

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 078/12

**LES MALADIES RENALES GENETIQUES :  
DU DIAGNOSTIC A LA PRISE EN CHARGE  
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II  
DE FES**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/05/2012

PAR

Mlle. KONE AHOUA GNITA

Née le 27 Mai 1985 à Koumassi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Génétique - Hérité - Insuffisance rénale - Néphropathie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... PRESIDENT  
Professeur de Pédiatrie

M. SQALLI HOUSSAINI TARIQ..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé de Néphrologie

M. OULDIM KARIM..... } JUGES  
Professeur agrégé de Génétique

M. HARMOUCH TAOUFIQ..... }  
Professeur agrégé d'Histologie embryologie cyto génétique

Mme. SOUILMI FATIMAZOHRA..... MEMBRE ASSOCIE  
Professeur assistant de Pédiatrie

## Liste des sigles, abréviations et acronymes

ADN: Acide désoxyribonucléique

AgHBS : antigène de l'hépatite virale B

AGT : alanine glyoxylate amino transférase

AIRG : association d'information et de recherche sur les maladies rénales génétiques

ASLO : Antistreptolysines O

AUSP : Arbre urinaire sans préparation

BBS : syndrome de Bardet Biedl

B : bas

BEG : bon état général

BU : bandelette urinaire

Ca : calcium

CRP : C réactive protéine

Ccr: Clairance de la créatinine

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

COMGAN: Commission for the Global Advancement of Nephrology

DS ; déviation standard

dNTP: désoxynucléotide triphosphate

ddNTP: didésoxynucléotides triphosphate

DP: Dialyse péritonéale

DPA : Dialyse péritonéale automatisée

DPCA : Dialyse péritonéale continue ambulatoire

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

E : élevé (es)

ECBU: Examen cyto bactériologique des urines

EDTA : anticoagulant chélateur de calcium

EER : épuration extra-rénale  
EPP : électrophorèse des protides  
EPO : érythropoïétine  
FAV : fistule artério-veineuse  
FC : fréquence cardiaque  
FMF : fièvre méditerranéenne familiale  
FO : fond œil  
FFOM : forces-faiblesses-opportunités-menaces  
FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale  
FR : fréquence respiratoire  
GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse  
GCS : score de Glasgow  
GGT : gamma-glutamyl transférase  
GOT, GPT : transaminases  
GB : globules blancs  
GR : globules rouges  
Hb: hémoglobine  
HDL: high density lipoproteins  
HIV : human immunodeficiency virus  
HMG: hépatomégalie  
HVB : hépatite virale B  
HVC : hépatite virale C  
HP : hyperoxalurie primitive  
HTA : hypertension artérielle  
HTP : hypertension portale  
ICT : index cardio-thoracique  
IMC : indice de masse corporel

IMG : Interruption médicale de grossesse

IRC : insuffisance rénale chronique

IRT : insuffisance rénale terminale

IRTF : Spectrophotomètre à transformée de Fourier

ISN : Société Internationale de Néphrologie

K : potassium

LCAM : Laboratoire centrale d'analyses médicales

LDH : lacticodehydrogénase

LDL: low density lipoproteins

MAGEDIAL: Maroc Greffe Dialyse

MARHEA : maladies rénales héréditaires de l'adulte et de l'enfant

MBG : Membrane basale glomérulaire

MFIU : mort fœtale in utéro

Mm : millimètre

MmHg : millimètre de mercure

Mn : minute

MRG : Maladie rénale génétique

MV : murmure vésiculaire

N : normal

Na : sodium

NFS : numération formule sanguine

OMI: œdèmes des membres inférieurs

ORL : oto-rhino-laryngologie

PAL: phosphatases alcalines

PCR: Polymerase Chain Reaction

Pg: picogramme

Ph: phosphore

PKHD1: polycystic kidney and hepatic disease

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

PKRAR : Polykystose rénale autosomique récessive

PL : ponction lombaire

PLQ : plaquettes

PTH : parathormone

RA : réserves alcalines

RCIU: Retard de croissance intra-utérin

S : sucre

SNCF: syndrome néphrotique congénital de type Finlandais

SMD : sclérose mésangiale diffuse

SMG : splénomégalie

SMN : Société Marocaine de Néphrologie

SMSM : Société Marocaine des Sciences Médicales

SRC: Sister Renal Center

SWOT: Strengths-Weakness-Opportunities-Threats

T° : température

TA : tension artérielle

TCA: temps de céphaline activée

TCK : temps de céphaline kaolin

TDM : tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

TR : Transplantation rénale

UGMO : Unité de Génétique Médical et d'Oncogénétique

VGM : volume globulaire moyen

VHL : Von-Hippel Lindau

VV : vibration vocale

## Liste des iconographies

Figure 1 : Coupe sagittale du rein gauche

Figure 2 : Schéma des constituants du néphron

Figure 3 : Glomérule en microscopie optique

Figure 4 : Paroi capillaire glomérulaire en microscopie électronique

Figure 5 : L'extraction et la purification de l'ADN

Figure 6 : Schéma montrant les différentes étapes de la PCR

Figure 7 : Principales étapes du séquençage selon la méthode de Sanger

Figure 8 : Exemple d'un enregistrement obtenu à partir d'un séquenceur automatique

Figure 9 : Schéma montrant un arbre généalogique avec les symboles utilisés et leur signification

Figure 10 : Image échographique de néphrocalcinose du rein droit

Figure 11 : Image radiographique de calcifications bilatérales au niveau de l'air rénale

Figure 12 : arbre généalogique de la famille des cas n°6 et 7

Figure 13 : Conduite à tenir devant une néphropathie à l'UGMO

# Table des matières

INTRODUCTION .....	8
Rappels .....	10
I. Néphrologie.....	10
1. Anatomie du rein .....	10
2. Histologie rénale .....	12
2.1 Glomérule.....	12
2.2 Tubule .....	13
3. Physiologie rénale .....	15
3.1 Fonctions exocrines .....	15
3.2 Fonctions endocrines .....	15
4. Physiopathologie de la lithogenèse .....	16
II. Génétique .....	17
1. Définitions .....	17
2. Modes de transmission.....	17
2.1 Hérité Mendélienne .....	17
2.2 Maladies oligogénétiques .....	18
3. Techniques de génétique .....	19
4. Conseil Génétique .....	24
III. Maladies Rénales Génétiques.....	26
1. Classification .....	26
2. Moyens du diagnostic .....	28
2.1 Clinique.....	28
2.2 Diagnostic prénatal.....	28
2.3 Histologie : biopsie rénale, biopsie cutanée.....	29
2.4 Analyse de calculs rénaux .....	31
3. Modalités de la prise en charge thérapeutique .....	32

MATERIELS ET METHODES .....	36
I. Description de l'étude.....	37
II. Définitions.....	38
RESULTATS.....	41
I. Observations Cliniques .....	42
II. Fiches cliniques .....	79
DISCUSSION : situation actuelle au Maroc .....	110
I. Les Forces .....	111
II. Les Faiblesses.....	116
III. Les Menaces .....	117
IV. Les Opportunités .....	123
RECOMMANDATIONS-PERSPECTIVES .....	125
CONCLUSION .....	130
RESUMES.....	132
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	138
ANNEXES.....	146

# INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les avancées dans la recherche génétique ont été considérables notamment, en ce qui nous concerne, dans le domaine de la néphrologie.

Les maladies rénales génétiques représentent un motif de consultation de plus en plus fréquent en néphrologie adulte et infantile au Maroc. Elles sont responsables d'insuffisance rénale chronique arrivant au stade terminal chez 25% des enfants et environ 10% des adultes en Europe [1]. Il n'existe pas de données précises à ce sujet au Maroc en dehors des informations liées à la polykystose rénale autosomique dominante qui représente 2,9% des causes de mise en dialyse selon les données du registre national MAGREDIAL.

La compréhension des maladies héréditaires du rein a fait d'énormes progrès grâce aux percées de la génétique qui a permis d'identifier l'anomalie moléculaire génétique et la physiopathologie d'un grand nombre de ces maladies [1].

L'approche clinique reste essentielle pour identifier le caractère héréditaire d'une néphropathie et la caractérisation phénotypique reste une étape indispensable préalable à l'identification moléculaire. Cette approche clinique est également nécessaire pour l'identification des membres familiaux à risque afin de permettre un diagnostic pré-symptomatique ou un conseil génétique, le diagnostic anténatal n'étant pas de pratique courante dans notre contexte.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la situation actuelle de la prise en charge des néphropathies héréditaires à Fès et plus largement au Maroc. Elle vise en outre les objectifs spécifiques suivants :

- Présenter les différents aspects cliniques des principales maladies rénales génétiques
- Elaborer des supports d'aide au diagnostic et à la notification des maladies rénales génétiques.

# RAPPELS

## I. Néphrologie

### 1. Anatomie du rein

Le rein est un organe rétro-péritonéal situé de part et d'autre de la colonne vertébrale à la hauteur de la douzième vertèbre dorsale et des deux premières vertèbres lombaires. Il pèse 150g pour 12cm de longueur, 5 à 7cm de largeur et 2,5cm d'épaisseur. Il a une forme de haricot et la glande surrénale repose sur son pôle supérieur.

Le rein comporte deux régions distinctes : le cortex, en périphérie, où se localisent les glomérules, et la médullaire, au centre, dont l'extrémité interne (ou papille) se projette dans la cavité excrétrice [2].

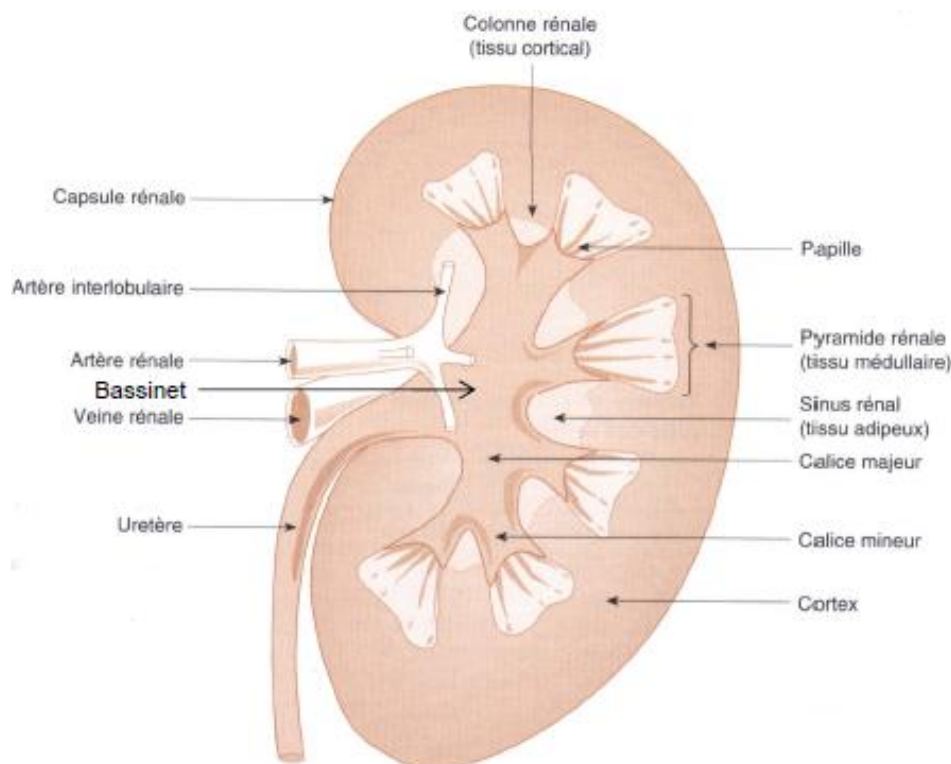


Figure 1: Coupe sagittale du rein gauche [2]

Le néphron est l'unité fonctionnelle de base du rein. Chaque rein comprend environ 1 à 1,2 Million de néphrons dispersés dans le tissu interstitiel sillonné par des vaisseaux sanguins. Un néphron normal comporte un glomérule, sa capsule, le tubule associé qui aboutit au tube collecteur [2].

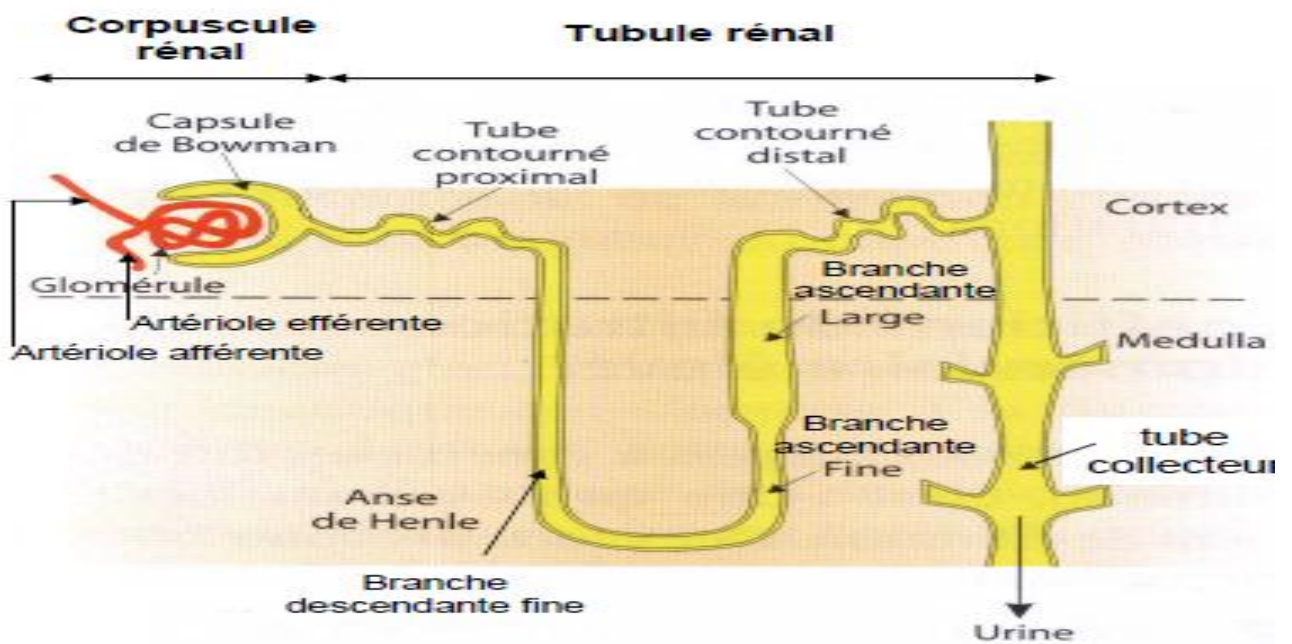
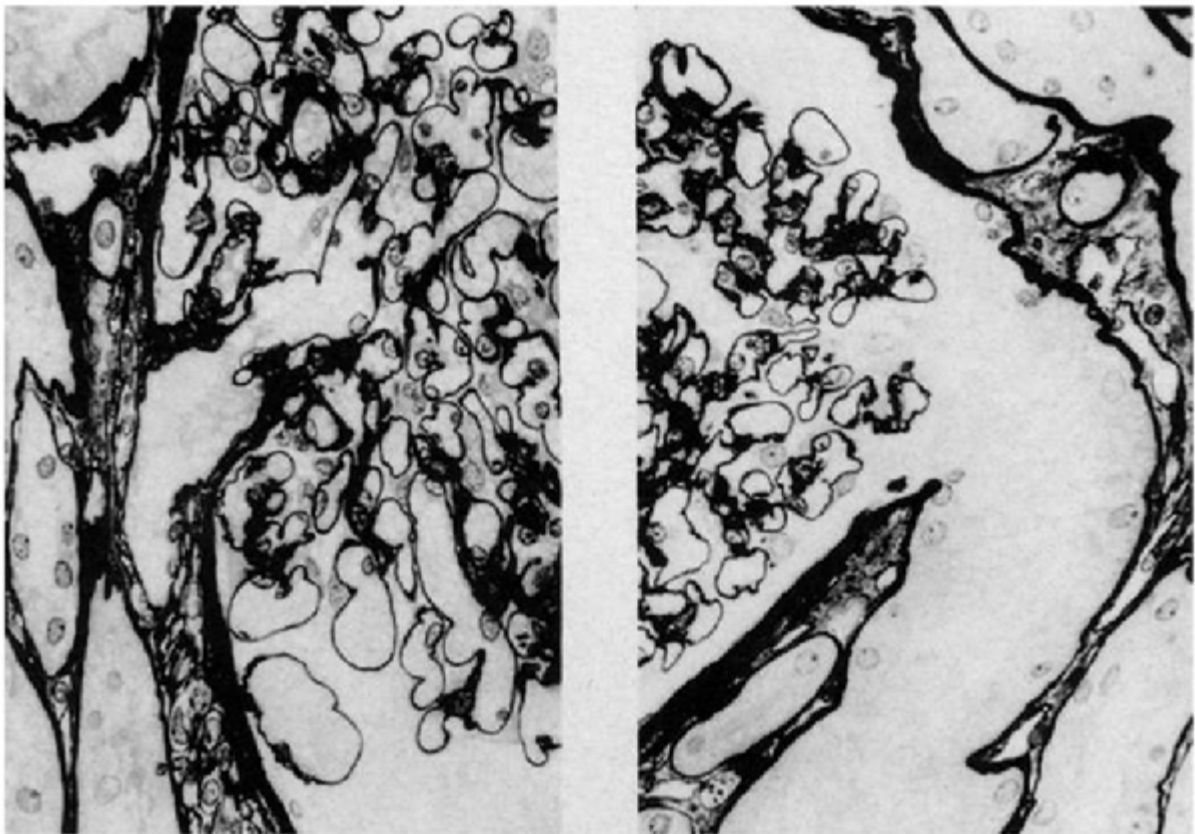


Figure 2:schéma des constituants du néphron [2]

## 2. Histologie rénale [3]

### 2.1 Le glomérule

Le glomérule est formé par un floculus, réseau capillaire disposé autour d'axes centraux constituant le mésangium, et une capsule de Bowman délimitant avec le floculus l'espace urinaire. L'endothélium bordant la lumière des capillaires glomérulaires est fin et fenêtré et repose sur la membrane basale glomérulaire (MBG). Les cytoplasmes des cellules endothéliales tapissent la face interne de la MBG et bordent donc les lumières. La surface des cellules endothéliales est chargée négativement.

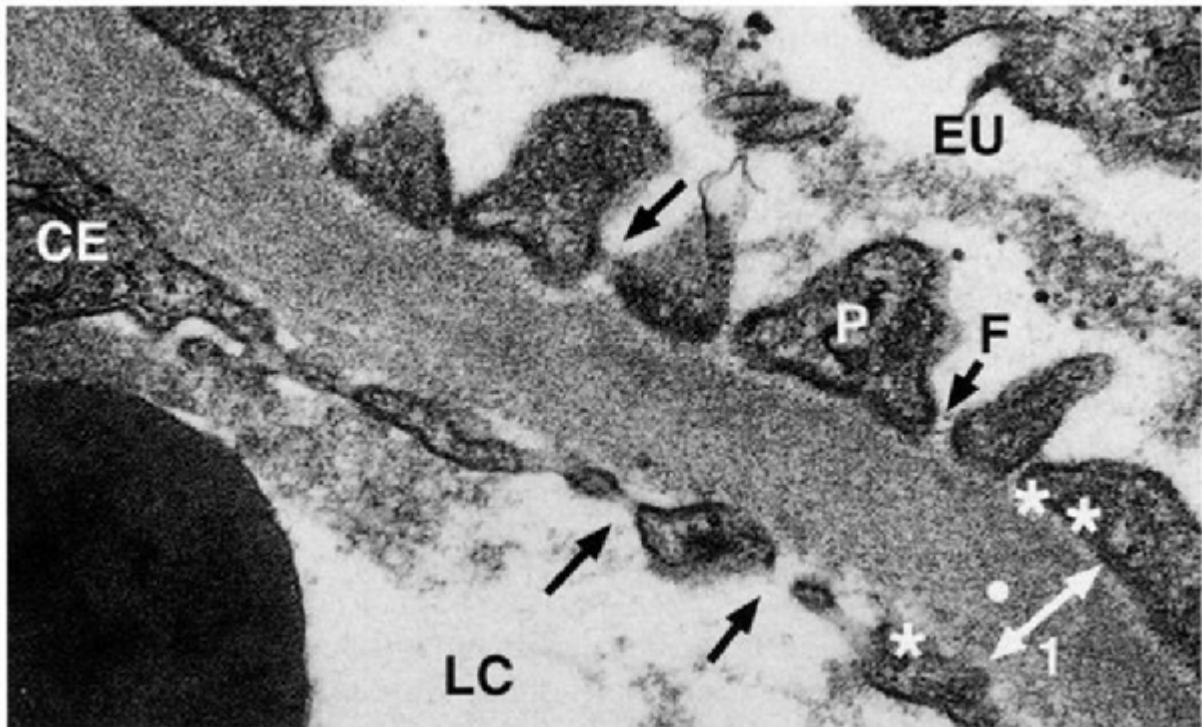


[Figure 3: glomérule en microscopie optique](#) [3]

La Membrane Basale Glomérulaire (MBG) constitue la structure centrale acellulaire de la barrière de filtration. En microscopie électronique, elle apparaît constituée d'une couche médiane dense, la lamina densa, et de deux couches plus minces et moins denses aux électrons, l'une externe, l'autre interne constituant les

lamina rara externa et interna. Elle est plus épaisse chez l'homme que chez la femme et plus fine chez l'enfant.

La composition biochimique de la MBG est complexe. Les principaux composants sont le collagène IV et V, des protéoglycanes, des glycoprotéines. Le collagène de type IV constitue la trame de base de la MBG.



[Figure 4](#): paroi capillaire glomérulaire en microscopie électronique [3]

## 2.2 Tubule

Tube proximal : il est formé par une partie initiale contournée (pars convoluta) située dans le labyrinthe cortical et par une partie droite (pars recta) située dans les rayons médullaires. Il mesure chez l'homme 14 mm de longueur.

En microscopie électronique, les caractéristiques principales de la pars convoluta sont la bordure en brosse apicale, le système vacuolaire lysosomal et les processus interdigités latérobasaux. Alors que la pars recta est constituée de cellules ne comportant pas d'invagination basolatérale

Anse fine Henle ou tube intermédiaire: La frontière entre la partie proximale et l'anse de Henle est nette et se situe à la jonction des deux couches de la médullaire externe.

Tube droit distal ou partie épaisse ascendante de l'anse : La transition entre la partie fine et la partie épaisse ascendante de l'anse de Henle se situe à la limite entre la médullaire interne et externe.

Les cellules présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques latéraux basaux interdigités avec les prolongements cytoplasmiques des cellules voisines. Les mitochondries sont nombreuses, allongées et situées près des membranes plasmique dans les prolongements cytoplasmiques latéraux.

Tube contourné distal : Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Les cellules sont moins hautes qu'au niveau du tube droit distal et les noyaux plus près du pôle apical. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules. Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés et contiennent des mitochondries allongées.

Tube connecteur : il relie le tube distal collecteur cortical directement pour les néphrons superficiels et en formant des arcades qui remontent dans la corticale pour les néphrons plus profonds.

Canaux collecteurs : ils dérivent du bourgeon urétéral et drainent l'urine du tube connecteur de la corticale à l'extrémité de la papille rénale où s'abouchent les tubes de Bellini au niveau de l'area cribrosa. L'épithélium est constitué de deux types de cellules : les cellules claires ou principales et des cellules sombres ou intercalaires.

### 3. Physiologie rénale [2]

Le rein intervient dans l'homéostasie du corps et assure deux types de fonctions: des fonctions exocrines et des fonctions endocrines.

#### 3.1 Fonctions exocrines :

Les reins assurent la formation de l'urine et purifient le sang de ses déchets. Il filtre environ 1800 litres de sang par jour au niveau du glomérule, Il en résulte la formation de l'urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule en réabsorbant certaines substances et en excréant d'autres aboutissant à la formation de l'urine définitive. Elle assure ainsi un équilibre hydro électrolytique, un équilibre acido-basique et élimine les toxines du corps humain à savoir essentiellement l'urée, la créatinine et l'acide urique.

#### 3.2 Les fonctions endocrines :

Le rein intervient dans la production et dans la sécrétion d'hormones:

- ✓ La rénine, hormone exclusivement synthétisée par le rein, est à l'origine de la production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène et de l'aldostérone, hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle.
- ✓ L'érythropoïétine (EPO) autre hormone synthétisée par le rein, stimule la production médullaire des érythrocytes et régule la masse globulaire. Elle est sécrétée par certaines cellules péri-tubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels) en réponse à la baisse de la pression en oxygène dans le rein.
- ✓ La formation du calcitriol (1 $\alpha$ 25 dihydroxycholecalciférol). La 1 $\alpha$ , présente exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales, synthétise la forme active de la vitamine D.

Le rein intervient également dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogenèse, le métabolisme des lipides ou de

l'homocystéine. Il assure encore la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine: l'insuline-like Growth factor 1 (IGF1) responsable de l'hypertrophie rénale, et l'epidermal Growth factor (EGF).

#### 4. Physiopathologie de la lithogénèse [4]

La lithogénèse regroupe l'ensemble des processus qui conduisent au développement d'un calcul dans les voies urinaires. C'est un mécanisme complexe et plurifactoriel. Les maladies lithiasiques héréditaires relèvent de trois mécanismes principaux :

- les erreurs innées du métabolisme, où l'anomalie enzymatique causale entraîne l'hyperproduction endogène d'un métabolite. Il en résulte à la fois une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite, responsable de la formation de calculs et une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux spécifiques (oxalate de calcium, acide urique, 2,8 dihydroxyadénine, xanthine), responsable d'une destruction progressive des néphrons qui majore encore l'accumulation du métabolite dans l'organisme, créant ainsi un cercle vicieux conduisant à l'insuffisance rénale terminale (IRT)

- les tubulopathies congénitales, caractérisées par une altération des systèmes de transport du calcium, du phosphore et du magnésium. Ces maladies sont responsables de lithiase et de néphrocalcinose. De plus, la plupart d'entre elles comportent une atteinte cellulaire de l'épithélium tubulaire responsable d'une fibrose tubulo-interstitielle extensive conduisant à l'IRT ;

- une anomalie isolée du transport trans-épithélial de la cystine et des acides aminés dibasiques.

## II. Génétique [5]

La génétique humaine est une branche de la médecine qui s'intéresse à l'hérédité et aux gènes. Elle est classiquement divisée en plusieurs branches. Nous allons nous intéresser ici à la génétique médicale, branche clinique correspondant aux consultations de génétique, et à la génétique moléculaire axée sur l'étude des gènes.

### 1. Définitions

Le caryotype normal de l'homme comporte 46 chromosomes : 23 paires de chromosomes dont 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme et XY pour l'homme). Le gène est l'unité d'information génétique.

Le site physique où se situe un gène sur le chromosome est dénommé locus. Un gène est constitué de séquences génomiques codant pour un ensemble cohérent de produits fonctionnels, ces derniers pouvant se chevaucher.

Le génotype est l'ensemble des facteurs héréditaires, exprimés ou non. Le phénotype correspond à l'ensemble des caractères exprimés.

### 2. Modes de transmission

#### 2.1 Hérédité Mendélienne (maladies monogéniques)

Une maladie est dite de transmission autosomique dominante lorsqu'un sujet présente sur un des deux autosomes de la même paire de chromosomes un gène anormal ou allèle muté, l'autre gène étant normal. Le sujet est dit hétérozygote. Ainsi le sujet atteint de la maladie a une chance sur deux d'avoir un enfant atteint avec un conjoint sain. Un sujet porteur de l'allèle muté peut ne pas être malade, mais transmettre la maladie à sa descendance, on parle de pénétrance incomplète.

Une maladie est dite de transmission autosomique récessive lorsqu'un sujet présente sur les deux autosomes de la même paire de chromosome un gène muté. Si la mutation est identique sur les deux chromosomes, on dit qu'il est homozygote, mais si elle est différente on parle d'hétérozygote composite. Il est nécessaire d'avoir les deux chromosomes malades pour exprimer le phénotype. Le risque de transmission à la descendance pour les parents hétérozygotes et donc sain est de un sur quatre enfant. Ce risque augmente considérablement en cas de consanguinité (lien de parenté) chez les parents. Au Maroc, Cherkaoui et al. ont estimé le taux de consanguinité dans la population marocaine à 15,25% [6].

Une maladie est de transmission liée à l'X lorsque la mutation se trouve sur le chromosome X. Il existe trois types :

- dominant lié à l'X, qui est létal chez le garçon ; la transmission se fait par le père si dominant non létal
- dominant lié à l'X avec paradoxe de Sherman
- récessif lié à l'X : les garçons sont malades et transmettent la maladie à leurs filles qui sont dites « conductrices » et à aucun de leurs fils.

Il n'y a jamais de transmission père-fils.

Certaines maladies ont un phénotype similaire et les mutations responsables sont retrouvées dans plusieurs gènes différents : on parle d'hétérogénéité génétique.

## 2.2 Maladies oligogénétiques

Ce sont des maladies héréditaires qui nécessitent une synergie d'action d'allèles mutés sur un petit nombre de loci.

L'hérédité tri allélique est un mode de transmission qui nécessite la présence de trois mutations : deux sur le même gène et une troisième mutation sur un autre gène. Le syndrome de Bardet-Biedl en est une illustration parfaite.

### 3. Techniques de génétique moléculaire

La génétique moléculaire consiste en l'analyse des gènes par diverses méthodes s'appuyant sur les propriétés physico-chimiques de l'ADN. Ces différentes méthodes sont regroupées sous l'appellation de tests génétiques.

#### 3.1 Extraction de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est extrait à partir des lymphocytes d'une prise de sang sur EDTA (anticoagulant chélateur du Calcium). On sépare les lymphocytes des autres cellules sanguines par un gradient de densité, puis on les lave avant de les centrifuger en un culot de lymphocytes. On redissout ce culot dans un tampon et on pratique une extraction par le phénol, qui dissout les lipides et précipite les protéines en laissant les acides nucléiques en solution. On reprécipite enfin l'ADN par l'alcool en présence de sel. L'ADN précipite en un nuage cotonneux blanchâtre (la « méduse ») qu'on recentrifuge et qu'on lave avant de redissoudre l'ADN purifié dans de l'eau distillée [7].

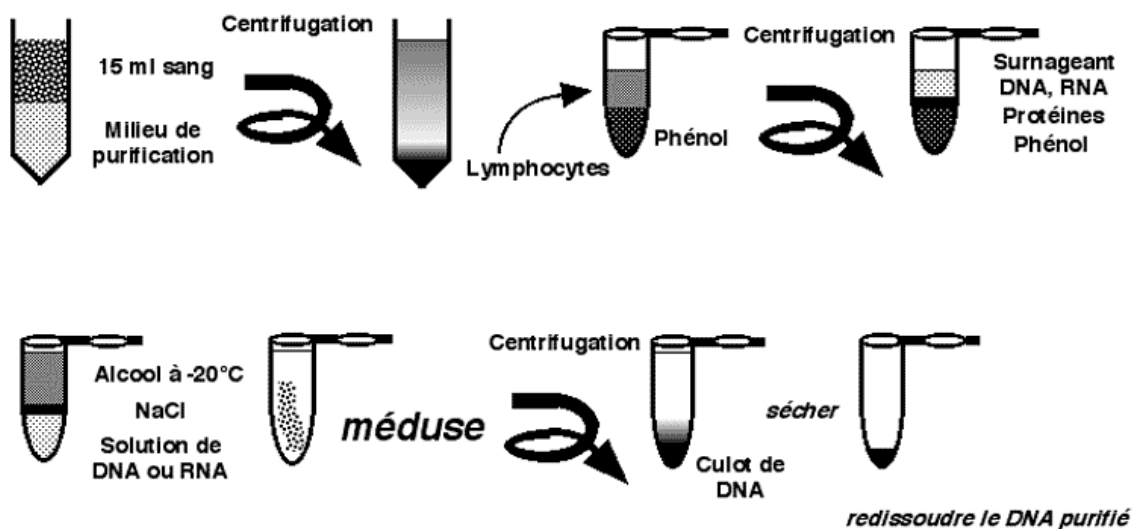


Figure 5: schéma montrant l'extraction et la purification de l'ADN [7]

Après son extraction/purification, l'ADN peut être analysé par diverses méthodes.

### 3.2 PCR [8,9]

La PCR (Polymerase Chain Reaction) est, depuis sa mise au point (Saiki *et al* en 1985), la technique de base de la biologie moléculaire : elle permet d'amplifier spécifiquement de façon exponentielle une séquence d'ADN, à partir d'une très petite quantité de matériel, et faciliter ainsi son analyse. C'est une méthode strictement enzymatique, très efficace, basée sur l'utilisation d'une enzyme présente dans les cellules, l'ADN polymérase : elle assemble les nucléotides selon le « modèle » fournit par un brin : elle synthétise le brin complémentaire. Une PCR se compose de 20 à 30 cycles environ d'amplification de fragments d'ADN fait de trois étapes :

1- Une étape de dénaturation qui se fait généralement à 94°C et qui permet la séparation des deux brins d'ADN

2- Une étape d'hybridation des amorces délimitant le fragment à amplifier. La température d'hybridation est spécifique de chaque couple d'amorces. L'hybridation est permise grâce à un abaissement de la température. Cette étape est particulièrement importante, car elle conditionne la spécificité de la réaction.

3- Une étape d'extension d'amorces à 72°C. Elle permet la synthèse des deux nouveaux brins d'ADN par incorporation des 4 désoxynucléotides triphosphates (dNTP) à la fois de cibler le ou les fragments que l'on veut étudier, et d'augmenter leur quantité de manière exponentielle.

# PCR

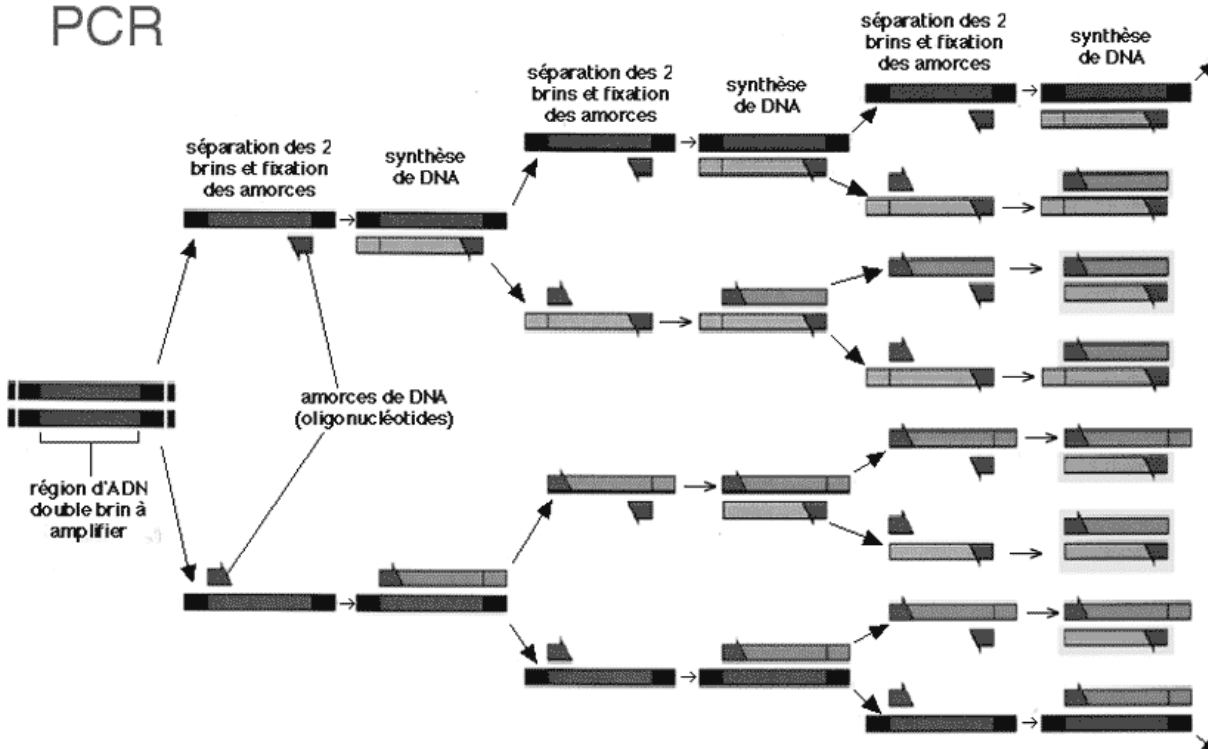


Figure 6: Schéma montrant les différentes étapes de la PCR [7]

Cette technique a évolué considérablement. De nouveaux types de PCR ont été introduits. Nous citerons brièvement:

- La PCR dite « Multiplex » pour amplifier des gènes avec de nombreux exons, il est possible d'introduire dans le milieu d'amplification des couples d'amorces spécifiques différentes.
- La PCR dite « Nested PCR » correspond à une seconde PCR réalisée en utilisant des nouvelles amorces situées à l'intérieur du domaine défini par les amorces de la première PCR.
- La PCR quantitative : on cherche à estimer le nombre de copies présent dans la séquence cible d'ADN ou d'ARN. La proportionnalité entre le nombre d'amplifications et le nombre de copies n'est valable que pour un nombre de cycles PCR faible [10].

La PCR est donc une combinaison de réactions enzymatiques et de dénaturation physicochimique par la chaleur. Elle permet de produire, en quelques

heures, de grandes quantités de l'ADN de la région à étudier. Cette quantité est suffisante pour être visualisée sous forme d'une bande fluorescente directement par électrophorèse et après coloration au bromure d'éthidium.

### 3.3 Séquençage de l'ADN

Le stade ultime de l'analyse moléculaire est de travailler directement à l'échelle de la paire de bases. Le séquençage consiste à déterminer la suite des bases d'un segment d'ADN. C'est le niveau de résolution le plus élevé pour rechercher la présence de mutations ponctuelles dans un gène.

La détermination de la séquence nucléotidique d'un gène est source d'informations importantes concernant sa structure, sa fonction et ses mutations. Deux méthodes de séquençages ont été décrites : la méthode chimique (Maxam et Gilbert, 1977) et la méthode enzymatique (Sanger) [8,9].

La méthode de Fred Sanger, pour laquelle il a obtenu le prix Nobel de chimie en 1980, est la plus utilisée par les laboratoires. Elle repose sur l'utilisation de nucléotides particuliers (modifiés) appelés didésoxynucléotides triphosphates (ddNTP) qui bloquent la synthèse de l'ADN par les ADN polymérases après leur incorporation [9].

Le fragment d'ADN à séquencer doit être disponible en grande quantité (PCR) et les deux brins doivent être séparés. Ces brins sont placés en présence d'amorces qui s'hybrident avec une des extrémités et qui permettront d'initier la synthèse du brin complémentaire, puis répartis en quatre lots [11].

Le protocole est le suivant : il faut préparer 4 mélanges:

- le fragment qui doit être séquencé
- un petit morceau d'ADN dont la séquence est complémentaire à l'extrémité 3' du fragment à séquencer
- les 4 dNTP (dCTP, dATP, dGTP, dTTP)
- l'ADN polymérase

- dans chaque tube, de petites quantités d'un ddNTP fluorescent ou radioactif : son incorporation aléatoire stoppant la synthèse.

Il en résulte de nouveaux fragments d'ADN de taille variable, selon l'endroit où un ddNTP se sera inséré et que la réaction aura ainsi été stoppée, qui sont ensuite séparés par électrophorèse sur un gel de polyacrylamide [12].

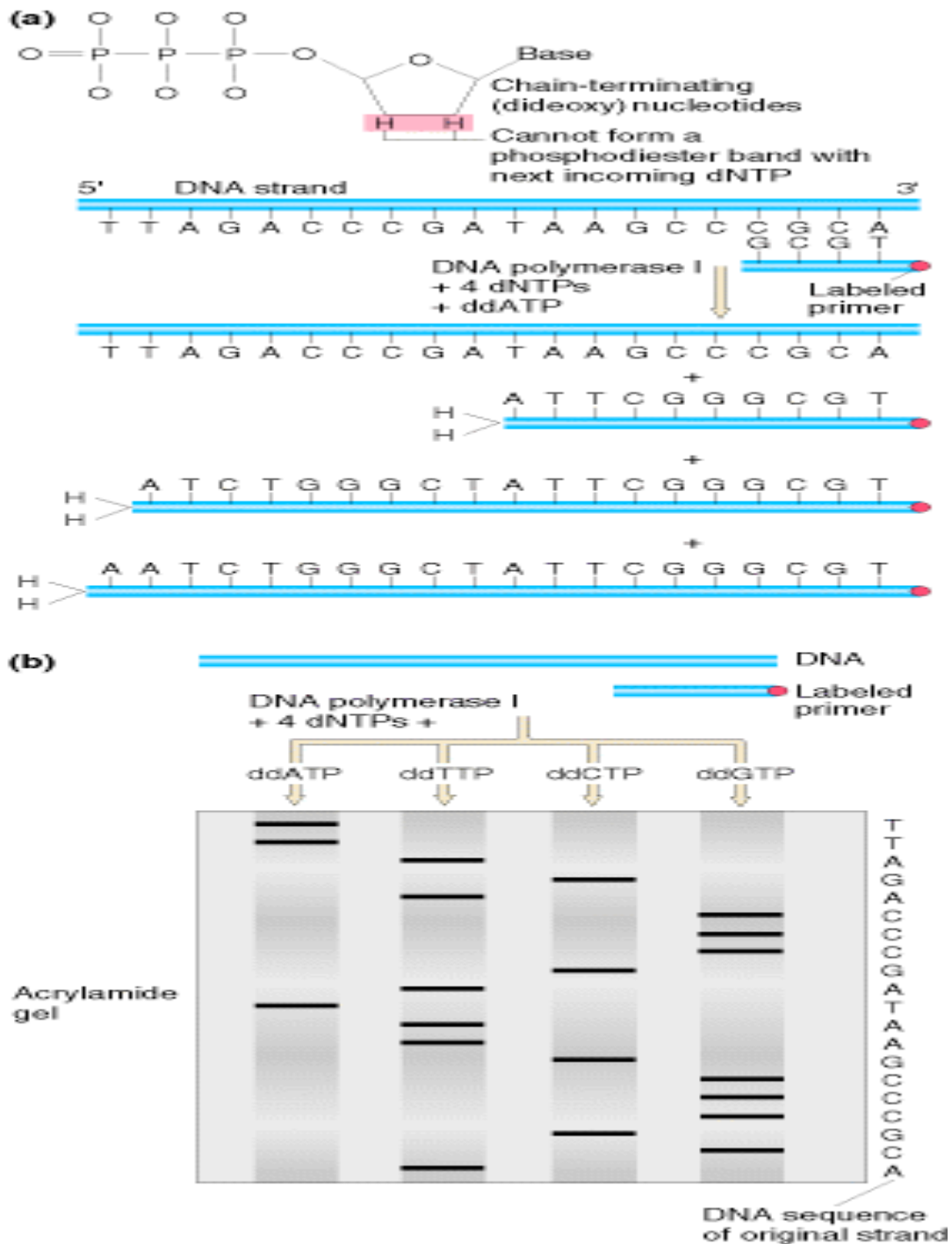


Figure 7: Principales étapes du séquençage selon la méthode de Sanger[12]

La technique de Sanger s'est automatisée avec l'apparition des appareils de séquençage automatique. On utilise des amorces ou des ddNTP marqués par des fluorochromes différents. La lecture du gel est automatique.

L'utilisation de logiciels informatiques permet de fournir un tracé électrophorétique avec des couleurs différentes pour chaque base élémentaire [13].

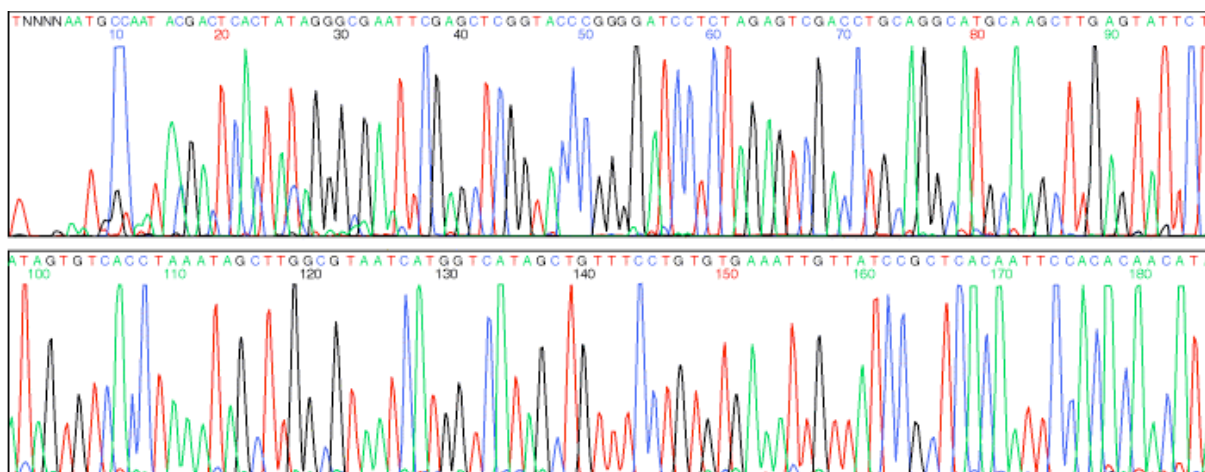


Figure 8: Exemple d'un enregistrement obtenu à partir d'un séquenceur automatique[13]

#### 4. Conseil Génétique [14]

P. Harper et E. Kelly définissent le conseil génétique comme étant une procédure au cours de laquelle des patients ou des apparentés qui pourraient être porteurs d'anomalies héréditaires sont mis au courant des conséquences de ces anomalies, des risques de les développer et de les transmettre ainsi que les options qu'il conviendrait d'envisager pour les améliorer et les prévenir dans le cadre du planning familial.

Les étapes du conseil génétique sont :

- une anamnèse avec recueil de tous les documents ce qui va permettre la réalisation d'un arbre généalogique
- un examen clinique du sujet atteint

- la prescription d'autres examens : Cytogénétique, biologie moléculaire pour établir le statut génétique de certains membres de la famille
- un diagnostic final et précis
- le conseil génétique avec estimation du risque pour la fratrie et la descendance
- la définition modalités de la prévention et leur faisabilité
- l'éventualité d'un diagnostic prénatal (DPN), voire même préimplantatoire (DPI) selon la demande du couple.

Le néphrologue ou le néphro-pédiatre doit être associé au conseil génétique.

Il peut être demandé avant le mariage ou la procréation, avant la grossesse suivante ou au moment de la grossesse. Plusieurs possibilités s'offrent à un couple à risque :

- ne pas avoir d'enfants
- avoir un enfant après DPN / DPI
- avoir un enfant avec un autre partenaire
- adopter un enfant
- ne pas tenir compte du conseil

Le conseil génétique a un rôle purement informatif et repose sur un diagnostic précis et des connaissances actualisées.

### III. Maladies Rénales Génétiques

Les maladies rénales génétiques (MRG) ou néphropathies héréditaires représentent une fraction croissante des consultations de pédiatrie et à moindre degré celles de néphrologie. Environ 50% des enfants et un peu moins de 15% des patients adultes nécessitant une dialyse et/ou une transplantation rénale ont une néphropathie héréditaire comme cause sous-jacente de cette insuffisance rénale [1].

#### 1. Classification

Les MRG sont nombreuses et chaque année de nouvelles anomalies génétiques sont découvertes ceci d'autant plus rapidement que la cartographie du gène humain a été réalisée. La classification de la plupart de ces néphropathies reste aujourd'hui encore basée sur la nature de la lésion initiale touchant le parenchyme rénal : les glomérules, les tubes et l'interstitium ou les vaisseaux et lorsqu'elles s'inscrivent dans un cadre plus général [1]. Les néphropathies héréditaires peuvent être classées en plusieurs grands sous-groupes :

- Malformations rénales
- Maladies kystiques rénales
- Glomérulopathies héréditaires
- Tubulopathies héréditaires (anomalie du transport tubulaire)
- Maladies métaboliques avec atteinte rénale
- Phacomatoses.

Les maladies appartenant aux deux derniers sous-groupes sont parfois rassemblés dans la catégorie « Maladie de Système avec atteinte rénale ».

1. Maladies kystiques et interstitielles :

- Polykystose rénale autosomique dominante
- Polykystose rénale autosomique récessive
- Néphronoptise
- Maladie kystique de la médullaire
- Syndrome oral-facial-digital
- Syndrome de Joubert
- Syndrome de Bardet-Biedl
- Syndrome de Meckel-Gruber
- Néphropathie hyperuricémique

2. Maladies glomérulaires :

- Syndrome d'Alport
- Syndrome néphrotique héréditaire
- Hyalinose segmentaire et focale héréditaire
- Syndrome de Pierson
- Syndrome de Denis-Drash et de Frasier
- Syndrome onycho-ostéo-dysplasique

3. Dysplasies rénales :

- Syndrome de Beckwith-Wiedemann
- Syndrome branchio-oto-renal
- Syndrome CHARGE
- Syndrome hypoparathyroïdie – surdité – dysplasie rénale
- Syndrome de Fanconi
- Syndrome de Fraser
- Syndrome de Kallmann
- Syndrome rein-colobome
- MODY3 / MODY5
- Syndrome de Townes-Brockes
- Syndrome WAGR
- Syndrome de Zellweger

4. Tubulopathies :

- Glycosurie
- Acidose tubulaire proximale / distale
- Rachitisme hypophosphatémique
- Cystinose
- Syndrome de Lowe et de Dent
- Cystinurie
- Syndrome de Gittelman
- Syndrome de Bartter
- Hypomagnésémie avec hypercalciurie/hypocalciurie
- Syndrome de Liddle et de Gordon
- Diabète insipide

5. Maladies de système :

- Maladie de Von Hippel-Lindau
- Sclérose tubéreuse de Bourneville
- Maladie de Fabry
- Hyperoxalurie primaire
- Syndrome hémolytique et urémique génétique

## 2. Moyens de diagnostic

### 2.1 Clinique

Le diagnostic d'une néphropathie héréditaire commence toujours par l'étape clinique qui est primordiale et va orienter le clinicien. Il faut penser à une néphropathie héréditaire:

- quand l'anamnèse familiale révèle l'existence d'un apparenté atteint de néphropathie
- lorsque des anomalies urinaires et/ou rénales sont déjà mises en évidence dans l'enfance
- lorsque la néphropathie s'accompagne d'anomalies extra-rénales inattendues (par exemple auditive, oculaire, cutanée ...)
- après avoir écarté les étiologies les plus fréquentes et les plus graves selon le contexte clinique.

### 2.2 Diagnostic prénatal

Les moyens du diagnostic prénatal (DPN) sont :

- MORPHOLOGIQUES: l'échographie, le scanner et l'IRM à la recherche de Malformations congénitales de révélation précoce, RCIU, fente, polydactylie, anomalie cérébrale, malformation rénale.
- BIOLOGIQUES:
  - Biochimie "conventionnelle":
    - § Dosages sériques en cas d'aneuploïdies
    - § Dosages enzymatiques, chromatographies en cas de suspicion d'enzymopathies
    - § Immunoblots pour les maladies monogéniques avec produit du gène connu
  - Cytogénétique: pour les aneuploïdies, délétion ou duplication

- Génique: pour les maladies monogéniques à gène identifié et/ou localisé [14]. Le DPN peut avoir lieu dès 10 semaines d'aménorrhée (SA) par biopsie de trophoblaste, ou à partir de 15 SA par amniocentèse [15].

Les néphropathies héréditaires accessibles à un diagnostic génétique anténatal sont nombreuses. Cependant, l'étude de l'ADN ne permet pas de prédire la date d'apparition de la maladie clinique ni sa gravité. Les indications du DPN sont limitées aux cas où une interruption médicale de grossesse (IMG) est envisagée, c'est-à-dire si l'enfant à naître est atteint d'une « affection d'une gravité particulière, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Si l'IMG n'est pas envisagée, il n'y a pas lieu de pratiquer un DPN. Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire (DPI) sont de la compétence des généticiens et des laboratoires agréés, entourés des psychologues compétents [15].

Les examens morphologiques et biologiques peuvent être utilisés pour le diagnostic en pratique courante.

## 2.3 Histologique : biopsies rénale et cutanée

### 2.3.1 Biopsie rénale [16, 17]

La ponction biopsie rénale (PBR) consiste en un prélèvement d'un ou de plusieurs petits fragments de rein. Un seul rein est biopsié car dans les maladies rénales, les lésions touchent les deux reins. Les fragments biopsiés sont ensuite examinés au microscope. Le but est de confirmer le diagnostic de néphropathie héréditaire, le pronostic (évolution future et surveillance à prévoir) et/ou le traitement.

Avant d'effectuer la PBR, un bilan pour évaluer la coagulation du patient est fait (temps de saignement, temps de céphaline activé, taux de prothrombine). La prise de médicaments qui modifient la coagulation du sang (anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires) sera interrompue, en accord avec le médecin qui les a prescrits, avant la ponction. Si nécessaire, des médicaments seront administrés en

perfusion pour normaliser la coagulation. Chez l'enfant, la prise d'aspirine est proscrite dans les 15 jours précédents la biopsie. Le médecin doit être informé de l'existence de maladie de la coagulation dans la famille.

La ponction s'effectue sous anesthésie locale. Chez l'enfant, si son jeune âge le justifie, elle peut se faire sous anesthésie générale. Une consultation avec le médecin anesthésiste sera alors obligatoire quelques jours avant le geste. La ponction est effectuée avec une aiguille à usage unique, sous contrôle échographique afin de bien repérer le rein. Il est souvent nécessaire de prélever un ou deux fragments de rein supplémentaires.

Des complications peuvent survenir, mais elles sont rares:

- la survenue d'un malaise vagal pendant l'examen
- une hématurie, un hématome péri-rénal après l'examen.

### 2.3.2 Biopsie cutanée [18, 19]

La biopsie cutanée est indispensable au diagnostic de nombreuses affections dermatologiques. Son indication dans les néphropathies héréditaires se limite au diagnostic du syndrome d'Alport. L'incision se fera de préférence parallèle aux lignes de traction naturelle de la peau pour faciliter la cicatrisation et éviter le lâchage des sutures.

Le fragment biopsique ne doit pas être ni trop petit ce qui rendrait difficile l'examen anatomo-pathologique, ni trop grand (en moyenne 1,5 x 0,5 cm ou bien 2 x 0,5 cm) car il y a une rétraction importante de la peau dans le fixateur. Le patient est allongé pour la réalisation de cette biopsie cutanée. On réalise une anesthésie locale, avec de la xylocaïne à 1% adrénalinée ou simple, de la zone à biopsier, après nettoyage avec un antiseptique.

Pour faire la biopsie, on pince l'extrémité du fragment à prélever avec des pinces à petites griffes. On ne met pas la pince à griffes en plein milieu de ce fragment car on risque d'écraser la zone la plus intéressante à voir au

microscope. Il faut éviter les pinces à dissection à grosses griffes. Le fixateur utilisé est du formol tamponné à dix pour cent. La complication qui pourrait survenir est le saignement d'une artériole en profondeur. Un tel incident est vraiment exceptionnel.

#### 2.4 Analyse de calculs rénaux [20]

##### Etude de la cristallurie

La cristallurie résulte d'une sursaturation urinaire et, plus précisément, d'une rupture d'équilibre entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation urinaire. L'étude de la cristallurie, se fait selon le schéma suivant :

-Recueil des urines : 1ères urines du réveil, couvrant une longue période du nyctémère, et correspondant à une sursaturation souvent importante. Le prélèvement est conservé entre 20° et 37°C, jamais à 4°C. L'examen doit être réalisé au laboratoire dans les 2 heures.

-Méthode d'étude : microscope optique avec polarisation après homogénéisation du prélèvement par retournement. L'examen au microscope permet :

- la détermination des espèces cristallines (et non chimiques).
- la détermination des faciès cristallins.
- la comptage des cristaux par espèce cristalline.
- la mesure des tailles moyenne et maximale des cristaux (cellule de Malassez ou équivalent)
- le comptage des agrégats.
- la mesure des tailles moyenne et maximale (agrégats).
- le calcul du coefficient d'agrégation

##### Analyse spectrophotométrique des calculs

La spectrophotométrie est une technique physique d'analyse moléculaire, elle a connu une grande évolution avec l'avènement des spectrophotomètres à transformée de Fourier (IRTF).

Les premières applications biologiques en routine de la spectrophotométrie ont été l'analyse des concrétions biologiques, calculs et cristaux urinaires.

Principe de la spectrophotométrie:

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse physicochimique utilisant un faisceau infrarouge qui provoque une vibration spécifique de chacune des molécules qui lui est exposée.

Au moyen d'un traitement algorithmique (transformée de Fourier), ces vibrations se traduisent par la construction d'un spectre dont les bandes d'absorption correspondent à la présence spécifique d'une ou de plusieurs molécules. Ainsi, la spectrométrie infrarouge est utilisée pour l'analyse qualitative, quantitative et surtout globale de plusieurs composés biologiques à la fois.

