**

Pyridoxamine lowers kidney crystals in experimental hyperoxaluria: a potential therapy for primary hyperoxaluria.

Kidney Int 2004;67:53–60.

- [98] **Shenoy BC, Grujic D, Salido EC, Torres A, Margolin AL.**

Efficacy of oral crystalline enzyme in a mouse genetic model for primary hyperoxaluria.

Urol Res 2007;35:261.

- [99] **Danpure CJ.**

Primary hyperoxaluria: from gene defects to designer drugs?

Nephrol Dial Transplant 2005;20:1525–9.

- [100] **Von Schnakenburg C, Rumsby G.**

Primary hyperoxaluria type 1: a cluster of new mutations in exon 7 of the AGXT gene.

J Med Genet 1997;34:489–92.

- [101] **Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ.**

Primary hyperoxaluria type 1 in Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11Lcontaining alanine-glyoxylate aminotransferase.

PNAS 2003;100:7277–82.

[102] **Lioveras. J. J., Dupré- Goudable .C., Rey. J. P., Sporer. P.,:**

Expérience européenne de transplantation hépato-renale dans l'hyperoxalurie primitive de type I : prévention de récurrence des dépôts d'oxalate au niveau du rein

Presse méd. 1991, 20 : 2016-2018

[103] **Watts. RWE., Danpure. C. J., De Pauw .L., Toussaint. C.,:**

The european study group on transplantation in hyperoxaluria type I: combined liver-kidney and isolated liver transplantation for primary hyperoxaluria type I: the european experience

Nephrol. Dial. Transplantation. 1991, 6 : 502-511

[104] **Lioveras. J. J., Dupré- Goudable .C., Rey. J. P., Sporer. P.,:**

Expérience européenne de transplantation hépato-renale dans l'hyperoxalurie primitive de type I :prévention de récurrence des dépôts d'oxalate au niveau du rein

Presse méd. 1991, 20 : 2016-2018

[105] **Watts. RWE., Danpure. C. J., De Pauw .L., Toussaint. C.,:**

The european study group on transplantation in hyperoxaluria type I: combined liver-kidney and isolated liver transplantation for primary hyperoxaluria type I: the european experience

Nephrol. Dial. Transplantation. 1991, 6 : 502-511

[106] **Cochat. P. , Deloraine. A. , Olive. F et Al :**

Primary hyperoxaluria :the therapeutic dilemma

Pediatric nephrol type I 1995-24 : 227-42

- [107] **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* 1995;48:182–7.
- [108] **Mookadam Farouk; Smith, Travis ; Jiamsripong, Panupong ; Moustafa, Sherif E ; Monico, Carla G ; Lieske, John C ; Milliner, Dawn S.**
Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria
Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2010, Vol.74(11), pp.2403-9
- [109] **Danpure .C. J. , Rumsby .G., :**
Strategies pour le diagnostic prénatal de l’hyperoxalurie primaire
Prenat diag 1996 ; 16 : 587-98.

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 الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

**فرط بيلة الأكسليك البدائي النمط 1:
بصدد 19 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد : محمد أوصاف

المزداد في: 27 يناير 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فرط بيلة الأكسليك البدائي – بيلة الأكسليك – بيلة البلورات
– تحول الجين AGXT – الطفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العياشي شبراوي

أستاذ في الكيمياء والكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: حسن أيت أوعمر

أستاذ في طب الأطفال

السيد: محمد الأمين بوحفص

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيدة: أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق