

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 181

SYNDROME DE TONI-DEBRE-FANCONI
A PROPOS DE 13 CAS ET UNE REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Ihssan HADJ HSAIN

Née le 06 Novembre 1990 à Ksar El Kebir

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome de Toni-Debré-Fanconi – Tubulopathies proximales –
Acidose tubulaire – Traitement – Etude génétiques.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie et de Chimie

PRESIDENT

Mr. H. AIT OUAMAR

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. Y. KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAoui Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

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



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

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

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

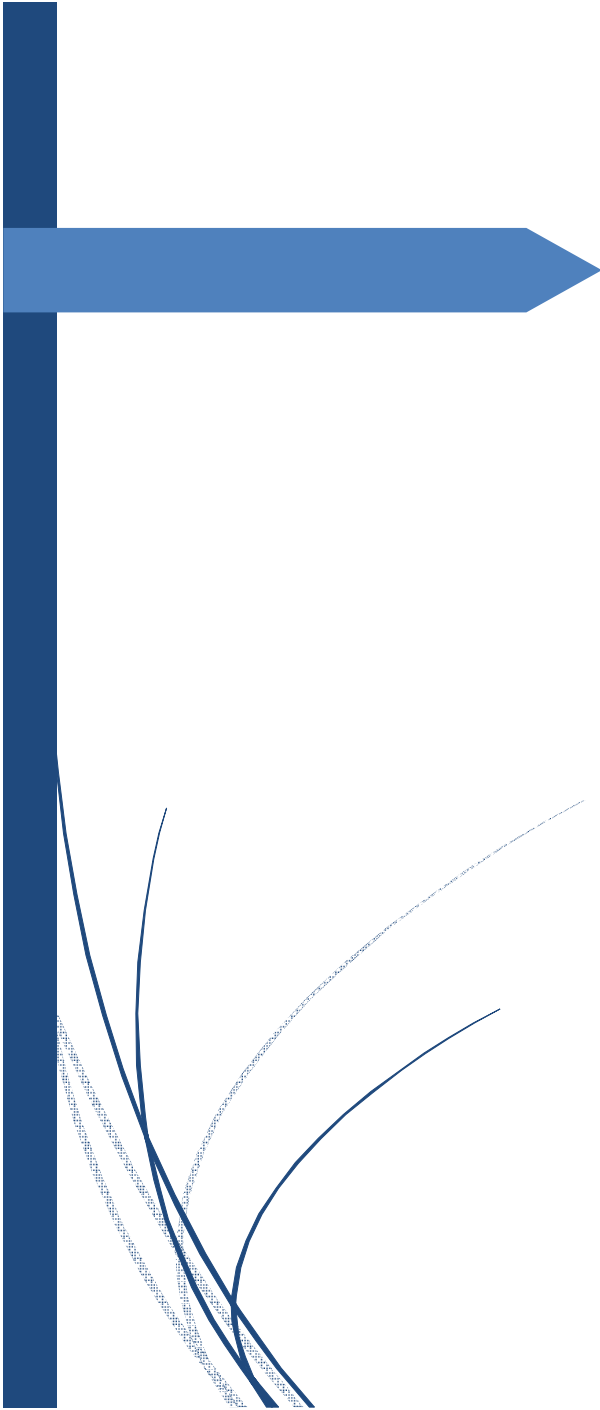
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A mes parents bien aimés

*Rien au monde ne pourra vous récompenser
pour tous vos sacrifices, votre dévouement et votre affection.*

*Il y'a 8 ans , j'ai du quitter ma ville natale pour suivre mes études de
médecine à Rabat , aujourd'hui je vous reviens avec ce modeste travail
et dans lequel je vous exprime ma gratitude et ma reconnaissance .*

A mes frères et sœurs :

*je ne peux que vous dédier ce travail après tout le support
que vous m'avez prêté. vous entiez toujours à l'écoute ,
vous avez toujours a mes cotes ,vous avez toujours défendu
mes choix et cru en mes capacités*

je vous aime

A mes nièces : Yasmine, Douae, Jihane, Ghofrane

*vous êtes le plus beau cadeaux que la vie m'a offert .
notre humour ,votre encouragement ,votre disponibilité
m'ont beaucoup aide dans les moments les plus délicates*

A Rehab Haffar et Malaké Grita;

*le hasard nous a réunis ensemble une amitié profonde
est née entre nous , vous avez toujours su alléger
mon chagrin , vous étiez ma seconde famille ici
je vous aime*

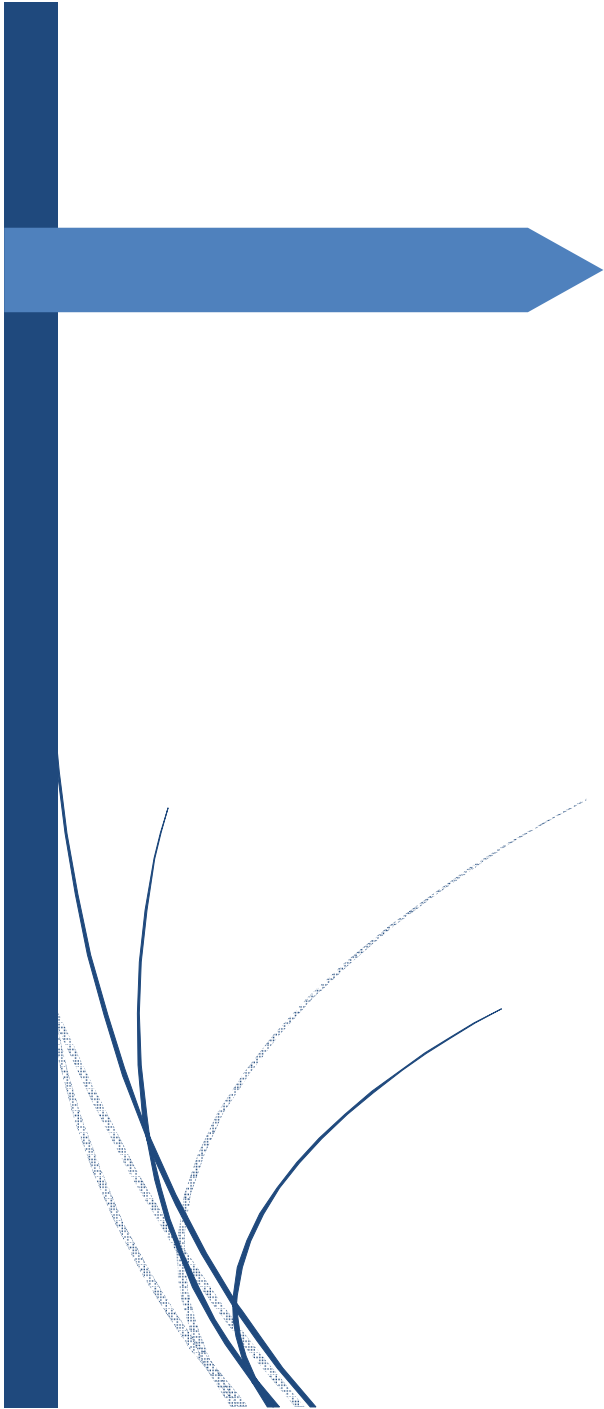
A Sanae, Youssef, Anouar, Mohammed hadj hsain

*vous m'avez donné beaucoup de soutien, d'encouragement,
de motivation et d'aide
merci pour votre patience et votre disponibilité*

A Khalil Hadj Hsain

*Aucun mot ne pourra exprimer mon amour
et ma reconnaissance,
merci pour tout le support que tu m'as présenté
au cours de mon parcours.*

*Je tiens à rendre hommage à Madame **Latifa GHAILANE**, et
Monsieur **MUSTAPHA HMIMUS** pour leur collaboration
à la réalisation de ce travail je vous en serai reconnaissante*



Remerciements

À notre Maître et Président de Thèse

Mr CHABRAOUI LAYACHI

Professeur de biochimie et de chimie

CHU de RABAT

*Très cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*

*A notre Maître et Directeur de Thèse
Monsieur AIT AOUMAR Hassan
Professeur de néphrologie pédiatrique
Hôpital d'enfant de RABAT*

*Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée,
encouragée et soutenue tout au long de ma recherche*

*Vos qualités pédagogiques et professionnelles
sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez
les connaissances et vos qualités humaines font de vous le maître auquel
veulent ressembler vos élèves que nous sommes.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*

A notre Maître et Juge de thèse

Mme Kriouil Yamna

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant de RABAT

*Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.*

A notre Maître et Juge de Thèse

Mme Amal THIMOU IZGUA

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant de Rabat

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*

Chère Dr Najatte OULAHIANE

Spécialiste en pédiatrie

Hôpital d'enfant de Rabat

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: acides aminés
AT	: acidose tubulaire
ATP	: adénosine triphosphate
BPM	: bas poid moléculaire
CLCN 5	: Chloride Voltage-Gated Channel 5
CTNS	: un gène
FAH	: fumaryle acétoacétate Hydroxylase
FE	: fraction d'éjection
FGF	: fibroblast growth factor
G6Pase	: glucose-6-phosphatase
GALT	: galactose-1-phosphate uridyltransferase
GLUT	: transporteur du glucose
IRC	: insuffisance rénale chronique
MBS	: site de liaison dans le transporteur de cuivre
MD1	: malade de Dent type 1
MD2	: maladie de Dent type 2
NBC	: transporteur
NHE	: antiport
PTH	: hormone parathyroïdienne

RBP	: la proteine de liaison de retinol
SF	: syndrome de Fanconi
SFB	: syndome de Fanconi Bickel
SGLT	: tansporteur du glucose
SL	: syndrome de lowe
TAT	: tyrosine aminotransferase
TCD	: tube contournée distal
TCP	: tube contournée proximal
TGN	: réseau transgolgie
TmPH	: seuil de reabsorption de phosphore
TRP	: taux de réabsorption de phosphate

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les principaux constituants de néphron

Figure 2 : Mécanisme de réabsorption du glucose dans le TCP

Figure 3 : Mécanisme de réabsorption du bicarbonate dans le TCP

Figure 4 : mécanisme de réabsorption de l'acide urique dans le TCP

Figure 5 : le mécanisme d'endocytose des protéines de bas poids moléculaires

Figure 6 : illustration expliquant la symptomatologie du syndrome de Toni-Debré-Fanconi

Figure 7 : la représentation schématique du gène OCRL1 et des différentes mutations et la localisation de la mutation identifiée chez des patients

Figure 8 : la localisation des différentes mutations du gène FAH

Figure 9 : graphique de la Répartition des patients selon le sexe.

Figure 10 : graphique de la Répartition des malades de syndrome de Toni-Debré-Fanconi par tranche d'âge selon l'âge de l'admission

Figure 11 : Graphique de la Répartition des malades de syndrome de Toni-Debré-Fanconi selon le motif de consultation

Figure 12 : Graphique de la fréquence de la consanguinité chez les patients de notre série

Figure 13 : Graphique d'âge de début de la symptomatologie chez les patients de notre série

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE	4
1)-L'EMBRYOLOGIE:	5
3)-LE NEPHRON :	7
3-1- La localisation :	7
3-2- La vascularisation :	7
a- La vascularisation intra rénale :	7
b- Les branches des artérioles efférentes :	8
3-3- Les constituants :	8
a- Le glomérule :	8
b- Les tubules rénaux :	10
b-1- Le tube proximal :	10
b-2- L'Anse de Henlé :	10
b-3 Le tube contourné distal :	10
4) LE TUBE CONTOURNE PROXIMAL:	11
4- 1-Histologie	11
4-2-La réabsorption :	12
a- La réabsorption de l'eau, du sodium, du chlore et du potassium.....	12
b- La réabsorption du glucose	14

c- La réabsorption du phosphate :.....	15
d- La réabsorption des acides aminés :.....	16
e- La réabsorption du bicarbonate :.....	16
f- La réabsorption du calcium et du magnésium :.....	17
g- La réabsorption et la sécrétion de l'acide urique :.....	17
j-. La réabsorption des protéines de bas poids moléculaire :.....	18
III. LA PHYSIOLOPATHOLOGIE	20
1-L'ACIDOSE TUBULAIRE PROXIMAL:.....	21
2-LE SYNDROME DE TONI-DEBRE-FANCONI :.....	23
IV. L'ETUDE GENETIQUE	26
1) LA CYSTINOSE :.....	29
1-1) L'étude génétique :.....	29
1-2) Le diagnostic prénatal :.....	30
2) LE SYNDROME DELOWE :.....	30
2-1) L'étude génétique :.....	30
2-2) Le diagnostic prénatal :.....	32
3) LA MALADIE DE WILSON :.....	33
3-1) L'étude génétique :.....	33
3-2- Le diagnostic prénatal.....	34
4) LA MALADIE DE DENT :.....	34
4-1) L'étude génétique :.....	34

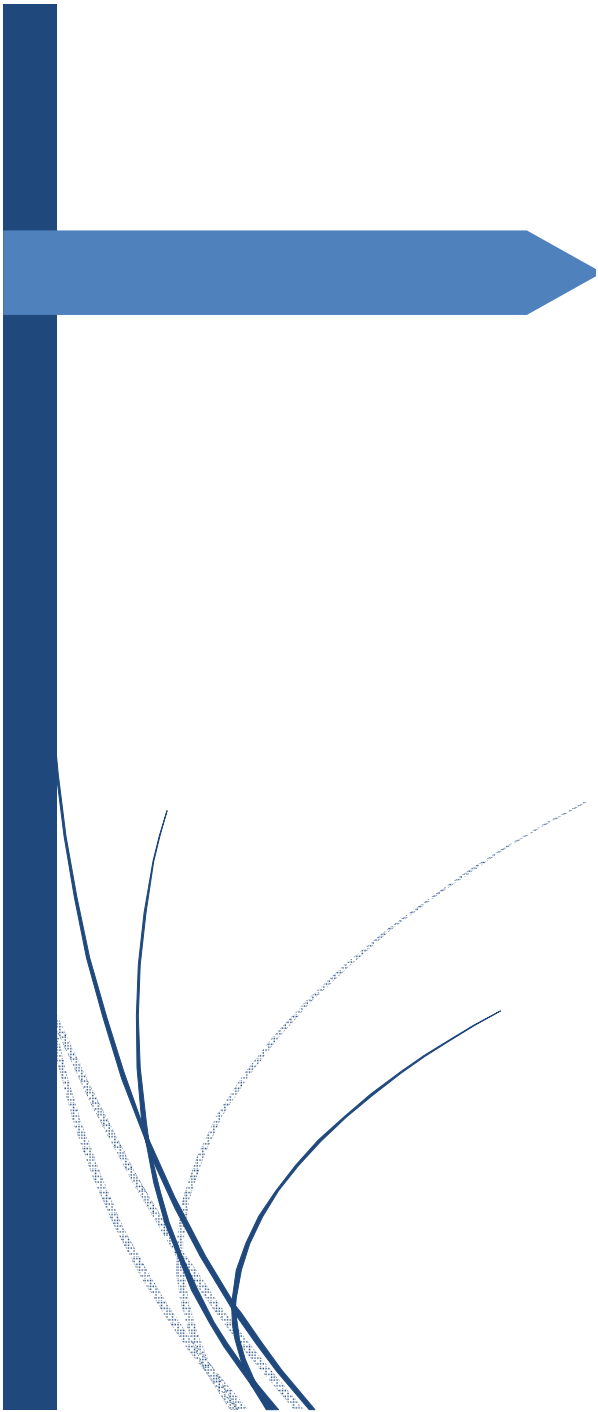
4-2) Le diagnostic prénatal :.....	35
5) LA TYROSINEMIE :.....	35
5-1) L'étude génétique :.....	35
5-1-1-La tyrosinémie de type I :.....	35
5.1.2 La tyrosinémie de type II :.....	38
5.1.3 La tyrosinémie de type III :.....	38
5-2 Le diagnostic prénatal :.....	39
6) LA GLYCOGENOSE DE TYPE 1 :.....	39
6-1) L'étude génétique :.....	39
6-2) Le diagnostic prénatal :.....	40
7) La glycogénose de Bickel-Fanconi :.....	41
V. MATEREIL ET METHODE	42
1. MATERIEL :.....	43
A. Type de l'étude :.....	43
B. Critères d'inclusion :.....	43
C. Critères d'exclusion :.....	43
2. METHODOLOGIE :.....	44
A. Paramètres étudiés.....	44
1. Données épidémiologiques :.....	44
2. Antécédents :.....	44
3. Données cliniques :.....	44

4. Données paracliniques :	45
5. Prise en charge thérapeutique :	45
6. Aspects évolutifs :	45
VI. LES RESULTATS ET ANALYSES	46
1. RESULTATS :	47
2. ANALYSE :	51
A) Analyses des paramètres épidémiologiques :	51
A-1) Le Sexe :	51
A-2) L'âge :	52
B) le motif de consultation :	52
C) Les antécédents :	53
D) La clinique	54
D-1) Âge du début :	54
D-2) Les signes fonctionnels :	55
D-3) L'examen général :	55
D-4) L'examen physique :	56
E) La para-clinique:	57
E-1)La biologie :	57
a. Ionogramme sanguin et urinaire	57
b) L'hémogramme :	58
c) Hormones sanguines	58

E-2) Radiologie.....	59
E-3) Le bilan étiologique :	59
F) Les étiologies :.....	60
G) Le traitement :.....	60
H) Les complications :	60
I) L'évolution :.....	61
VII. DISCUSSION.....	62
A) LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	63
A-1. Prévalence :.....	63
A-2-L'âge :	64
A-3) le Sexe :.....	64
B) LA CLINIQUE :	65
B-1) L'âge du début de la symptomatologie :.....	65
B-2). Les signes cliniques :	66
B-3). Les signes bilologiques :.....	67
C) LES ETIOLOGIES :	69
C-1) Causes héréditaires :	70
a-Autosomiques dominantes :	70
b-Autosomique récessives :.....	70
b-1. La Cystinose :.....	71
b-2 Le Syndrome de Dent :	72

b-3. Syndrome de Lowe :	75
c-Autres causes héréditaires du syndrome de Fanconi :	77
c-1 :l'intolérance au fructose :	77
c-2 :la Galactosémie	78
c-3. La glycoséose de type I (maladie de von Gierke)	79
c-4. Syndrome de Bickel-Fanconi	79
c-5. La tyrosinémie de type I	80
C-2) Syndrome de Toni-Debré-Fanconi acquis	81
C-3)Le Syndrome de Toni-Debré-Fanconi idiopathique	82
D-1) Le rachitisme :	83
D-2). La déshydratation :	83
D-3)- Le nanisme :	85
D-4). l'hypokaliémie :	85
D-5). l'hyponatrémie :	86
D-6)-La néphrocalcinose :	87
D-7)-L'insuffisance rénale :	87
D-8)-L'hypomagnésémie :	87
E-1. Le traitement symptomatique :	89
a) Les bicarbonates:	89
b) Le phosphore :	89
c) Le potassium :	90

d) Autres éléments du traitement conservateur	90
E-2)-Traitements spécifiques de certaines étiologies	90
a. La cystinose :	90
b- La tyrosinémie :	92
c - L'intolérance au fructose :	92
d- Le syndrome de Dent et Lowe :	92
e- Le Syndrome de bickel-fanconi :	92
F-1)La cystinose :	93
F-2) Le syndrome de lowe :	94
VIII) CONCLUSION	95
ANNEXES	98
RESUMES	102
BIBLIOGRAPHIE	106



I. Introduction

Les tubulopathies peuvent être héréditaires ou acquises. Du fait des fuites qu'elles entraînent, elles perturbent l'homéostasie hydroélectrolytique mais aussi l'équilibre des minéraux et des solutés organiques, avec des répercussions qui sont plus importantes quand elles affectent un individu en cours du développement.

Ces tubulopathies ont été longtemps désignées par les altérations biologiques qu'elles entraînent soient simples, comme « l'acidose » ou « le diabète », soient plus complexes, comme « l'acidose tubulaire distale avec surdité » ou « l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose » ou par un éponyme simple comme le « syndrome de Bartter », ou plus complexe comme le « syndrome de Toni-Debré-Fanconi ». Normalement, le tube contourné proximal réabsorbe la majeure partie des substances dissoutes ultrafiltrées par le glomérule: le bicarbonate sodium, le phosphore, les acides aminés, le calcium et le glucose. L'atteinte simultanée de plusieurs fonctions tubulaires chez des enfants a été originellement découverte en 1933 par le pédiatre italien monsieur FANCONI qui a décrit un cas syndromique associant un nanisme, une glycosurie, une protéinurie et un rachitisme avec une hypophosphatémie chez un enfant. Puis en 1945 le pédiatre français monsieur DEBRE a ajouté à cette description la présence des acides organiques retrouvés dans les urines d'une fille de 11 ans. En 1936 le pédiatre suisse monsieur Toni a nommé la maladie « nanisme néphrotique glycosurique avec rachitisme hypophosphorique » en émettant comme hypothèse que les acides organiques dans les urines sont des acides aminés, ce qui a été confirmé par monsieur DENT en 1974.

Le terme de syndrôme de Toni-Debré-Fanconi, ou plus fréquemment le syndrome de Fanconi, est maintenant employé pour désigner ce type d'atteinte. Il est caractérisé par l'association d'une aminoacidurie, une glycosurie, une phosphaturie et un défaut de réabsorption de bicarbonate qui réalise l'acidose tubulaire proximale. Cliniquement, ces anomalies entraînent une polyurodésipie, une anorexie, un retard de croissance, des signes d'hypokaliémie (asthénie, crampes), un rachitisme vitaminorésistant et des épisodes de déshydratation. Cette pathologie peut être congénitale ou acquise, primitive ou secondaire, complète ou incomplète. Cependant la majorité des formes pédiatriques sont congénitales et secondaires à des anomalies héréditaires du métabolisme, dont la principale étiologie est la cystinose.

Les formes héréditaires du SF comprennent des maladies autosomiques récessives (cystinose, tyrosinémie, galactosémie, intolérance au fructose et glycogénose type 1) ou autosomiques dominantes (déficit en cytochrome c oxydase) et des maladies mitochondriales. La maladie de Dent et le syndrome de Lowe sont des maladies liées à du chromosome X

Dans ce travail, et à travers une étude d'une série de cas, on va essayer de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les aspects épidémiologiques de cette maladie?
- Quelle est la présentation clinique et paraclinique ?
- Quelles sont les principales étiologies ?
- Quelles sont les nouvelles recommandations concernant son traitement ?
- Quels sont ses aspects évolutifs?



II. Rappel anatomophysiologique

1)-L'EMBRYOLOGIE:

Le système urinaire se développe à partir du mésoblaste intermédiaire et du sinus urogénital dès la 3ème semaine du développement embryonnaire. Le rein se développe en trois étapes : la première à partir de la 4ème semaine, avec une ébauche crâniale, le pronéphrons, qui régresse à la 8ème semaine et qui n'est jamais fonctionnel, la seconde étape avec une ébauche intermédiaire, le mésonéphrons, qui n'est que transitoirement fonctionnel chez l'embryon entre la 6ème et la 10ème semaine, et finalement une ébauche du rein définitif, le métanéphrons. Ce dernier dérive d'un bourgeon métanéphrogène (origine mésodermique) et d'un bourgeon urétéral (origine de la partie caudale du canal de Wolff).

L'unité sécrétrice du rein, le néphron, dérive principalement du bourgeon métanéphrogène (glomérule, tubules contournés et tubules droits), alors que le reste des voies urinaires hautes (tubes collecteurs, calices, bassinet, uretère) dérive du bourgeon urétéral.

La migration du rein depuis son origine dans la région sacrée jusqu'à sa localisation sous-diaphragmatique à la fin du développement, ainsi que les nombreux mécanismes d'induction tissulaire au cours du développement du système rénal, conduisent à l'observation de nombreuses malformations, dont plusieurs restent asymptomatiques alors que d'autres sont incompatibles avec la survie de l'individu.[1]

2)-LA STRUCTURE DU REIN:

Il est situé au niveau de la loge rénale (loge cellulo-adipeuse) dans l'espace rétro-péritonéal au niveau des fosses lombaires de part et d'autre de la colonne vertébrale lombaires .

Les reins ont une forme d'un haricot. Ils mesurent en moyenne 12cm de haut, 6cm de large et 3cm d'épaisseur.

Sur la partie médiale du rein, on a une dépression située au tiers moyen : le hile rénal

Le sinus rénal (hile rénal) contient beaucoup de tissu graisseux mais se présente comme une cavité qui englobe les vaisseaux et les voies excrétrices, c'est à dire les calices et une partie plus ou moins grande du bassinet.[2]

3)-LE NEPHRON :

C'est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein comporte environ 1 300 000 néphrons situés dans le tissu interstitiel où cheminent également les vaisseaux et les nerfs.

3-1- La localisation :

Selon la localisation du glomérule dans le cortex, on distingue :

- des néphrons superficiels avec un glomérule situé dans la région superficielle ou moyenne du cortex avec une anse de Henle courte
- des néphrons profonds avec un glomérule dans la zone juxta glomérulaire avec des anses de Henle longue

3-2- La vascularisation :

a- La vascularisation intra rénale :

-Les artères intra rénales ou branches de division de l'artère rénale donnent naissance aux artères inter lobaires qui cheminent entre les pyramides de Malpighi. Elles se prolongent par les artères arquées qui réalisent une voûte vasculaire à la jonction cortico-médullaire. Elles donnent les artères inter lobulaires qui cheminent dans le cortex vers la périphérie. Elles donnent en chemin les artérioles afférentes des glomérules qui se divisent dans le glomérule pour donner un réseau capillaire auquel fait suite l'artériole efférente.

b- Les branches des artérioles efférentes :

- les capillaires péri tubulaires
- les artères droites ou vasa recta pour les glomérules profonds juxta médullaires qui peuvent aussi naître directement des artères arquées irriguant la médullaire externe et à un moindre degré la médullaire interne [3]

3-3-Les constituants :

a- Le glomérule :

Il constitue le principal filtre du néphron et il est situé dans la capsule de Bowman. Il ressemble à une masse de petits tubes entortillés à travers laquelle le sang passe. Le glomérule est semi-perméable, laissant passer l'eau et les déchets solubles, pour qu'ils soient excrétés hors de la capsule de Bowman sous forme d'urine. Le sang filtré sort du glomérule dans l'artériole efférente, qui l'envoie dans le plexus vasculaire de la médullaire, puis dans la veine intralobulaire.[2]

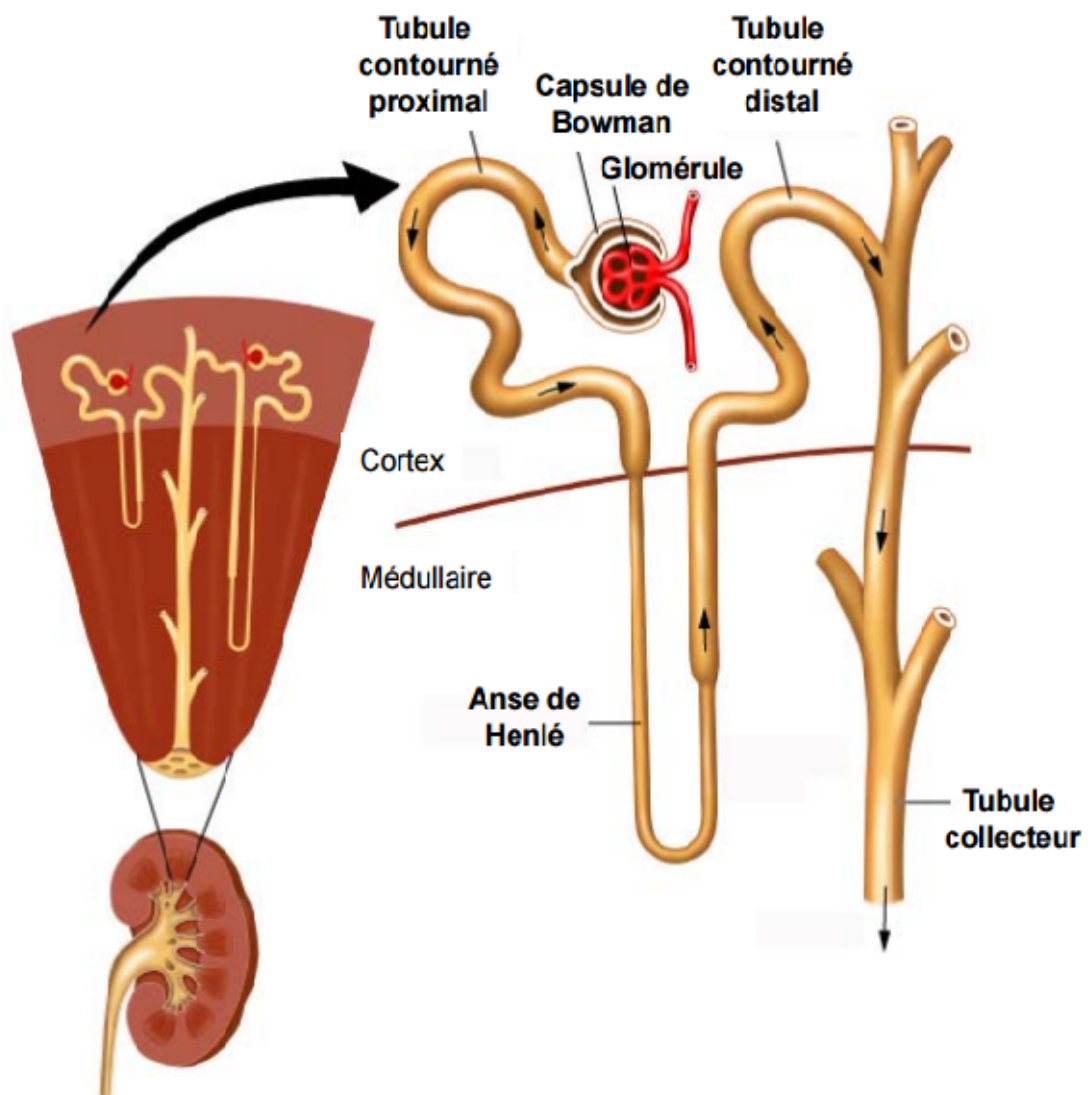


Figure1 : les principaux constituants du néphron [3]

b- Les tubules rénaux :

b-1- Le tube proximal :

Cette partie sera détaillée plus tard dans le chapitre suivant

b-2- L'Anse de Henlé :

L'anse de Henlé est le segment droit du néphron qui permet de former une urine hypertonique. Elle est présente majoritairement dans la médullaire, et a une forme de U, de sorte à avoir une partie descendante et une partie ascendante.
[2]

b-3 Le tube contourné distal :

Il est entièrement situé dans la corticale rénale. Dans sa partie initiale, la réabsorption de sodium se fait par cotransport sodium-chlore. Dans la deuxième partie, elle est réglée par l'aldostérone, et se fait donc par des canaux à sodium, en échange de potassium.

Le tube distal est imperméable à l'eau. Il se jette dans le tube collecteur. [2]

4) LE TUBE CONTOURNE PROXIMAL:

Le TCP est le plus actif des segments du tubule . Environ 60% de l'ultrafiltrat initial y sont réabsorbés et la composition de l'urine primitive y est fortement modifiée. La quasi-totalité des acides aminés (AA), des vitamines et du glucose, 80% des bicarbonates et des phosphates, 65% de l'eau, du sodium et du potassium, ainsi que 50% du chlore filtré sont réabsorbés dans cette portion du tubule. Par ailleurs, il est le siège d'une importante activité d'endocytose protéique et de dégradation lysosomale au sein des cellules tubulaires proximales. Enfin, il intervient dans l'excrétion urinaire de certains anténobiotiques. [5]

4- 1-Histologie

Le calibre du tube proximal, d'environ 60 micromètres, est plus important que celui des autres segments tubulaires corticaux. Les cellules sont pyramidales. Leur pôle apical est muni d'une bordure en brosse qui comble partiellement la lumière. Le cytoplasme est éosinophile parce qu'il est particulièrement riche en mitochondries et relativement pauvre en ribosomes. Le noyau est rond et central.

La bordure en brosse du pôle apical est composée de microvillosités; entre elles s'ouvrent des invaginations qui s'enfoncent dans le cytoplasme et sont entourées de vésicules et de vacuoles. L'ensemble représente une très grande surface membranaire en rapport avec la fonction d'absorption. La bordure en brosse se trouve aussi bien dans la partie contournée que dans la partie droite du tube proximal.

Le pôle basal est strié par de profondes invaginations membranaires, perpendiculaires à la membrane basale, visibles sous la forme d'un liseré gris. Dans le cytoplasme de ce pôle, les mitochondries sont longues et nombreuses. Elles forment des files plus ou moins parallèles, enchâssés entre les invaginations de la membrane plasmique. L'importance des mitochondries démontre que les cellules des tubes proximaux produisent et consomment de grandes quantités d'énergie.[6]

4-2-La réabsorption :

a- La réabsorption de l'eau, du sodium, du chlore et du potassium

Le TCP réabsorbe 65 % du sodium et du potassium, et 50% du chlore filtrés par le glomérule. Cette réabsorption, massive et peu régulée, est iso-osmotique, c'est-à-dire qu'elle s'accompagne d'une réabsorption proportionnelle d'eau.

Dans la première moitié du TCP, le sodium est réabsorbé en grande partie avec le bicarbonate, le glucose, le phosphate et les acides aminés (AA). Plusieurs transporteurs spécifiques favorisent l'entrée du sodium au pôle apical des cellules tubulaires proximales. L'antiport Na^+ / H^+ (NHE3) représente la voie majeure d'entrée du sodium dans cette partie du tubule (40% du sodium filtré). Il couple l'absorption de sodium à la sécrétion d'un proton, qui titre le bicarbonate luminal. Le sodium pénètre aussi dans la cellule tubulaire proximale par les symports $\text{Na}^+ - \text{glucose}$, $\text{Na}^+ - \text{AA}$, $\text{Na}^+ - \text{PO}_4^{2-}$. Il sort ensuite à travers la membrane baso-latérale par la $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPase}$ et plus accessoirement par le co-transporteur $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ (NBC1). La réabsorption transcellulaire de sodium crée une différence de potentiel trans-épithéliale, lumière tubulaire négative,

favorisant la réabsorption passive du chlore. L'abondante réabsorption de solutés dans le TCP diminue l'osmolalité du fluide luminal, augmente l'osmolalité du fluide interstitiel et permet donc une réabsorption massive d'eau par osmose. Ceci est facilité par la grande perméabilité de l'épithélium du TCP à l'eau, aussi bien par la voie para-cellulaire, que par la voie trans-cellulaire (via les aquaporines 1). Le transport d'eau, de la lumière vers l'interstitium péri-tubulaire s'accompagne d'un mouvement dans le même sens de sodium, connu sous le nom de solvant-drag (ultrafiltration).

Dans la deuxième moitié du TCP, le sodium est essentiellement réabsorbé avec le chlore par les deux voies, trans-cellulaire et para-cellulaire. La première utilise l'entrée apicale de sodium assurée par l'antiport NHE3, et celle du chlore par l'antiport Cl⁻ /anion (formate ou oxalate). La sortie baso-latérale de sodium est effectuée par la Na⁺ /K⁺ -ATPase et celle de chlore par le symport Cl⁻ -K⁺ . La deuxième résulte de la concentration élevée de chlore dans la lumière tubulaire, qui favorise sa diffusion para-cellulaire. La réabsorption majoritaire du chlore crée une différence de potentiel trans-épithéliale, lumière tubulaire positive, qui favorise alors la réabsorption para-cellulaire du sodium par diffusion passive. Au total, la réabsorption de chlorure de sodium établit un gradient osmotique transtubulaire qui favorise une réabsorption proportionnelle d'eau par osmose.

La réabsorption du potassium dans le TCP est secondaire à celle du sodium et se fait exclusivement par voie para-cellulaire et de façon non régulée. Elle est assurée par deux mécanismes : le solvant drag et la diffusion passive. Le premier est lié à l'activité de la pompe Na⁺ /K⁺ -ATPase, qui en favorisant la réabsorption du sodium, entraîne une diminution de l'osmolalité du fluide

tubulaire et une réabsorption passive d'eau et de potassium. Le second mécanisme est généré par la différence de potentiel trans-épithéliale lumière positive existant dans la deuxième partie du TCP.[5]

b- La réabsorption du glucose

La réabsorption du glucose est assurée uniquement par le TCP. Le glucose entre au pôle apical de la cellule tubulaire proximale par un processus actif nécessitant la présence du sodium et sort ensuite passivement au pôle baso-latéral pour rejoindre la lumière des capillaires péri-tubulaires (figure 4). Quatre transporteurs sont exprimés dans la cellule tubulaire proximale : deux au pôle apical, SGLT2 et SGLT1 et deux au pôle baso-latéral, GLUT 2 et GLUT 1. Ces transporteurs sont couplés deux à deux : SGLT2 avec GLUT 2 et SGLT1 et GLUT1. Les transporteurs apicaux sont des co-transporteurs sodium-glucose, ce qui signifie que le gradient de sodium fournit l'énergie nécessaire à la réabsorption du glucose. Les transporteurs baso-latéraux sont responsables du transport facilité dont l'activité ne consomme ni le sodium, ni l'énergie.

SGLT2 est présent dans les segments initiaux (S1 et S2) du TCP, il transporte un ion sodium pour une molécule de glucose, il a une faible affinité de fixation et une forte capacité de transport du glucose. SGLT1 est exprimé dans la partie la plus distale (S3) du TCP, il transporte deux ions sodium pour une molécule de glucose et présente, au contraire, une forte affinité et une faible capacité. [5]

De façon similaire, GLUT2 est présent dans les segments S1 et S2 du TCP et possède une basse affinité pour le glucose et GLUT1 est localisé dans le segment S3 du TCP et possède une haute affinité pour la molécule. Cette asymétrie fonctionnelle s'explique par la modification de la composition de l'urine tout au long du TCP.

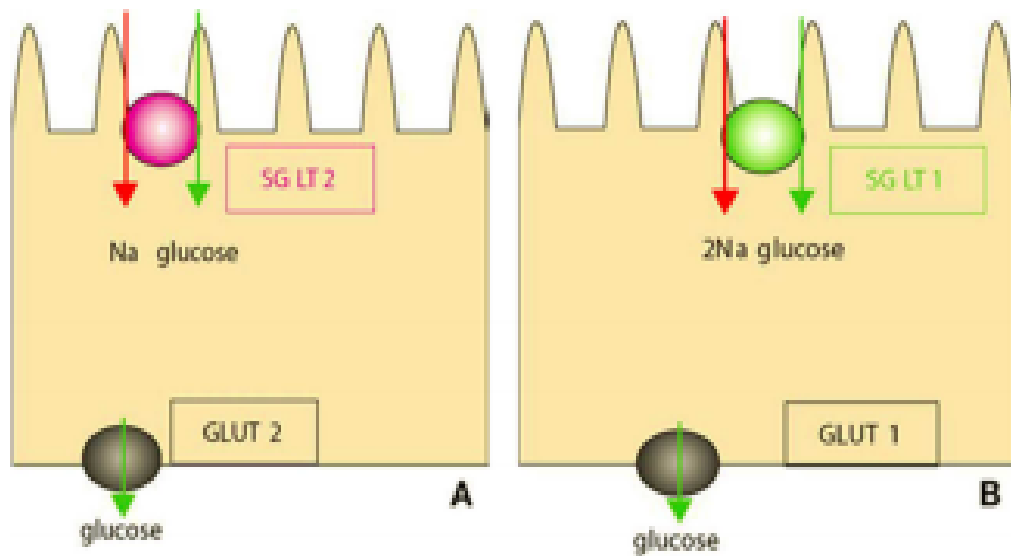


Figure 2 : Mécanisme de réabsorption du glucose dans le TCP.[5]

c- La réabsorption du phosphate :

Le phosphate est presque exclusivement réabsorbé dans le TCP. Ceci se fait au pôle apical de la cellule tubulaire proximale et il est assuré par trois transporteurs actifs : NPT1, NPT2a (majoritaire) et NPT2c, nécessitant la présence du sodium. Le mécanisme par lequel le phosphate sort au pôle basolatéral est encore inconnu. La réabsorption tubulaire du phosphate est régulée par plusieurs facteurs, les deux plus importants sont l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le Fibroblast Growth Factor (FGF23) :

La PTH inhibe la réabsorption rénale de phosphate. L'action de l'hormone s'explique par une diminution de l'activité des transporteurs apicaux NPT2. [7]

Le FGF23 permet d'éliminer du phosphate lorsque la minéralisation osseuse est suffisante, il augmente ainsi la phosphaturie et diminue la phosphatémie. Il a quatre effets principaux : il provoque une diminution rapide de l'expression membranaire apicale des co-transporteurs NPT2a et NPT2c, et dans une moindre mesure du NPT1 [9]

d- La réabsorption des acides aminés :

Le TCP est le lieu exclusif de réabsorption des AA. Il existe plusieurs types de co-transporteurs Na^+ -AA qui permettent la réabsorption de plusieurs AA aux caractéristiques chimiques proches. On distingue en particulier les transporteurs d'AA neutres, cationiques, anioniques, de prolyne et de glycine, et d'AA β (taurine, β -alanine et GABA)[10]

e- La réabsorption du bicarbonate :

L'énergie nécessaire à la réabsorption du bicarbonate est assurée par la Na^+/K^+ -ATPase basolatérale. L'entrée apicale du sodium est effectuée par l'antiport NHE3 avec extrusion dans la lumière tubulaire d'un proton. Celui-ci s'associe au bicarbonate présent dans le fluide tubulaire pour former l'hydrogénocarbonate (H_2CO_3), qui est presque immédiatement dissocié en CO_2 et H_2O par l'action catalytique de l'anhydrase carbonique de type IV, présente dans la bordure en brosse apicale de la cellule tubulaire proximale. Le CO_2 diffuse librement à l'intérieur de la cellule où il est hydraté par l'action de l'anhydrase carbonique intra-cellulaire, de type II, en H_2CO_3 qui se dissocie en proton et bicarbonate. Le bicarbonate sort ensuite au pôle baso-latéral par le co-transporteur NBC1 (trois bicarbonates pour un sodium) (figure 3). Le proton utilisé pour la réabsorption du bicarbonate fait ainsi la navette entre l'intérieur de la cellule et le fluide tubulaire, sans jamais être excrété de façon nette.[11]

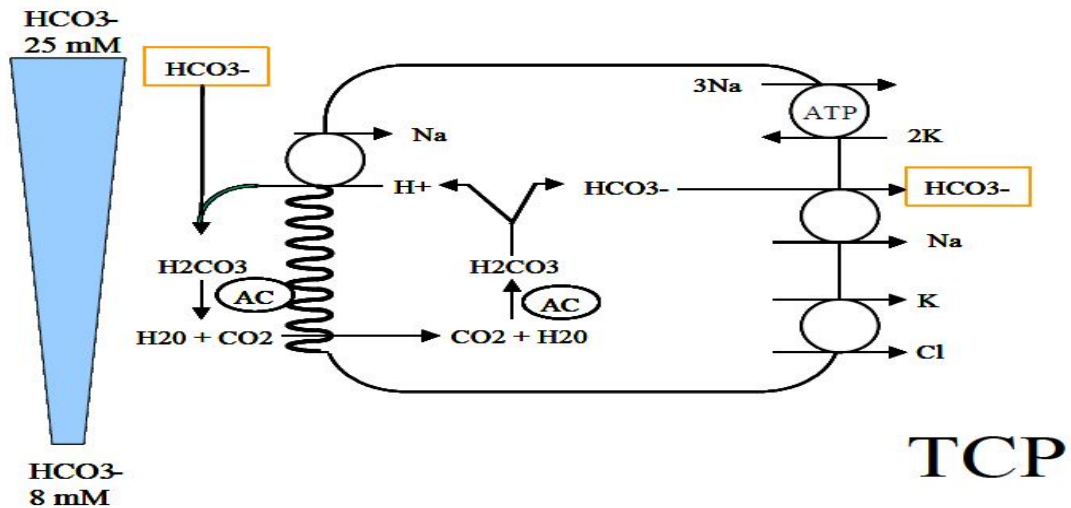


Figure 3 : Mécanisme de réabsorption du bicarbonate dans le TCP.[11]

f- La réabsorption du calcium et du magnésium :

Environ 70% du calcium et 10% du magnésium filtré par le glomérule sont réabsorbés passivement par le TCP. La réabsorption proportionnelle du chlorure de sodium et d'eau dans le TCP conduit à la concentration du calcium et du magnésium dans la lumière tubulaire. Cela crée un gradient chimique favorable à leur réabsorption par la voie para-cellulaire. L'équilibration précise des bilans de ces deux ions est ensuite réalisée dans le TCD et le canal connecteur.[11]

g- La réabsorption et la sécrétion de l'acide urique :

L'acide urique est le produit final de la dégradation des purines libres. Son élimination rénale est un processus complexe (figure 4) [12]. Après la filtration glomérulaire, le TCP assure un transport bidirectionnel de l'urate, associant à la fois la réabsorption et la sécrétion. La portion S1 du TCP est le siège d'une réabsorption nette via quatre principaux transporteurs, URAT1, OAT4 et OAT10 au pôle apical et GLUT9a au pôle baso-latéral. Le transport intra-

cellulaire est accéléré par plusieurs mono-carboxylates comme le pyrazinoate, le nicotinate, le lactate, et pour OAT4, les dicarboxylates. La portion S2 est le siège d'un flux net de sécrétion impliquant OAT1 et OAT3 pour l'entrée de l'urate au pôle baso-latéral et NPT1, NPT4, MRP4 et ABCG2 pour la sortie au pôle apical. Enfin, la portion S3 assure une faible réabsorption dite post-sécrétoire[12]

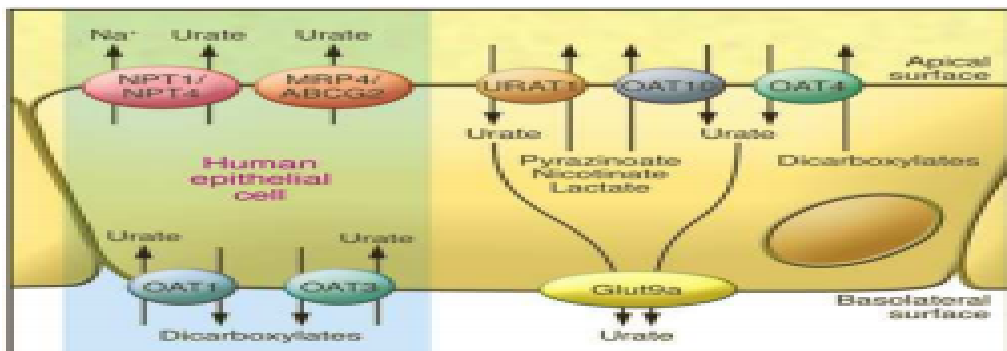


Figure4 : le mécanisme de la réabsorption de l'acide urique [12]

j-. La réabsorption des protéines de bas poids moléculaire :

Les cellules tubulaires proximales réabsorbent les protéines qui ont franchi la barrière de filtration glomérulaire et contribuent à l'épargne des composés vitaux comme les vitamines. Ce processus d'endocytose est assuré par la mégaline et la cubiline, deux protéines exprimées au pôle apical des cellules tubulaires proximales, dans les espaces inter-microvillaires (figure 5). Il s'agit de molécules multi-ligands, capable de se lier les protéines de bas poids moléculaire. Les complexes ligands-récepteurs sont ensuite internalisés dans des puits de clathrine, puis transférés dans des endosomes, où s'effectue la ségrégation entre le récepteur qui est recyclé et le ligand qui est transféré dans les lysosomes pour y être dégradé.[11]

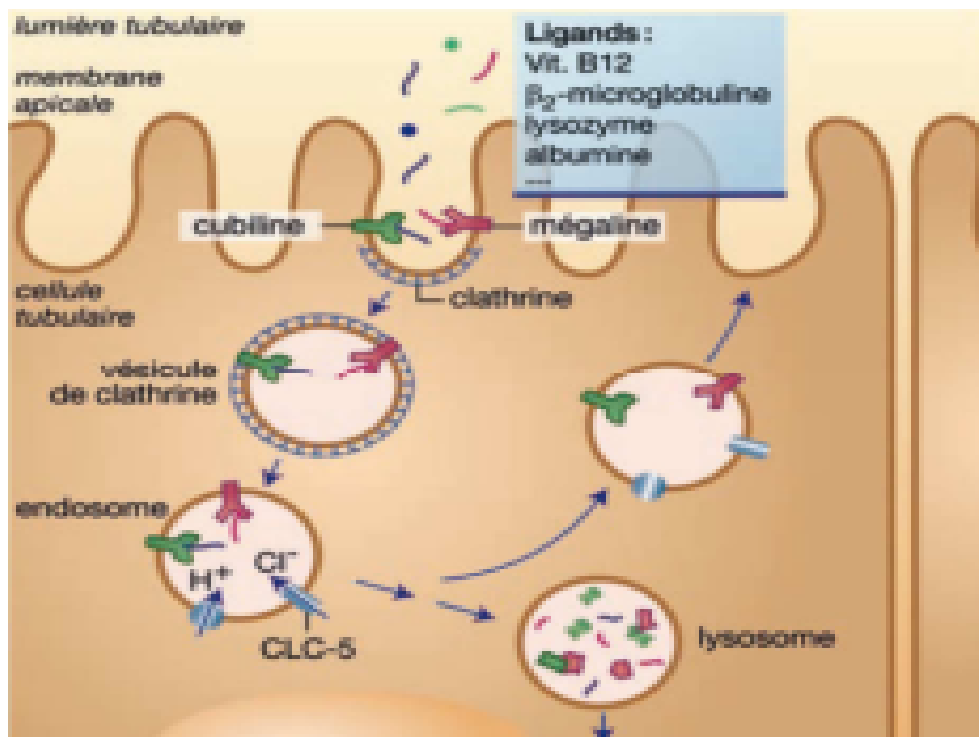


Figure 5 : le mécanisme d'endocytose des protéines de bas poids moléculaires [11]



III. la Physiopathologie

1-L'ACIDOSE TUBULAIRE PROXIMAL:

L'anomalie principale dans cette maladie est la diminution du seuil de réabsorption des bicarbonates, entraînant une acidose hyperchlorémique. Il existe donc une bicarbonaturie pour une concentration abaissée des bicarbonates plasmatiques, et une acidose métabolique chronique.

La nature précise de l'anomalie cellulaire de l'acidose tubulaire proximale primitive reste inconnue. On admet généralement que la réabsorption tubulaire des bicarbonates est liée à la sécrétion d'ions hydrogène dans la lumière tubulaire selon deux mécanismes différents et distincts:

- 1) Une étape, sous l'influence de l'anhydrase carbonique qui accélère la synthèse et la dissociation du bicarbonate à partir du gaz carbonique et de l'eau, et qui joue un rôle à la fois dans la lumière et dans le pôle opposé.
- 2) Une réaction entre le gaz carbonique et l'eau dépendant de la pression partielle du gaz carbonique et non de la réaction enzymatique. L'un ou l'autre de ces mécanismes, ou bien les deux, peuvent être en mis cause dans cette maladie.

On trouve chez ces malades un abaissement du seuil de réabsorption des bicarbonates de telle sorte que leur bicarbonaturie est excessive pour un pH plasmatique anormalement bas. Habituellement, lorsque le pH plasmatique diminue, il y'a une augmentation de la réabsorption des bicarbonates de telle sorte qu'on ne les retrouve plus dans l'urine même si l'acidose est discrète. Par contre, chez le malade atteint d'acidose tubulaire proximale non traitée et donc en acidose, les urines contiennent les bicarbonates filtrés excédant le seuil de la

réabsorption qui est abaissée. Cependant, lorsque les bicarbonates plasmatiques descendent au-dessous du seuil de réabsorption, le mécanisme distal d'acidification fonctionne normalement et des urines très acides peuvent être éliminées. C'est pourquoi la mesure du pH urinaire est une mauvaise méthode de dépistage de ces malades qui peuvent être méconnus si leurs bicarbonates plasmatiques ont chuté suffisamment à la suite des fuites urinaires non compensées. L'acidose tubulaire proximale peut être aisément reconnue en apportant du bicarbonate par voie intraveineuse ou per os de manière à normaliser la concentration plasmatique ; La mise en évidence alors d'une excrétion fractionnelle de bicarbonate supérieur à 15% permet d'affirmer l'acidose tubulaire proximale [12].

L'acidose tubulaire proximale peut être isolée ou intégrée dans un syndrome de Fanconi avec diminution de tout le système de co-transport lié au sodium dans le tubule proximal. Une diminution du T_m des phosphates, une protéinurie tubulaire peuvent être alors observées. Il est rare qu'une néphrocalcinose ou une lithiase rénale soit associée à l'acidose tubulaire proximale, probablement en raison de l'absence d'hypercalciurie, d'un pH urinaire acide et d'une citraturie conservée. Une ostéopénie est également rarement observée, sauf dans le cadre de syndrome de Fanconi, avec une hypophosphatémie et/ou un déficit de production de $1,25(OH)_2D$.

2-LE SYNDROME DE TONI-DEBRE-FANCONI :

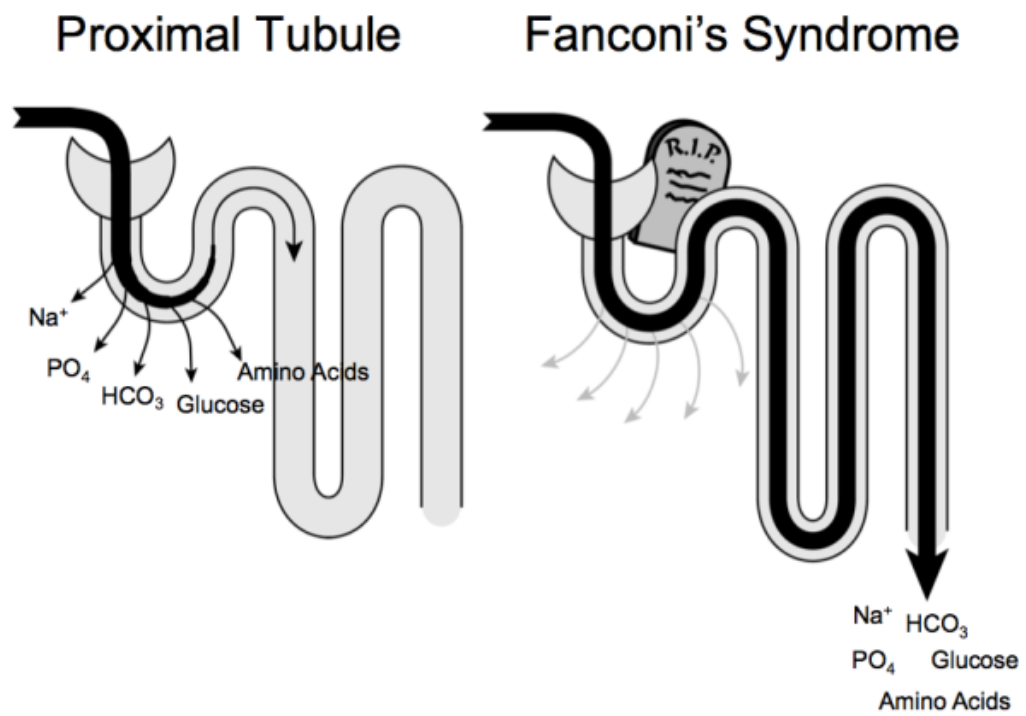


Figure6 : illustration expliquant la physiopathologie de syndrome de Toni-debré-Fanconi [13]

La physiopathologie du syndrome de Fanconi est multiple, mieux connue dans les cas de syndrome de Fanconi lié au myélome que dans d'autres étiologies. Certains auteurs ont évoqué le lien de ce syndrome avec des anomalies de la membrane plasmique apicale à l'origine d'une altération du turnover des transporteurs multiples de la cellule tubulaire proximale. Une dysfonction de la Na/K ATPase du pôle basolatéral de la cellule tubulaire proximale pourrait être incriminée, diminuant drastiquement l'énergie cellulaire indispensable au fonctionnement d'un nombre important des transporteurs indispensables à la réabsorption tubulaire proximale. Une majorité de modèles expérimentaux du syndrome de Fanconi souffre d'une diminution de l'ATP intracellulaire ou d'une altération de la Na/K ATPase tubulaire proximale [13,14]. D'autre part, des modèles de glycosurie chez des chiens traités par de l'acide maléique ont objectivé une fuite urinaire de glucose en rapport avec un efflux non contrôlé de glucose à travers la membrane plasmique apicale et non en lien avec un trouble de la réabsorption, orientant vers une nouvelle hypothèse physiopathologique [15]. Des anomalies structurelles mitochondriales ont également été observées, laissant suggérer leurs implications dans le développement de cette pathologie. A l'heure actuelle, l'hypothèse physiopathologique la plus attractive reste toutefois une anomalie de la Na/K ATPase à l'origine d'un trouble de la machinerie énergétique cellulaire. En effet une inhibition d'activité de la Na/K ATPase altère le gradient de Na⁺ à travers la membrane apicale à l'origine d'une diminution de l'activité des co-transporteurs sodium/solutés de la cellule tubulaire proximale. La plupart des solutés dont la perte urinaire est excessive lors d'un syndrome de Fanconi, a une réabsorption tubulaire proximale apicale couplée à une réabsorption de sodium

(cotransporteur sodium/glucose, co-transporteur sodium/acides aminés, co-transporteurs sodium/phosphate, antiport sodium/protons entre autres). De plus des dommages mitochondriaux ou lysosomaux associés pourraient entraîner une altération de la machinerie cellulaire entraînant une diminution de la sortie basolatérale de sodium majorant l'altération du gradient luminal de sodium et consécutivement l'activité des transporteurs sodium dépendants.



IV. L'étude génétique

Les causes du syndrome de Fanconi peuvent être divisées en plusieurs catégories : génétiques, acquises et toxiques. Dans ce chapitre on va surtout s'arrêter en particulier sur les causes génétiques (Tableau 1).

Dans les dix dernières années, les apports de la génétique et de la biologie moléculaire, ont permis d'identifier les gènes codant pour ces transporteurs et canaux et d'impliquer certains d'entre eux dans l'étiologie des tubulopathies héréditaires. Ces avancées ont éclairci les mécanismes physiopathologiques de plusieurs de ces tubulopathies et ont apporté de nouveaux éléments pour la compréhension de la physiologie rénale. L'identification des gènes responsables de ces maladies a été possible, dans la plupart des cas, grâce à deux approches : l'approche dite « du gène candidat » et le clonage positionnel.

La première consiste à désigner le meilleur gène candidat susceptible d'être responsable d'une maladie en se basant sur les hypothèses pathogéniques et à vérifier si le gène ainsi désigné est bien responsable de la maladie. La confirmation de cette hypothèse passe par la vérification de la ségrégation des marqueurs du locus du gène candidat avec la maladie et la détection des mutations dans ce gène chez les individus atteints. [16]

Tableau 1.
Causes génétiques de syndrome de fanconi.

Maladie	Gène	Transmission	Protéine	Signes cliniques et biologiques
Cytopathie mitochondriale	Nombreux	Mendélienne, maternelle ou sporadique		Atteinte neurologique, musculaire, cardiomyopathie, diabète, surdité
Cystinose	<i>CNTS</i>	AR	Cystinosine	Photophobie, rachitisme, hypothyroïdie, myopathie, troubles neurologiques
Galactosémie	<i>GALT</i>	AR	Galactose-1-phosphate-uridylyltransférase	Hépatomégalie, cataracte, retard mental
Glycogénose de Bickel-Fanconi	<i>SLC2A2</i>	AR	Transporteur 2 du glucose (GLUT2)	Hépatomégalie, rachitisme, retard mental
Glycogénose de type I de von Gierke	<i>G6PC</i>	AR	Glucose-6-phosphatase	Hypoglycémie, hépatomégalie, hyperlipidémie, retard de croissance
Intolérance au fructose	<i>ALDOB</i>	AR	Fructose-1-phosphate aldolase	Atteinte hépatique, hypoglycémie, retard de croissance
Maladie de Dent	<i>CLCN5</i>	Liée à l'X	Canal chlore	Protéinurie tubulaire, hypercalciurie, insuffisance rénale
Maladie de Wilson	<i>ATP7B</i>	AR	ATPase (transporteur du cuivre)	Atteinte hépatique aiguë ou chronique, manifestations neuropsychiatriques
Syndrome de Lowe	<i>OCRL1</i>	Liée à l'X	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate-5-phosphatase	Cataracte, retard mental, troubles du comportement, rachitisme
Tyrosinémie	<i>FAH</i>	AR	Fumarylacétoacétate hydrolase	Insuffisance hépatique, rachitisme, cirrhose, hépatocarcinome

AR : autosomique récessive; ATPase : adénosine triphosphatase.

Le tableau 1 : le résumé des principales tubulopathies qui se manifestent à l'âge pédiatrique, avec leur mode de transmission, le gène et la protéine impliqués, ainsi que leur localisation.[16]

1) LA CYSTINOSE :

1-1) L'étude génétique :

La cystinose est une maladie transmise selon le mode autosomique récessif. Le même gène est impliqué dans les différentes formes de la maladie. Les formes infantiles et de l'adolescent peuvent se rencontrer dans une même famille. De plus, des études de complémentation, en utilisant des fibroblastes des patients souffrant de différentes formes de la maladie, ont montré l'absence de correction du trouble métabolique [18]. Cela indique donc l'absence d'hétérogénéité génétique. Le gène en cause, CTNS, est localisé sur le chromosome 17 en 17p13. Ce gène comprend 12 exons et code pour une protéine de 367 acides aminés appelée cystinosine [19–20]. Il s'agit d'une protéine de la membrane lysosomale qui possède deux signaux permettant son adressage au lysosome : l'un classique à l'extrémité de la protéine, l'autre situé de façon atypique à l'intérieur même de la protéine. La cystinosine est le transporteur lysosomal de la cystine qui est couplé un transporteur de proton[20]. Des mutations du gène CTNS ont été détectées chez des patients présentant les trois formes de cystinose, prouvant que ces trois formes sont alléliques [21, 22–24].

L'anomalie observée le plus fréquemment est une grande délétion du 57 kb, emportant les exons 1 à 10 du gène CTNS. Cette délétion, à l'état homozygote ou hétérozygote, est détectée chez 60 % à 70 % des enfants originaires d'Europe du Nord, et elle est due à un effet fondateur survenu en Europe au cours du premier millénaire de notre ère [24].

1-2) Le diagnostic prénatal :

Il est possible dans les familles où un enfant est atteint de la maladie. La mesure de l'incorporation de cystine marquée au ³⁵S sur une biopsie de villosités chorales peut être réalisée à partir de 8 à 10 semaines de gestation [25]. Le diagnostic moléculaire peut également être réalisé précocement lorsque les mutations ont été identifiées chez l'enfant atteint. La recherche de la délétion de 57 kb peut également être réalisée [26]. Enfin, le diagnostic peut être porté à la naissance sur un prélèvement de placenta ou de leucocytes du cordon ombilical.

Le dosage de cystine n'est pas un test suffisamment fiable pour la détection des sujets hétérozygotes, certains d'entre eux ayant des taux de cystine leucocytaires normaux bien que la plupart aient des taux de l'ordre de 1 nmol de demi-cystine/mg de protéine.

Lorsque les deux mutations ont été identifiées chez l'enfant atteint, la détection des hétérozygotes peut être faite chez les autres membres de la même famille [15]

2) LE SYNDROME DE LOWE :

2-1) L'étude génétique :

C'est une maladie de transmission autosomique récessive liée au chromosome X, elle est due à une mutation du gène OCRL1, situé en Xq26.1, codant pour l'enzyme phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5-phosphatase qui appartient à une famille d'hydrolases, ces derniers agissent au niveau du phosphate situé en position 5 des phosphatidylinositol polyphosphates [27-28].

Ainsi, l'enzyme a une certaine activité sur l'inositol 1,4,5-triphosphate et sur l'inositol 1,3,4,5-tétraphosphate mais elle présente une meilleure activité sur les lipides phosphates tels que le phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate et le phosphatidylinositol 4,5- biphosphate. Ce dernier semble être le substrat préférentiel du fait de son accumulation en cas du déficit en inositol 4,5- biphosphate 5-phosphatase. L'enzyme a été localisée initialement dans les fibroblastes, plus spécifiquement au niveau du réseau transgolgien (TGN) . Des chercheurs l'ont aussi isolée des lysosomes des cellules du tube proximal rénal [29]. Plus de 110 mutations ont été rapportées chez des patients atteints du syndrome de Lowe. Elles se caractérisent par leur diversité et leur nature. La majorité (plus de 90 %) sont des mutations ponctuelles faux sens et non sens, des anomalies d'épissage et des mutations avec décalage de cadre de lecture. Leur distribution n'est pas uniforme puisqu'elles se concentrent dans la deuxième moitié du gène, à partir de l'exon 9. 25 à 30 % de ces mutations sont dans le domaine codant pour l'activité phosphatase [30-31].

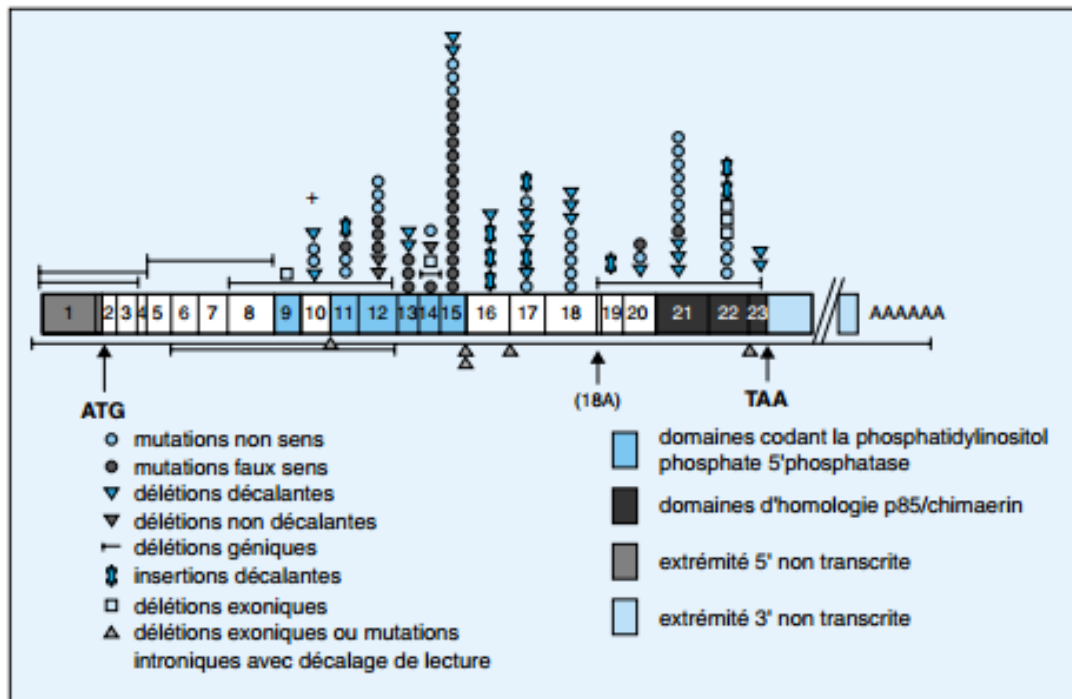


Figure 7 : Représentation schématique du gène OCRL1 et des différentes mutations
+localisation de la mutation identifiée chez des patients [31]

2-2) Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic anténatal est possible soit par le dosage de l'activité enzymatique de la protéine OCRL1 sur le liquide amniotique, soit par recherche de la mutation du gène OCRL1 sur la biopsie de trophoblaste ou sur le prélèvement du liquide amniotique [32].

3) LA MALADIE DE WILSON :

3-1) L'étude génétique :

Décrite en 1912, la maladie de Wilson est caractérisée par une accumulation toxique de cuivre par défaut d'excrétion biliaire. Les principaux organes touchés sont le foie et le système nerveux central.

Le principal gène responsable, ATP7B, a été identifié en 1993. Plus de 300 mutations ont été décrites à ce jour : la majorité d'entre elles (60 %) résultent de la modification d'un seul nucléotide (SNP), de petites délétions, d'insertions et d'anomalies d'épissage. La plupart sont très rares, retrouvées exclusivement au sein d'une même famille

L'ATP fournit l'énergie nécessaire au transport du cuivre. Après la fixation du cuivre au niveau du site MBS, En l'absence d'hydrolyse d'ATP, le transport est aboli. Plus de quarante mutations responsables de maladies de Wilson ont été décrites au niveau du domaine N d'ATP7B. Parmi celles touchant les sites de liaison de l'ATP au domaine N, citons celles des acides aminés H1069, G1099, G1101, I1102, G1149 et N1150, E1064. Ces mutations ont des conséquences variées : elles peuvent être à l'origine d'une diminution modérée (R1151H) ou importante (H1069Q, E1064A) de l'affinité pour l'ATP ou une modification de la structure quaternaire de la protéine (C1104F) . Au niveau du domaine A, des mutations dans les régions proches des motifs TGE sont responsables des maladies de Wilson et de Menkes.[34]

3-2- Le diagnostic prénatal

Malheureusement le diagnostic de la maladie de Wilson n'est possible qu'après la naissance, un test génétique concluant est maintenant offert afin de diagnostiquer les frères et les sœurs de la personne atteinte, ces derniers sont porteurs de la maladie sans être symptomatiques. La personne qui porte le gène défectueux peut ainsi être traitée avant que les problèmes n'apparaissent.[34]

4) LA MALADIE DE DENT :

4-1) L'étude génétique :

Transmis selon un mode lié à l'X (voir notions de génétique) associe de façon constante une fuite urinaire de calcium (hypercalciurie) et de protéines de petite taille (protéinurie tubulaire). À celles-ci peut se rajouter de façon aléatoire la perte d'un ou plusieurs autres composants (phosphate, glucose, acides aminés) pouvant alors aboutir à un syndrome de Fanconi. Cette variabilité de présentation explique les autres dénominations données à cette maladie : néphrolithiase liée à l'X, rachitisme hypophosphatémique lié à l'X et protéinurie tubulaire des enfants Japonais.

Dans la plupart des familles, les mutations responsables de la maladie portent sur le gène *CLCN5*, localisé sur le chromosome X, codant pour le canal chlore *CIC5* localisé dans la membrane des petites organelles intracellulaires intervenant dans la réabsorption des protéines (endosomes).

Dans quelques familles, le syndrome de Dent est dû à des mutations d'un autre gène, OCRL1 (lui aussi situé sur le chromosome X), qui est impliqué dans le syndrome de Lowe. On parle alors parfois de syndrome de Dent de type 2.

La MD1 peut être causée par des mutations inactivatrices de CLCN5 (Xp11.22) qui code pour un échangeur Cl⁻/H⁺ électrogénique de 746 acides aminés (ClC-5). Plus de 140 mutations de CLCN5 ont été décrites. Environ 40% des patients n'ont pas de mutation de CLCN5 et leur présentation clinique ne diffère pas de celle des patients porteurs de cette mutation. [35]

4-2) Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne sont pas conseillés car il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype et parce que le pronostic vital est généralement bon.[35]

5) LA TYROSINEMIE :

5-1) L'étude génétique :

5-1-1-La tyrosinémie de type I :

La Tyrosinémie de Type I est une affection rare qui se transmet sur le mode autosomique récessif. Chez l'humain, le gène Fumaryl Acétoacétate Hydroxylase (FAH) est fortement exprimé dans le foie et les reins, mais également dans la plupart des organes à des niveaux beaucoup plus faibles. Par contre, un niveau d'expression assez élevé du gène FAH a été mesuré dans certaines régions du cerveau, ce qui pourrait expliquer la présence des crises neurologiques comme symptôme important dans la plupart des cas de Tyrosinémie Type I. Le gène codant pour la protéine FAH a été cloné. Il est

situé dans la région q23-q25 du chromosome 15, et il est constitué de 14 exons correspondant à un fragment d'ADN de 35 kb. Le gène FAH provenant de nombreux patients a été séquencé, ce qui a permis de mettre en évidence l'existence des mutations différentes selon les malades étudiés mais, jusqu'à présent, il n'a été établi aucune relation entre le type de mutation observé et la sévérité des symptômes cliniques.[36,37] A ce jour, 34 mutations différentes du gène FAH ont été rapportées. Toutes ces mutations consistent en un changement d'un seul nucléotide sauf deux, l'une composée d'un changement de deux nucléotides (F405H) et l'autre d'une délétion d'un codon en entier (DEL366S). Un changement nucléotidique donne lieu à trois types de mutations soient faux sens (18), non-sens (5) et d'épissage (10).[38] Les différentes mutations sont dispersées partout sur le gène, une plus grande quantité se retrouvant au niveau des exons (27), comparativement aux introns (7). Il existe toutefois une région du gène où il y a une concentration de mutations, région désignée comme "hot spot" du gène. Cette partie du gène est située entre les acides aminés 230 et 250 et compte 6 mutations (N232N, D233V, W234G, WS8-I(g-x), R237X et P249T).

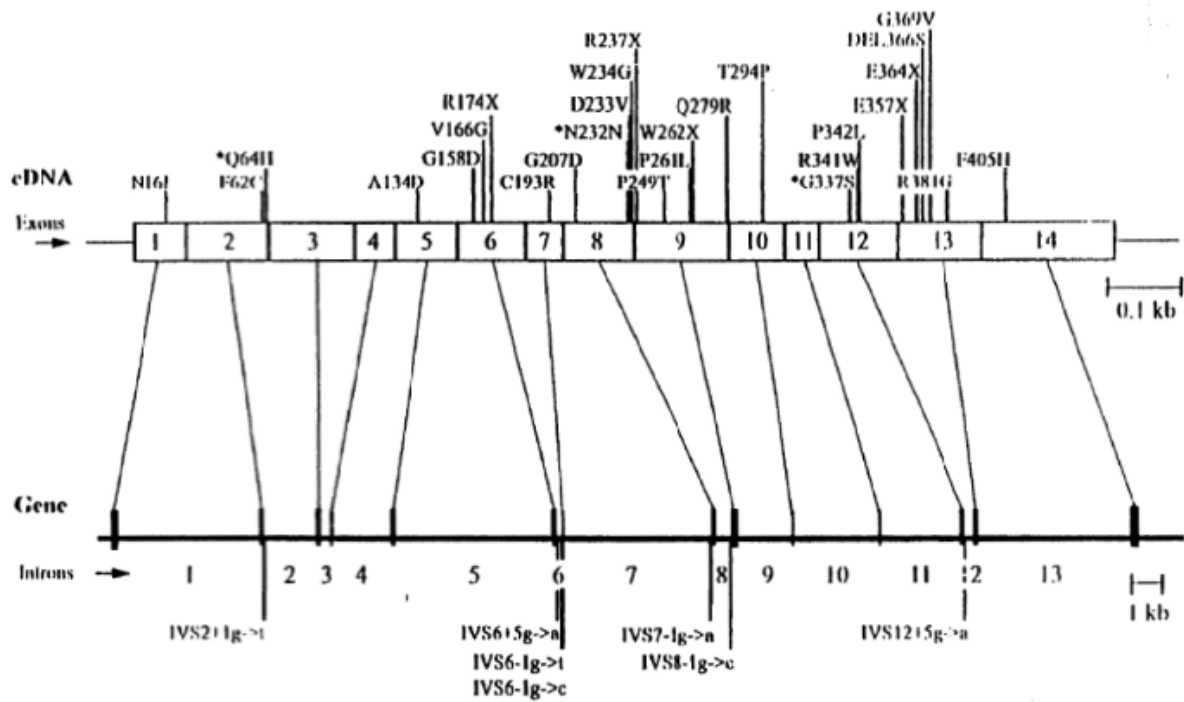


Figure 8: la localisation des différentes mutations du gène FAH(51)

Légende : * mutations dans la séquence affectant (exon).affectant l'épissage

5.1.2 La tyrosinémie de type II :

Une déficience à transmission autosomique récessive en tyrosine aminotransférase (TAT) mène à la tyrosinémie de type II ou oculo-cutanée, un désordre caractérisé par des érosions cornéennes (larmolement, rougeur, douleur, photophobie), une kératose palmoplantaire non prurigineuse et, chez 50 % des patients, un retard de développement. Par ailleurs, on pense que les taux élevés de tyrosine mènent à la formation de cristaux de tyrosine dans les cellules épithéliales de la cornée. Les symptômes oculaires débutent généralement après la première année de vie (l'écart variant toutefois de 1 mois à 38 ans). Le traitement repose sur une diète stricte de manière à limiter les apports de tyrosine et de phénylalanine. Le type II est plus fréquent en Italie mais il peut survenir peu importe l'origine ethnique [39].

5.1.3 La tyrosinémie de type III :

Une déficience héréditaire en acide 4-hydroxy-phénylpyruvate dioxygénase (pHPPD) mène à la tyrosinémie de type III. Sa symptomatologie de n'est pas bien connue car il y a peu de cas décrits dans la documentation scientifique ; certains patients présentent des signes neurologiques et d'autres se comportent normalement.

On n'a pas établi avec certitude la relation entre les troubles neurologiques et la présence d'hypertyrosinémie de type III. Deux maladies transitoires à présentation néonatale, le Hawkinsinurie et la tyrosinémie transitoire du nouveau-né, sont causées par une dysfonction de pHPPD.[39]

5-2 Le diagnostic prénatal :

Une personne sur 19 (1/19) est porteuse du gène défectueux. Deux parents porteurs ont à chaque grossesse, 25 % de risque d'avoir un enfant atteint, 50 % d'avoir un enfant porteur (en santé) et 25 % d'avoir un enfant non porteur (sain).

L'amniocentèse est réalisé chez les familles à risque, c'est un test qui permet d'identifier la maladie pendant la grossesse. La procédure consiste à ponctionner du liquide amniotique entre la 13ème et la 16ème semaine pour fin d'analyse .[38]

6) LA GLYCOGENOSE DE TYPE 1 :

6-1) L'étude génétique :

La glycogénose de type 1 (GSD 1) est une maladie métabolique, de transmission autosomique récessive, due à un déficit dans le complexe enzymatique de la glucose-6-phosphatase (G6Pase) microsomale. La G6Pase est une enzyme clé du métabolisme glucidique car elle catalyse la dernière étape de la glycogénolyse et de la néoglycogénèse. La GSD 1a est liée à un déficit en activité hydrolasique, alors que la GSD 1b est due à un déficit en transporteur du glucose-6-phosphate (translocase).

Ces deux types de glycogénoses ont une présentation clinique semblable avec la survenue d'hypoglycémies sévères dès la période néonatale, une hépatomégalie, un retard de croissance et un retard pubertaire et de nombreuses perturbations biochimiques (acidose lactique, hyperlipidémie, hyperuricémie).

La GSD 1b peut, du fait des risques infectieux, être plus sévère que la GSD 1a. Le gène du transporteur du glucose-6-phosphate, la translocase, est connu depuis peu de temps. Il s'agit d'un gène s'étendant sur 7 kb, situé en 11q23. Il s'exprime dans le foie et dans les reins mais également dans les leucocytes. Ce gène comporte 9 exons dont 1 (l'exon 7) n'est pas exprimé dans le foie ni dans les leucocytes. Il code pour une protéine de membrane de 429 acides aminés comportant 12 domaines transmembranaires.

– Plusieurs équipes ont recherché et trouvé des mutations dans ce gène chez des patients présentant une GSD 1b mais également 1c ou 1d. Il semble en effet que les techniques de dosage enzymatique sur biopsies de foie soient peu fiables et que la plupart des patients « étiquetés » GSD 1c ou 1d soient en fait porteurs d'une glycogénose de type 1b. De même, il est possible que certains patients diagnostiqués comme porteurs d'une GSD 1a pour lesquels aucune mutation dans le gène de l'hydrolase de la G6Pase n'est mise en évidence, soient en fait porteurs d'une GSD 1b.

Il existe pour la GSD 1b une grande hétérogénéité génétique puisque plus de trente mutations ont déjà été décrites. Deux mutations semblent prépondérantes dans la population caucasienne (1211-1212 del CT et G339C) ; elles représentent à elles seules 35 % des mutations. De même, une mutation est retrouvée plus fréquemment dans la population Japonaise : W118R.[40]

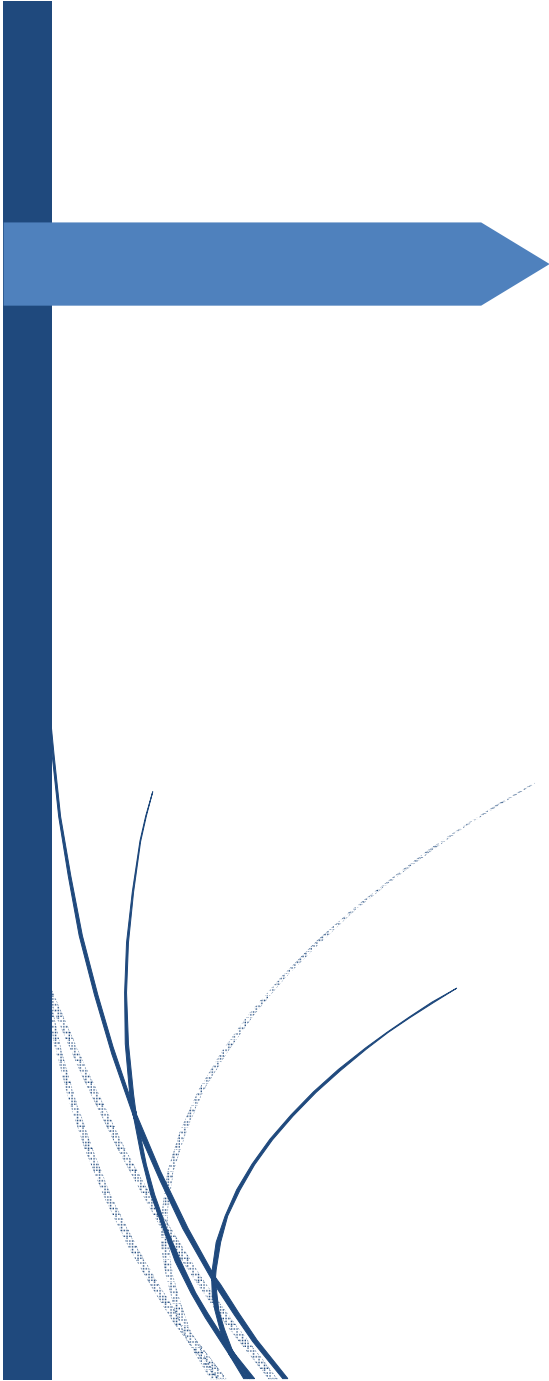
6-2) Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal repose sur l'analyse moléculaire des amniocytes ou du trophoblaste.[40]

7) La glycogénose de Bickel-Fanconi :

Le syndrome de Fanconi-Bickel (SFB) est une glycogénose rare caractérisée par une accumulation du glycogène dans le foie et les reins, Une insuffisance rénale tubulaire sévère et une anomalie du métabolisme du glucose et du galactose.

Le SFB est dû à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène du transporteur 2 de glucose (GLUT2 ; 3q26.1-q26.3). GLUT2 facilite la libération du glucose et d'autres hexoses des cellules du tubule proximal et de l'intestin, et il favorise l'entrée et la libération de ces sucres dans les hépatocytes et les cellules bêta du pancréas[41]



V. Matériel et méthodes

1. MATERIEL :

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur onze cas de syndrome de Toni-Debré-Fanconi , au service de pédiatrie IV, unité de néphrologie de CHU Rabat, durant une période de 2 ans de juin 2012 à décembre 2016.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre série tous les patients :

- ✓ Pris en charge entre Juin 2012 et Décembre 2016 au service pédiatrie IV unité de néphrologie.
- ✓ Les malades présentant un tableau +/- complet de syndrome de fanconi et de tubulopathie complexe.

C. Critères d'exclusion :

- Les tubulopathies distales
- Les acidoses tubulaires mixtes
- Les rachitismes non hypophosphoriques
- Le diabète insipide
- L'insuffisance rénale chronique totale
- La tubulopathie secondaire à une uropathie grave

2. METHODOLOGIE :

Afin de réaliser ce travail nous avons eu recours aux documents suivants :

- Les dossiers médicaux des patients.
- Le suivi médical et paramédical des malades au service de pédiatrie IV unité de néphrologie

A. Paramètres étudiés

1. Données épidémiologiques :

Elles ont concerné l'âge, le sexe, la provenance, la catégorie socio-professionnelle du père et de la mère

2. Antécédents :

On a pris en compte :

- Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement
- La notion d'antécédents tubulopathie dans la famille

3. Données cliniques :

En fonction des informations portées dans les dossiers médicaux, elles ont concernées:

- Les signes d'appel
- l'état nutritionnel : basé essentiellement sur le rapport poids/taille
- la principale manifestation clinique

4. Données paracliniques :

Le bilan initial qui a permis d'établir le diagnostic de tumeur solide :

- le bilan biologique : Bilan standard (NFS, ionogramme, bilan phospho-calcique) ionogramme urinaire
- le bilan radiologique initial : Echographie renale ; Radiographie avant bras
- le bilan étiologique

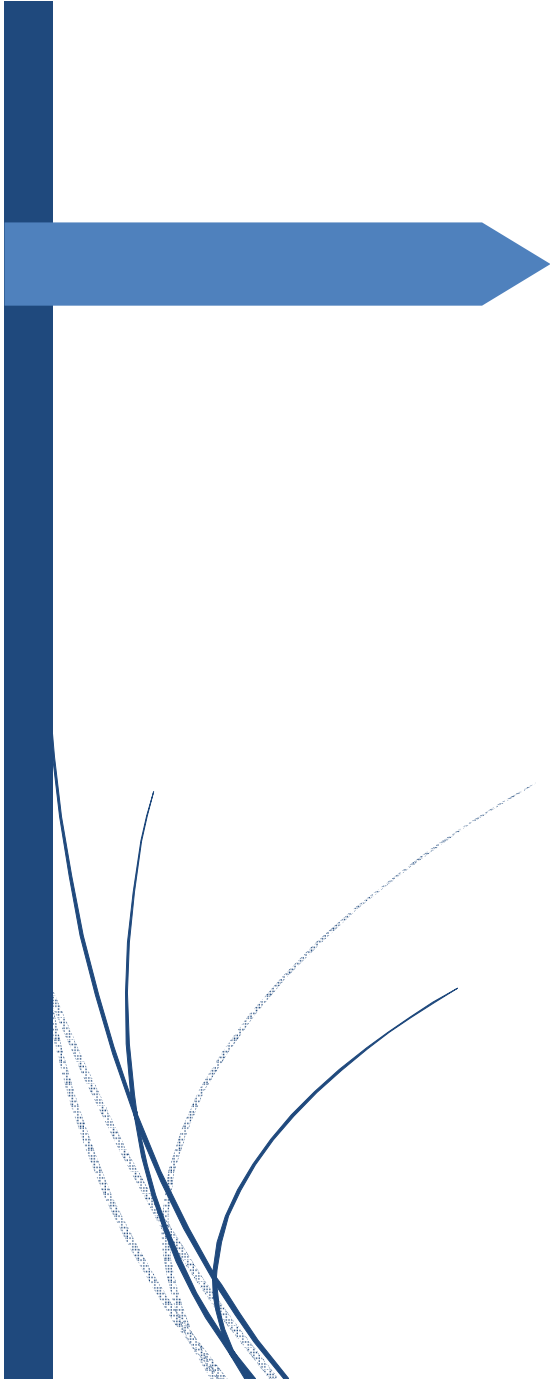
5. Prise en charge thérapeutique :

- le traitement symptomatique
- le traitement étiologique

6. Aspects évolutifs :

Nous avons considéré les dernières informations consignées dans le dossier de chaque patient qui témoigne de l'évolution sur le plan clinique et paraclinique .

Les informations ont été collectées et organisées sous forme de tableau (voir annexe 3)



VI. Les résultats et analyses

1. RESULTATS :

C AS	A G E mois	S E X E	Consan- Guinite	A T C D	Les signes cliniques				Les signes biologiques						rachitisme	Nephro- calcinose	Bilan étiologique	évolution
					p/p	Retard S-P (DS)	Consti- - Pation	Autres signes	sang		urines							
									Phosphor e (ml/l)	R A (mE/ l)	T R P	ca ²⁺ mg/kg/2 4h	Glucose mg/24h	Protéine mg/24h				
Z.H	36	F	-	Gastro- enterite	+	P :-3 T :-3	+	Anorexie Position debout impossible	17	6	40%	8.5	30	180	+	+	Non fait	Rechute
A.F	14	F	1 ^{er} o	Sœur décidée par une néphropathi e Hémodial- ysée	-	P :-3 T :-2	+	Anorexie + Erythème fessier	25	5	75%	7	45	200	+	-	Non fait	bonne
A.E	10	F	2 ^{eme} o	Sœur décidée dans le même tableau	-	P :-4 T :-4	+	Erythème fessier	18	17	37%	5.5	48	285	+	-	Non fait	rechute

Tableau 2 :

	A G E (mois)	S E X E	Consan - Guinite (degre)	A T C D	Les signes cliniques				Les signes biologique						rachitisme	Nephro- calcinose	Bilan etiologique	evolution
					p- p	Retard S-P	Consti- Pation	Autres signes	sang		urines							
									Phosphore (ml/l)	RA (mEq/l)	T R P	ca ²⁺ (mg/kg /24h)	Glucose (mg/24h)	Protéine (mg/24h)				
A S	36	M	1 ^{ere} o.	Même Fratrie	+	P :-3ds T :-3ds	+		19	9	55%	11.3	25	300	+	+	-	bonne
I S	8	F			-	P :-3ds T :-2ds	+	Erythème Fessier	17	5	63%	6	43	286	+	+	-	Bonne
H. B	36	F	-		+	P :-3ds T :-3ds	+		24	9	42%	12.2	29	195	+	+	-	bonne

Tableau 3

	A G E (mois)	S E X E	Consa n- Guinit e (degré)	A T C D	Les signes cliniques				Les signes biologique						rachitisme	Nephro- calcinose	Bilan etiologique	evolution
					p- p	Retard S-P	Consti- Pation	Autres signes	sang		urines							
									Phosphore (mg/l)	RA (mEq/ l)	TRP	ca ²⁺ (mg/kg/2 4h)	Glucose (mg//24h)	Protéine (mg//24h)				
M T	14	F	1 ^{ere} °		+	P :-3DS T :-3ds	+	Retard Psycho moteur	21	11	45%	6	15	157	+	-	Non fait	Bonne
J H	12	F	1 ^{ere}	Diabète insipide	+	P :-2ds T :-3ds	+		13	14	73%	5.68	23	236	+	-	Non fait	bonne
M G	9	M	1 ^{ere} °	Hypotro- phie a la naissanc e	+	P :-4ds T :-4ds	+	anorexie	28	13	34%	5	34	302	+	-	Non fait	bonne

Tabelau 4

	A G E (ans)	S E X E	Consan- Guinite (degré)	A T C D	Les signes cliniques				Les signes biologique						rachitisme	Nephro- calcinose	Bilan etiologique	évolution
					p-p	Retard S-P	Consti- Pation	Autres signes	sang		urines							
									Phosphore (mg/l)	RA mEq/l	T R P	ca ²⁺ (mg/ kg/24 h)	Glucose (mg/k24 h)	Protéine (mg/24h)				
A D	1	M	2 ^{eme} °	Hypotrophi- e a la naissance	+	P :-3ds T :-2ds	+	Retard Psycho Moteur	21	17	40%	4.8	52	167	+	+	Non fait	bonne
K A	2.5	F	1 ^{ere} °		+	P :-3ds T :-3ds	+	Cheveux décolorée	20	9	52%	8	63	151	+	-	Dosage de la cystine inteleucocy- -taire positive >2.7	Bonne sous traitement étiologique
Y E	19	M			+	P :-4ds T :-4ds	+		12	8	35%	12	38	244	+	-	Dosage de la cystine inteleucocy- -taire positive >2.7	Nanisme Atteint : Oculaire Thyroidien- ne IR
B S	10	M		Sœur decidee dans le meme tableau	+	P :-4ds T :-4ds	+		17	10	41%	10	45	257	+	-	Dosage de la cystine inteleucocy- -taire positive >2.7	Bonne sous traitement étiologique

Tableau 5

Les valeurs normales :Phosphore :23-47 mg/l ; Reserve alcalin (RA) :22-32 mEq/l ; Taux de réabsorption de phosphore (TRP) :100%-75% Calciurie :>4mg/kg/j ;
Protéinurie :>150 mg/24h Glycosurie :négative
F : féminin M : masculin P : poids T : taille ° : degré p-p : polyurie-polydipsie retarde s-p : retard staturo-pondérale

2. ANALYSE :

On dénombre dans notre série de 13 cas de tubulopathie proximale type syndrome de Toni-Debré-Fanconi diagnostique durant 5 ans

A) Analyses des paramètres épidémiologiques :

A-1) Le Sexe :

Les deux sexes peuvent être touchés

Sexe féminin : 8 filles sur 13 cas soit 61.5%

Sexe masculin : 5 garçons sur 13 cas soit 38.4%

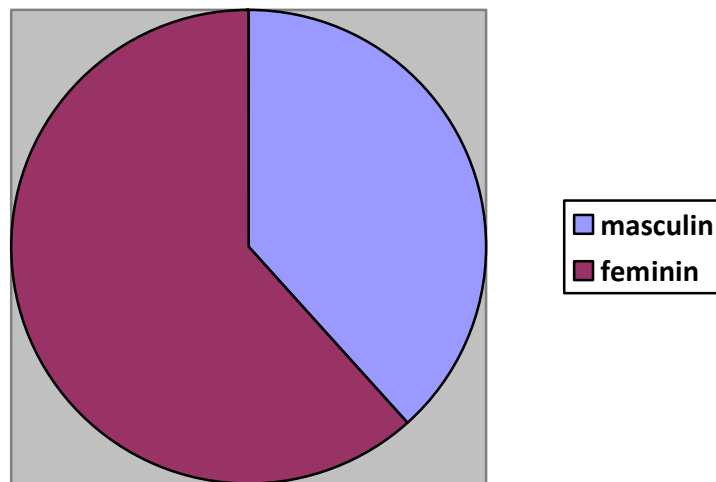


Figure 9 : graphique de la Répartition des patients selon le sexe.

A-2) L'âge :

la moyenne d'âge de nos patients lors de la première consultation était 25.5 mois avec des extrêmes de 3mois et 4ans .

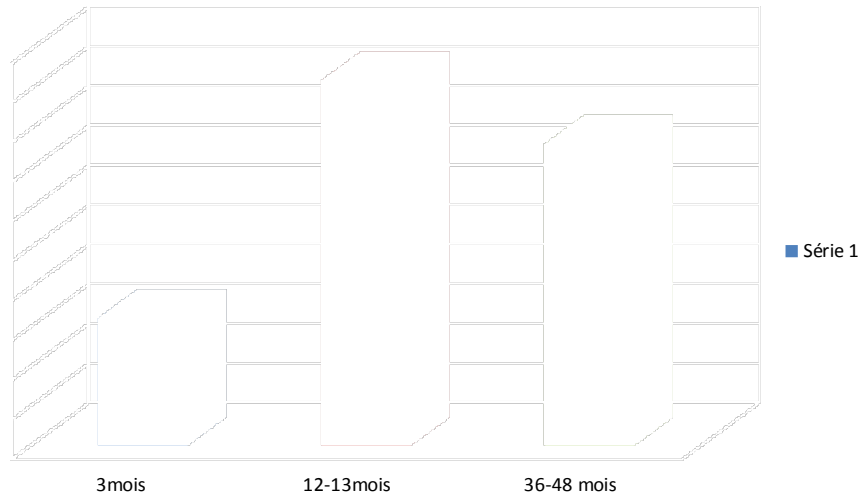


Figure10:graphique de la Répartition des malades de syndrome de Toni-Debré- Fanconi par tranche d'âge selon l'âge de l'admission.

B) le motif de consultation :

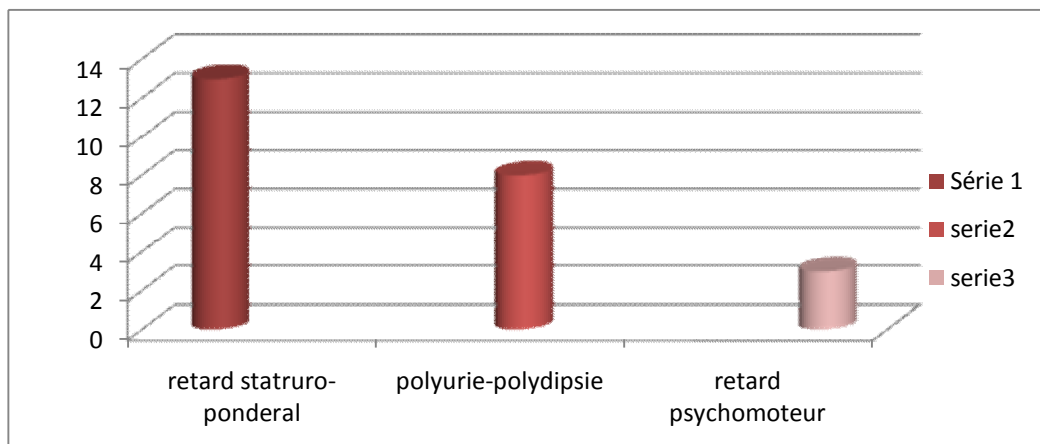


Figure 11 :graphique de la Répartition des malades de syndrome de Toni-Debré-Fanconi selon le motif de consultation

C) Les antécédents :

- une consanguinité parental de 1^{er} degré a été décrite chez 6 cas et de 2^{eme} degré chez 2 cas
- on décrit une sœur et un frère parmi notre série de cas
- une sœur décédée dans le même tableau chez 3 patients
- une soeur décédée pour une néphropathie traitée pas hémodialyse chez un malade.

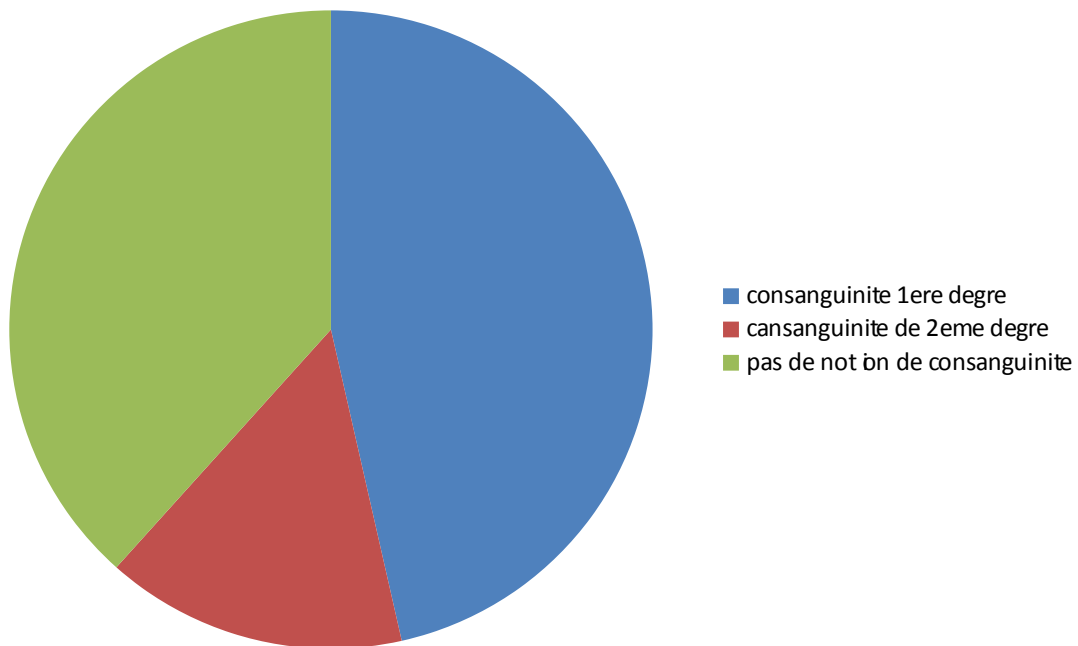


Figure 12 :graphique de la fréquence de la consanguinité chez les patients de notre série

D) La clinique

D-1) Âge du début :

Dans notre série l'âge de début de la symptomatologie était variable d'une moyenne de 25.5 mois avec des extrêmes de 3 mois et 4 ans

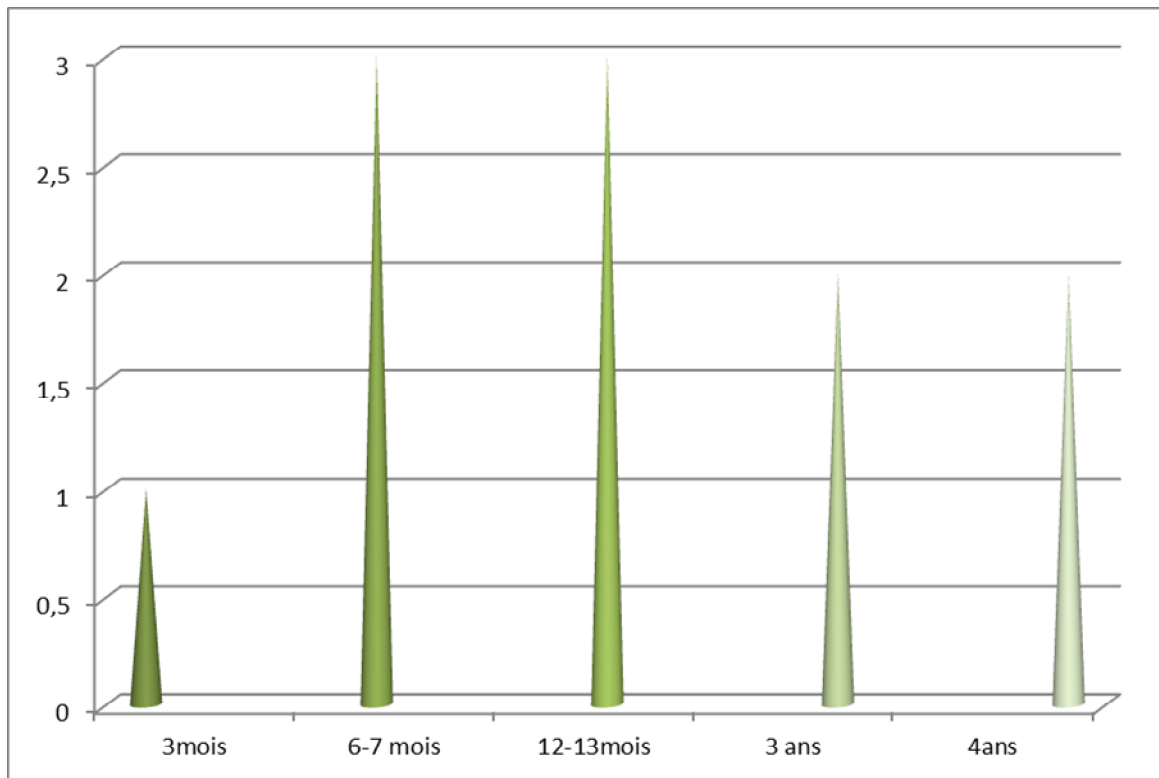


Figure13 :Graphique d'âge de début de la symptomatologie chez les patients de notre serie

D-2) Les signes fonctionnels :

Dans notre série, les signes fonctionnels sont dominés par .une stagnation de croissance et une constipation, un syndrome polyuro-polydipsique ,chez tous les malades soit 100%, , une anorexie chez 3 malades soit 23%,et un retard d'acquisition psychomotrice chez 2 malades 15%.

Les signes	Nombres des patients	Pourcentage
Retard staturo-pondéral	13	100%
Constipation	13	100%
Polyurie-polydipsie	13	100%
anorexie	3	27%
Retard psychomoteur	2	15%

Tableau 9 :des signes fonctionnels chez les malades de syndrome de Toni-Debri-Fanconi

D-3) L'examen général :

Dans notre série, des signes généraux de la maladie ont été rapportés chez tous les patients, dominés par le retard staturo-pondéral avec un pourcentage de 100% , le poids entre (-3 a 4 DS) ,la taille entre (-2 a -4 DS),la dysmorphie n'a pas été décrite chez aucun patient ,

D-4) L'examen physique :

❖ Cutané-muqueux :

- Des plis de déshydratation ont été décelés chez 10cas ,et des cheveux décolorés chez une seule patiente

❖ Ostéoarticulaire :

- Un genou en valgum avec impossibilité de marcher a été décrit chez un patient
- Un Chaplet thoracique chez un patient
- Des nouures épiphysaires chez 2 cas
- fontanelle large chez un nourrisson

❖ L'état de la cavité buccale :

- Une macroglossie retrouvée chez un cas

❖ Organes génitaux :

- A signaler une Ectopie testiculaires chez un malade

❖ Examen ophtalmique a été pratiqué chez 3 patients :

- L'examen a été normal chez tous les malades

❖ bandelettes urinaires :

- ph urinaire a été alacalin chez tous les malades soit 100%,ainsi qu'une protéinurie et une glycosurie sans acétonurie

E) La para-clinique:

E-1)La biologie :

a. Ionogramme sanguin et urinaire

- L'ionogramme sanguin a été pratiqué de façon systématique chez tous les malades ce qui a donné les résultats suivants :
 - ✓ L'hypophosphorémie a été présente chez tous les patients soit 100%, variée entre 17 et 39 mg/l avec une moyenne de 28mg/l
 - ✓ L'acidose hyperchloremique a été retrouvée chez tous les patients soit 100%, avec un taux de bicarbonates allant de 5 jusqu'à 17 mmol/l avec une moyenne de 11 mmol/l ,est une hyperchloremique arrivent jusqu'au 124mg
 - ✓ La phosphatase alcaline a été élevée chez tous les malades avec des valeurs allant jusqu'au 4371UI/L
 - ✓ L'hypomagnésémie a été mentionnée chez 6 patients
 - ✓ L'hypocalcémie a été notée chez 3 patients
 - ✓ L'hypokaliémie a été retrouvée chez un 5 cas
 - ✓ L'hyponatrémie a été notée chez 4 patients
 - ✓ le trou anionique a été normal chez tous les patients
 - ✓ l'osmolarité plasmatique a été diminuée chez tous les patients

Les signes	Nb des patients	le Pourcentage
hypophosphorémie	13	100%
Acidose métabolique	13	100%
Hypomagnésémie	6	46%
Hypokaliémie	5	38%
Hyponatrémie	4	30%
Insuffisance rénale	1	7%

Tableau 10 : résumé des résultats du ionogramme sanguin de nos patients

- L'ionogramme urinaire a été pratiqué de façon systématique chez tous les malades ce qui a donné les résultats suivants :
 - ✓ la diurèse a été augmentée chez tous les malades
 - ✓ le taux de réabsorption est diminué chez tous les patients soit 100% avec des pourcentages variant entre 34 a 75 avec une moyenne de 54.5
 - ✓ la calcémie ,glycosurie ,proteinurie ont été signalées chez tous les malades

b) L'hémogramme :

- ✓ une anémie hypochrome microcytaire est retrouvée chez 3 patient soit 27%

c) Hormones sanguines

- ✓ vitamine D a été pratiquée seulement chez 2 patients

E-2) Radiologie

- la radiographie de l' avant -bras a été réalisée systématiquement chez tous les patients :
 - ✓ L'âge osseux : a été retardée par rapport à l'âge chronique chez les 11 malades soit 100%
 - ✓ Des aspects radiologiques en faveur de rachitisme ont été retrouvés chez tous les patients soit 100%
- Echographie rénal a été demandée chez tous les patients
 - ✓ Des images en faveur d'une néphrocalcinose a été mentionnée chez 3 cas soit 30%

E-3) Le bilan étiologique :

- dosage de la cystine interleucocytaire a été positif chez 3 malades:
 - ✓ Les résultats ont été positifs $>2,7$
- L'études génétique n'as pas été pratiquée chez aucun patient par manque de moyen

F) Les étiologies :

- la cystinose a été confirmée chez 3 patients
- le syndrome de Lowe a été suspecte chez 2 patients

G) Le traitement :

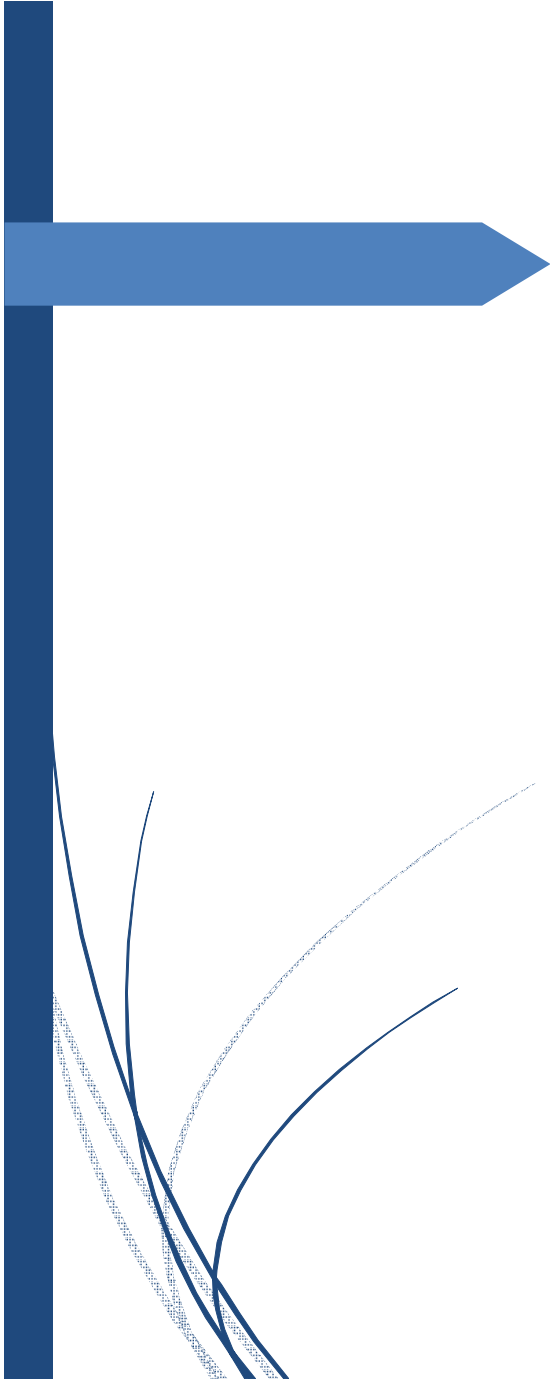
- après la confirmation du diagnostic de syndrome de fanconi tous les cas de notre série ont bénéficié d'un traitement à base de phosphates , de bicarbonates de sodium, potassium , vitamine D
- le traitement étiologiques de la cystinose a été insaturée chez 2 patients

H) Les complications :

- Le rachitisme hypophosphorique a été confirmé chez tous les patients soit 100%
- Une néphrocalcinose a été notée chez 3 patients soit 27%
- Une déshydratation sur une polyurie a été signalée chez 7 cas
- L'insuffisance rénale a été mentionnée chez un patient jusqu'à maintenant
- Les Atteintes oculaire et thyroïdienne ont été notées chez un patient

I) L'évolution :

- Une bonne évolution a été marquée chez 8 patients par :
 - ✓ une prise de poids entre 2 a 4kg au bout de 4 mois de traitement
 - ✓ une augmentation de taille entre 3 et 5 cm bout de 4 mois de traitement
 - ✓ une normalisation des chiffres biologique : phosphore ,réserve alcaline , chlore,natremie,kaliemie...
- 6 patients ont été hospitalisés pour la prise en charge d'une déshydratation sur une polyurie-polydypsie
- Le nanisme a été noté chez 2 patients



VII. Discussion

A) LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les acidoses tubulaires sont rares et particulièrement l'acidose tubulaire proximale dans sa forme complète ,pour l'analyse des aspects epidemiologiques,cliniques.....etc, on se réfère surtout aux étiologies de cette acidose ou aux séries traitant toute sorte d'acidose .

A-1. Prévalence :

Tous les articles de la littérature affirment la rareté de notre affection ,sans prévalence exacte, mais on peut avoir une idée à travers celles des étiologies de cette acidoses tubulaire :

- La cystinose : L'incidence est estimée en France entre de 1/160000 a 200000 naissance vivantes,[43]
- Le Syndrome de Lowe : la prévalence est estimée à 1/500 000 [44]
- Le Syndrome de dent :La prévalence n'est pas connue mais moins de 250 familles ont été rapportées. [45]
- La Glycogénose de type I(maladie de von Gierke) Il s'agit d'une maladie autosomique récessive dont l'incidence est de 1 pour 100 000
- La galactosémie : La fréquence de la maladie est de 1 pour 35 000 naissances en Europe
- La Tyrosinémie de type I :l' incidence est estimée en France de 1/30 000 à 1/100 000 naissances par an. [15]
- Maladie de wilson : il s'agit d'une maladie rare puisque sa prévalence en France est estimée à 1/30000 a 1/100000 nouveaux cas par an. Sa prévalence est estimée à 1/25000 [46]

A-2-L'âge :

Selon une étude marocaine à propos de 8 cas d'acidose tubulaire, l'âge moyen du début de la symptomatologie est de 19 mois, avec des extrêmes de 2mois et 3ans[46] . L'âge moyen du début varie selon les études : d'après Caldas et al, il est de 6 mois +/- 2 mois chez le premier groupe et de 7 ans +/-1 an chez le deuxième groupe [47]. Dans la série tunisienne il est de 18 mois en moyenne.[48]

Dans notre série de 13 cas la moyenne d'âge est de 2.5 ans avec des extrêmes de 10 mois et 4ans

L'âge varie aussi en fonction des étiologies, au cours de la cystinose la symptomatologie débute vers l'âge de 6 à10 mois .Dans une étude tunisienne à propos de 8 cas de la cystinose, la moyenne d'âge a été du 6.3 avec des extrêmes de 2 à 14 mois.[49]

Dans notre série on décrit 3 cas de la cystinose, chez qui, la moyenne d'âge a été de 1.5 an avec des extrêmes de 1 à 3 ans

A-3) le Sexe :

Selon la littérature les 2 sexes peuvent être touchés ,dans l'étude marocaine de l'acidose tubulaire on note la prédominance masculine[46] , ainsi que dans l'étude tunisienne de la cystinose[50] .Contrairement à notre série , on remarque la prédominance du sexe féminin à 61.5% malgré le fait que la plupart des étiologies sont des maladies héréditaires récessives liés à l'X

B) LA CLINIQUE :

B-1) L'âge du début de la symptomatologie :

L'âge du début des manifestations cliniques est variable en fonction des étiologies :

- La cystinose se manifeste après une période silencieuse de 3 à 6 mois [15]
- Le syndrome de Lowe pouvant se manifester dès la naissance avec une cataracte bilatérale et une hypotonie sévère . Dans les semaines ou les mois qui suivent, les signes tubulaires proximaux apparaissent.
- La maladie de Dent pouvant apparaître dès l'enfance ou bien à l'âge adulte.
- La maladie de Wilson dont Les premiers symptomes apparaissent le plus souvent après l'âge de 6 ans
- L'intolérance au fructose: Les premiers symptomes apparaissent lors de la diversification de l'alimentation quand on administre certains fruits et légumes qui contiennent le fructose .
- La galactosémie : Les premiers signes apparaissent précocement dès les premiers jours de la vie lors de l'introduction du lactose présent dans le lait .
- La Tyrosinémie de type I : La maladie peut se manifester de façon aiguë, très tôt après la naissance par une défaillance hépatocellulaire aiguë.[15]

Dans notre série de 13 cas , l'âge du début de la symptomatologie était variable d'une moyenne de 2 ans avec des extrémités de 3 mois et 4 ans.