### 3. Modalités de la prise en charge thérapeutique

#### 3.1 Traitement spécifique [21]

Les avancées constantes en matière de recherche ont permis de développer des thérapeutiques spécifiques pour certaines néphropathies héréditaires. Elles sont disponibles sur le marché pour la plupart mais plusieurs sont encore au stade expérimental.

Les maladies métaboliques viennent en tête de ces découvertes. Ainsi nous savons depuis longtemps que l'administration de vitamines B6 peut améliorer partiellement ou totalement certaines hyperoxaluries primitives de type I. L'alpha galactosidase humaine obtenue par biotechnologie corrige le déficit enzymatique et devrait prévenir la plupart des manifestations de la maladie de Fabry. La cystéamine, par voie oculaire et par voie orale, retarde la progression de certaines complications dans la cystinose.

### 3.2 Traitement symptomatique

Le contrôle de pression artérielle est primordial afin de ralentir la progression de la néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement antihypertenseur doit être débuté dès que les chiffres tensionnels atteignent 130/80 mmHg. Le traitement antiprotéinurique est instauré dès le stade de la microalbuminurie en cas de néphropathie héréditaire avec protéinurie (syndrome d'Alport et la maladie de Fabry). Les IEC/ARAII (inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) sont indiqués dans ce cas mais également pour le contrôle de la pression artérielle [21].

### 3.3 Traitement de suppléance rénale

Lorsque, malgré le traitement conservateur, la fonction rénale est profondément altérée, un traitement de suppléance devient nécessaire afin d'assurer une homéostasie suffisante pour être compatible avec la vie et en attente d'une éventuelle transplantation rénale [22]. Le recours aux techniques de suppléance de la fonction rénale s'impose lorsque la filtration glomérulaire est proche des 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> selon les recommandations de l'ANAES [Annexe 1].

#### 3.3.1 Hémodialyse

L'hémodialyse est une technique de suppléance intermittente (minimum 3 séances de 4 heures par semaine) qui utilise une membrane semi-perméable artificielle extracorporelle. L'un des côtés de cette membrane reçoit le sang venant du patient, l'autre côté est en contact avec un liquide aux propriétés physico-chimiques proches de celles du plasma (bain de dialyse ou dialysat) qui circule à contre-courant. Les échanges s'effectuent entre le sang et le bain de dialyse au travers de cette membrane selon 2 principes fondamentaux : la diffusion et la convection. L'hémodialyse associe ces deux mécanismes simultanément et permet donc d'épurer le sang des toxines et des ions accumulés, de restituer l'équilibre de certains solutés et de soustraire l'eau en excès.

### 3.3.2 Dialyse péritonéale [22, 23]

La dialyse péritonéale (DP) est une technique d'épuration extra-rénale alternative à l'hémodialyse. Elle permet au patient une prise en charge du traitement de l'insuffisance rénale terminale à domicile soit de manière autonome, soit avec l'aide d'une tierce personne (membre de la famille).

L'introduction par un cathéter permanent d'un dialysat dans la cavité péritonéale va permettre d'obtenir un équilibre métabolique et ionique par diffusion des solutés de part et d'autre d'une membrane semi-perméable naturelle : la membrane péritonéale. Les échanges s'effectuent bi-directionnellement entre les vaisseaux péritonéaux et le dialysat. L'ultrafiltration est obtenue grâce à la présence d'agents osmotiques (glucose ou dérivés) dans le liquide. La DP est une technique plus douce que l'hémodialyse compte tenu du temps d'échange sang/dialysat prolongé. Il en résulte une meilleure tolérance hémodynamique et un contrôle métabolique et ionique plus lent, mais très constant. C'est la technique de prédilection chez le petit enfant de moins de deux ans (en dessous de 10 kg, l'hémodialyse devient techniquement difficile). Deux grands modes de traitement intra-péritonéaux peuvent être proposés :

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : elle consiste en une stase permanente de liquide intra-péritonéal. Le liquide est renouvelé manuellement 4 à 5 fois par 24 heures

- La dialyse péritonéale automatisée (DPA) : elle nécessite un cycleur automatisé permettant des échanges plus courts, mais répétés au cours de la nuit. Cette technique peut être complétée par une stase prolongée en journée.

### 3.4 La Transplantation rénale (ou greffe rénale) [22, 23]

La greffe rénale est le traitement de suppléance de choix des MRG arrivant au stade d'insuffisance rénale terminale. Ces dernières années, les progrès récents dans le domaine de l'immunologie transplantation ont permis une augmentation de la survie des patients et des greffons, y compris dans le domaine pédiatrique.

Le problème majeur de la transplantation rénale (TR) est le manque de greffons, ce qui a pour conséquence la prolongation du recours aux moyens d'épuration extra-rénale et réduit ainsi les chances de succès de la greffe.

# MATERIELS ET METHODE

## I- Description de l'étude :

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude rétrospective de façon conjointe dans les services de Pédiatrie, de Néphrologie et de Génétique du CHU Hassan II de Fès.

Nous avons ainsi identifié les dossiers de patients présentant des maladies rénales génétiques sur les registres (hospitalisation, consultation...) des trois services durant les cinq dernières années (01 Janvier 2007 – 31 Décembre 2011).

Nous avons ensuite classé ces dossiers par catégorie de maladie rénale héréditaire selon la classification citée dans les rappels.

Après avoir écarté les dossiers incomplets, une discussion avec les médecins responsables des patients nous a permis de retenir les dossiers les plus caractéristiques de chaque maladie en écartant les cas compliqués ou intriqués avec d'autres pathologies.

En effet, dans un but didactique, nous avons retenu les cas les plus représentatifs de chacune des catégories de maladies rénales héréditaires. Il ne s'agissait pas pour nous de faire la série de toutes les néphropathies héréditaires suivies.

Nous avons également choisi de retenir un dossier de maladie rénale héréditaire certaine mais sans diagnostic final précis. Cela nous a permis de relater les difficultés inhérentes à de telles situations.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé l'état des lieux au niveau du CHU Hassan II de Fès en matière de diagnostic et de prise en charge des maladies rénales héréditaires.

Nous avons ainsi relevé les forces, les faiblesses, les opportunités et les menaces pour réaliser une analyse type SWOT de la situation.

Nous avons terminé notre travail par des recommandations basées sur l'analyse effectuée, pour améliorer la prise en charge des maladies rénales héréditaires dans notre formation.

## II- Définitions

### 1. L'arbre généalogique [9]

L'arbre généalogique est une représentation graphique, qui résume en un seul schéma un grand nombre d'informations sur la composition d'une famille et sur l'état de santé de ses membres.

Il doit être reproduit sur au moins trois générations.

La prise de l'arbre généalogique est un temps capital dans d'enquête génétique. Bien pris, il permet d'interpréter rapidement le mode de transmission d'un trait phénotypique ou d'un état pathologique.

L'arbre généalogique s'établit en utilisant:

-des symboles internationaux universellement compris

-Des signes utilisés par l'enquêteur à condition que leurs significations soient

clairement expliquées dans la légende :



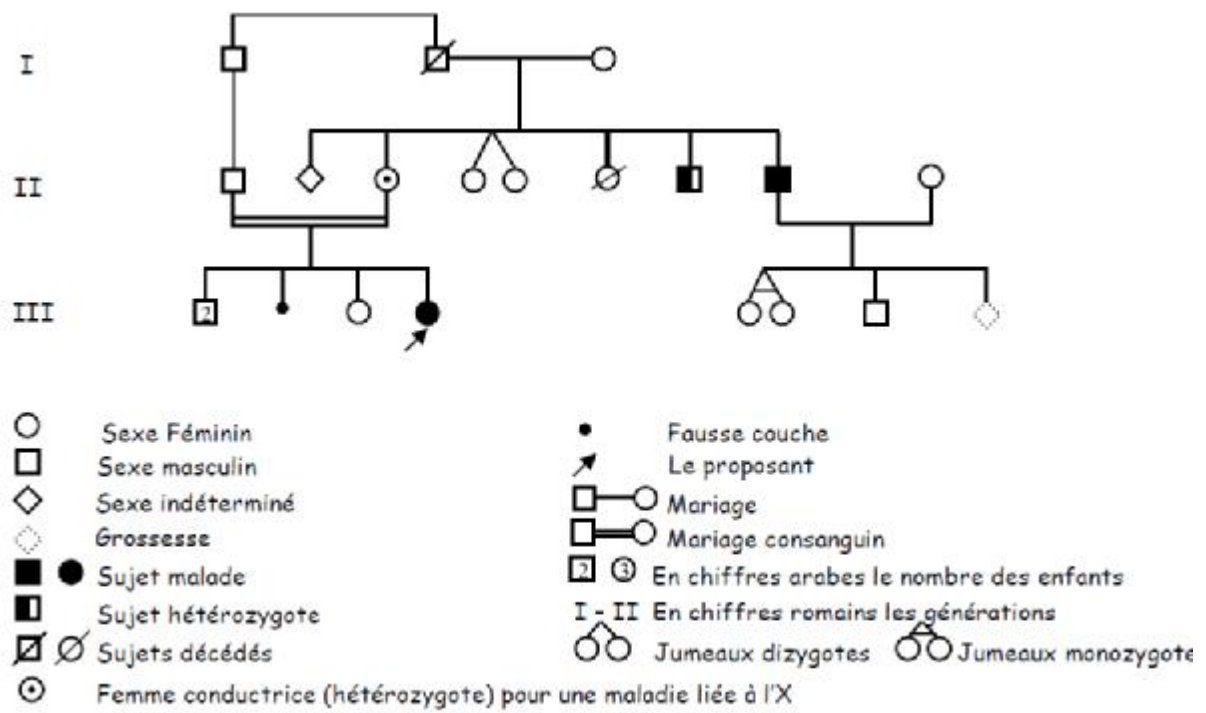


Figure 9: Schéma montrant un arbre généalogique avec les symboles utilisés et leur signification [9]

## 2. La Consanguinité [24]

La consanguinité provenant du latin « cumus sanguins » comporte le terme « sang » ; c'est en général un sang commun qui unit deux êtres d'une même famille. On dit qu'il y a consanguinité lorsqu'il y a parenté naturelle entre deux personnes, dont l'une descend de l'autre (ligne direct : père, fils, petit fils) ou tous deux descendent d'une souche commune (ligne collatérale : frère, cousin, oncle, neveu).

Cependant, la fréquence des unions consanguines dépend de la taille de la population, de son degré d'isolement et de l'existence de pratiques socio-économiques et culturelle qui favorisent ou évitent un certain type d'unions.

## 3. Analyse de type SWOT [25]

Dans notre discussion, nous utiliserons l'outil d'analyse de type SWOT (Strengths-Weaknesses-Opportunities and Threats) ou FFOM (Forces-Faiblesses-Opportunités et Menaces) qui est un outil d'analyse stratégique.

Il combine l'étude des forces et des faiblesses d'une organisation, d'un territoire, d'un secteur, etc. avec celle des opportunités et des menaces de son environnement afin d'aider à la définition d'une stratégie de développement.

Le but de l'analyse est de prendre en compte dans la stratégie, à la fois les facteurs internes (Forces et Faiblesses) et externes (Opportunités et Menaces), en maximisant les potentiels des forces et des opportunités et en minimisant les effets des faiblesses et des menaces.

L'analyse SWOT permet d'identifier les axes stratégiques à développer. Bien qu'elle soit destinée à la planification, l'analyse SWOT peut servir aussi à vérifier que la stratégie mise en place constitue une réponse satisfaisante à la situation décrite par l'analyse. Cette analyse nous permettra d'avoir un état des lieux en matière de prise en charge des MRG à Fès et plus largement au Maroc.

# RESULTATS

# I-Observations cliniques

## CAS N°1

### Identité

B.O, âgé de 13 ans, de sexe masculin, premier d'une fratrie de six, issu d'un mariage consanguin (premier degré).

### Motif d'hospitalisation :

Admis dans le service pour des arthralgies.

### Antécédents

Personnels :

- retard des acquisitions psychomotrices
- suivi pour myopie avec atteinte rétinienne depuis l'âge de 4 ans.

Familiaux :

- pas de notion de néphropathie

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 4 jours avant son admission par des arthralgies multiples qui se sont aggravées par la suite par des œdèmes généralisés le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général, ce qui a motivé la famille à consulter aux urgences pédiatriques du CHU Hassan II.

L'examen physique a mis en évidence:

### Examen général :

Enfant conscient, en bon état général, stable sur le plan hémodynamique

FR=24c/mn, FC=98b/mn, T°=36.5°C, TA=130/80 mmhg

-Poids=38kg (normal), Taille=130cm (-1DS), IMC=22,5kg/m<sup>2</sup> (surcharge pondérale)

-œdèmes du visage et des membres inférieurs

-bandelette urinaire (BU) : protéines=+++ hématies=+++ leucocytes=+

-diurèse de 24h=50cc

L'examen abdominal :

-Abdomen souple, respire normalement

-Absence d'hépatomégalie (HMG) et de splénomégalie (SMG)

L'examen pleuro-pulmonaire :

-Thorax de morphologie normale

-Vibrations Vocales (VV) bien transmises

-Murmure Vésiculaire (MV) bien perçus

L'examen cardiovasculaire :

-Pouls périphériques présents et symétriques

-B1et B2 bien perçus

-Systole et diastole libres

-Absence de signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche

L'examen ostéo-articulaire :

-hédactylie post-axiale des 2 mains

-arthrite de la cheville droite et des deux poignets

L'examen ORL, l'examen neurologique : normal

Les aires ganglionnaires : libres

L'examen des organes génitaux externes : cryptorchidie et micropenis

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Examens paracliniques

Le bilan biologique :

- insuffisance rénale terminale avec une clairance de la créatinine (Ccr) à 15 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>

-Protéinurie : 41mg/kg/j

- anémie à 7,2 g/dl hypochrome microcytaire

-ionogramme sanguin :  $\text{Na}^+=132\text{mEq/l}$  (N)     $\text{K}^+=3.6\text{mEq/l}$  (N)     $\text{Ca}=78\text{mg/l}$   
(hypocalcémie) Phosphorémie= $80\text{ mg/l}$  (E)    Réserves Alcalines= $22,1\text{mmol/l}$  ( N)

-bilan lipidique: HDL= $0,75\text{g/l}$  (E), CT= $1.60\text{g/l}$  (N), LDL= $0.38\text{g/l}$  (B)

-PTH= $71,1\text{pg/ml}$  (N)

- ASLO= $326\text{U/l}$

- Albuminémie= $37,8\text{g/l}$  (N)

#### Bilan radiologique :

-échographie rénale : Pas de dilatation des cavités pyélocalicielles, mauvaise différenciation cortico-médullaire

-échocardiographie : normale

#### Bilan anatomopathologique :

-la ponction biopsie rénale a objectivé des glomérules en pain à cacheté.

L'examen ophtalmologique a mis en évidence au fond d'œil une dégénérescence maculaire juvénile avec atrophie chorio-rétinienne.

Conclusion : Le diagnostic de Syndrome de Bardet-Biedl a été retenu sur les antécédents personnels, les données de l'examen clinique et les résultats des examens biologiques et confirmé par les résultats de l'examen ophtalmologique. L'étude génétique n'a pas été réalisée. L'ADN du patient a été stocké.

#### Prise en charge thérapeutique :

Un traitement symptomatique pour les arthrites a été instauré ainsi qu'un traitement diurétique et adjuvant de l'insuffisance rénale (fer, calcium, vitamine D)

#### Evolution :

Après un an, l'évolution a été marquée par une aggravation de la fonction rénale. Le patient est actuellement sous hémodialyse.

## CAS N°2

### Identité :

N.M, âgé de 4 ans, de sexe masculin, deuxième d'une fratrie de deux, issu d'un mariage consanguin (premier degré).

### Motif d'hospitalisation :

Admis au service de pédiatrie pour un retard staturo-pondéral.

### Antécédents

Personnels : infections urinaires à répétition depuis la naissance.

Familiaux : pas de notion de néphropathie

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 20 jours avant son admission par des douleurs abdominales sans troubles digestifs, associées à une dysurie, le tout évoluant dans un contexte de sensation fébrile.

### L'examen physique a mis en évidence :

#### Examen général :

-enfant conscient, en bon état général, conjonctives décolorées

-Poids=11 kg (-3DS) Taille=82 cm (-3DS)

FR=20c/mn

FC=80b/mn

TA= 110/70mmhg

-BU : leucocytes= + nitrites= - hématies= -

#### L'examen abdominal :

-Abdomen souple

-HMG aux dépens du lobe gauche du foie

-SMG à deux travers de doigts

#### L'examen pleuro-pulmonaire :

-Thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

-MV bien perçues

L'examen cardiovasculaire :

- Pouls périphériques présents et symétriques
- B1et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres
- Absence de signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche

L'examen neurologique : normal

L'examen urologique : contact lombaire

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Examens paracliniques

Le bilan biologique :

- Fonction rénale : urée=0,85g/l (E), créatinine=13mg/l, Ccr=30ml/mn/1.73m<sup>2</sup>

- Protéinurie=12,6 mg/kg/24h (N)

- ionogramme: Na<sup>+</sup>=142mEq/l (N), K<sup>+</sup>=4.9mEq/l (N), calcémie=102mg/l (N), Ph=50mg/l (E)

-anémie à 10,6g/dl normochrome microcytaire, hyperleucocytose à 10710/mm<sup>3</sup>

-ECBU= infection urinaire a E. Coli CRP=6mg/l (N)

-PTH=2477pg/ml (E) PAL=354UI/l (E)

Bilan radiologique :

-échographie abdominale : splénomégalie homogène, hépatomégalie hétérogène siège de formations kystiques multiples, les reins sont augmentés de taille dédifférenciés et hyperéchogènes

-TDM : dilatation kystique des voies biliaires faisant évoquer une maladie de Caroli associée à un kyste du cholédoque avec des signes d'HTP, et kystes rénaux bilatéraux infra-centimétriques

-FOGD : varices œsophagiennes de grade I

-échographie cervicale : glande thyroïde normale ; les glandes parathyroïdiennes n'ont pas été visualisées.

Conclusion : le diagnostic de polykystose hépatorénale a été retenu sur les antécédents personnels et les données de l'échographie et du scanner. Le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé. L'ADN du patient a été stocké.

Prise en charge thérapeutique :

Le patient a été mis sous traitement adjuvant de l'insuffisance rénale et sous traitement antiprotéinurique, ainsi que des mesures hygiéno-diététiques pour prévenir la formation de calculs rénaux.

Evolution :

Après trois années, l'évolution a été marquée par une aggravation de la fonction rénale avec urée=1.2g/l et la créatinine=21mg/l.

## CAS N°3

### Identité :

G.K, 30 mois, de sexe féminin, unique de sa famille, née de parents non consanguins.

### Motif d'hospitalisation :

Trouble de conscience dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë.

### Antécédents :

#### Personnels :

- Issue d'une grossesse bien suivie de déroulement normal, menée à terme avec accouchement médicalisé par voie basse et une bonne adaptation à la vie extra utérine

- Poids de naissance non précisé et placenta non pesé

- Pas de notion de souffrance néonatale

- Bon développement psychomoteur : tenue de la tête à 4 mois, marche à 14 mois

#### Familiaux :

-6 épisodes de fausses couches à répétition non expliquées chez la mère.

-Pas de cas similaire dans la famille.

### Histoire de la maladie :

Le début remonte environ à l'âge de 5 mois, l'enfant a présenté plusieurs d'œdèmes des membres inférieures, distension abdominale avec bouffissure de visage. La symptomatologie s'est compliquée 5 jours avant son admission par deux épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisés avec révulsion des yeux et mousse aux lèvres associés à des vomissements et des diarrhées évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et de conservation de l'état général.

## L'examen physique

### L'examen général :

Après la mise en condition, l'examen à l'admission au service de pédiatrie a trouvé :

-un enfant obnubilé GCS à 13, pâle, conjonctives décolorées, fébrile à 39°C, hypertendue à 150/60 mmhg, FR =30 c/mn, FC =100b/mn.

-poids =13kg (+1 DS), taille =90 cm (à la moyenne), PC =45cm (moyen)

-œdèmes blancs mous prenant le godet diffus siège au niveau des membres inférieurs et surtout des paupières

-oligurie

-pas de pli de dénutrition

### L'examen abdominal :

-Abdomen distendu respire normalement, pas de voussure abdominale

-pas de masse palpable ni sensibilité abdominale

-pas d'HMG, pas de SMG

-pas de matité déclive à la percussion

-pas de contact lombaire

### L'examen pleuro-pulmonaire :

-Thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

-MV bien perçus

-pas de râles

-Pas de signes cliniques d'épanchement pleural

### L'examen cardiovasculaire :

-B1, B2 bien perçus

-Systole et diastole libre

-Pas de souffle ni de bruit surajouté

-Pas de frottement péricardique ni de signes d'épanchement péricardique

L'examen locomoteur :

-Articulation libre

-Pas de déformation articulaire

L'examen neurologique : normal

-Pas d'anomalies neurologiques associées en dehors des crises convulsives.

L'examen ophtalmologique : normale

-Pas de signes de vascularite ni d'hémorragie rétinienne

Le reste de l'examen somatique et sans particularité.

Le bilan paraclinique

Le bilan biologique a objectivé :

-Une insuffisance rénale avec urée= 3,38 g/l, créatinine =81 mg/l

- Hypoprotidémie à 54g/l, hypoalbuminémie à 26,8 g/l, et protéinurie de 24h=280mg/kg/jr

-CRP à 39mg/l (E)

-L'ionogramme sanguin : hypocalcémie majeure à 25 mg/l, Phosphorémie=48mg/l (E), hyponatrémie à 126 mmol/l, kaliémie normale à 4,3 mEq/l, RA diminuées à 20mmol/l

-NFS : Une anémie avec Hb =6,6g/dl, VGM: 82  $\mu^3$  (B) CCMH:34g/dl (N)

GB= 18000/mm<sup>3</sup> (E) PLQ=385000/mm<sup>3</sup>

-TP: 100% TCK:35/35

-Fer diminué à 0,28 mg/l Ferritine normale à 176  $\mu$ g/l

-ECBU : leucocyturie 330000/mm<sup>3</sup> culture négative

-Une PL négative

-Une hyperlipémie avec : CT : 2,5g/l (N) TG : 5,37g/l (E) LDL : 1,14 g/l (N).

-PAL: 237 UI/l (N) LDH: 0,29 g/l

-TSH: 10 $\mu$ UI/ml (E)

-Sérologies négatives (HVC, HIV, AgHBS, syphilis, toxoplasmosse, cytomegalovirus)

-Complément sérique : C3 bas à 0,73 g/l, C4 normal à 0,2g/l

-ASLO : 852 UI /l

#### Le bilan radiologique :

- Radiographie de thorax : cœur globuleux sans signes de surcharge

- Echographie rénale : 2 reins mesurant 6,5 cm à gauche et 6.5cm à droite hyperéchogènes dédifférenciés sans dilatation des cavités excrétrices avec un épanchement intra péritonéal de faible abondance.

- TDM cérébrale : normale

- Radiographies standard : déminéralisation osseuse diffuse avec un âge osseux correspondant à 18 mois

Conclusion : Le diagnostic de syndrome néphrotique congénital a été suspecté devant l'histoire clinique et les données des bilans paracliniques et confirmé par le résultat de la PBR qui a montré un aspect de Hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre au syndrome néphrotique congénital. Le diagnostic génétique n'a pas été réalisé. L'ADN de la patiente a été stocké.

#### Prise en charge thérapeutique :

Mise sous antihypertenseur, érythropoïétine, traitement martial, antiprotéinurique, antibiothérapie, traitement adjuvant de l'IRC. Début de la dialyse péritonéale en juillet 2010.

#### Evolution :

Episodes répétés d'infection du cathéter de dialyse justifiant la mise en hémodialyse depuis décembre 2011.

## CAS N°4

### Identité

B.F.Z, âgée de 04 mois, de sexe féminin, dernière d'une fratrie de trois, issue d'un mariage consanguin (premier degré).

### Motif d'hospitalisation :

Admise au service de pédiatrie pour déshydratation dans un tableau d'hypotrophie.

### Antécédents

Personnels : aucun

Familiaux :

- notion d'avortement spontané chez la mère
- frère décédé, était suivi pour acidose tubulaire distale.

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 20 jours par une hypotonie avec refus de téter et des épisodes de vomissements associés à une polyuro-polydipsie, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et de stagnation pondérale.

### L'examen physique:

- Nourrisson conscient, hypotonique, fébrile à 39°C, eupnéique, normocarde
- conjonctives colorées, yeux creux
- poids= 4kg600 (-2DS)    taille= 54cm (-3DS)    PC=39 cm

Diurèse de 24h=21cc/kg/heure

### L'examen abdominal :

- Abdomen souple, respire normalement
- Absence de masse palpable
- plis de dénutrition, pas de plis de déshydratation

### L'examen pleuro-pulmonaire :

- Thorax de morphologie normale

- VV bien transmises
- MV bien perçus
- Pas de râles, ni de souffle

L'examen cardiovasculaire :

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres
- Pas de souffle ni de bruit surajouté

L'examen neurologique : normal

L'examen des organes génitaux externes : normal

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Examens paracliniques

Bilan biologique :

- urée= 0,17g/l (N) créatinine= 6 mg/l (N)
- ionogramme sanguin : Na<sup>+</sup>=140mEq/l (N) K<sup>+</sup>=3,7mEq/l (N) Ca<sup>++</sup>=88mg/l

(hypocalcémie) Ph=53mg/l Bicarbonates= 15 mEq/l (acidose)

- Protidémie=67mg/l

- Ionogramme urinaire : calcium=101mg/24h soit 22 mg/kg/j,

phosphore =284mg/24h

Protéinurie=négative cristallurie= en cours

- PTH=30 pg/ml (N)

- NFS: Hb=10,8g/dl VGM=80.1 TCMH=26.2 (anémie hypochrome

microcytaire)

Bilan radiologique :

- échographie abdominale : aspect en faveur d'une néphrocalcinose.



Figure 10: Image échographique de néphrocalcinose du rein droit

Conclusion : Le diagnostic d'acidose tubulaire distale a été retenu sur les antécédents, la symptomatologie clinique, les perturbations biologiques et les anomalies retrouvées à l'échographie. Le diagnostic génétique n'a pas été réalisé. L'ADN de la patiente a été stocké.

Prise en charge thérapeutique :

La patiente a été mise sous traitement alcalinisant et sous diurétique.

L'évolution

Après 1 an, l'évolution a été marquée sur le plan clinique par un retard des acquisitions psychomotrices (pas de marche), une déshydratation, la diurèse de 24h à 11 cc/kg/h, sur le plan biologique : urée=0.38g/l créatinine=6mg/l calcémie=95mg/l calciurie=négative.

## CAS N°5

### Identité :

K.N, âgée de 6 ans, de sexe féminin, deuxième d'une fratrie de deux, issue d'un mariage consanguin de premier degré, originaire et habitant Fès.

### Motif d'hospitalisation : infection urinaire

### Antécédents :

#### Personnels :

-née d'une grossesse suivie menée à terme, accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra-utérine

-infections urinaires à répétition depuis le bas âge

#### Familiaux :

Pas de notion de néphropathie ni d'insuffisance rénale

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à l'âge de deux ans et demi par des douleurs lombaires dans un contexte de fièvre. La symptomatologie s'est compliquée par la suite d'une rétention aiguë d'urine. Le bilan biologique qui a objectivé une insuffisance rénale chronique terminale. La symptomatologie actuelle remonte à une semaine avant son admission par l'installation d'une fièvre chiffrée à 40°C avec une toux sèche et des rhinorrhées claires. L'ECBU a objectivé une infection urinaire à Entérobactéries.

### Examen physique

#### Examen général :

-enfant consciente, pâle, apyrétique, polypnéique à 33c/mn, tachycarde à 112b/mn et normo tendue à 100/60mmHg

#### Examen pleuro-pulmonaire :

-thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

-râles crépitant médio-thoracique gauches

-pas de matité ni d'hyper sonorité

Examen abdominale :

-abdomen souple, légèrement sensible

-atrophie hépatique avec flèche hépatique à 7cm, pas de SMG

-matité déclive des flancs,

Examen cardiovasculaire :

-pouls perçus de façon bilatérale et symétrique

-B1 et B2 bien perçus

-souffle systolique au foyer aortique irradiant en latéro-sternal gauche

-pas de signes d'insuffisance cardiaque

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Examens complémentaires

Bilans biologiques :

-NFS : Hb=4,7g/l (B) VGM=78.9fl (B) CCMH=32.2g/dl (N)

PLQ=98000/mm<sup>3</sup> (B) GB=8470/mm<sup>3</sup> (N) PNN=59,8%

-bilan rénal : urée=3,07g/l (E); créatinine=58mg/l (E)

-ionogramme : Na<sup>+</sup>=135mEq/l (B) ; K<sup>+</sup>=4.6mEq/l (E) ;

Ca<sup>++</sup>=83mg/l (B) Ph=68mg/l

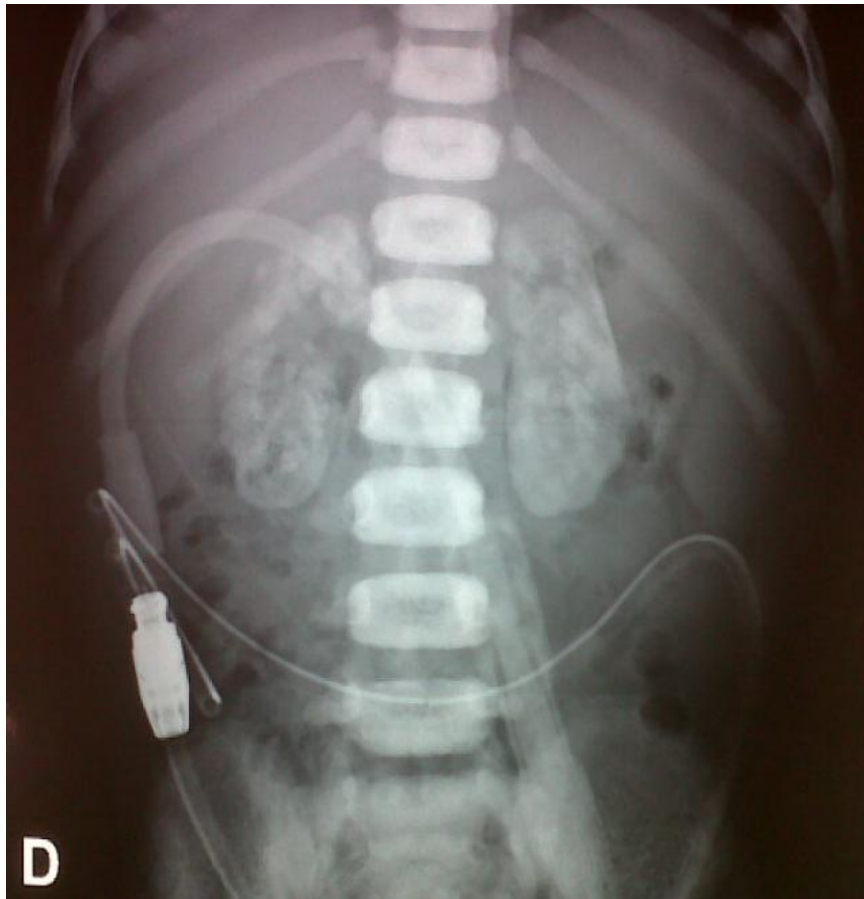
-CRP=16mg/l (E) glycémie=1.02g/l (N)

-ECBU= culture positive à entérobactéries

-bilan hépatique : GOT=24U/l (N) GPT=1U/l (N) PAL=229U/l (N)

Bilans radiologiques :

-AUSP : calcifications rénales bilatérales



[Figure 11](#): image montrant des calcifications rénales

-échographie abdominale : néphrocalcinose

-radiographie du thorax : ICT=0.56

-échographie cardiaque : calcifications en rapport avec des dépôts d'oxalate

#### Bilan anatomo-pathologique

-biopsie rénale : présence de cristaux d'oxalate

Conclusion : le diagnostic d'oxalose a été suspecté sur des arguments épidémiologiques (âge de début, infections urinaires à répétition, insuffisance rénale à un âge très jeune), sur la symptomatologie clinique et les résultats des examens radiologiques et biologiques et confirmé par les résultats de l'anatomie-pathologie. Le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé. L'ADN de la patiente a été stocké.

#### Prise en charge thérapeutique

La patiente est arrivée au stade d'insuffisance rénale chronique terminale et mise sous hémodialyse avec supplémentation en calcium, fer et érythropoïétine.

#### Evolution :

Au bout de deux ans, devant les thromboses répétées des FAV, il a été décidé la mise en dialyse péritonéale de la patiente, à domicile, par la famille pour des raisons financières. La patiente est décédée à domicile. Nous en avons été informés par téléphone.

## CAS N°6

### Identité

N.H, âgé de 13 ans, de sexe masculin, 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6, issu d'un mariage consanguin (premier degré).

Motif de consultation : Enquête familiale devant une néphropathie familiale.

### Antécédents

Personnels : aucun

Familiaux :

- sa mère serait porteuse d'une néphropathie non précisée
- son 1<sup>er</sup> frère décédé à l'âge de 5 mois dans un contexte de fièvre
- la mère a eu un avortement d'un garçon à 4 mois de grossesse (2<sup>ème</sup> frère)
- son 3<sup>ème</sup> frère est en hémodialyse depuis 1 an pour une néphropathie

indéterminée.

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 8 mois par une polyuro-polydipsie, des bourdonnements d'oreilles et une anorexie, le tout dans un contexte d'asthénie et d'insuffisance de prise pondérale. Le patient consulte au service de pédiatrie dans le cadre d'une enquête familiale.

L'examen physique a mis en évidence :

### Examen général :

- enfant conscient, en assez bon état général
- eupnéique, normocarde

Poids=21 kg (-3DS)    taille=128 cm (-3DS)    TA=130/70mmhg (N)

- conjonctives pâles, pas d'œdèmes
- absence de signes de puberté

### L'examen abdominal :

- Abdomen souple, respire normalement

-Absence de masse palpable

L'examen pleuro-pulmonaire :

-Thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

-MV bien perçus

-Pas de râles

L'examen cardiovasculaire :

-B1 et B2 bien perçus

-Diastole libre, souffle systolique au foyer mitral

L'examen neurologique : normal

Les aires ganglionnaires : Adénopathies lenticulaires inguinales

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

Examens paracliniques

Bilan biologique a montré :

-fonction rénale : urée= 1g/l(E) créatinine= 43mg/l (E)

Ccr= 20ml/mn/1.73m<sup>2</sup>

-NFS: Hb= 10.9g/dl VGM= 84(N) CCMH= 33.9(N)

-ionogramme: Na<sup>+</sup>=142mEq/l (N) K<sup>+</sup>=4mEq/l (N) Ca<sup>++</sup>=65mEq/l

(hypocalcémie) Ph=49mg/l (E)

-PTH= 1011pg/ml (E) PAL=502 UI/l (E)

-sérologies HV B et C et HIV : négatives

Le bilan radiologique :

-échographie rénale : les deux reins de tailles normales, différenciés, plus ou moins hyperéchogènes

-échographie parathyroïdienne : normale, pas de nodule

-échocardiographie : hypertrophie ventriculaire gauche

-radiographie du poignet gauche : âge osseux= 11 ans

Conclusion : Aucun diagnostic n'a pu être retenu. Les investigations cliniques et paracliniques nous permettent de suspecter une maladie héréditaire. L'enquête génétique est en cours. L'arbre généalogique réalisé permet de suspecter un mode de transmission récessif.

Prise en charge thérapeutique :

Le patient est sous traitement adjuvant pour l'insuffisance rénale chronique et en dialyse péritonéale depuis janvier 2010.

## CAS N°7

### Identité

N.M, âgé de 21 ans, de sexe masculin, 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6, originaire et habitant Fès.

Motif d'hospitalisation : Syndrome urémique.

### Antécédents

Personnels :

- retard staturo-pondéral
- HTA sévère depuis l'âge de 12 ans sous traitement

Familiaux :

- sa mère a eu un avortement à 4 mois de grossesse et serait porteuse d'une néphropathie non précisée
- son 1<sup>er</sup> frère décédé à l'âge de 5 mois dans un contexte de fièvre.

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 2 mois avant son admission par la survenue brutale d'une anorexie associée à des vomissements incoercibles, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'altération de l'état général.

### Examen physique

#### Examen général :

-patient conscient, en mauvais état général, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique

#### Examen abdominal :

- Abdomen respire normalement
- abdomen souple sans masse palpable, pas de contact lombaire
- pas d'HMG ni de SMG

#### Examen pleuro-pulmonaire :

-thorax de morphologie normale

- VV bien transmises
- MV bien perçus
- pas de souffle, ni de râles

#### Examen cardiovasculaire :

- pouls périphériques sont perçus de façon bilatérale et symétrique
- B1 et B2 bien perçus
- systole et diastole libres
- pas de souffle ni de bruit surajoutés

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

#### Examens paracliniques

##### Bilans biologiques :

- urée=2.03g/l (E)                      créatinine=142mg/l (E)
- Na<sup>+</sup>=139mEq/l (N)    K<sup>+</sup>=5.3mEq/l (E)
- NFS: Hb=8.8g/dl    VGM=90μ<sup>3</sup> (N)    CCMH=30g/dl (B)    GB=5790/mm<sup>3</sup> (N)

PLQ=175000/mm<sup>3</sup> (N)

- PTH=2500pg/ml (E)

##### Bilans radiologiques :

L'échographie cervicale a montré un nodule tissulaire de la face postérieure du lobe thyroïdien gauche.

L'examen anatomo-pathologique effectué après thyroïdectomie met en évidence une hypertrophie parathyroïdienne bénigne.

Conclusion : il s'agit d'un patient ayant une insuffisance rénale chronique au stade terminal sur néphropathie indéterminée. Les investigations cliniques et paracliniques nous permettent de suspecter une maladie héréditaire. L'enquête génétique est en cours. L'arbre généalogique réalisé permet de suspecter un mode de transmission récessif.

## Prise en charge thérapeutique

Un traitement spécifique n'a pu être envisagé, le patient a été mis sous traitement adjuvant pour son insuffisance rénale et est sous hémodialyse depuis octobre 2008.

L'enquête familiale a permis de réaliser l'arbre généalogique suivant :

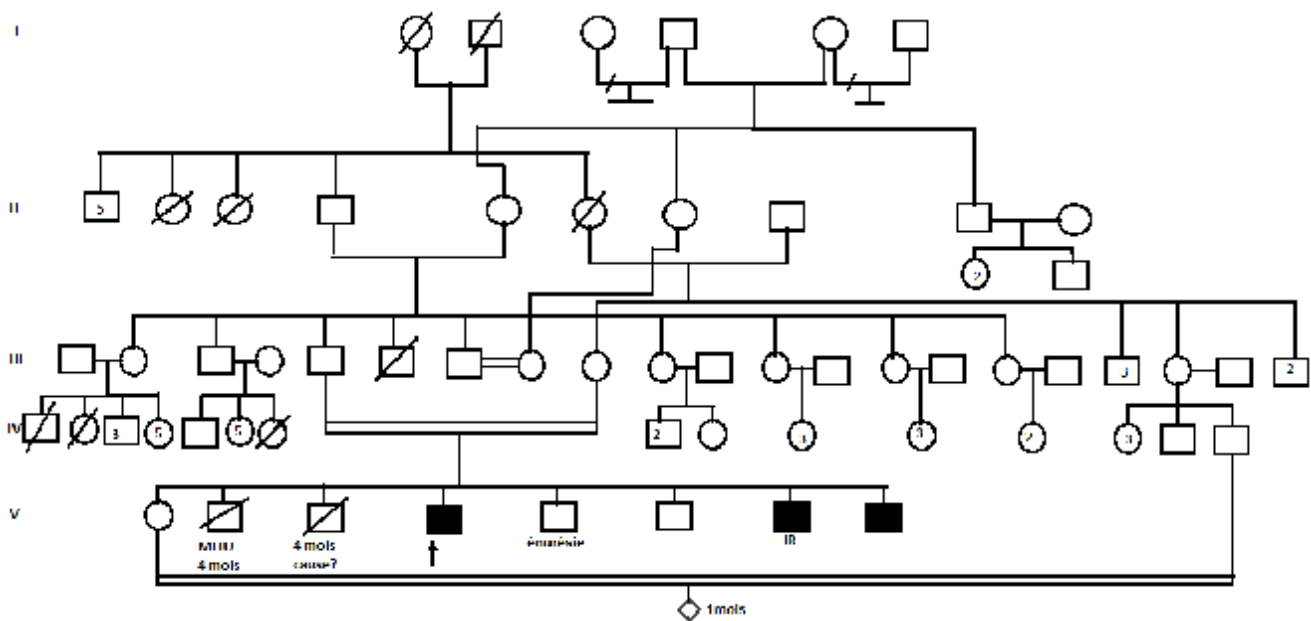


Figure 12: arbre généalogique de la famille des cas n°7 et 8

## Cas n° 8

Patient âgé de 27 ans, admis pour une insuffisance rénale modérée, ayant comme antécédents personnels des douleurs des extrémités récidivantes survenant depuis l'enfance sans autres signes associés, et comme antécédents familiaux, deux oncles hémodialysés chroniques sur néphropathie indéterminée, un autre oncle porteur d'une surdité acquise de cause inconnue, un jeune cousin maternel se plaignant de douleurs des extrémités.

Son tableau rénal est fait d'une insuffisance rénale à 14mg/l de créatininémie, une protéinurie à 1,5g/24h, avec une hypertension artérielle et sans hématurie avec à l'échographie rénale des reins de taille normale bien différenciés.

Par ailleurs, il présentait des crises douloureuses des extrémités résistantes aux antalgiques usuels.

L'examen ophtalmologique retrouve une cornée verticillée avec une dilatation des veines et des artères rétiniennes au fond d'œil.

La PBR a montré une Hyalinose segmentaire et focale avec des podocytes volumineux à cytoplasme spumeux occupés par des microvacuoles entièrement vides.

L'histoire clinique personnelle et familiale, l'examen ophtalmologique et la biopsie rénale faisaient suspecter une maladie de Fabry dont le diagnostic a été confirmé par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha galactosidase A qui était déficiente. Le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé. L'ADN du patient a été stocké.

L'enzymothérapie substitutive n'a pas pu être entreprise vu son prix excessivement élevé, et un traitement néphroprotecteur a été instauré.

## CAS N°9

### Identité

M.K. âgée de 31 ans, de sexe féminin, célibataire, originaire et habitant Fès.

Motif de consultation : douleurs lombaires.

### Antécédents

Personnels : coliques néphrétiques à répétition

Familiaux : frère est porteur d'une lithiase rénale, ayant subi une lithotripsie extracorporelle à plusieurs reprises puis néphrectomisé à gauche.

### Histoire de la maladie

Le début remonte à 7 mois par une symptomatologie récidivante faite de douleurs lombaires à droite puis à gauche associées à une fièvre et une hématurie macroscopique sans autres signes extra-rénaux associés.

### Examen physique

#### Examen général :

- patiente consciente, en BEG,
- TA= 120/70mmhg      FC=72b/mn      FR=20c/mn

#### Examen abdominale :

- Abdomen respire normalement
- abdomen souple sans masse palpable, pas de contact lombaire
- pas d'HMG ni de SMG

#### Examen pleuro-pulmonaire :

- thorax de morphologie normale
- VV bien transmises
- MV bien perçus
- pas de souffle, ni de râles

#### Examen cardiovasculaire :

- pouls périphériques sont perçus de façon bilatérale et symétrique

- B1 et B2 bien perçus
- systole et diastole libres
- pas de souffle ni de bruit surajoutés

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

### Examens paracliniques

#### Bilan biologique :

- NFS : Hb=14g/l GB=8900/mm<sup>3</sup> PLQ=184000/mm<sup>3</sup>
- urée=0.30g/l(N) créatinine=11.1mg/l (N) Ccr= 68ml/mn/1.73m<sup>2</sup> (N)
- natrémie et kaliémie: normales Ca<sup>++</sup>=90mg/l (N) Ph=37mg/l (N)

uricémie=34mg/l protidémie=73g/l (N)

- calciurèse=77mg/24h acide urique urinaire=642mg/24h ;

Diurèse=1750cc/ 24h

#### Bilan radiologique

-AUSP : lithiases rénale droite et coralliforme à gauche, confirmé par l'échographie abdominale

Spectrométrie de masse : L'analyse et le typage morphologiques ont révélés la nature des calculs : cystine Va et Vb [Annexe 2]

Conclusion : Le diagnostic de Cystinurie a été retenu sur l'histoire clinique personnelle et familiale, les examens radiologiques la faisaient suspecter. Elle a été confirmée par l'analyse des calculs par spectrométrie de masse. Le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé. L'ADN de la patiente a été stocké.

#### Prise en charge thérapeutique :

La patiente a bénéficié d'une prise en charge thérapeutique en deux volets : un traitement chirurgical (pyélolithotomie) qui a permis l'extraction des calculs et leur analyse par spectrométrie de masse. Le citrate de potassium n'étant pas disponible au Maroc, le traitement médical instauré est basé sur l'alcalinisation et la

dilution des urines par la prise boissons abondantes alcalines pour éviter la formation à nouveau de calculs.

## Cas n°10

### Identité :

A.M, âgé de 50 ans, de sexe masculin, habitant et originaire de Rhissani.

Motif d'hospitalisation : Syndrome œdémateux.

### Antécédents

Personnels : il est suivi depuis 2003 pour une tumeur rénale à cellules claires pour laquelle il a bénéficié d'une néphrectomie, des kystes pancréatiques et rénaux, des nodules cérébelleux et un kyste thalamique gauche

Familiaux : pas de notion d'insuffisance rénale ni de néphropathie

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 6 mois avant par des œdèmes des OMI sans signes extra-rénaux associés. Par la suite la symptomatologie s'est compliquée de céphalées en casque associés à des vomissements en jet ce qui a motivé le patient à consulter aux urgences du CHU Hassan II.

### Examen physique

#### Examen général :

-patient conscient, BEG, apyrétique

-TA=130/70mmhg FC=72b/mn FR=20c/mn Poids=75kg

-OMI

-BU : protéinurie= ++ GR= + S= ++ pH=6.5

#### Examen abdominale :

-Abdomen respire normalement

-abdomen souple sans masse palpable, pas de matité déclive des flancs

-pas d'HMG ni de SMG

#### Examen neurologique :

-syndrome d'hypertension intracrânienne

-paralysie faciale centrale

-syndrome pyramidal

#### Examen pleuro-pulmonaire :

-thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

-MV bien perçus

-pas de souffle, ni de râles

#### Examen cardiovasculaire :

-pouls périphériques sont perçus de façon bilatérale et symétrique

-B1 et B2 bien perçus

-systole et diastole libres

-pas de souffle ni de bruit surajoutés

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

#### Examens paracliniques

##### Bilans biologiques

-protéinurie=4g/24h urée=0.28g/l créatinine=17mg/l

-EPP : albumine=12.3g/l (B)  $\alpha$ 1=1.7g/l (N)  $\alpha$ 2=1.57g/l (B)  $\delta$ =3.9g/l (B)

-C3=1.02 C4=0.23

-Na<sup>+</sup>=142mEq/l (N) K<sup>+</sup>=3.5mEq/l (N) Ph=26mg/l (N)

Glycémie=2.07g/l (E)

-NFS : Hb=11.8g/dl (B) VGM=84 $\mu$ <sup>3</sup> (N) CCMH=34g/dl (N)

PLQ=398000/mm<sup>3</sup>

-ECBU=stérile

-sérologies syphilitique, HVB, HVC, HIV= négatives

##### Bilan radiologique

-échographie abdominale : reins de taille et de morphologie normale

-IRM= aspect évocateur d'hémangioblastome multiples encéphalique et médullaire avec engagement amygdalien

Ponction biopsie rénale : glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) stade

II associé à une nécrose tubulaire aigue

Conclusion : Le diagnostic de maladie de Von Hippel-Lindau a été retenu au regard de l'atteinte neurologique, pancréatique et rénale. Le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé. L'ADN du patient a été stocké.

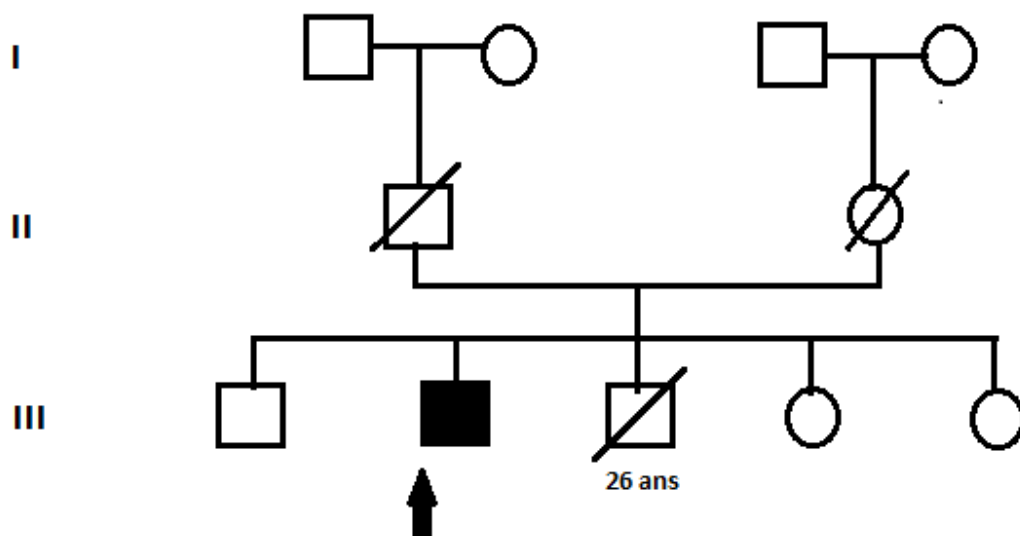
Prise en charge thérapeutique :

Le patient a bénéficié d'un traitement chirurgical pour son hémangioblastome et est sous bolus de solumédrol (protocole Ponticelli) associé à un traitement adjuvant pour le syndrome néphrotique.

Evolution :

L'évolution a été marquée par une mauvaise observance thérapeutique avec pour conséquence une aggravation de la GEM (stade III/IV), une hypertension artérielle à 160/120 mmhg, une dégradation progressive de sa fonction rénale aboutissant à une insuffisance rénale chronique terminale avec une clairance de la créatinine a 18,8 ml/mn.

L'enquête familiale chez ce patient a permis de réaliser un arbre généalogique :



## CAS N°11

### Identité

T.N. âgée de 50 ans, de sexe féminin, mariée, originaire d'Agadir.

### Motif de consultation :

Admise au service de néphrologie pour la prise en charge d'une insuffisance rénale.

### Antécédents

Personnels : pas d'HTA, pas de diabète, pas de néphropathie connue

Familiaux : sœur hémodialysée chronique depuis 3 ans.

### Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à 1 mois, par une asthénie généralisée, associée à une hypotension et des palpitations. Le bilan biologique retrouve une insuffisance rénale.

### Examen physique

#### Examen général :

-patiente consciente et orientée ;

-poids=68kg TA=90/60mmHg avec hypotension orthostatique FC=68b/mn

FR= 18c/mn

-BU : protéinurie=+++ GR=0

#### Examen abdominale :

-Abdomen respire normalement

-abdomen souple sans masse palpable, pas de matité déclive des flancs

-pas d'HMG ni de SMG

#### Examen cutanée et ostéo-articulaire : normal

#### Examen pleuro-pulmonaire :

-thorax de morphologie normale

-VV bien transmises

- MV bien perçus
- pas de souffle, ni de râles

#### Examen cardiovasculaire :

- pouls périphériques sont perçus de façon bilatérale et symétrique
- B1 et B2 bien perçus
- systole et diastole libres
- pas de souffle ni de bruit surajoutés

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

#### Examens paracliniques

##### Bilan biologique :

- urée=0.8g/l créatinine=47mg/l (élevé)
- Na<sup>+</sup>=138mEq/l (N) K<sup>+</sup>=5.8mEq/l (E) Ca<sup>++</sup>=82mg/l (B) Ph=58mg/l (E)
- protéinurie=9g/24h ; hypoalbuminémie : 21.1g/l, C3=1.6mg/100ml,

C4=0.88mg/100ml

- NFS: Hb=11g/dl (B) GB=9810/mm<sup>3</sup> (N) PLQ=650000/mm<sup>3</sup> (E)
- TP=96% TCA=35/35
- sérologies (HIV, AgHBS, HVC, syphilis)= négatives

##### Bilans radiologiques

-échographie abdominale : reins de taille normale, d'écho structure hyperéchogènes, dédifférenciation cortico-médullaire

La FOGD a montré une mycose œsophagienne.

La ponction biopsie rénale a objectivé à l'examen anatomopathologique des dépôts amyloïdes.

Conclusion : l'histoire clinique personnelle et familiale, les données du bilan biologique et l'atteinte digestive faisaient suspecter une maladie périodique. La biopsie rénale retrouve une amylose AA en faveur de ce diagnostic. Le diagnostic moléculaire apportera le diagnostic de certitude. L'ADN de la patiente a été stocké.

### Prise en charge thérapeutique

La patiente a été mise sous traitement antiprotéïnurique et sous traitement adjuvant de l'insuffisance rénale. Elle bénéficiera de traitement par la colchicine et d'un conseil génétique en cas de confirmation du diagnostic de maladie périodique.

## CAS N°12

### Identité

Il s'agit de Z. R. âgée de 46 ans, de sexe féminin, mariée, originaire et habitant Taounate.

### Motif d'hospitalisation :

Admis au service de néphrologie pour douleurs abdominales atypiques.

### Antécédents

Personnels :

-suivie depuis 15 ans pour une néphropathie non documentée

Familiaux :

-sa fille est porteuse d'une pathologie rénale non précisée

-son oncle est décédé à la suite d'une maladie rénale non précisée.

### Histoire de la maladie :

Le début remonte à 15 jours avant son admission, par la survenue progressive de douleurs abdominales diffuses, plus intenses au niveau de l'hypochondre droit, associées à des vomissements alimentaires, le tout évoluant dans un contexte de sensation fébrile et d'altération de l'état général. Par ailleurs, la patiente rapporte la notion de dysurie et de nycturie.

### Examen physique

Examen général :

-patiente consciente, fébrile à 38.5°c

-poids=55kg TA=120/60mmhg FC=72b/mn FR=22c/mn

Examen abdominale :

-abdomen respire normalement

-sensibilité diffuse de l'abdomen plus marquée au niveau de l'hypochondre droit

-pas de tympanisme ni de matité

Examen urologique : contact lombaire

Examen pleuro-pulmonaire:

- thorax de morphologie normale
- VV bien transmises
- MV bien perçus
- pas de souffle, ni de râles

Examen cardiovasculaire :

- pouls périphériques perçus de façon bilatérale et symétrique
- B1 et B2 bien perçus
- systole et diastole libres
- pas de souffle ni de bruit surajoutés

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

Examens paracliniques

Bilan biologique :

- urée=1.17g/l créatinine=39mg/l (élevé)
- Na<sup>+</sup>=136mEq/l (N) K<sup>+</sup>=4.1mEq/l (N) Ca<sup>++</sup>=91mg/l (N) Ph=60mg/l (E)
- NFS: Hb=10.1g/dl VGM=83μ<sup>3</sup> (N) CCMH=33g/dl (N) GB=15350/mm<sup>3</sup> (E)

PLQ=254000/mm<sup>3</sup> (N)

- ECBU: GR=2.10<sup>4</sup> leucocytes=6.9x10<sup>4</sup> culture=négative
- PTH=188.1pg/l (E) uricémie=90mg/l (E) RA=14 mmol/l (B)
- bilan hépatique : GOT=13U/L (N) GPT=5U/L (N) PAL=253UI/l (E)

GGT=23UI/l (N) Bilirubine directe=1mg/l (N) bilirubine totale=4mg/l (N)

Bilan radiologique :

L'échographie abdominale a mis en évidence les deux reins augmentés de taille, siège de multiples kystes de taille variable ainsi que des kystes hépatiques.

Conclusion : L'histoire clinique personnelle et familiale nous faisait suspecter une polykystose rénale qui a été confirmée par l'échographie abdominale.

### Prise en charge thérapeutique

La patiente a été mise sous traitement adjuvant pour l'insuffisance rénale et sous surveillance pour les kystes rénaux et hépatiques.

### III. Fiches cliniques

#### 1. Le syndrome de Bardet-Biedl

##### 1.1 Définition

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) apparaît comme un syndrome complexe sur le plan clinique et moléculaire. Il se définit cliniquement par l'association d'une rétinopathie pigmentaire, d'une polydactylie, d'une obésité, d'un hypogonadisme et d'un retard mental inconstant. Il est très fréquent dans les pays du moyen orient avec une prévalence élevée de 1/13500 [26].

##### 1.2 Génétique

Il est considéré comme un syndrome de transmission autosomique récessive classique avec une variabilité d'expression intrafamiliale. Plusieurs gènes sont responsables de cette affection dont l'origine cellulaire se situe au niveau de la structure ciliée des cellules. Il existe donc une très grande hétérogénéité génétique. A ce jour, on a pu identifier 16 gènes (BBS1 à BBS16) et de nombreuses mutations impliquées dans la genèse de cette maladie. L'étude génétique a permis également de mettre en évidence une hérédité triallélique, le BBS étant le premier exemple rapporté dans la littérature. [27, 28, 29].

##### 1.3 Description clinique

La rétinopathie pigmentaire est quasi constante, il s'agit d'une atteinte dégénérative progressive de la rétine. Les manifestations visuelles sont une hespéranopie (« cécité nocturne »), une réduction progressive du champ visuel et finalement une baisse de la vision centrale conduisant le sujet à la cécité. Les premiers signes (perte de la vision nocturne et diminution du champ visuel) sont précoces (à partir de l'âge de 5-6 ans). Les anomalies du fond d'œil (FO)

apparaissent plus tardivement (15 % des sujets auraient un FO anormal entre 5 et 10 ans) [26, 28].

Les anomalies des extrémités sont parmi les manifestations les plus fréquentes du BBS : elles sont retrouvées dans près de 95 % des cas et sont d'une grande valeur diagnostique. On retrouve le plus souvent une hémidactylie post-axial.

Le retard mental est un des critères majeurs du BBS. Les sujets atteints se caractérisent souvent par une grande lenteur d'idéation qui rend difficile l'intégration scolaire. Le handicap visuel, souvent méconnu chez le jeune enfant, doit être pris en compte dans l'évaluation des capacités [26,28].

Les anomalies génitales combinent des troubles fonctionnels et des anomalies du développement. L'hypogonadisme a été signalé tout particulièrement chez les garçons.

L'atteinte rénale est très fréquente, elle représente la première cause de mortalité dans ce syndrome. Il s'agit à minima d'un trouble de la concentration et de l'acidification des urines qui peut évoluer (rarement) vers l'insuffisance rénale. [26]

#### 1.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic du BBS est clinique. Les critères diagnostiques publiés récemment sont ceux de Beales. Le diagnostic de SBB repose sur la présence de quatre critères majeurs ou trois critères majeurs et deux critères mineurs [Annexe3] [28].

#### 1.5 Méthodes de diagnostic biologique

- ✓ Biochimique : aucune
- ✓ Génétique : la recherche d'une éventuelle mutation dans l'un des 16 gènes identifiés n'est pas réalisée en pratique courante [26]. L'identification du gène

BBS12 permettra dorénavant de proposer un diagnostic moléculaire très utile dans les études familiales ainsi qu'un diagnostic prénatal dans le cadre de la prévention [27].

- ✓ Conseil génétique : Le risque est à priori de 1/4 pour toute future grossesse d'un couple ayant un ou plusieurs enfants atteints. Cependant, le conseil génétique est rendu très compliqué par la notion récente que plusieurs gènes pourraient être impliqués simultanément dans la même famille [26].
- ✓ Diagnostic prénatal : Le diagnostic anténatal serait éventuellement possible si la mutation causale était identifiée chez le cas index de la famille. L'échographie peut éventuellement reconnaître une hémidactylie et des signes rénaux (gros reins hyperéchogènes); ces signes sont cependant inconstants [26].

## 1.6 Traitement

Les anomalies ophtalmologiques, l'obésité et ses complications (diabète, HTA) doivent être prises en charge.

La prise en charge du handicap intellectuel, s'il existe, doit tenir compte du degré du handicap visuel (un bilan ophtalmologique est fortement recommandé chez le jeune enfant) et de la personnalité particulière des patients atteints de BBS.

La surveillance et la prise en charge de l'éventuelle insuffisance rénale et de l'hypogonadisme (surtout chez le garçon) doivent être assurées [26].

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le BBS.

## 2. La polykystose rénale autosomique récessive

### 2.1 Définition

La polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR), maladie de l'enfant, d'où son nom de "polykystose infantile" est une affection rare qui touche 1/40 000

naissances, contrairement à la PKRAD. Elle se caractérise par le développement de kystes rénaux et d'une fibrose hépatique avec ectasie biliaire [30].

## 2.2 Génétique-physiopathologie

Elle se transmet selon le mode autosomique récessif. Le gène en cause, *PKHD1*, a été caractérisé en 2002 et est localisé sur le chromosome 6p21.1-p12. La pénétrance est variable, ce qui se traduit par une entrée dans la maladie plus ou moins précoce, et par des degrés divers de gravité. La mutation du gène *PKHD1* conduit à la production anormale d'une grosse protéine appelée fibrocystine ou polyductine qui, à son tour, provoque des anomalies structurelles du rein et du foie. Les kystes rénaux se développent uniquement à partir du tube collecteur, et il s'agit de microkystes, d'un diamètre < 3 mm. L'association à une atteinte hépatique est constante, sous forme d'une prolifération et dilatation des canaux biliaires [31, 32, 33].

## 2.3 Diagnostic [30, 31]

Le tableau clinique est variable:

- § dans les formes les plus graves, la maladie est découverte au 5<sup>e</sup> mois de la grossesse par une échographie montrant des gros reins hyperéchogènes, sans kystes visibles; ces reins ne fabriquant pas d'urine, il n'y a pas de liquide amniotique; de plus ces reins volumineux empêchent le développement des poumons, et ces enfants meurent soit in utero, soit quelques heures après leur naissance.
- § dans les formes modérées, c'est :
  - soit l'échographie faite à la 30<sup>e</sup> semaine qui montre des gros reins, mais cette fois -ci capables de fabriquer de l'urine donc avec un liquide amniotique normal

- o soit à la naissance la découverte d'un gros rein avec distension abdominale, d'une HTA, d'une infection urinaire, parfois de troubles métaboliques en rapport avec un déficit tubulaire (perte de bicarbonates dans les urines). L'échographie montre deux gros reins hyperéchogènes.

## 2.4 Traitement

Tous ces troubles peuvent être traités efficacement, et si l'enfant est suivi en milieu pédiatrique spécialisé, l'insuffisance rénale évolue lentement : 1/3 des enfants doivent être dialysés avant l'âge de 15 ans, 40% avant l'âge de 20 ans. Mais l'atteinte hépatique va compliquer l'évolution sous dialyse ou après greffe : la fibrose hépatique entraîne une hypertension portale sévère avec ses risques d'hémorragie digestive, la dilatation des voies biliaires favorise une infection. La double transplantation rein-foie est la solution qui peut être retenue [30, 34].

## 3. Syndrome néphrotique congénital

### 3.1 Définition

Au sens strict, le terme « syndrome néphrotique congénital » s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Le pronostic est sévère et l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies [35].

### 3.2 Syndrome néphrotique congénitale de type Finlandais (SNCF) [35]

Il a une fréquence élevée en Finlande, mais a été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde.

### 3.2.1 Génétique

La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif. Le gène (dénommé NPHS1) dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19 dans les familles finlandaises et celle d'autre origine. Il code pour une protéine transmembranaire : la néphrine. Un autre gène NPHS2, qui code pour la podocine a également été retrouvé dans certaines familles ce qui démontre une hétérogénéité génétique de la maladie.

### 3.2.2 Présentation clinique

Les nouveau-nés atteints naissent souvent de façon prématurée et sont de petit poids. Le placenta est habituellement de poids excessif. Le nouveau-né présente une dysmorphie : petit nez, implantation basse des oreilles, déformation en flexion des articulations des hanches, des genoux et des coudes. L'œdème est présent à la naissance ou apparaît dans les premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, la protéinurie est massive avec la fuite d'autres protéines. La fonction rénale normale initialement, s'altère progressivement jusqu'au stade terminale entre les âges de trois et cinq ans. Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une anasarque, de complications thromboemboliques et infectieuses, d'une dénutrition et d'un retard grave de croissance. Les enfants ne présentent en règle pas de malformations extrarénales mais des anomalies cardiaques (sténose valvulaire pulmonaire) ou du système nerveux central (atrophie cérébrale modérée) peuvent apparaître au cours de l'évolution.

### 3.2.3 Diagnostic anténatal

Le syndrome néphrotique s'installe pendant la vie fœtale, entraînant une augmentation de la concentration d'αfoetoprotéine dans le liquide amniotique. Ce dosage peut être utilisé pour le diagnostic prénatal dans les familles atteintes.

### 3.2.4 Traitement

Le SNCF est résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs, ces traitements qui aggravent le risque infectieux sont contre-indiqués.

### 3.3 Sclérose mésangiale diffuse [35]

C'est la seconde cause de syndrome néphrotique précoce conduisant à l'insuffisance rénale. Le mode de transmission serait autosomique récessif.

#### 3.3.1 Présentation clinique

Les nouveaux nés atteints n'ont en règle aucun symptôme à la naissance avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. La protéinurie peut apparaître in utero dans certains cas, mais elle survient le plus souvent au bout de plusieurs mois après la naissance. Elle est isolée, sans hématurie et s'accompagne d'un syndrome néphrotique. L'évolution se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale avec une HTA sévère, souvent avant l'âge de 4 ans.

#### 3.3.2 Traitement

Le traitement est symptomatique, le syndrome néphrotique étant moins sévère. Il a pour but de maintenir l'équilibre hydrosodé, d'assurer un bon état nutritionnel, de prévenir ou traiter les complications infectieuses et thromboemboliques. Au stade d'IR un traitement par dialyse est débuté. Le traitement de choix étant la transplantation rénale, une binéphrectomie est effectuée avant ou au cours de celle-ci en raison du risque potentiel de développement d'un néphroblastome. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.

## 4. Acidose tubulaire distale

### 4.1 Définition

Elle est caractérisée par un trouble de l'acidification des urines, qui s'effectue dans la partie terminale du tubule. Il s'agit le plus souvent d'un défaut de sécrétion urinaire des ions acides ou protons [36].

### 4.2 Génétique

Le mode de transmission principale est autosomique récessif, causées par la mutation des 2 copies de l'un des gènes codant des composants de la « pompe à protons », (ATP6V0A4 ou ATP6V1B1). Comme ces gènes sont exprimés aussi dans l'oreille interne, ces 2 formes peuvent s'accompagner de surdité, plus fréquente dans les mutations d'ATP6V1B1. Les formes dominantes sont plus rares, et liées à des mutations du gène SLC4A1 codant pour l'échangeur Chlore/bicarbonate AE1 des cellules du tube collecteur. Elles ne s'accompagnent pas de surdité, mais peuvent être associées à des anomalies des globules rouges (ovalocytose et sphérocytose) car cet échangeur est aussi présent dans ces cellules. Les mutations responsables des anomalies des globules rouges sont de localisation différente des mutations responsables d'acidose tubulaire. Cette association a été décrite dans le sud-est asiatique où l'ovalocytose est fréquente [36, 37].

### 4.3 Clinique

Chez l'enfant, âge où se révèle la majorité des acidoses tubulaires génétiques, l'acidose est mal tolérée et se manifeste par des vomissements, une polyurie avec déshydratation, ou au minimum une mauvaise croissance en poids et taille. Une hypokaliémie est habituellement associée à l'acidose. Dans les urines, il existe une hypercalciurie (due à une libération de calcium par l'os sous l'effet de l'acidose) et une diminution de l'excrétion de citrate; le risque de l'hypercalciurie, en l'absence

de traitement, est le développement de lithiases (calculs rénaux) et de néphrocalcinose (dépôts calciques dans les reins), qui sont parfois les signes révélateurs de la maladie chez l'adulte [36, 37, 38].

#### 4.4 Traitement

Tous ces symptômes peuvent heureusement être facilement évités si le diagnostic est fait précocement, car l'acidose métabolique se corrige facilement en « alcalinisant » le sang grâce à une supplémentation en bicarbonates par voie orale. Le citrate de sodium ou de potassium peut aussi être utilisé. Dans les acidoses distales avec hypercalciurie, l'efficacité du traitement doit être appréciée non seulement sur le taux de bicarbonate sanguin, mais aussi sur la calciurie, qui doit être normalisée ou presque. Le traitement alcalinisant sera évidemment poursuivi tout au long de la vie [36].

### 5. L'Oxalose

#### 5.1 Définition

L'oxalose est la thésaurismose d'oxalate de calcium causée par l'Hyperoxalurie primitive de type 1 (HP 1), seule abordée ici, déficit enzymatique récessif autosomique affectant exclusivement le métabolisme hépatocytaire du glyoxylate et conduisant à une synthèse excessive d'oxalate [40].

L'HP 1 n'est pas une cause exceptionnelle de néphrolithiase et d'insuffisance rénale chez l'enfant surtout dans les pays à fort taux de consanguinité. Elle représente 13% des causes d'insuffisance rénale terminale dans une série Tunisienne [40].

#### 5.2 Physiopathologie-Génétique

L'HP 1 est due au déficit d'une enzyme péroxysomale hépatique, l'alanine : glyoxylate aminotransférase (AGT). La maladie s'exprime soit parce que la

production de l'enzyme est déficiente ou absente (déficit quantitatif en AGT), soit parce qu'elle est délocalisée dans la mitochondrie ce qui rend l'AGT inefficace (déficit fonctionnel en AGT). Il existe une grande hétérogénéité phénotypique de l'affection, les déficits quantitatifs étant plus sévères que les déficits fonctionnels. Ce déficit aboutit à la formation massive d'oxalate de calcium. L'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine les premiers symptômes concernent habituellement l'appareil urinaire [39, 40].

L'HP 1 est une maladie récessive autosomique. Le gène AGXT a été localisé sur le chromosome 2 (2q37.3). Les hétérozygotes présentent une activité enzymatique intermédiaire entre celle des homozygotes et celle des sujets normaux.

### 5.3 Manifestations cliniques.

Les premières manifestations surviennent dans la première enfance, avant l'âge de 5 ans avec des extrêmes allant de la naissance à plus de 60 ans. Les symptômes initiaux sont habituellement ceux d'une lithiase urinaire : coliques néphrétiques, hématurie, pyurie, obstruction des voies urinaires [39, 40].

Il peut s'agir d'anomalies moins spécifiques en rapport avec l'altération de la fonction rénale : anémie, retard statural, découverte d'une acidose métabolique voire même d'une insuffisance rénale [40]. L'insuffisance rénale est due à une atteinte tubulo-interstielle secondaire à la toxicité mitochondriale de l'oxalate sur les cellules tubulaires et son accumulation dans le parenchyme rénale.

La production hépatique d'oxalate reste inchangée. La concentration plasmatique d'oxalate augmente et les dépôts deviennent systémiques. Les dépôts extra-rénaux d'oxalate se localisent préférentiellement au niveau du tissu osseux, puis le système de conduction myocardique entraînant un risque de mort subite, les articulations entraînant une ankylose douloureuse, la média des artères pouvant causer, surtout chez les malades âgés, une gangrène des extrémités, la rétine sans

conséquence visuelle habituellement, la peau, la muqueuse buccale et les nerfs périphériques. On parle alors d' « Oxalose ».

Les clichés radiographiques d'abdomen montrent des calculs très denses, de taille et de localisation variables, souvent bilatéraux, et associés à une néphrocalcinose dans la plupart des cas, cette association étant très évocatrice du diagnostic d'oxalose [39, 40].

#### 5.4 Diagnostic [39]

- ✓ Dosages biochimiques : Le dosage de l'excrétion urinaire d'oxalate est suffisant pour affirmer le diagnostic d'hyperoxalurie primitive dans la majorité des cas.
- ✓ Analyse morpho constitutionnelle des calculs : L'analyse précise d'un calcul, lorsqu'on en dispose, ou à défaut de la cristallurie des urines fraîches, confirme le diagnostic en montrant la présence presque exclusive d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite, dans une morphologie cristalline caractéristique.
- ✓ Analyse moléculaire : La variété des mutations possibles et la fréquence des patients « doubles hétérozygotes » rend difficile, en pratique, le diagnostic génétique direct, sauf à l'intérieur d'une famille où la ou les mutations sont connues, ou dans certaines populations porteuses de mutations spécifiques (par exemple mutation I244T au Maghreb).
- ✓ Diagnostic anténatal : il n'existe aucun marqueur biologique ou échographique spécifique de l'HP 1. Le recours à la biologie moléculaire est indispensable, par séquençage du gène AGXT chez le cas index, avec recherche de ségrégation chez les deux parents. La recherche de la mutation ainsi identifiée peut se faire soit à partir d'une ponction des villosités chorales entre 10 et 14 SA, soit à partir d'une ponction de liquide amniotique

vers 16 SA. Cette stratégie est extrêmement fiable mais ne se conçoit que si une décision d'IMG est envisagée en cas de fœtus atteint homozygote.

## 5.5 Traitement

Traitement conservateur : il doit être entrepris le plus rapidement possible. 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 sans faille. Il repose essentiellement sur une hyperhydratation environ 3 litres/m<sup>2</sup>/j aussi bien le jour que la nuit. Il faut également inhiber la cristallisation par la prise de citrate de potassium de 100 à 150 mg/kg/j. Afin de tenter de réduire la production d'oxalate, on a recours à un traitement par la pyridoxine, qui est un cofacteur de l'AGT (doses croissantes de 5 à 20 mg/kg). Une diminution de l'oxalurie d'au moins 30 % est nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement.

Traitement des lithiases : Le traitement de la lithiase urinaire doit être aussi peu agressif que possible. La lithotritie extracorporelle doit être préférée et, en cas d'échec, seuls les calculs obstructifs doivent être enlevés, par des interventions les plus limitées possibles, et avec une hydratation péri-opératoire parfaite.

Dialyse : Au stade terminal de l'insuffisance rénale, la dialyse n'est pas un mode de traitement satisfaisant. En effet, aucune forme de dialyse n'est capable de retirer des quantités suffisantes d'oxalate pour éviter son accumulation extrarénale. L'hémodialyse est cependant plus efficace que la dialyse péritonéale et elle doit être préférée chaque fois que possible. Elle doit être effectuée avec des membranes très perméables et pendant des durées plus longues que dans les autres indications ; l'idéal est une dialyse quotidienne. Chez le jeune enfant, il est préférable d'associer dialyse péritonéale et hémodialyse pour obtenir une épuration optimale en attendant la transplantation hépatorénale.

Transplantation : La transplantation rénale seule, en effet, n'est pas suffisante, du moins dans les oxaloses observées chez l'enfant. En effet, la récurrence des dépôts d'oxalate sur le greffon est constante et elle aboutit le plus souvent à une perte rapide du greffon. Seule la transplantation hépatique permet la correction définitive du défaut enzymatique. Elle empêche la survenue de l'oxalose systémique, si elle est réalisée suffisamment tôt dans l'évolution. Lorsque l'insuffisance rénale est déjà présente, le traitement de choix est la transplantation hépatorénale, réalisée au stade d'insuffisance rénale avancée mais non terminale. Les résultats chez l'enfant sont bons.

## 6. La maladie de Fabry

### 6.1 Définition

Elle résulte d'un déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme (hydrolase lysosomale) dont l'absence entraîne l'accumulation, dans les cellules, de graisses anormales, les glycosphingolipides [41].

### 6.2 Génétique

Le gène est situé sur le chromosome X : gène galactosidase A en Xq22. La maladie se transmet selon le mode dominant lié à l'X: elle touche les sujets des deux sexes, mais est plus sévère chez les hommes (XY) qui n'ont qu'un chromosome X que chez les femmes (XX) qui en ont deux, dont l'un est sain [41, 42].

### 6.3 Clinique [41, 42, 43]

Les douleurs, à type de brûlures ou de décharges électriques marquent souvent le début de la maladie, apparaissent à l'effort, à la chaleur, lors d'une fièvre. Elles touchent les extrémités, durent quelques minutes à quelques heures, sont souvent invalidantes, et entraînent une limitation des activités sportives et sociales.

Les signes digestifs peuvent comporter douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation et peuvent être d'interprétation difficile chez l'enfant.

Les signes cutanés sont fréquents sous forme de petits points de quelques millimètres de diamètre, rouge foncés, en tête d'épingles (= angiokératomes). Ils siègent sur les fesses, les bourses, la face interne des cuisses selon une topographie en "caleçon". Certains patients ne transpirent pas ou transpirent peu (hypohidrose). Parfois des œdèmes des jambes apparaissent. L'atteinte rénale est la cause principale de décès dans la maladie de Fabry. Une protéinurie puis une néphropathie complexe évoluent vers l'insuffisance rénale chronique qui aboutit au décès vers l'âge de 40 ans en l'absence de traitement approprié.

Les manifestations cardiovasculaires : l'accumulation de sphingolipides dans le cœur est responsable d'une augmentation de son épaisseur. Des anomalies de la conduction électrique et du rythme cardiaque peuvent être dépistés par un électrocardiogramme. L'obstruction des artères du cœur peut conduire à un infarctus du myocarde. Parfois une hypotension orthostatique survient, se manifestant par des malaises et devant conduire à adopter un lever très progressif.

Les manifestations oculaires n'ont aucune traduction clinique, mais sont présentes dans 90 % des cas. Elles sont un moyen de diagnostic chez l'homme et de dépistage chez la femme hétérozygote. Il s'agit d'opacités de la cornée, visibles uniquement à la lampe à fente. Parfois une cataracte se développe.

#### 6.4 Diagnostic

Les examens afin de confirmer le diagnostic différent d'un sexe à l'autre : pour les hommes (hémizygotés) : mesure de l'activité enzymatique dans les leucocytes ou le plasma ; pour les femmes (hétérozygotes) : par génotypage [41, 44].

## 6.5 Traitement

### 6.5.1 Traitement symptomatique

Les douleurs des accès de maladie de Fabry ne sont pas sensibles aux antalgiques usuels ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore aux antalgiques de palier. On recourt à d'autres médicaments : diphénylhydantoïne, carbamazépine avec un succès variable. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux fait discuter la mise sous anti-aggrégants plaquettaires ou un traitement anticoagulant. Une protéinurie progressive invite à prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'hypertension artérielle, si elle apparaît, doit être traitée efficacement pour améliorer en particulier le pronostic rénal. Les troubles du rythme cardiaque auriculaires ou ventriculaires nécessitent une prise en charge adaptée. La survenue d'une insuffisance rénale, dite terminale, conduit à débiter l'hémodialyse dans l'attente espérée d'une greffe d'un rein, d'autant plus souhaitable que le greffon restera indemne de la maladie grâce à l'enzyme qu'il apporte (sans protection sur d'autres organes) [43, 44].

### 6.5.2 Traitement spécifique

Un traitement substitutif sous forme d' « enzyme-médicament » est disponible depuis quelques années. Deux spécialités sont disponibles en Europe, produites par génie génétique. Le traitement est généralement bien toléré mais des réactions « allergiques » peuvent se développer.

L'enzymothérapie diminue la fréquence et l'intensité des douleurs, améliore la qualité de vie et semble diminuer l'épaississement du cœur (visualisé en échographie) [41-44].

## 7. La Cystinurie

### 7.1 Définition

La Cystinurie est un désordre héréditaire du transport des acides aminés dibasiques : cystine, ornithine, lysine et arginine (COLA des anglo-saxons). Elle est la plus fréquente des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques [4, 45].

### 7.2 Physiopathologie

La cystine est un acide aminé non essentiel qui, dans les conditions physiologiques, est absorbée au niveau intestinal et circule librement dans le plasma. Elle est filtrée en totalité par le tube proximal, les urines normales en sont donc dépourvues. La solubilité de la cystine est fonction du pH urinaire : elle est faible lorsque le pH est bas (5 à 6) et augmente lorsqu'il est supérieur à 7 [4, 45].

Les patients cystinuriques présentent une concentration urinaire en cystine et en acides aminés dibasiques très augmentée et un défaut de leur absorption intestinale. Ainsi l'augmentation de la concentration urinaire de cystine et un pH urinaire compris entre 7 et 7.5 auront pour conséquence la cristallisation de la cystine et la formation de calculs cystiniques. L'excrétion urinaire excessive de cystine et des acides aminés dibasiques est due à un défaut de leur réabsorption tubulaire proximale, secondaire à des anomalies de leur transporteur commun [4, 45].

### 7.3 Génétique

Dans sa forme classique, la cystinurie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique sa fréquence dans les populations à forte consanguinité. Elle correspond à des mutations du gène SLC3A1, situé sur le chromosome 2 (2p31) qui code pour la protéine rBAT. Plus récemment, une transmission partiellement dominante a été reconnue. Elle correspond à des

mutations du gène SLC7A9 situé sur le chromosome 19 (19q13.1). Ce second gène code pour une sous-unité qui interagit avec la sous-unité codée par le gène SLC3A1 pour former le canal transporteur actif. Ainsi on établit une classification génotypique de la cystinurie :

- type A : se définit par la présence de 2 mutations sur le gène SLC3A1
- type B : se définit par la présence de 2 mutations sur le gène SLC7A9 [4, 46].

#### 7.4 Diagnostic

La lithiase rénale est la seule expression clinique de la cystinurie, le déficit du transport intestinal n'ayant aucune conséquence. Elle peut se manifester dès les premières années de la vie, mais souvent seulement au cours de la deuxième ou de la troisième décennie. On retrouvera les signes cliniques classiques d'une maladie lithiasique : coliques néphrétiques, hématurie macroscopique, infections, obstacle urinaire chronique pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique [4, 45]. Les calculs sont le plus souvent multiples et bilatéraux, très récidivants et peuvent envahir l'ensemble des cavités pyelocalicielles, prenant un aspect pseudo coralliforme.

Les calculs sont le plus souvent visibles sur un AUSP, sinon par échographie ou scanner s'ils sont de petites tailles [46].

Le diagnostic sera confirmé par l'analyse des calculs par spectrophotométrie infra-rouge ou par la mesure de l'excrétion urinaire de cystine dans les urines des 24 heures par chromatographie. Le diagnostic génétique de la cystinurie n'a pas actuellement d'intérêt pratique [45, 46].

#### 7.5 Traitement [46]

Le traitement médical préventif a pour but d'augmenter la solubilité de la cystine dans l'urine. Le traitement de base repose ainsi sur l'hyper diurèse (> 3 l/j)

maintenue nuit et jour et sur l'alcalinisation active des urines par le bicarbonate de sodium (huit à 16 g/j) ou mieux, par le citrate de potassium, dilués dans une grande quantité d'eau. La suppression des aliments très riches en méthionine (notamment les œufs) est indiquée. Lorsque ces mesures sont insuffisantes à prévenir la formation de nouveaux calculs, il est légitime de leur ajouter la prise d'un sulfhydryle (D-pénicilline ou tiopronine) à posologie progressivement croissante, la moitié de la dose étant prise au coucher, car la nuit est la période où la concentration urinaire de la cystine est la plus élevée.

En cas d'épisode obstructifs répétitifs, des gestes urologiques itératifs s'imposent. La lithotripsie extra-corporelle est souvent inefficace, on aura donc recours à la néphrolithotomie percutané ou à l'urétéroscopie, voire à la chirurgie classique.

## 8. La maladie de Von Hippel Lindau

### 8.1 Définition

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une affection multisystémique prédisposant au développement de tumeurs richement vascularisées dans plusieurs organes. C'est une maladie rare mais non exceptionnelle, avec une fréquence estimée à 1 sur 36000-40000 [47].

### 8.2 Génétique-physiopathologie

La maladie de VHL est une maladie autosomique dominante secondaire à un gène suppresseur de tumeur situé en 3p25-26. La protéine VHL normal (pVHL) joue un rôle majeur dans la régulation de l'angiogénèse. Elle cible ainsi pour sa dégradation dans le protéasome, le facteur de transcription sensible à l'hypoxie HIF- $\alpha$  (hypoxia inducing factor -alpha) qui a une importance cruciale pour l'expression de multiples gènes dont ceux impliqués dans l'angiogénèse (VEGF). Lorsque le gène

VHL est muté, l'absence de dégradation de HIF- $\alpha$  a pour conséquence principale une production anormale de VEGF à l'origine de la prolifération vasculaire. La pVHL inhibe aussi la production de TGF- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ ) dont la surexpression serait l'évènement principal à l'origine de la tumorigenèse rénale. Le gène VHL est un gène multifonctionnel dont les fonctions sont majeures et sans doute tissus-spécifiques [48].

### 8.3 Diagnostic

La maladie se révèle chez l'adulte jeune, entre 15 et 30 ans. Les six lésions majeures constituant les critères du diagnostic sont :

- l'hémangioblastome du névraxe (cervelet et moelle épinière essentiellement)
- l'hémangioblastome de la rétine (ou angiome rétinien)
- le cancer rénal à cellules claires et/ou les kystes rénaux
- le phéochromocytome
- les kystes et/ou tumeurs neuroendocrines pancréatiques
- la tumeur du sac endolymphatique.

La définition clinique repose sur la présence de deux lésions majeures dont un hémangioblastome en l'absence d'histoire familiale, ou d'une seule lésion en présence d'antécédents familiaux. On distingue deux grands types :

- type 1 : en l'absence de phéochromocytome
- type2 : lorsque le phéochromocytome est retrouvé dans la symptomatologie.

Les signes cliniques sont très variables d'un patient à l'autre (hétérogénéité phénotypique) et d'une famille à l'autre (type 1 et 2).

La mutation constitutionnelle du gène VHL est identifiable dans près de 100% des cas et plus de 200 différentes mutations germinales sont déjà décrites [48].

Le dépistage des différentes lésions s'effectue par :

- IRM (hémangioblastome du névraxe et tumeurs du sac endolymphatique)

- examen du FO et/ou angiographie (hémangioblastome rétinien)
- échographie et TDM abdominale (atteinte rénale et pancréatique)
- dosage des métanéphrines urinaires [48].

#### 8.4 Traitement

La surveillance régulière est indispensable pour évaluer l'évolution des lésions et/ou diagnostiquer de façon précoce de nouvelles atteintes pour une prise en charge optimale. En effet la maladie de VHL est potentiellement grave en l'absence de traitement [48]. Il est important de faire un dépistage familial dans l'intérêt des patients avec un diagnostic génétique pré symptomatique pour les personnes à risque et des explorations systématiques quand celui-ci n'est pas réalisable.

Le traitement est chirurgical pour la majorité des lésions. Les hémangioblastome du cerveau inopérable par chirurgie classique, peuvent bénéficier d'une radiothérapie appelée « gamma knife surgery ». La chirurgie rénale conservatrice est préférée chaque fois que possible pour éviter ou retarder le recours à un traitement de suppléance rénale, la transplantation rénale pouvant également être envisagée. Les hémangioblastome rétiniens se traitent par diathermie, xénon, laser ou cryocoagulation selon leur localisation, leur volume et leur nombre [49].

#### 8.5 Conseil génétique et Diagnostic prénatal

Le planning familial doit être envisagé avant toute grossesse. Un diagnostic prénatal est possible si la mutation du gène VHL est connue. Les cellules obtenues par biopsie des villosités chorales entre la 9e et la 12e semaine de grossesse, ou par amniocentèse autour de la 15e à la 16e semaine de grossesse conviennent parfaitement [49].

## 9. La maladie périodique

### 9.1 Définition

La maladie périodique, encore appelée fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la plus connue des fièvres récurrentes héréditaires. Elle s'intègre dans le cadre plus vaste des syndromes auto-inflammatoires, que l'on définit comme des maladies inflammatoires essentiellement déterminées par une anomalie génétique sans anomalie de l'auto-immunité. Elle a une prévalence élevée dans les populations du pourtour méditerranéen, avec une fréquence de 1/200 à 1/1000. [50, 51, 52]

### 9.2 Génétique- pathogénie

La FMF se transmet selon le mode autosomique récessif à pénétrance incomplète dans la plupart des cas, on note une transmission autosomique dominante à pénétrance partielle, dans des rares cas. Le gène de la maladie, MEFV, a été localisé puis identifié en 1997. Il est situé sur le chromosome 16 (16p13) et code pour une protéine dénommée « pyrine » par le consortium international et « marénostrine » par le consortium français. Elle est exprimée dans les granulocytes, les monocytes et les éosinophiles et serait impliquée dans la régulation de l'inflammation et l'apoptose. La pyrine/marénostrine interviendrait en inhibant la voie de régulation de l'interleukine 1 et en augmentant l'apoptose des cellules inflammatoires [50-53].

### 9.3 Diagnostic

Les signes cliniques les plus courants sont des crises faites de fièvre et douleurs, associées ou isolées, qui durent 24 à 72 heures. La symptomatologie est secondaire à une inflammation des membranes séreuses (péritoine, synoviale, plèvre,...) et peut évoluer au cours de la vie. L'atteinte articulaire intéresse les grosses articulations (genou, hanche, cheville). Il faut aussi noter des signes cutanés

à type de plaques érythémateuses évoquant un érysipèle des membres inférieurs. Les manifestations apparaissent en général dès l'enfance. Les crises sont favorisées par la fatigue et le stress [50, 52]. L'atteinte rénale au cours de la maladie périodique est essentiellement due à l'amylose, dont la survenue transforme une affection invalidante mais bénigne en une maladie mortelle, avec une quasi-certitude. On distingue deux phénotypes : dans le phénotype I, le plus fréquent, les accès paroxystiques apparaissent les premiers, tandis que, dans le phénotype II, c'est l'amylose qui survient d'abord, suivie ou non des crises paroxystiques [53,54]. Le diagnostic de FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques complété depuis peu d'un diagnostic génétique. Les critères diagnostiques ont été établis par Tel Hashomer [50].

Critères majeurs :

- épisodes fébriles récidivants avec sérites
- amylose de type AA sans pathologie classiquement associée
- réponse des épisodes fébriles à la colchicine

Critères mineurs :

- épisodes fébriles récurrents
- pseudo-érysipèles
- antécédent familial au premier degré de MP

Pour porter un diagnostic de certitude, il est nécessaire d'avoir deux critères majeurs ou un critère majeur et un critère mineur. Le diagnostic de l'amylose, de type AA, sera posé à l'histologie après une biopsie rénale, une biopsie rectale ou une biopsie médullaire. Il est cependant recommandé de faire un diagnostic génétique chez des malades qui ne remplissent pas les critères diagnostiques [50, 53].

#### 9.4 Traitement

Le but du traitement est de diminuer la fréquence et la sévérité des accès, le contrôle de l'inflammation infraclinique et de prévenir ou retarder l'apparition de l'amylose rénale. Le traitement repose sur l'administration de colchicine (1 à 2 mg/j, a vie). Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être associés au moment des crises. L'interféron alpha a été proposé dans les formes résistantes à la colchicine mais l'efficacité n'a pas été prouvée. La transplantation rénale reste le meilleur traitement [50-52, 54].

#### 9.5 Conseil génétique-Diagnostic anténatal

Il est utile de connaître le statut génétique des individus appartenant à des familles à risque. Un diagnostic précoce permet une économie de souffrance, une attitude thérapeutique adaptée et un coût de santé moindre. Le diagnostic anténatal n'est absolument pas indiqué [54].

### 10. La polykystose autosomique dominante

#### 10.1 Définition

La polykystose rénale autosomique dominante est caractérisée par le développement de kystes multiples dans chacun des 2 reins. Les kystes se développent dans 1 à 2% des néphrons, à partir de tous les segments (glomérule ou tubule). Initialement minuscule, ils augmentent progressivement de volume refoulant ainsi les constituants normaux du rein [34].

#### 10.2 Epidémiologie

La PKRAD vient en fréquence au premier rang des maladies rénales : sa prévalence est estimée à 1 pour 1 000 dans les populations caucasiennes [30]. Elle affecte tous les groupes raciaux dans le monde entier avec une fréquence de 1/400-

1000 [55, 56], c'est ainsi qu'au Maroc 30000 personnes environ seraient atteintes et 12,5 Millions à travers le monde. Elle est responsable de 8% à 10% des cas d'insuffisance rénale chronique terminale [57, 58] et vient occuper la 3ème position dans les causes de mise en dialyse chronique après la néphropathie diabétique et la néphroangiosclérose [59], au Maroc elle vient au 5ème rang et représente 2,9% des causes d'hémodialyse [Annexe 4] [60].

### 10.3 Génétique-physiopathologie

La transmission de la maladie se fait sur le mode autosomique dominant. C'est en 1985 qu'un premier gène PKD1 responsable de la maladie, dans la majorité des familles, a été localisé sur le bras court chromosome 16. En 1993, on montrait l'existence d'un deuxième gène PKD2, situé sur le bras long du chromosome 4. Ces deux gènes codent respectivement pour des protéines membranaires : polycystine 1 et 2. Elles sont localisées sur l'épithélium des tubes rénaux, des conduits biliaires et pancréatiques. Elles seraient impliquées dans les phénomènes d'adhésivité entre protéines et cellules. Leur anomalie - perte ou taux réduit de production de polycystine - conduirait à un défaut dans la différenciation cellulaire et serait un évènement très précoce dans la formation des kystes. Depuis peu, on pense à l'existence d'un troisième gène responsable (PKD3) dans un petit nombre de familles, mais il n'a pas encore été localisé. Le gène PKD1 a été identifié en 1994 et le gène PKD2 en 1996 [34].

### 10.4 Diagnostic

#### 10.4.1 Circonstances de découverte

Le diagnostic se fait habituellement chez le sujet jeune, mais la maladie peut être dépistée à tout âge. Les circonstances de découverte peuvent être des douleurs lombaires, une hématurie macroscopique ou une complication à type de colique

néphrétique ou d'infection kystique. Le diagnostic est parfois fortuit, à l'occasion d'une échographie abdominale, ou encore au cours de l'exploration d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale. [60]

#### 10.4.2 Manifestations rénales [60]

Les premières manifestations apparaissent en général après 25-30 ans. La PKRAD peut se révéler par:

- Hypertension artérielle: très fréquente, elle est très souvent le signe révélateur de la maladie, avant tout du déficit de la fonction rénale.
- Hématurie macroscopique: épisode souvent révélateur, elle est en général en rapport avec la rupture d'un kyste, facilitée par un effort physique excessif ou par une infection. Elle est souvent récidivante. De durée variable, 2 à 5 jours, elle se tarit le plus souvent spontanément, ce qui explique parfois un retard diagnostic.
- Protéinurie : modérée, < 1 g/24h, de type tubulaire
- Infection urinaire : elle est fréquente, surtout chez la femme. Elle débute souvent par une cystite, si non traitée elle peut évoluer vers la pyélonéphrite aiguë
- Douleurs : les douleurs lombaires ou abdominales, sourdes et quasi-permanentes, sont très fréquentes, en rapport avec une mise en tension de la capsule rénale. Un syndrome douloureux aigu est en rapport avec une complication : torsion ou rupture d'un kyste, lithiase.
- Lithiase : les calculs sont de taille et de localisation variable. Ils peuvent être asymptomatiques ou provoquer des coliques néphrétiques ou une hématurie
  - Insuffisance rénale : Complication sévère et la plus fréquente de la

PKRAD. Les facteurs influençant la progression de l'insuffisance rénale sont le jeune âge (< 30 ans) au moment du diagnostic, le sexe masculin, l'hypertension artérielle

surtout si elle est d'apparition précoce, les épisodes d'hématurie macroscopique, et les sujets relevant de l'anomalie génétique PKD1 ont une évolution plus rapide que ceux correspondant au locus PKD2.

L'échographie est l'examen de base, pour confirmer le diagnostic devant des signes cliniques évocateurs et des antécédents familiaux suggestifs. Elle montre 2 reins dont la taille est augmentée, > 12 cm ou 4 vertèbres, avec de nombreux kystes hyperéchogènes à renforcement postérieur, de taille variable, de quelques mm à plus de 5 cm.

Chez les sujets du type PKD1, on admet le diagnostic de polykystose rénale si l'échographie objective :

- kystes uni ou bilatéraux chez un sujet < 30 ans
- kystes dans les 2 reins chez un sujet entre 30 et 59 ans
- kystes au moins dans chaque rein si > 60 ans

Chez les sujets du type PKD2, une échographie normale exclut le diagnostic après 30 ans. Par contre, chez les sujets du type PKD1, pour lesquels le développement des kystes est plus tardif, une échographie normale à 30 ans n'exclut pas la possibilité de polykystose. Ainsi l'on fera appel à des techniques d'imagerie plus performante telle que le scanner ou l'IRM, qui objectiveront mieux des kystes de plus petite taille.

Le diagnostic moléculaire, bien que plus précis, n'a pas de place en pratique courante.

#### 10.4.3 Les manifestations extra-rénales [30, 34, 60]

La PKRAD est une maladie "systémique", comme s'il y avait une anomalie généralisée dans la différenciation des cellules. Les manifestations extra-rénales sont diagnostiquées de plus en plus précocement, du fait de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients. Il s'agit de :

- Kystes hépatiques, qui sont de loin les plus fréquents
- Valvulopathies cardiaques : La plus fréquente est le prolapsus de la valve mitrale, qui va s'associer à une insuffisance mitrale
- Anévrisme intracrânien (polygone de Willis, artères sylviennes) : favorisé par l'HTA, elle survient dans 8 % des cas et doit conduire à la réalisation d'une angio-IRM chez tous les patients ayant une histoire familiale de PKRAD
- Diverticulose colique, kystes ovariens, une plus grande prédisposition aux hernies inguinales/ombilicales

### 10.5 Traitement [30,34]

Le traitement conservateur comporte avant tout le contrôle de l'HTA par les IEC, réduisant l'insuffisance cardiaque et le risque de rupture d'anévrisme intracrânien; ce traitement ralentit la dégradation rénale. L'efficacité des régimes de restriction protidique est discutée.

L'épuration extra-rénale est particulièrement efficace chez ces patients, la survie à 5 ans étant de 10% à 15% supérieure à celle notée dans les autres catégories de malades dialysés. La dialyse péritonéale peut être retenue chez ces malades, mais doit tenir compte du risque de hernie inguinale ou ombilicale. Sous hémodialyse, l'infection des kystes, les douleurs et les hématuries continuent à marquer l'histoire clinique.

La transplantation rénale donne de très bons résultats. Avant la greffe, on devra discuter une néphrectomie en cas d'infection kystique persistante ou de rein de volume excessif. Un éventuel donneur vivant intrafamilial ne devra être accepté qu'après l'âge de 30 ans et un bilan radiologique rénal complet.

## 11. Le syndrome d'Alport

### 11.1 Définition

Syndrome d'Alport (SA) est un trouble, relativement fréquent, monogéniques du rein héréditaire caractérisée par la survenue dans plusieurs générations d'une même famille d'une néphropathie hématurique progressive associée à une surdité et une atteinte oculaire. [61, 62].

### 11.2 Génétique-Pathogénie

La transmission s'effectue dans 85 à 90 % des familles selon le mode dominant lié au chromosome X, mais dans certaines familles on retrouve une transmission selon le mode autosomique, récessif ou dominant. Elle est due à des modifications de la MBG, découlant d'anomalies génétiques affectant les chaînes du collagène IV, principal composant des membranes basales. Ce collagène de type IV est composé de trois chaînes alpha, et il existe 6 types de chaînes alpha codées par 6 gènes dénommés COL4A1 à COL4A6 situés sur 3 différents chromosomes (chromosome 13 pour A1 et A2, chromosome 2 pour A3 et A4, chromosome X pour A5 et A6). Les chaînes alpha-1 et alpha-2 sont présentes sur toutes les membranes basales, et une mutation de leurs gènes est létale chez l'embryon. Les chaînes alpha-3, alpha-4, alpha-5 et alpha-6 sont exprimées sélectivement sur les basales de certains tissus: rein, cochlée, œil. Il existe dans le syndrome d'Alport une grande variété de mutations du gène COL4A5, déterminant la synthèse de la chaîne alpha-5 du collagène type IV. Les mutations du gène entraîneront donc les altérations structurelles suivantes: absence des chaînes alpha-3, alpha-4 et alpha-5, et persistance d'une distribution fœtale des chaînes alpha-1 et alpha-2, ce qui conférerait une susceptibilité accrue vis à vis des enzymes protéolytiques, d'où les lésions de fragmentation des basales glomérulaires. Dans les rares formes à

transmission autosomique récessive, l'anomalie intéresse les chaînes alpha-3 ou alpha-4 [61, 63, 64].

### 11.3 Description clinique

#### 11.3.1 Manifestations rénales [61]

Forme dominante liée à l'X : le maître symptôme du SA est une hématurie, microscopique ou macroscopique. Elle peut être observée dès les premiers jours de vie ou dans l'enfance ce qui permet un diagnostic précoce. Elle est quasi constante chez le garçon et très fréquente chez la fille. La protéinurie apparaît habituellement après l'hématurie, d'évolution progressive, elle peut conduire à un syndrome néphrotique. Ce dernier, de mauvais pronostic, peut s'accompagner d'une HTA. L'évolution vers l'IRT est inéluctable chez tous les patients mâles, entre 15 et 30 ans. L'atteinte rénale est moins sévère chez la fille, les signes apparaissant plus tardivement. Seules 5 à 15 % des femmes atteintes progressent vers l'IRT, à un rythme lent, autour de 40 ans.

Forme autosomique récessive : la gravité de l'atteinte rénale est la même chez les garçons et les filles. Les manifestations rénales sont identiques mais sont souvent plus précoces et plus sévères. Ainsi l'insuffisance rénale peut survenir avant l'âge de 15 ans ou plus tardivement jusqu'à 30-35 ans.

Forme autosomique dominante : l'évolution est moins sévère que dans la forme récessive. La progression vers l'insuffisance rénale est inconstante et survient après 50 ans, en général.

#### 11.3.2 Manifestations extra-rénales

L'hypoacousie est bilatérale et prédomine initialement sur les fréquences élevées ; il s'agit d'une atteinte neurosensorielle (surdité de perception) sans atteinte vestibulaire associée. Elle apparaît dans la moitié des cas chez le garçon avant l'âge de 10 ans mais peut rester latente et n'être décelée qu'à l'audiogramme qui est

indiqué chez tout sujet suspect de SA. L'hypoacousie peut progresser dans l'enfance jusqu'à requérir un appareillage. Ce fait est plus rare à l'âge adulte et exceptionnel chez les femmes. L'intensité de l'hypoacousie ne préjuge pas de l'évolution de la néphropathie [62].

Atteinte oculaire : Le lenticône antérieur bilatérale est pathognomonique du SA, noté chez un quart des sujets avant 25 ans, et associé à une évolution rapide des lésions vers l'insuffisance rénale. Des lésions périmaculaires blanchâtres de la rétine sont fréquentes, sans altération de la vision. On peut noter des érosions récidivantes de la cornée [61, 62].

### 11.3.3 Diagnostic [61, 62]

Le diagnostic repose sur la notion d'insuffisance rénale et de surdité dans la famille. Cependant dans certains cas, la notion de maladie rénale familiale manque, probablement en rapport avec de nouvelles mutations dans le gène. On a alors recours à la biopsie cutanée analysée avec un anticorps monoclonal anti chaîne alpha-5, la membrane basale de l'épiderme normal contenant la chaîne alpha-5 (mais non alpha3/4) : le résultat est presque toujours négatif chez un homme atteint de syndrome d'Alport (l'absence d'alpha 5 dans la forme liée à l'X n'est pas absolument constante) la fixation étant discontinue, en "mosaïque", chez une femme asymptomatique mais porteuse. Si le résultat est positif, il peut s'agir d'une forme autosomique récessive du syndrome d'Alport, ou d'une maladie des membranes basales minces. Le diagnostic génétique moléculaire, avec analyse directe du gène COL4A5 par PCR et séquençage de l'ADN, est possible, mais difficile compte tenu de la multiplicité des mutations possibles, et encore limité à un petit nombre de laboratoires. Il peut être indiqué pour affirmer qu'une femme asymptomatique n'est pas porteuse de l'anomalie, et pour confirmer ou infirmer tous les cas incertains. Il est également indiqué pour le conseil génétique et un éventuel diagnostic prénatal.

#### 11.3.4 Traitement [61, 62]

Traitement néphroprotecteur : Il n'existe pas de traitement spécifique du SA. Il est recommandé de prescrire le plus tôt possible, avant même l'apparition de la protéinurie, un traitement néphroprotecteur (IEC ou/et antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II) et de contrôler les facteurs d'aggravation de l'IRC : HTA, tabac, obésité, diabète, hypercholestérolémie, substances potentiellement néphrotoxiques. La place de la ciclosporine dans le SA reste controversée.

Transplantation rénale : La transplantation rénale est le traitement de choix de l'IRT, à fortiori lorsqu'il s'agit de jeunes patients. Dans l'idéal, on privilégie à chaque fois que cela est possible une transplantation préemptive à donneur vivant en raison de ses meilleurs résultats. Cependant, il faudra préalablement préciser le mode de transmission du SA dans la famille et si le(s) donneur(s) potentiel(s) sont ou non porteur(s) de la mutation.

Après une greffe rénale, 3% environ des patients avec un SA développent une glomérulonéphrite rapidement progressive sur anticorps anti-MBG27. Cette complication concerne surtout les patients atteints d'une forme sévère de la maladie (forme juvénile du SALX et patient(e)s atteints du SAAR) et, chez qui, il y avait une absence complète d'expression du monomère a3-a4-a5(IV). En cas de perte du greffon dans ces circonstances, une nouvelle greffe est déconseillée.

#### 11.3.5 Conseil génétique

Caractériser le mode de transmission repose sur l'établissement d'un arbre généalogique et l'étude bioclinique des apparentés à risque. L'identification des femmes vectrices, la possibilité de mutation de novo et le respect des critères diagnostiques sont des obstacles sérieux. La génétique moléculaire, par étude de liaison (informative dans 75 % des familles dont le SA est lié à l'X) ou caractérisation directe de la mutation (50 % des familles testées) peut être utile. Le conseil génétique doit être assuré conjointement par généticien et néphrologue [19].

# DISCUSSION

## I. Les Forces

Le CHU Hassan II de Fès possède des atouts majeurs pour la prise en charge des néphropathies héréditaires.

### Le Laboratoire Central d'analyses médicales (LCAM) du CHU Hassan II de Fès :

Le LCAM est le premier à l'échelle nationale. Il fut conçu comme un pôle d'activité hospitalière comportant plusieurs spécialités d'analyses médicales dont le laboratoire d'Anatomo-pathologie et l'Unité de Génétique Médicale et d'oncogénétique (UGMO). De plus le LCAM dispose d'un plateau technique spécialisé de grande qualité ouvert à toutes les disciplines biologiques et joue ainsi un rôle prépondérant dans le diagnostic des maladies rénales génétiques.

-Le laboratoire d'Anatomo-pathologie : presque entièrement automatisé, on y réalise les examens histologiques et cytopathologies de routine, l'immunohistochimie et les examens d'hybridation in situ fluorescente. Récemment, le laboratoire a reçu les *anticorps anti-chaînes alpha du collagène IV*. Ainsi la détection du marquage cutané aux anticorps anti-chaînes alpha du collagène type IV à l'immunohistochimie permettra de retenir le diagnostic de syndrome d'Alport par une technique non invasive, la biopsie cutanée, chez un grand nombre de patients présentant une surdité associée à une atteinte rénale. Nous n'avons pas rapporté de cas de syndrome d'Alport dans nos résultats car les anticorps n'étaient pas à notre disposition pendant la période de l'étude ce qui témoigne des difficultés à poser le diagnostic. Cependant la fiche clinique nous a semblé nécessaire à présenter du fait de la fréquence de cette pathologie.

-L'Unité de Génétique Médicale et d'oncogénétique (UGMO) : représente une première expérience dans un CHU au MAROC. Elle est subdivisée en trois disciplines assurant des activités variées :

✓ Génétique clinique (activité clinique) :

- Consultation de génétique (au centre du diagnostic)
- Conseil génétique (au centre du diagnostic)
- Consultation d'oncogénétique (au centre du diagnostic)
- Avis du médecin généticien dans les services cliniques
- Hôpital de jour (en coordination avec les services cliniques)

✓ Génétique chromosomique (analyse des chromosomes) :

- Cytogénétique classique (caryotype)
- Cytogénétique moléculaire (FISH : Hybridation In Situ en Fluorescence)

✓ Génétique moléculaire (analyse des gènes) : extraction de l'ADN à partir du sang ou de cellules tumorales et recherche de mutations par PCR simplex, multiplex ou par séquençage.

L'UGMO vient d'acquérir un séquenceur de dernière génération permettant d'effectuer de nouvelles recherches de mutations. Cela représente un atout immense pour le diagnostic des maladies rénales génétiques, car de nombreuses mutations sont découvertes chaque jour. Ainsi l'acquisition de matériels de pointe permet d'éviter un retard aussi bien dans le diagnostic que dans la prise en charge adéquat de chaque maladie.

Le service est également doté d'une DNAtèque ou biobanque qui est une bibliothèque de stockage de l'ADN des patients, consultés service, dans un but diagnostic immédiat, ultérieur et de recherche. Pour ce faire, une fiche rassemblant toutes les informations du patient, notamment l'arbre généalogique, a été élaboré en partenariat avec les services de pédiatrie et de néphrologie [Annexe5].

L'UGMO a une démarche clinique propre au diagnostic des néphropathies héréditaires.

## Conduite à tenir devant une néphropathie

- ❑ Arbre généalogique : mode de transmission.
- ❑ ATCDs : familiaux de néphropathie, personnels, prise médicamenteuse de longue durée (AINS, sels d'or,...).
- ❑ Age de début de néphropathie.
- ❑ Signes cliniques: néphrologiques (protéinurie, hématurie, HTA, polyurie,..) et extra néphrologiques ( foie, cœur,...).
- ❑ Examen clinique: poids, taille, signes de DHA, dysmorphie faciale
- ❑ Explorations : biologie, radiologie ...



Figure 9: Conduite à tenir devant une néphropathie dans l'UGMO

En sus de cette stratégie diagnostique, le service possède également des fiches thématiques utilisées pour le diagnostic de certaines MRG notamment la maladie de Von-Hippel Lindau. Cette fiche regroupe l'ensemble des critères nécessaires pour poser le diagnostic de cette pathologie [Annexe6]. Cela permet au clinicien d'avoir une démarche didactique.

Ainsi le service dispose de matériels de pointe et d'une organisation interne qui permet une prise en charge diagnostic adéquate des maladies génétiques en général et des néphropathies héréditaires en particulier.

### Le service de néphrologie du CHU Hassan II

Depuis son ouverture en avril 2009, le service de néphrologie assume son rôle en matière de prise en charge des maladies rénales génétiques. En effet,

l'organisation interne du service permet une prise en charge optimale des maladies rénales et des néphropathies héréditaires en particulier :

- Consultation de néphrologie au centre diagnostic : le délai d'attente de rendez-vous de consultation est inférieur à une semaine
- Admissions : Toutes les matinées, du lundi au vendredi, les médecins du service accueillent les patients adressés pour avis néphrologique ou pour une première consultation de néphrologie dans une salle de consultation dédiée au sein du service de Néphrologie. Ce qui évite tout retard de prise en charge des situations urgentes
- Hospitalisation classique : en plus des principaux motifs d'hospitalisation (les insuffisances rénales aiguës, les syndromes néphrotiques,.....) les patients porteurs d'insuffisances rénales chroniques en cours de préparation à un traitement de suppléance y sont hospitalisés
- Hospitalisation de jour : Ouverte aux patients sous protocoles de traitements corticoïdes et immunosuppresseurs mais aussi aux patients candidats à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale par hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale.

Parallèlement aux activités cliniques, le service mène des activités de recherche notamment en néphrogénétique en collaboration avec l'UGMO et l'analyse des calculs urinaires par spectrophotographie infrarouge en collaboration avec le laboratoire de biochimie de la faculté de Médecine de Fès et le CURI. Cela permet de poser le diagnostic des néphropathies héréditaires qui se manifestent par la formation de calculs rénaux. L'extraction des calculs se fait par les chirurgiens urologues et la préparation de l'échantillon pour l'analyse se fait au service de néphrologie.

La plupart des maladies rénales génétiques arrivent au stade d'insuffisance rénale chronique soit à cause de l'histoire naturelle de la maladie soit en raison du

diagnostic souvent tardif au stade terminal. Le seul traitement à la fois efficace et curatif reste la transplantation rénale qui nécessite, pour sa réalisation, un plateau technique adéquat. Le CHU Hassan II de Fès en est doté, ce qui a permis la réalisation de la première transplantation rénale en 2010.

Dans la plupart des pays développés, la réalisation de tests génétiques, pour le diagnostic des néphropathies héréditaires, est encadrée par des lois strictes. Le consentement éclairé et écrit à ces tests est obligatoire. Au Maroc, il existe une loi règlementant la réalisation de tout acte médical : « Sauf disposition légale spécifique et quel que soit le mode d'admission, un formulaire de consentement doit être signé par le patient ou son représentant légal pour les actes de diagnostic, de soins ou de services qui lui seront prodigués au cours de son séjour à l'hôpital » [65].

Une fiche de consentement pour l'extraction de l'ADN est disponible au service de néphrologie. Le patient et sa famille sont parfaitement informés par le médecin. La fiche est en arabe afin d'être accessible à toute la population marocaine [Annexe7].

La prise en charge adéquate des MRG passe par une formation continue du personnel soignant par les structures d'enseignement académiques. C'est dans cette optique que la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès (FMPF) en partenariat avec l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques au Maroc (AIRG-Maroc) et les services de Néphrologie de l'hôpital Necker à Paris et du CHU Hassan II de Fès a organisé « Les premiers masters classes de Néphrologie sur les Maladies Rénales Génétiques » animés par trois experts internationaux en février 2012 [Annexes 8-9-10]). Au cours de ce séminaire, trente référents nationaux en maladies rénales héréditaires capables de diagnostiquer et de notifier ces maladies chez l'enfant et l'adulte ont été formés. Cette formation a connu la participation de généticiens, pédiatres et néphrologues des différents CHU

du Maroc. Elle fut ponctuée par la remise d'un certificat de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

## II- Les Faiblesses

De nombreuses néphropathies héréditaires sont accessibles au diagnostic prénatal soit par échographie soit par des tests biologiques et génétiques effectués sur des prélèvements faits par amniocentèse. Malheureusement le diagnostic prénatal n'est pas encore disponible au Maroc. Aussi, les indications du DPN sont limitées aux cas où une IMG est envisagée.

Au Maroc, il existe une loi régissant l'interruption médicale d'une grossesse : « L'avortement n'est pas puni lorsqu'il constitue une mesure nécessaire pour sauvegarder la santé de la mère et qu'il est ouvertement pratiqué par un médecin ou un chirurgien avec l'autorisation du conjoint. Si le praticien estime que la vie de la mère est en danger, cette autorisation n'est pas exigée. Toutefois, avis doit être donné par lui au médecin- chef de la préfecture ou de la province. A défaut de conjoint, ou lorsque le conjoint refuse de donner son consentement ou qu'il en est empêché, le médecin ou le chirurgien ne peut procéder à l'intervention chirurgicale ou employer une thérapeutique susceptible d'entraîner l'interruption de la grossesse qu'après avis écrit du médecin- chef de la préfecture ou de la province attestant que la santé de la mère ne peut être sauvegardée qu'au moyen d'un tel traitement est considéré » [66].

L'avortement est considéré comme un délit passible de peine d'emprisonnement. Sauf dans le cas où le pronostic vital de la mère est engagé. La loi n'est donc pas explicite pour ce qui concerne les néphropathies héréditaires accessible au diagnostic anténatal et dont le retentissement essentiel est sur la santé de l'enfant et aussi sur la qualité de vie de toute sa famille.

Les mariages consanguins sont très fréquents au Maroc avec un taux estimé à 15.25% [6], comme dans la plupart des pays du Moyen-Orient. Ce qui expose ces populations plus que d'autres aux maladies héréditaires, rénales notamment. La population n'est pas assez sensibilisée sur les risques que cela comporte et sur les moyens de diagnostic précoce, le conseil génétique par exemple, pour assurer une bonne prise en charge et améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille. En effet le conseil génétique n'est pas accessible à tous et surtout aux populations les moins instruites et cela malgré les avancées notables de ces dernières années. Ce qui a pour conséquence un retard diagnostic, et parfois ces MRG restent très longtemps méconnu par le médecin et la famille. Le patient ne peut donc pas être adressé aux structures spécialisées pour une bonne prise en charge.

La prise en charge des MRG est souvent lourde avec les consultations pour le suivie, les bilans à réaliser, le traitement notamment de suppléance rénale. Cela pousse la famille à refuser de poursuivre le traitement du patient, ce qui conduit à la dégradation de la fonction rénale et au recours au traitement de suppléance. Cela constitue un coût pour la santé publique.

### III-Les Opportunités

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

C'est dans cette optique qu'un projet de recherche intitulé « Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte : Mise en place d'un registre national informatisé et développement d'outils de diagnostic » a été soumis à la commission de recherche de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès (FMPF). Les objectifs de ce projet scientifique sont :

▼ Objectifs généraux :

- Mettre en place un pôle de compétence en maladies rénales héréditaires à Fès
- Etudier l'épidémiologie nationale des maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte

▼ Objectifs spécifiques :

- Standardiser la démarche diagnostique et la notification des formes familiales de maladies rénales à l'échelle nationale
- Développer des outils moléculaires pour le diagnostic de maladies rénales héréditaires.

Les informations recueillies et la DNA-thèque offriront la possibilité d'étudier certains facteurs de prédisposition génétique aux néphropathies.

Le projet a également permis à l'équipe (qui travaille déjà en collaboration) d'adhérer à des réseaux de compétences et de recherche dans le domaine à l'échelle internationale :

- ▼ Création de l'association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG-Maroc)
- ▼ Participation au groupe de travail de l'association européenne de néphrologie sur les maladies rénales héréditaires (ERA-EDTA Working group on inherited kidney disorders)

- ▼ Partenariat officiel avec le Centre de référence en Maladies Rénales héréditaires de l'adulte et de l'enfant (MARHEA) à l'hôpital Necker à Paris dans le cadre du programme « Sister Renal Centers » de l'ISN

L'ouverture à l'échelle nationale s'est faite vers l'université AL AKHAWAYN à Ifrane et la faculté des sciences Dhar Mahraz de Fès. Un travail sur le rôle du CD36 dans la prédisposition génétique aux néphropathies est en phase finale de réalisation.

Le choix initial s'est porté sur trois pathologies en se basant sur des critères de fréquence, de pertinence clinique avec un impact sur la prise en charge des patients, de maîtrise technique et de coût. Il s'agit du syndrome d'Alport, du syndrome néphrotique cortico-résistant et de la Néphronophtise.

A terme, ce projet pourra s'étendre à l'ensemble des néphropathies héréditaires les plus fréquemment rencontrées au Maroc, grâce aux résultats de l'étude épidémiologique. L'exploitation des données du registre informatisé sur les maladies rénales héréditaires au Maroc permettra par la suite d'orienter le développement de nouveaux moyens de diagnostic génétique.

La promotion de la recherche sur les maladies rénales héréditaires, ne peut se concevoir sans une collaboration avec les équipes de recherche au Maroc et à l'étranger. Le programme Sister Renal Center (SRC), est l'un des programmes phares de la COMGAN (Commission for the Global Advancement of Nephrology). Il vise ainsi à aider à la mise en place de centres d'excellence dans les pays émergents par le biais de différents moyens de soutien et d'orientation (fournis par les centres avancés de néphrologie). Les centres admis dans ce programme seront à terme capables de fournir des soins de pointe, et de devenir des plaques tournantes pour la diffusion des connaissances, la formation et la mise en œuvre de stratégies de prévention au sein de leur zone géographique. Le service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès a reçu en janvier 2010 l'acceptation définitive de sa candidature de

jumelage avec le prestigieux service de Néphrologie de l'hôpital Necker à Paris sous l'égide de la Société Internationale de Néphrologie (ISN) dans le cadre du programme Sister Renal Center (SRC).

Le service de néphrologie de l'hôpital Necker à Paris, dirigé par le Professeur Philippe LESAVRE, réunit diverses disciplines universitaires avec leurs dimensions d'enseignement, de soins et de recherche : en plus de la Néphrologie clinique et des techniques d'épuration extra-rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, échanges plasmatiques) le service est connu comme pôle d'excellence en anatomie pathologique rénale, en maladies rénales génétiques et en l'immunologie clinique. Le champ d'activité du service comporte également les explorations fonctionnelles néphrologiques.

L'adhésion au programme SRC offre de nombreux avantages de la reconnaissance dans les médias de l'ISN tels que: ISN nouvelles, e-update et site Internet.

Ce jumelage donne aussi à tous les membres de l'équipe de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès un accès prioritaire à tous les programmes de l'ISN :

- CMEs : participation aux différents séminaires de formation médicale continue et priorité dans la candidature à l'organisation de tels séminaires ;
- Fellowships: stages formateurs dans des centres de référence pour les médecins en cours de spécialisation;
- Research and Prevention Programs: aide à la mise en place et au financement de programmes de recherche sur la prévention des maladies rénales ;
- ISN Educational Ambassadors: programme de visites d'experts pour accompagner le lancement d'activités de pointe en Néphrologie ;
- Travel Grants: financement de la participation aux congrès, séminaires et symposiums organisés par l'ISN ;

- Library Enhancement Program: abonnement gratuit aux revues scientifiques de l'ISN (Kidney International et Nature Clinical Practice Nephrology) et accès institutionnel gratuit au portail de formation de l'ISN (the Nephrology Gateway) ;

Enfin, en plus des avantages offerts par l'ISN, la collaboration avec le service de Néphrologie de l'hôpital Necker permettra :

- Une participation massive et régulière du service de Néphrologie du CHU de Fès aux « actualités néphrologiques de l'hôpital Necker »
- L'organisation à Fès de séminaires, notamment les premiers Masters Classes, et éventuellement d'un diplôme Co-encadré par les experts de l'hôpital Necker
- L'accès à un plateau technique de pointe en génétique, immunologie et anatomie pathologique appliquées à la néphrologie qui nous aidera à améliorer la prise en charge des MRG
- L'accès à des avis d'experts spécialisés pour les cas difficiles de Néphrologie : les cas des patients N.H. et N.M que nous avons rapporté et pour lesquels nous n'avons pas de diagnostic définitif sont en cours de discussion
- Le développement de projets de recherche communs : notamment le projet de néphrogénétique « Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte : Mise en place d'un registre national informatisé et développement d'outils de diagnostic »

A côté de ce partenariat international, à l'échelle nationale le service de Néphrologie participe de façon active aux activités des sociétés savantes :

- ✓ Membre du groupe de travail chargé d'élaborer les Règles de Bonne Pratique Médical (RBPM) en néphrologie

- ✓ Membre du comité de lecture des RBPM pour la prise en charge de l'insuffisance rénale aigue.

De nouvelles RBPM sont en cours de rédaction par la SMN, mandaté par la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), qui a constitué un groupe de travail, dont le service est membre, sur les MRG. Ce groupe de travail est présidé par le Professeur Medkouri Ghizlane.

AIRG-Maroc :

A l'image des AIRG française, espagnole, suisse et belge, les porteurs du projet AIRG-Maroc ont ambitionné de regrouper une grande communauté de patients qui ont les mêmes aspirations et les mêmes valeurs, et qui unissent leurs efforts.

Trois missions principales ont été définies :

- ✓ Informer sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients
- ✓ Aider les patients et leurs familles
- ✓ Soutenir dans la mesure du possible le développement de toute forme de Recherche visant à lutter contre les causes et les conséquences des maladies rénales génétiques.

La société marocaine de néphrologie a accepté de parrainer l'association en désignant des membres de sa commission scientifique et de sa commission d'information et de communication pour siéger dans le conseil scientifique de l'AIRG-Maroc. D'autres experts (néphrologues-pédiatres ; généticiens ; psychologues) complètent ce conseil.

Des correspondants régionaux ont été choisis parmi les bénévoles des associations pour insuffisants rénaux à travers le royaume dans plusieurs villes du Maroc (Rabat, Meknès, Fès, Taza, Al Hoceima, Laayoune, Taroudant et Oujda).

L'AIRG-Maroc a débuté ses activités en Juin 2011 par une réunion de travail et de réflexion autour du thème de la prise en charge des maladies rénales génétiques au Maroc.

L'AIRG-Maroc a son site Web ([www.airg-maroc.org](http://www.airg-maroc.org)) et sa journée annuelle nationale. Elle édite en arabe des livrets d'information destinés aux patients atteints de maladies rénales héréditaires et à leurs familles avec pour but d'apporter des informations médicales sur une maladie donnée, sur la génétique, et sur les progrès thérapeutiques. La traduction en arabe du premier livret dédié à la polykystose rénale autosomique dominante a ainsi déjà été validée par un linguiste, des médecins praticiens et des patients en vue de sa publication.

Enfin, le développement de l'AIRG-Maroc, notamment la promotion de la recherche sur les maladies rénales héréditaires, ne peut se concevoir sans une collaboration avec les équipes de recherche au Maroc et à l'étranger et une activité en réseau avec un partenariat solide avec les autres AIRG en France et en Europe [Annexe 11].

#### IV- Les Menaces

Sur l'ensemble du territoire marocain, il existe quatre laboratoires de génétique médicale : à Casablanca, à Rabat, à Marrakech et à Fès, pour une population de près de trente millions d'habitants. Selon les statistiques du Ministère de la Santé, le Maroc compte dix-huit généticiens spécialistes et enseignants. Il y a trop peu de généticiens pour la population en demande, ce qui constitue un frein à une bonne prise en charge. Les patients sont parfois obligés de parcourir de grande distance pour effectuer leur consultation, et le délai d'attente pour les rendez-vous est souvent long. Le cout des examens de génétiques est assez élevé, tous les patients ne peuvent se permettre de les faire. Aussi les laboratoires de génétiques

n'ont pas le même niveau d'équipement, celui de notre CHU étant le mieux équipé, cela entraîne un afflux de patients et une grande difficulté pour satisfaire tous les patients.

Pour certaine MRG, un traitement spécifique médicamenteux est disponible, notamment pour la Maladie de Fabry, l'acidose tubulaire distale, la cystinurie et l'oxalose. Ces traitements ne sont pas toujours disponibles au Maroc, ou quand ils le sont, ils ont un prix exorbitant, inaccessible à la majorité des patients. De ce fait, ces patients ne bénéficient que de thérapeutique de substitution, ce qui a pour conséquence l'évolution de la maladie vers le stade d'insuffisance rénale chronique terminale. Ils auront donc recours au traitement d'EER ; cela constitue une charge importante pour la santé publique à long terme.

**RECOMMENDATIONS**

**ET PERSPECTIVES**

## Constats

Au cours de notre étude, nous avons fait un certain nombre de constats :

- L'absence d'études épidémiologiques nationale sur la prévalence des MRG de l'enfant et l'adulte
- l'absence de fiche de recueil d'information pour le diagnostic des MRG
- l'absence de moyen informatique pour la déclaration à distance de cas de MRG
- l'absence de diagnostic anténatal de MRG dans les familles avec des antécédents avérés
- L'absence de confirmation du diagnostic des MRG par étude génétique et de biologie moléculaire pour déterminer si nos génotypes correspondent rigoureusement à ceux décrits dans la littérature.
- les MRG sont des pathologies fréquentes mais restent méconnues par le grand public voire même au sein des structures sanitaires.
- L'impossibilité pour les patients de bénéficier de traitements spécifiques, disponibles, de certaines MRG à cause de leur prix très élevé
- Le diagnostic souvent tardif, joint au coût élevé des techniques d'EER entraîne un pronostic sombre à long terme.
- L'apport de l'enquête familiale, essentiel, est encore défaillant.

Ces constats nous conduisent à élaborer certaines recommandations.

## Recommandations

Le diagnostic des MRG se fait encore de nos jours au stade d'IRC souvent en phase terminale. Cela pose le problème de formation du personnel soignant. Il est donc impératif pour parer à cette situation d'assurer :

-La formation de base du personnel médical et paramédical déjà en fonction et dans les écoles de formation pour le dépistage précoce des néphropathies héréditaires, la prise en charge ou la référence à un centre spécialisé. Cette

formation peut se faire sous forme de séminaires, d'enseignements post-universitaires et aboutirait à la création d'une structure centrale de coordination, de diagnostic et de soins, couplée à des antennes de décentralisation.

-La formation de pédiatres, de néphrologues, de généticiens, d'infirmiers spécialisés et du corps soignant permettra de prendre en charge les néphropathies héréditaires et l'IRC qui en résulte afin de ralentir au maximum leur évolution vers le stade terminal.

La sensibilisation est également primordiale par l'éducation de masse des populations sous forme d'information, éducation et communication. Trente référents nationaux ont été formés au cours du séminaire « Masters classes en Néphrologie » pour effectuer ce travail. L'AIRG-Maroc a commencé l'élaboration de livret sur les MRG, le premier sur la PKRAD étant en phase de publication.

Les mariages consanguins sont très fréquents au Maroc. Nous ne pouvons pas y faire grand-chose. Cependant il est important d'informer les couples sur les maladies héréditaires auxquels ils peuvent être confrontés et assurer un suivi et un accompagnement. Cela ne peut se faire sans le développement des moyens de diagnostic. Nous devons promouvoir le diagnostic prénatal et rendre le conseil génétique prénuptial accessible à tout le monde.

La promotion du DPN ne peut se faire sans la révision des lois encadrant son indication notamment la loi Marocaine sur l'IMG ou avortement. Il est important de prendre en compte la qualité de vie du patient qui serait porteur d'une MRG invalidante ainsi que celle de sa famille et pas seulement le pronostic vital de la mère.

Il est primordial de conduire des études épidémiologiques nationales sur les MRG pour ne pas sous-estimer leur incidence réelle et favoriser leur évolution naturelle vers la détérioration de la fonction rénale.

Le conseil génétique repose sur un diagnostic précis et des connaissances sans cesse actualisées. L'acquisition du matériel pour le diagnostic moléculaire doit se faire en suivant l'évolution de ces techniques afin de ne plus avoir un quelconque retard.

## PERSPECTIVES

Nous avons été confrontés à des difficultés dans le recueil de données qui permettent de poser le diagnostic qui ne figuraient pas dans les dossiers, nous recommandons la rédaction et la validation de fiches de recueil d'informations pour le diagnostic des maladies rénales héréditaires. Cela permettra de faciliter la réalisation d'étude épidémiologique sur les MRG [Annexes 12].

Nous recommandons aussi la réalisation d'une interface informatique pour la déclaration à distance des cas de maladies rénales héréditaires afin que ceux-ci soient rapidement adressés à des structures spécialisées.

L'amélioration des compétences en maladies rénales héréditaires permettra de mieux cibler les examens à demander (économie de santé).

Il faut mettre l'accent sur la formation d'un plus grand nombre de généticien pour palier à leur nombre insuffisant ce qui permettra d'améliorer la prise en charge des patients et leurs familles.

# CONCLUSION

Au terme de notre étude, nous pouvons affirmer sans risque d'erreur que la prise en charge des MRG au Maroc reste un défi à relever. L'amélioration de nos connaissances des MRG et le développement des moyens de diagnostic permettent une meilleure approche. Conscients de nos faiblesses et des menaces, nous devons féliciter et encourager les initiatives prises et les opportunités à saisir : partenariats nationaux et internationaux noués, mise en place de projets visant à consolider nos acquis en matière de formation continue du personnel soignant, de moyens logistiques de pointe et de diagnostic.

La création de la branche marocaine de l'association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG-Maroc) et son affiliation en Mai 2012 à la fédération européenne des maladies rénales génétiques (FEDERG) s'inscrit dans cette perspective.

De plus, la prise en charge génétique des MRG ne se fera pas sans une optimisation de la prise en charge globale des maladies génétiques. A terme, il sera possible d'adapter le traitement de chaque patient en fonction de sa susceptibilité génétique avec l'avènement de la « médecine personnalisée ».

# RESUMES

## RESUME

Les maladies rénales génétiques représentent une cause importante d'insuffisance rénale terminale aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Elles sont devenues un motif fréquent de consultation au Maroc depuis l'avènement du conseil génétique. Le diagnostic et la prise en charge de ces maladies a été amélioré grâce aux avancées dans la recherche génétique et aux progrès réalisés dans le traitement ainsi que l'accompagnement des malades et leurs familles.

L'objectif de notre travail est de :

Présenter les différents aspects cliniques des principales maladies rénales génétiques

Elaborer des supports d'aide au diagnostic et à la notification des maladies rénales génétiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 12 cas réalisée de façon conjointe dans les services de Pédiatrie, de Néphrologie et de Génétique du CHU Hassan II de Fès durant la période 2007-2011. Il ne s'agissait pas pour nous de faire la série de toutes les néphropathies héréditaires, nous avons retenu les cas les plus représentatifs de chacune des catégories de maladies rénales génétiques avec un diagnostic final.

Sur les 12 cas rapporté, 9 patients ont été diagnostiqués au stage d'insuffisance rénale chronique terminale. La DNA-thèque a été faite pour tous les patients.

La prise en charge des maladies rénales génétiques tant à être amélioré avec la mise à disposition de matériels de pointe dans les laboratoires de génétique et d'anatomo-pathologique, l'organisation interne des services de néphrologie et pédiatrie ainsi que les différents partenariats noués sur le plan national et international et la création de l'AIRG-Maroc.

Nous devons mettre l'accent sur la sensibilisation de la population afin de réduire le retard diagnostic, la promotion auprès des populations à risque du conseil génétique, la mise à disposition de tous des thérapeutiques spécifiques pour certaines maladies ainsi que la mise en place du diagnostic anténatal

Il apparait à la lumière de cette étude que les projets de recherche initiés en néphrogénétique, et l'élaboration de support d'aide au diagnostic et aux recueils des données sur les néphropathies héréditaires participeront à la mise en place d'un registre national sur les maladies rénales génétiques et la connaissance de leur épidémiologie au plan national.

## ABSTRACT

Genetic kidney diseases are a major cause of renal failure both in children and in adults. They became a common reason for consultation in Morocco since the invention of genetic counselling. The diagnosis and management of these diseases has been improved thanks to advances in genetic research, in treatment and assisting patients and their families.

The objective of our work is to present different aspects of main clinical genetic kidney diseases and develop materials for the diagnosis and reporting of these diseases.

This is a retrospective study that was carried out on 12 clinical cases collected jointly in Paediatrics, Nephrology and Genetics departments at the University Hospital Hassan II of Fez between 2007-2011. We did not collect all data concerning hereditary nephron disorder but we did retain the most representative case in each category of kidney diseases in the final diagnosis.

Of the 12 cases reported, 9 patients were diagnosed at the stage of chronic renal failure. DNA-library diagnosis was performed on all patients.

The management of genetic kidney disease at the CHU Hassan II of Fez tends to have been improved with the provision of high-tech equipment in the genetics and pathology laboratories, the internal organization in Paediatric and Nephrology services and the various partnerships established nationally and internationally and creating AIRG-Morocco.

The goal should focus on educating the population to decrease the delay in diagnosis, promoting genetic counselling among populations at risk, providing specific therapeutic to practitioners for certain diseases and the establishment of prenatal diagnosis.

This study shows that research projects initiated in Nephro genetics, and developing support for the diagnosis and collections of data on hereditary nephron disorder participate in the establishment of a national registry on genetic renal disease and epidemiological knowledge at national level.

## ملخص

إن أمراض الكلي الوراثية تمثل سببا رئيسيا من أسباب الفشل الكلوي لدى الأطفال والبالغين، وأصبحت من أهم أعراض التشخيص خاصة مع تطور الاستشارة الوراثية؛ حيث أن التقدم الذي أحرز في ميداني البحث الوراثي وكذا العلاج كان له وقع إيجابي على تشخيص هاته الأمراض والتكلف بها. كان الهدف من دراستنا هو تقديم الجوانب المختلفة لأهم أمراض الكلي الوراثية ووضع وسائل للتشخيص والإبلاغ عنها.

يتعلق الأمر بدراسة رجعية حول 12 حالة سريرية بكل من مصلحة طب الأطفال، أمراض الكلي والأمراض الوراثية بمستشفى الحسن الثاني بفاس خلال الفترة الممتدة من 2007 إلى 2011 حاولنا من خلالها تسليط الضوء على الحالات الأكثر تمثيلا.

من 12 حالة ، 9 حالات تم تشخيصها في مرحلة القصور الكلوي النهائي وتم إجراء التشخيص الجزيئي في حالة واحدة، أما "بنك أذن" فقد تم إنجازها عند باقي الحالات. يعرف التكلف بالأمراض الكلوية الوراثية بمستشفى الحسن الثاني بفاس تطورا ملحوظا بفضل توفير مختلف المعدات بمختبرات علم الوراثة والتشريح الدقيق، وكذلك التنظيم الداخلي المحكم لمصلحة طب الأطفال وأمراض الكلي ومختلف الشركات على المستوى الوطني والدولي وخلق جمعية

### AIRG-MAROC.

إن افاق دراستنا تهدف إلى توعية المجتمع من أجل الحد من تأخر التشخيص، تشجيع الاستشارة الوراثية عند الأشخاص الأكثر عرضة وتوفير العلاجات الضرورية لهذه الأمراض و كذا تشجيع التشخيص قبل الولادة.

يتضح من خلال هذه الدراسة أن مشاريع البحث في أمراض الكلي الوراثية ، وتطوير التشخيص وتحصيل المعلومات المتعلقة بهذه الأمراض يساهم في خلق سجل وطني لأمراض الكلي الوراثية ومعارفها الوبائية على المستوى الوطني.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Hannedouche T. Néphropathies Héréditaires : classification. Disponible à partir de : URL : « <http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article308> »
2. Briec F. Physiologie rénale. Université de Nantes, UFR de Médecine, DCEM1. Disponible à partir de : URL : « <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/620.pdf> »
3. Touchard G. Histologie fonctionnelle du rein. EMC Néphrologie 1996 ; 18-016-A-10
4. Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knelbelmann B, Daudon M. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. J Nephrol Thérapeutiques 2008 ; 4 : 231-55
5. Lamoril J, Ameziane N, Deybach J C, Bouizegarène P, Bogard M. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. J Immunobio 2008 : 331-52
6. Cherkaoui IJ, El Alaoui SC, Sbiti A et al. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. J Biosoc Sci. 2009 ;41(5):575-81
7. Raisonnier A, Housset C. Biologie moléculaire. Université Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine, PAES 2009-2010
8. Tazir M, Makri-Mokrane S. Introduction à la Génétique Moléculaire. Université d'Alger, Département de Médecine, 2006
9. Sefiani A. Cours de Génétique Médicale. Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2011
10. Réseau d'enseignement en génétique(GENET). Les outils de génétique moléculaire : Les techniques liées aux acides nucléiques. Université de Tours. Disponible à partir de : URL : «[http://www.genet.univ-tours.fr/gen001300\\_fichiers/.../MODULE1\\_LIGNE.DOC](http://www.genet.univ-tours.fr/gen001300_fichiers/.../MODULE1_LIGNE.DOC) »

11. Académie en ligne (Cned). De l'hérédité à la génétique moléculaire. Disponible à partir de : URL : « [www.academie-en-ligne.fr/.../AL7SN03TEPA0005-Sequence-03.pdf](http://www.academie-en-ligne.fr/.../AL7SN03TEPA0005-Sequence-03.pdf) »
12. Séquençage de l'ADN. Disponible à partir de : URL : « <http://www.dil.univmrs.fr/~vancan/optionBio1/documents/2emecours2003.pdf> »
13. Belguith M N. La génétique moléculaire : l'étude des acides nucléiques. 1<sup>ère</sup> année de Médecine, 2008 Disponible à partir de: URL: « [www.dematice.org/.../Genetique/D2\\_gen.../genetique\\_moleculaire.pd...](http://www.dematice.org/.../Genetique/D2_gen.../genetique_moleculaire.pd...) »
14. Ouldin K. Néphropathies héréditaires. Les premières Master-Classes de Néphrologie : Les Maladies Rénales Génétiques Février 2012 (données non publiées)
15. Basmaison O, Liutkus A, Michel L et al. Néphropathies héréditaires et diagnostic anténatal génétique. J Arc Ped 2006 ; 13 : 721-29
16. Commission de Pédagogie et de Formation Continue de la Société de Néphrologie. Quelques réponses à vos questions sur la biopsie rénale. Disponible à partir de : URL : « <http://www.soc-nephrologie.org/epublic/information/biopsie1.htm> »
17. Informations médicale avant la réalisation d'une biopsie rénale. Document de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Disponible à partir de : URL : « <http://www.soc-nephrologie.org/epublic/information/biopsie2.htm> »
18. Mechler C, Gaulier A. Réalisation des biopsies cutanées. Développement et Santé juin 1997 ; 129
19. Histopathologie cutanée : cytodagnostic et biopsie cutanée. Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S89-104

20. Fellahi T S. Bilan de la lithiase urinaire : des recommandations à la mise en œuvre au Centre Hospitalier et Universitaire Hassan II [Thèse]. Fès : Université de Fès ; 2011
21. Grünfeld J P. Introduction aux maladies rénales héréditaires. EMC Néphrologie 2008 ; 18-049-A-10
22. Moonen M, Warling X. Quelles méthodes de suppléance au stade d'insuffisance rénale chronique terminale. Rev Med Liège 2009; 2(64) : 90-5
23. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. Presse Med 2011; 40: 1028-36
24. Bouazzaoui, Valls, Calderon, Pineda et al, Khat et al, Imaizumi. Synthèses Bibliographiques Troisième partie : la consanguinité 1982,1983, 1985, 1986
25. L'analyse de type SWOT. Disponible à partir de l'URL : « [http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/examples/too\\_sw\\_o\\_res\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/examples/too_sw_o_res_fr.pdf) »
26. Bonneau D. Le syndrome de Bardet-Biedl. Encyclopédie Orphanet, Octobre 2003. Disponible à partir de : « [http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=3244&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=bardetbiedl&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bardet-Biedl&title=Syndrome-de-Bardet-Biedl&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3244&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=bardetbiedl&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Bardet-Biedl&title=Syndrome-de-Bardet-Biedl&search=Disease_Search_Simple) »
27. Stoetzel C et al. Identification of a Novel BBS Gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of Chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. Am J Hum Genet 2007; 80: 1-11. Available from: URL: "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160889>"
28. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossée M, Perrin-Schmitt F, Brandt C , Flament J , et al. J Fr Ophtalmol Janvier 2005 ; 1(28) : 106-112

29. Chen J, Smaoui N, Ben Hamed Hammer M, Jiao X, Riazuddin S A, Harper S. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 July; 52(8): 5317–24. Available from : URL : « <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176075/> »
30. Chauveau D, Grimbert P, Grünfeld J P. Néphropathies héréditaires. J emcnep 1997 ; 18-050-A-10
31. Brochard K, Decramer S. Reins kystiques de L'Enfant: Cystic and hyperechogenic kidneys in children. J Nephro 2010 ; 6 : 272–79
32. Lespinasse J, Fourcade J, Schir F. La génétique des polykystoses rénales : mise au point et conseil génétique : Polycystic kidney diseases:molecular genetics and counselling. J Nephro 2006 ; 2 : 120-6
33. Varghese Methrail J, Van der Voort J.Néphropathies kystiques de l'enfant: Cystic disorders of the kidney. J emcnep 2004; 1; 143-49
34. Association pour l'information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques (A.I.R.G.). La polykystose rénale autosomique dominante : Un livret pour les patients et leurs familles ; 59-61
35. Niaudet P. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles. J nephro 2005 ; 1 : 89-96
36. Société de néphrologie. Acidoses tubulaires rénales. Disponible à partir de : URL : « <http://www.socnephrologie.org/marhea/maladie/tubulo/acidose.htm> »
37. Karet F E. Acidoses tubulaires rénales héréditaires. Actualités de néphrologie 2000; 291-4. Disponible en ligne à partir de : URL : « [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2000/2000\\_20.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2000/2000_20.pdf) »
38. Vargas-Poussou R. Aspects moléculaires des tubulopathies. Arch Pédiatr 2002 ; 9 (Suppl 2) : 163-6
39. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Beby F, Sabot J F, Harambat J. Hyperoxalurie primitive. jemcnep 2009; 18-064-M-10

40. Gagnadoux M F. Oxalose Primary hyperoxaluria. EMC pédiatrie 2004; (1) : 45-50
41. Société de néphrologie –marhea. Maladies métaboliques avec atteinte rénale: Maladie de Fabry. Disponible à partir de : URL : «<http://www.soc-nephrologie.org/marhea/maladie/metabol/fabry.htm> »
42. Masson C, Cissé I, Simon V, Insalaco P, Audran M. La maladie de Fabry : Fabry disease: a review. *Jrhum* 2004 ; 71 : 759-62
43. Masson C. Maladie de Fabry : une maladie du métabolisme par déficit d'une enzyme lysosomale (alpha-galactosidase), de transmission héréditaire liée au chromosome X accessible au traitement enzymatique de substitution. *J monrhu* 2011 ; 78 : 262-66
44. Lidove O, Bekri S, Goizet C, Khau Van Kien A, Aractingi S, Knebelmann B, et al. Maladie de Fabry: propositions d'un groupe d'experts français concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients. *Presse Med* 2007; 36: 1084-97
45. Melander C, Cornu J N, Timsit M O, Joly D. Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques : lithiase cystinique. *EMC Urologie* 2009 ; 18-104-B-10
46. Dussol B, Lechevallier E. La cystinurie. Association pour la Recherche et l'Information sur la Cystinurie. Disponible à partir de : URL : « <http://www.cystinurie.com/la-maladie> »
47. Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Maladie de Von hippel Lindau. Disponible à partir de : URL: « <http://www.snof.org/maladies/vonhippel.html> »
48. Richard S. La maladie de Von hippel-Lindau. *Encyclopedie Orphanet* février 2002

49. Müllera H, Bürkib N, Gillessenc S, Gürtlerd N, Imhofe H G, Kellerf U O, et al. La maladie de Von Hippel Lindau : diagnostic et traitement. Forum Med Suisse 2006;6:70-5
50. Hentgen V, Grateau G. Fièvres récurrentes héréditaires .EMC traité de Médecine Akos 2007 ; 5-0375
51. Touitou I. Fièvre Méditerranéenne Familiale . Encyclopedie Orphanet. Mai 2003. Disponible à partir de : URL : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-fmf.pdf>
52. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. La maladie périodique Familial mediterranean fever: A review for clinical management. Jrhum 2009 ; 5 (76) :382-89
53. P.Vinceneux, J.Pouchot ; Maladie périodique, symptomatologie clinique et biologique ; la Presse Médicale 2005; 34: 938-46
54. P.Vinceneux, J.Pouchot ; De la maladie périodique à l'amylose ; La Presse Médicale 2005; 34: 958-66
55. Grantham J, Winklhofer F. Cystic diseases of the kidney. In Brenner and Rector's The Kidney, 2004 7th Ed edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders; 1743-73,
56. National kidney foundation. Polycystic kidney disease. Edition 2003
57. Burtey S. Dernières avancées de recherches sur la polykystose rénale autosomique dominante. AIRG-Néphrologie 2006 ; 42 :11-7
58. Torra V, Darnell A, Cleries M, Revert L, Vela E. Polycystic kidney disease patients on renal replacement therapy. Data from the Catalan Renal Registry Contrib Nephrol 1995; 115:177-81.
59. Tien-Kuen C, Kuo-Su. Acute abdomen in a haemodialysed patient with polycystic kidney disease: Rupture of a massive liver cyst. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1998; 13: 1840-1842.

60. Bourhoum N. Polykystose rénale autosomique dominante de l'adulte expérience du CHU Hassan II [Thèse]. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. Fès
61. Association pour l'information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques AIRG. Le syndrome d'Alport : Un livret pour les patients et leurs familles
62. Bekheirnia M R, Reed B, Grégoire M C, McFann K, Shamsirsaz A A, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. J Am Soc Nephrol mai 2010; 21 (5): 876-83.
63. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. Kidney Int. 1999;56:760
64. Morgan SH, Grunfeld J P: Inherited disorders of the kidney.Oxford University Press ,1998.
65. Ministère de la santé du Royaume du Maroc. Obligation et formalités du consentement, Chapitre trois, Section III, Article 58. Règlement Intérieur des Hôpitaux 2010; 52
66. Ministère de la justice du Royaume du Maroc. Code Pénal, Livre III : Des diverses infractions et de leur sanction, Titre premier des crimes, des délits correctionnels et des délits de police, Chapitre VIII des crimes et délits contre l'ordre des familles et la moralité publique, Section I de l'avortement, article 453, Bulletin Officiel n° 2640 bis du mercredi 5 juin 1963, p. 843.

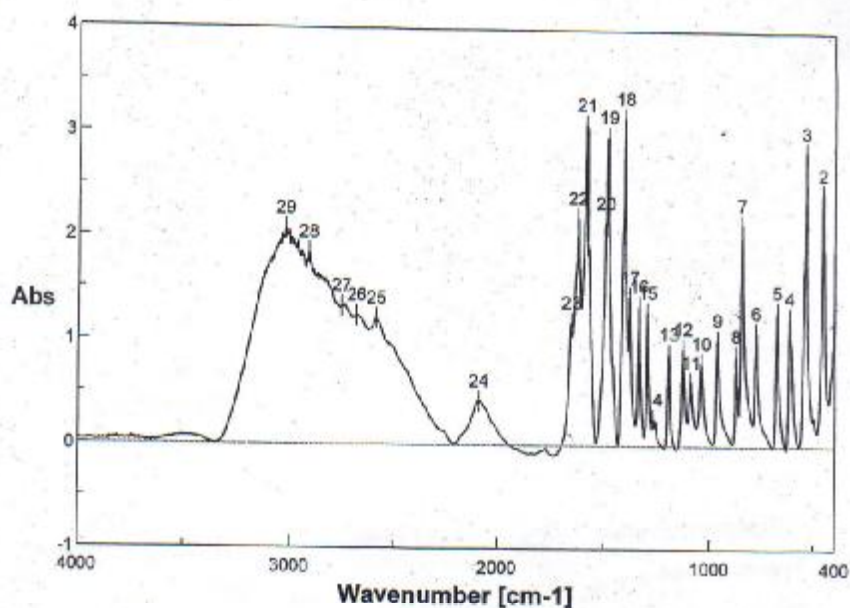
# ANNEXES

Annexe 1 : Classification de la maladie rénale chronique et de la sévérité de l'insuffisance rénale selon l'ANAES [63]

Stades	Définition	DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
Stade 1	Maladie rénale chronique avec DFG ≥ 60*	≥ 60
Stade 2	Insuffisance rénale chronique modérée	30-59
Stade 3	Insuffisance rénale sévère	15-29
Stade 4	Insuffisance rénale terminale	< 15

\* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

## Annexe 2 : analyse spectrométrique du cas n°9



Result of Peak Picking			[Comment]		
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	407.671	0.945918	2	455.118	2.44547
3	536.114	2.84843	4	615.181	1.23659
5	674.963	1.2953	6	777.172	1.09599
7	846.597	2.13516	8	873.596	0.699556
9	963.269	1.02083	10	1040.41	0.796946
11	1089.58	0.614863	12	1126.22	0.835524
13	1192.78	0.883962	14	1267.97	0.254099
15	1295.93	1.27969	16	1337.39	1.34413
17	1381.75	1.42905	18	1403.82	3.1683
19	1482.03	2.95607	20	1495.53	2.1383
21	1587.13	3.09905	22	1624.73	2.18917
23	1655.59	1.17895	24	2050.46	0.418716
25	2588	1.20821	26	2694.43	1.23401
27	2757.71	1.32586	28	2916.81	1.83579
29	3026.73	2.06656			

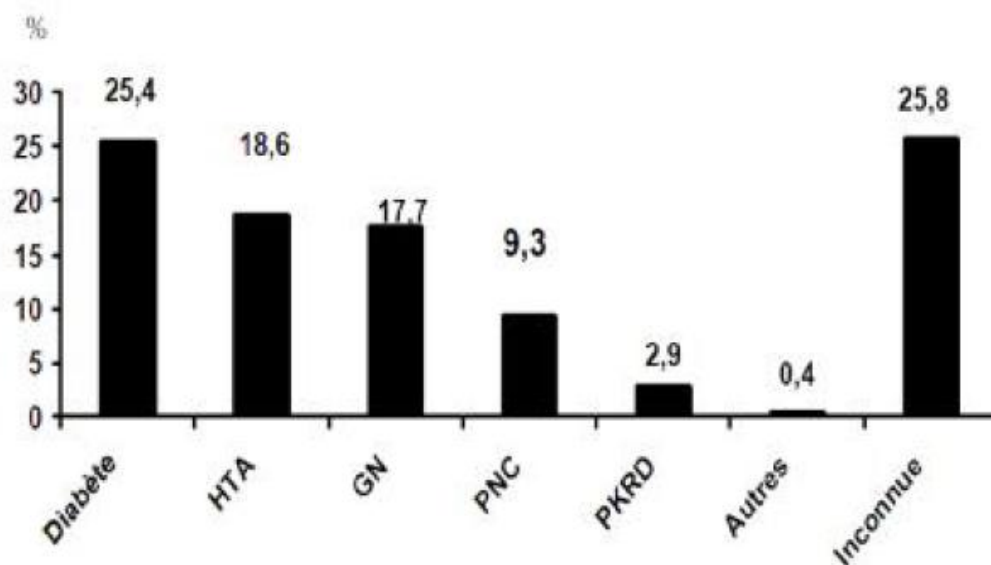
  

Sample Name	C3 CHU
Comment	
User	
Division	
Company	Laboratoire de Chimie Analytique
Model Name	FT/IR-4100(typeA)
Serial Number	B017661016
Light Source	Source #1
Detector	Detector #1
Accumulation	8
Resolution	4 cm-1
Zero Filling	On
Apodization	Cosine
Gain	Auto (32)
Aperture	Auto (7.1 mm)
Scanning Speed	Auto (2 mm/sec)
Filter	Auto (30000 Hz)

⇒ Cystine

### Annexe 3 : Critères de Beales pour le diagnostic du syndrome de Bardet Biedl

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dystrophie rétinienne</li> <li>- Polydactylie</li> <li>- Obésité</li> <li>- Troubles de l'apprentissage</li> <li>- Hypogonadisme (sujets masculins)</li> <li>- Anomalies rénales</li> </ul>
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du langage</li> <li>- Strabisme/cataracte/astigmatisme</li> <li>- Brachydactylie/syndactylie</li> <li>- Retard du développement</li> <li>- Polyurie/polydypsie (diabète insipide)</li> <li>- Ataxie/trouble de la coordination/troubles de l'équilibre</li> <li>- Diabète sucré</li> <li>- Encombrement dentaire/hypodontie/petites racines/palais ogival</li> <li>- Hypertrophie ventriculaire gauche/anomalies congénitale cardiaque</li> <li>- Fibrose hépatique</li> </ul>



### Annexe 4 : Répartition des causes de L'IRCT selon les statistiques de SMN 2005

HTA : hypertension artérielle ; GN : glomérulonéphrites ; PNC : pyélonéphrite chronique ; PKRD : polykystose rénale autosomique dominante

Annexe 5 : Fiche pour le prélèvement de l'ADN pour la constitution de la DNA-thèque



SERVICE DE NEPHROLOGIE-  
HEMODIALYSE

UNITE DE GENETIQUE  
MEDICALE ET D'ONCOGENETIQUE



*DNATHèque*  
*NEPHROGENETIQUE*

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

Diagnostic :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

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

Prélèvement sanguin (2 tubes EDTA de 5 ml)

Fait à Fès le :

Réception au laboratoire par :

le :

**DNATHèque**

Propositus

Mère

Père

Apparentés :

*Réf.*

*LAB.*

DNATHèque : .....

Fait à Fès le.....

Signature et cachet du médecin

## Annexe 6 : Fiche pour le diagnostic de la maladie de Von-Hippel Lindau

(UGMO)

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME (VHL)		
SYSTEM	SUBSYSTEM	FEATURES
Endocrine		Autoregulation dominant
Head and Neck	Ears	Endolymphatic sac tumours (ELSTs) Hearing loss, sensorineural, associated with ELSTs Tinnitus Vertigo
	Eyes	Retinal angiomas
	Lung	Pulmonary hemangiomas
Abdominal	Liver	Liver hemangiomas
	Pancreas	Multiple pancreatic cysts ✗ Pancreatic hemangioblastoma
Genitourinary	Internal Genitalia (Male)	Bilateral papillary cystadenoma of the epididymis Bilateral papillary cystadenomas of the broad ligament Epididymal cysts
	Kidneys	Renal hemangioblastoma Renal cell carcinoma (e.g., 193300.0002) ✗ Multiple renal cysts ✗
Neurologic	Central Nervous System	Cerebellar hemangioblastoma ✗
	Peripheral Nervous System	Spinal cord hemangioblastoma
Hypertension		Hypertension Adrenal hemangiomas
		Polycythemia
Neoplasia		Pheochromocytoma Hemangioblastoma, sporadic cerebellar (e.g., 193300.0007) Hypemphroma Pancreatic cancer Paraganglioma Adenocarcinoma of ampulla of Vater
		Incidence of 1 in 39,000 Highly variable phenotype, even within families VHL type 1 - renal carcinoma and hemangioblastoma VHL type 2A - hemangioblastoma and pheochromocytoma VHL type 2B - renal carcinoma and pheochromocytoma VHL type 2C - pheochromocytoma only
		Caused by mutation in the von Hippel-Lindau gene (VHL, 193300.0001)

DNA Théque :

SERVICE DE NEPHROLOGIE-  
HEMODIALYSE



UNITE DE GENETIQUE MEDICALE  
ET D'ONCOGENETIQUE



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

الاسم الشخصي:.....  
الاسم العائلي:.....

### إقرار المريض

أقر أنا الموقع أدناه..... موافقتي الإرادية على المشاركة  
من اجل دراسة الجينات الوراثية لأمراض الكلي.

حرر في: ..... بتاريخ.....

التوقيع:

### إقرار الطبيب

أقر أنا الطبيب بأنني شرحت بالقدر الوافي للمريض طبيعة هذه  
الدراسة والهدف منها وانه وافق بمحض إرادته.

حرر في: ..... بتاريخ.....

التوقيع:

Annexe 8 : Poster des « Premières Master-Classes de Néphrologie »



Dans le cadre du programme Sister Renal Centers de la Société Internationale de Néphrologie (ISN),

Et en partenariat avec

la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès,

Les Services de Néphrologie de l'Hôpital Necker à Paris  
et du CHU Hassan II de Fès,

Et l'Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales  
Génétiques (AIRG-Maroc)

**Organisent**

## **Les Premières Master-Classes de Néphrologie**

Sous le thème

### « Les maladies rénales héréditaires »

#### CONFÉRENCIERS:

**\*PR BERTRAND KNEBELMANN**

SERVICE DE NÉPHROLOGIE  
HÔPITAL NECKER, PARIS.

**\*DR LAURENCE HEIDET**

SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE  
HÔPITAL NECKER, PARIS.

**\*DR ROSA VARGAS-POUSSOU**

DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE  
HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU, PARIS.



**Les 16, 17 et 18 Février 2012**  
Au centre de documentation et d'information médicale (CDIM)  
A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Annexe 9 : Annonce des « Premières Master-Classes de Néphrologie »



Dans le cadre du programme Sister Renal Centers de la Société Internationale de Néphrologie (ISN),

Et en partenariat avec la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès,  
Les services de Néphrologie de l'hôpital Necker à Paris et du CHU Hassan II de Fès,

Et l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques (AIRG-Maroc)

Organisent

## Les Premières Master-Classes de Néphrologie

Sous le thème

### « Les maladies rénales héréditaires »

Les 16, 17 et 18 Février 2012

Au centre de documentation et d'information médicale (CDIM)

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Conférenciers :

- Pr Bertrand Knebelmann (Service de Néphrologie – Hôpital Necker – Paris)
- Dr Laurence Heidet (Service de Néphrologie Pédiatrique- Hôpital Necker – Paris)
- Dr Rosa Vargas-Poussou (Département de génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris).

Renseignements et inscription : Secrétariat du service de Néphrologie – CHU Hassan II – Bâtiment E1.

Annexe 10 : Programme des « Premières Master-Classes de Néphrologie »

Master-Classes de Néphrologie

Session 1: Maladies Rénales Génétiques

Centre de Documentation et d'Information Médicale (CDIM)

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès

16 - 17 Février 2012

Jeudi 16 Février 2012

8h30 - 09h00 : Inscriptions.

09h00-10h15 : Génétique. Laurence Heidet (Necker - Paris) + Karim Ouldin

(Fès)

- Rappels de génétique
- Techniques de Recherche des Mutations

10h15 - 10h30 : Pause café.

10h30 - 11h45 : Tubulopathies héréditaires (session 1) (Rosa Vargas - HEGP -

Paris)

- Syndrome de Bartter / Syndrome de Gitelman / Pseudohypoaldostéronismes.

11h45 - 12h45 : Polykystose rénale autosomique dominante (1). Atteinte rénale. Bertrand Knebelmann (Necker - Paris).

12H45 - 14h : Pause déjeuner.

14h00 - 15h15 : Maladies kystiques de l'enfant. Laurence Heidet

- Polykystose rénale autosomique récessive et dominante ; HNF1b.

15h15 - 16h15 : Conseil génétique. Laurence Heidet

16h15 - 16h30 : Pause café.

16h30 - 18h00: Tubulopathies héréditaires (session 2) (Rosa Vargas - HEGP -

Paris)

- Maladie de Dent
- Hypomagnésémies héréditaires.

18h00-18h30 : Rencontre AIRG-Maroc.

## Vendredi 17 Février 2012

08h30 – 09h30 : Polykysose rénale autosomique dominante (2). Atteintes extra-rénales. Bertrand Knebelmann.

09h30 – 11h00 : Tubulopathies héréditaires (session 3) (Rosa Vargas - HEGP - Paris)

- Acidose tubulaire distale.
- Diabète insipide.

11h00 – 11h30 : Pause café.

11h30 – 12h45: Néphronophtise et autres ciliopathies. Laurence Heidet.

12h45 – 14h00 : Pause déjeuner.

14h00 – 14h45 : Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques héréditaires. Bertrand Knebelmann.

14h45 – 15h45 : Syndromes néphrotiques héréditaires de l'enfant. Laurence Heidet.

15h45 – 16h30 : Néphropathies glomérulaires autosomiques dominantes (inclus MYH9). Bertrand Knebelmann.

16h30 – 17h00 : Pause café.

17h00 – 17h45 : Syndrome d'Alport et autres basalopathies. Laurence Heidet.

17h45 – 18h15 : Maladie de Fabry

18h15 – 18h30 : Remise des certificats de formation (Pr M.H. Farih – Doyen de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès).

## Annexe 11 : Bulletin d'adhésion à l'AIRG-Maroc

الجمعية المغربية للبحث والتعريف بأمراض الكلي الوراثية

### Bulletin d'Adhésion à AIRG-Maroc

À retourner compléter à AIRG-Maroc



العنوان : الجمعية المغربية للبحث والتعريف بأمراض الكلي الوراثية

بشبكة القضاء المدني بفاس، مركز التكوين والتنشيط، النسيج الجمعوي، حي طريق 1 زنقة 15 - فاس

Pour soutenir les efforts de l'AIRG-Maroc dans son action d'aide et d'information aux malades et de soutien à la recherche sur les maladies

Rénales génétiques, (MRG)

Je demande mon adhésion en tant que :

- Membre actif (200 DHS) soit :
- Membre bienfaiteur (300 à 500 DHS) soit :
- Membre donateur (au delà de 500 DHS) soit :
- Nouvel adhérent

Je soutiens l'information et la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques :

- Don de : DHS

MES COORDONNÉES

NOM

.....PRENOM

.....

ADRESSE

..... VILLE :

الجمعية المغربية للبحث والتعريف بأمراض الكلي الوراثية

### الجمعية

	الإسم العائلي والشخصي	
06 64 47 47 66	بناني محمد	الرئيس
06 62 26 00 51	بلشهب توفيق	النائب الأول للرئيس
06 49 62 76 34	اشبيرو سعيد	النائب الثاني للرئيس
06 61 16 50 75	الرمالي ادريس	الكاتب
06 61 81 99 25	واحي سليمان	نائب الكاتب
06 64 12 59 21	بومزود سناء	أمينة المال
06 61 69 06 36	القصار سناء	نائبة أمينة المال

AIRG



Anomalie cardiaque :      Oui      Non. Si Oui, préciser :

Anévrisme cérébral :      Oui      Non. Si Oui, préciser :

Antécédents familiaux de néphropathie :      Oui                      Non

Antécédent familiaux de mort subite :      Oui                      Non

om	N	A	L	D		H	RC	I
	ge	ien	de	ate	de			
		parenté		naissance				

Hu : hématurie ; KH : kystes hépatiques ; IRC : insuffisance rénale chronique

Médecin référent :

Adresse :

Téléphone :

e-mail (obligatoire) :

@

Consentement signé :

Oui

Non

Date :

Signature :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Consentement éclairé

## Syndrome d'Alport

NOM :

PRENOM :

N° Téléphone :

Sexe :                                F                                M

Date de naissance :

Parents consanguins :    Oui                                Non

Origine géographique :

Dépistage familial :        Oui                                Non

Symptomatique :            Oui                                Non

Date des premiers symptômes (mm/aa) :                                Inconnue

Nature des premiers symptômes :

    Hématurie

        Microalbuminurie

        Protéinurie

        Insuffisance rénale

        HTA

        Surdité

        Atteinte oculaire

        Leiomyomatose

Autre

Biopsie rénale :                        Oui                                Non                                Date (mm/aa) :

    Microscopie optique :            Oui                                Non

    Résultat :                                Suggérant le SA            Non contributive            Autre :

IF anticorps anti col IV :        Fait                                Non fait

Expression des chaînes alpha 5, alpha 3 et alpha 4

	MBG		Capsule Bowman			Tubes	
	N	S	N	S	N	S	
Alpha 5	A		A		A		
Alpha 3	A		A		A		
Alpha 4	A		A		A		

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

Biopsie cutanée :                        Fait                                Non fait                                Date (mm/aa) :

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

Biologie

Insuffisance rénale :	Oui	Non			
Hématurie :	Oui	Non			
Protéinurie :	Oui	Non	g/24h	g/L	date :
Microalbuminurie :	Oui	Non	mg/24h	mg/L	date :
Créatininurie :	mmol/24h	g/24h	mmol/L	g/L	date :
Créatinine plasmatique :		mg/L			date :
Clairance de créatinine :		MDRD :		Cockroft :	

HTA : Oui Non Date de découverte :

Traitement bloqueur du SRA : Oui Non Date de début :  
Molécules : IEC ARA 2

Signes extra-rénaux :

Surdité de perception : Oui Non D G

Atteinte oculaire : Oui Non. Si Oui, préciser :

Antécédents familiaux de néphropathie : Oui Non

Lien de parenté	Date de naissance	u	ge IRT	Â	BR (date)	P	Résultat	Bio psie cutanée	at résultat

Hu : hématurie ; S : surdité de perception ; O : atteinte oculaire ; IRT : insuffisance rénale terminale

Médecin r f rent :

Adresse :

Téléphone :

e-mail (obligatoire) :

@

Consentement signé :

Oui

Non

Date :

Signature :

- Prélèvement de 10 ml (sauf nourrisson 1 à 3 ml) sur EDTA
- Consentement  clair 

NTIC héréditaires

Fiche de renseignement à joindre à tout prélèvement sanguin pour étude génétique  
(*UMOD, RENIN, TCF2/HNF1beta*)

NOM :

PRENOM :

Sexe : F M

Date de naissance :

Taille : cm Poids : kg

Mode de découverte :

Année :

Polyurie	Insuffisance rénale chronique	HTA	Hyperuricémie
Goutte	Dépistage familial	Kystes	Autre :

HTA : Oui Non

Date du diagnostic de l'HTA :

PA lors de sa découverte : / mmHg

Traitement antihypertenseur : Oui Non

Nombre d'antihypertenseurs : 1 2 3 4

Goutte : Oui Non

Âge de la première crise :

Traitement sous allopurinol : Oui Non Date de début :

Hyperuricémie à fonction rénale normale : Oui Non Inconnu

Uricémie et fonction rénale :

Date 1 (la première disponible) :

Créatininémie 1 :  $\mu\text{mol/L}$  mg/L

Uricécémie 1 : mmol/L mg/L

Créatininurie 1 : mmol/L g/L

Uricurie 1 : mmol/L mg/L

Date 2 (la dernière disponible) :

Créatininémie 2 :  $\mu\text{mol/L}$  mg/L

Uricécémie 2 : mmol/L mg/L

Créatininurie 2 : mmol/L g/L

Uricurie 2 : mmol/L mg/L

Dialyse : Oui Non

Hémodialyse dialyse péritonéale

Date de début :

Transplantation rénale : Oui Non

Date :

Imagerie rénale :

Echographie : date :

Rein Droit

Taille : mm

Kystes : Oui Non

Rein Gauche

Taille : mm

Kystes : Oui Non





Siège : Cortical Médullaire Jonction cort-méd Siège : Cortical Médullaire Jonction cort-méd

Biopsie rénale : Oui Non Date :  
Résultat

Analyse du rein après néphrectomie : Oui Non  
Résultat :

#### Atteintes extra-rénales

#### Système nerveux central

Retard mental : Oui Non Inconnu  
Ataxie cérébelleuse : Oui Non Inconnu  
Apraxie oculomotrice : Oui Non Inconnu  
Autres anomalies :

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

#### Œil :

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

Si acuité visuelle très altérée :

Age de découverte de la malvoyance :

Date des examens ophtalmologiques :

Nystagmus congénital : Oui Non

Signes Digito-oculaires : Oui Non

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

Acuité visuelle : Perception lumineuse

1/20

1/10

Autre :

Réfraction :

ERG : Altéré Plat

Aspect du fond d'œil :

Evolution de la maladie (Y a-t-il une impression d'amélioration ?)

Présence d'un keratocône : Oui Non

Cas familial : Oui Non

Os : radio de la main et/ou du thorax : Normale Anormale Inconnu

Epiphyse en cône Côtes courtes Os longs courts

Foie : Bilan biologique : Normal Anormal

Si anormal, préciser :

Echographie : Normal Anormale