B-2). Les signes cliniques :

Les principaux signes cliniques traduisent l'insuffisance tubulaire au cours du syndrome de Fanconi sont :

➤ Le syndrome de malabsorption :

Les différents défauts de réabsorption qu'on retrouve dans le syndrome de Toni-Debré-Fanconi ont une manifestation clinique propre à eux :

- La fuite de l'eau se traduit par une polyurie-polydipsie et une constipation .Chez les nourrissons par des contractions,une constipation et un érythème fessier sans vomissements, ainsi que des épisodes de déshydratation (plis cutanés).
ces manifestations ont été trouvées chez tous les malades de notre série de cas
- La fuite des protéines , du glucose ,des acides aminés et d'autres électrolytes se manifeste par un retard staturo-pondéral .
Ce qui a été observée chez tous les 13 cas étudiés .
- Le défaut de réabsorption phosphocalcique aboutit à un rachitisme vitamino-résistant ou le syndrome rachitique qui comprend la douleur et les malformations osseuses [50].
ce tableau clinique a été mentionné chez tous les 13 cas de notre série .
ainsi que des signes d' hypokaliémie à type d'asthénie et des crampes .

➤ **Signes en faveur des étiologies :**

A côté des signes cliniques qui sont en faveur du syndrome de Toni-Debré-Fanconi, on retrouve d'autres signes qui orientent vers les étiologies comme le retard psychomoteur du syndrome de Lowe,[50] qui a été dénommé chez 2 malades, les cheveux décolorés de la cystinose, ce qui ont été constatés chez une patiente et finalement la cataracte du syndrome de Dent .

B-3). Les signes bilologiques :

➤ **Le syndrome de la malabsorption :**

les fuites rénales rencontrées au cours du syndrome de Toni-Debré-Fanconi, se manifestent biologiquement par des troubles qu'on peut classer comme suite :

- Une diurèse augmentée (défaut de réabsorption d'eau).
- Une hypophosphorémie d'origine rénale au moins (tmp/DFG , TRP) abaissés ,sans dyscalcémie, avec absence de hyperparathyroïdie, et un calcitriol normal ou bas (fuites de phosphore)
- Une acidose métabolique hyperchlorémique , une diminution de bicarbonates HCO_3^- -(réserve alcalin) , une baisse primitive $T_m \text{HCO}_3^-$ (fuites des bicarbonates)
- Une hypokaliémie évocatrice de AT, et un trou ionique normal . le potassium par une Hypokaliémie origine rénale avec FE augmentée .(fuites du potassum).
- Une aminocidurie à confirmer par une chromatographie des acides aminés pour identifier une cystinurie–lysinurie isolée, ou par la chromatographie des acides organiques. (fuites des acides amines)

- Une Glycosurie avec une glycémie à jeun et une HbA1c normale , un Tm glucose abaissé.(fuites du glucose)
- -Une Protéinurie mixte faite de protéines de BPM ,alpha1-microglobuline ,beta2-microglobuline confirmé par l'électrophorèse des protéines [51]
- Chez les malades de notre série, on note l'association de l'acidose tubulaire hyperchlorémique , avec un trou ionique normal, une hypophosphorémie avec TRP abaissés d'origine rénale ,ainsi qu'une protéinurie avec une chromatographie des acides aminés normale , glycosurie , chez tous les malades. L'hypokaliémie avec une FE augmentée a été notée chez 5 cas .

C) LES ETIOLOGIES :

Le syndrome de Fanconi peut être d'origine héréditaire , acquis ou secondaire à des maladies métaboliques :

Tableau 1.

Causes des syndromes de Fanconi.

Maladies métaboliques :
- cystinose
- galactosémie
- glycoséoses
- tyrosinémie de type I
- maladie de Wilson
- intolérance au fructose
- cytopathie mitochondriale
- syndrome CDG
- <i>lysinaric protéine intolerance</i>
Tubulopathies :
- syndrome de Lowe
- syndrome de Dent
Néphrite interstitielle aiguë ou chronique
Associé à une protéinurie anormale (cause la plus fréquente chez l'adulte) :
- amyloses
- syndrome de Sjögren
- myélome
- chaînes légères
Médicaments, toxiques :
- ifosfamide
- déférasirox
- tétracyclines périmées
- gentamicine
- cidofovir
- azathioprine
- valproate de sodium
- cisplatine
- plomb
- cadmium
- uranium
- mercure
- colle
Nutritionnelles

CDG : *congenital disorders of glycosylation*.

Tableau 11: les principaux étiologies de syndrome de Toni-Debré-Fanconi [52]

C-1) Causes héréditaires :

a-Autosomiques dominantes :

L'acidose tubulaire proximale autosomique dominante. Il s'agit d'une forme anecdotique, puisque seules deux familles ont été rapportées. Dans les années 1970, Brenes et al. rapportent neuf membres d'une famille de Portoricains qui ne présentent aucune autre manifestation clinique à part la petite taille. Plus récemment, une étude génétique a été réalisée sur une seconde famille atteinte. Aucune mutation n'a été retrouvée sur l'étude de neuf gènes candidats [53,54].

b-Autosomique récessives :

L'acidose tubulaire proximale autosomique récessive. La forme autosomique récessive est secondaire à la mutation par perte de la fonction du gène SLC4A4 situé sur le chromosome 4q21 codant pour le cotransporteur basolatéral sodium-bicarbonate (NBC1). Il est exprimé dans le pancréas, le rein et la cornée et s'associe donc cliniquement à un retard mental, une atteinte ophtalmologique à type de glaucome.

Causes génétiques de syndrome de fanconi.

Maladie	Gène	Transmission	Protéine	Signes cliniques et biologiques
Cytopathie mitochondriale	Nombreux	Mendélienne, maternelle ou sporadique		Atteinte neurologique, musculaire, cardiomyopathie, diabète, surdité
Cystinose	<i>CNTS</i>	AR	Cystinosine	Photophobie, rachitisme, hypothyroïdie, myopathie, troubles neurologiques
Galactosémie	<i>GALT</i>	AR	Galactose-1-phosphate-uridylyltransférase	Hépatomégalie, cataracte, retard mental
Glycogénose de Bickel-Fanconi	<i>SLC2A2</i>	AR	Transporteur 2 du glucose (GLUT2)	Hépatomégalie, rachitisme, retard mental
Glycogénose de type I de von Gierke	<i>G6PC</i>	AR	Glucose-6-phosphatase	Hypoglycémie, hépatomégalie, hyperlipidémie, retard de croissance
Intolérance au fructose	<i>ALDOB</i>	AR	Fructose-1-phosphate aldolase	Atteinte hépatique, hypoglycémie, retard de croissance
Maladie de Dent	<i>CLCN5</i>	Liée à l'X	Canal chlore	Protéinurie tubulaire, hypercalciurie, insuffisance rénale
Maladie de Wilson	<i>ATP7B</i>	AR	ATPase (transporteur du cuivre)	Atteinte hépatique aiguë ou chronique, manifestations neuropsychiatriques
Syndrome de Lowe	<i>OCRL1</i>	Liée à l'X	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate-5-phosphatase	Cataracte, retard mental, troubles du comportement, rachitisme
Tyrosinémie	<i>FAH</i>	AR	Fumarylacétoacétate hydrolase	Insuffisance hépatique, rachitisme, cirrhose, hépatocarcinome

AR: autosomique récessive; ATPase: adénosine triphosphatase.

Tableau 12 : les causes génétiques de syndrome Toni-Debré -Fanconi [52]**b-1. La Cystinose :**

C'est l'affection héréditaire qui réalise le syndrome de Fanconi le plus complet et le plus grave qu'il faut donc évoquer en priorité .Elle est caractérisée par l'accumulation de cystine dans les lysosomes des cellules de la plupart des organes.Sa forme infantile reste la plus fréquente

selon la littérature,l'incidence de la cystinose en France est de 1/160000 à 200000 naissances vivantes .Dans notre série de 13 cas le diagnostic de la cystinose a été confirmé chez 1 sur 3 cas

C'est une maladie familiale rare récessive autosomique. Elle résulte d'une mutation du gène CTNS qui code pour la cystine, protéine du transport du lysosome de la cystine .50% de consanguinité a été noté dans une étude tunisienne de 8 cas et dans un seul cas avec des antécédents du décès à bas âge .

Dans la littérature ,on trouve que les malades sont asymptomatiques durant les premiers mois de vie, puis s'installent plusieurs signes spécifiques, en générale vers l'âge de 6 à10mois . Dans une étude tunisienne de 8 cas de

cystinose, la moyenne d'âge au début de la symptomatologie était de 6.3 avec des extrémités allant de 2 à 14 mois ,

chez notre malade le début d'âge de la symptomatologie a été entre 3 mois et 4 ans avec une moyenne de 25,5 mois .

Le tableau clinique regroupe la perte du poids, le ralentissement statural ,le rachitisme hypophosphorémique vitaminoresistant,les vomissements, la constipation ,la somnolence , la polyurie-polydipsie , les épisodes de déshydratation et de fièvre . il n'y a pas de dysmorphie, mais on note souvent des cheveux clairs et peu épais .

Chez notre patient on note un syndrome de polyurie polydipsie , des vomissements post- prandiaux et une cassure de la courbe de croissance chez les 3 malades , des cheveux clairs chez un seul cas

➤ Le dépôts de la cystine peut se faire la cornée et dans les autres structures de l'œil, ce qui est responsable des anomalies de la pigmentation de la rétine et une altération de l'acuité visuelle.Il peut se faire aussi dans d'autres organes .[15]

-un seul cas parmi les 3 décrits dans notre série a présenté l'atteinte oculaire et thyroïdienne .

b-2 Le Syndrome de Dent :

La maladie de Dent (MD) est une tubulopathie rénale génétique caractérisée par des manifestations liées à un dysfonctionnement du tubule proximal.

Sa prévalence n'est pas connue. Elle a été rapportée dans environ 250 familles. Elle touche presque exclusivement les garçons, parfois dès l'enfance, les femmes porteuses de la mutation présentent un phénotype plus modéré.

On décrit deux type de maladie de DENT :

La maladie de Dent de type 1 (MD1) est une forme dans laquelle les manifestations rénales prédominent. La maladie touche principalement les hommes et peut survenir dès la petite enfance. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement du tubule rénal proximal (TRP) et une protéinurie de bas poids moléculaire (99% des cas) associée à une hypercalciurie (95%), une néphrolithiase (50%), une nephrocalcinose (75%) et une insuffisance rénale progressive. La tubulopathie proximale peut être plus sévère que dans le syndrome de Fanconi (aminoacidurie, phosphaturie, glycosurie, uricosurie, kaliurèse et défaut d'acidification des urines) et elle est souvent compliquée par un rachitisme et une ostéomalacie. Les patients peuvent présenter des douleurs osseuses et une difficulté à marcher à cause du rachitisme, ou des symptômes de néphrolithiase comme des douleurs abdominales et une hématurie. Occasionnellement, la maladie est diagnostiquée suite à la découverte fortuite des manifestations biologiques de la tubulopathie proximale, notamment la protéinurie de bas poids moléculaire qui est caractérisée par l'excrétion de microglobulines alpha-1 et bêta-2, la protéine de liaison du rétinol (RBP), la protéine de cellule de Clara et la protéine de liaison à la vitamine D. La perte urinaire de RBP peut être à l'origine d'épisodes de cécité nocturne chez certains patients. Il existe une grande variabilité inter et intra-familiale dans la survenue de la néphrolithiase. Les femmes porteuses de la mutation peuvent présenter une forme atténuée de la maladie, avec une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie développant rarement une néphrolithiase et une insuffisance rénale.

La MD1 peut être causée par des mutations inactivatrices de CLCN5 (Xp11.22) qui code pour un échangeur Cl⁻/H⁺ électrogénique de 746 acides aminés (ClC-5). Plus de 140 mutations de CLCN5 ont été décrites. Environ 40% des patients n'ont pas de mutation de CLCN5 et leur présentation clinique ne diffère pas de celle des patients porteurs de cette mutation.

Le diagnostic est basé sur la présence d'une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie et au moins un des signes suivants : néphrocalcinose, calculs rénaux, hématurie, hypophosphatémie ou insuffisance rénale. La génétique moléculaire peut confirmer le diagnostic.

Le diagnostic différentiel inclut les autres causes de tubulopathie proximale généralisée.

Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne sont pas conseillés car il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype et parce que le pronostic vital est généralement bon.

Ce tableau clinique de syndrome de Dent type 1 correspond à 3 cas parmi les 13 cas de série, 2 du sexe féminin et un masculin, avec une moyenne d'âge de 11.5 mois, une sœur et un frère issus d'un mariage consanguin du 1^{er} degré, et la 3^{ème} patiente avec une consanguinité des parents du 2^{ème} degré, présentent l'association du syndrome de Fanconi avec une hypercalcurie et une protéinurie. Pour les 3 malades l'échographie rénale a objectivé une néphrocalcinose et micronephrocalcinose, et la radiographie a montré des aspects qui sont en faveur d'un rachitisme. Sauf que la génétique moléculaire n'a pas été faite pour confirmer le diagnostic de la maladie de Dent.

➤ La maladie de Dent de type 2 (MD2) est une forme dans laquelle les patients présentent les signes de la maladie de Dent de type 1 associés à des atteintes extra-rénales. Environ 20 cas ont été rapportés. Tous avaient une hypercalciurie et une protéinurie de bas poids moléculaire. Ces patients peuvent aussi présenter une néphrocalcinose, une néphrolithiase, une hématurie, une hypophosphatémie et/ou une insuffisance rénale. Une minorité seulement (environ un quart) de ces patients semblent avoir un léger déficit intellectuel, une hypotonie et une cataracte subclinique. Le déficit intellectuel et la cataracte sont si légers que le diagnostic du syndrome de Lowe n'a pas été retenu. En Effet le SL est caractérisé par une cataracte congénitale, un retard du développement moteur, un déficit intellectuel variable chez presque tous les garçons affectés, un retard de la croissance, un rachitisme et une tubulopathie rénale proximale. De plus, les patients atteints de MD2 avec un déficit intellectuel léger étaient des adultes qui n'avaient pas développé d'autres signes du syndrome de Lowe.

Les cas de MD2 rapportés présentaient des mutations du gène OCRL1 aussi impliqué dans le syndrome de Lowe. c'est une maladie qui se transmet par le mode récessif lié à l'X.[44]

b-3. Syndrome de Lowe :

Le syndrome occulo-cérébro-rénal de Lowe est une maladie multisystémique caractérisée par une cataracte congénitale, un glaucome, un déficit intellectuel, un retard de croissance et une atteinte des tubules rénaux. La prévalence est estimée à 1/500 000. Dans notre série 2 cas ont été suspects

Le syndrome touche principalement les hommes, quelle que soit leur origine géographique. Dans notre série il s'agit d'un garçon et une fille

Les principales manifestations cliniques chez les hommes atteints du syndrome de Lowe concernent les yeux, le système nerveux central et le rein. Le syndrome de Lowe est un trouble présent dès la naissance avec une hypotonie généralisée, des manifestations oculaires (cataractes congénitales bilatérales, glaucome avec ou sans buphtalmie (47 % des cas), strabisme, hypermétropie, chéloïdes de la cornée et de la conjonctive (25 % des cas), des manifestations neurologiques (retard du développement, crises épileptiques, aréflexie et troubles du comportement (crises de colère, comportements obsessionnels impulsifs), déficit intellectuel modéré à sévère, mouvements stéréotypés des mains et des troubles cognitifs, retard de la croissance. Une atteinte rénale de type Fanconi qui peut soit se manifester dans les premiers mois de vie, soit être asymptomatique (une acidose tubulaire proximale ; une phosphaturie entraînant un rachitisme, une ostéomalacie et des fractures ; une hypercalciurie, une lithiase urinaire et une néphrocalcinose, une aminoacidurie et une hypokaliémie).[43]

Les 2 cas suspects dans notre série d'étude présentent surtout un tableau d'une acidose tubulaire dans sa forme complète , associé à un retard psychomoteur sans notion de souffrance néonatale.

Le diagnostic est établi en démontrant, à partir des cultures de fibroblastes provenant des patients, l'activité réduite de cette enzyme (OCRL-1), qui se situe en dessous de 10 % de son activité normale.

Une petite biopsie de la peau est pratiquée pour extraire des cellules du tissu cellulaire sous-cutané appelées fibroblastes. Celles-ci sont cultivées en laboratoire et c'est là où la détermination de l'activité de l'enzyme est effectuée. Pour faire cette étude, il n'est pas possible d'utiliser comme échantillon le sang obtenu. C'est une maladie, de transmission récessive liée au chromosome X, et due à des mutations du gène OCRL, situé en Xq25 et codant une inositol polyphosphate 5-phosphatase de type II.

Malheureusement le diagnostic chez nos cas n'a pas été confirmé par la culture de fibroblastes, ou la biopsie cutanée par manque de moyen.

c-Autres causes héréditaires du syndrome de Fanconi :

c-1 :l'intolérance au fructose :

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive secondaire à un déficit en fructose-1-phosphate aldolase, responsable de l'accumulation de fructose au niveau du foie, du tube digestif et du rein [55]. Les patients atteints présentent des vomissements, une anorexie, une diarrhée et des troubles de conscience. Les examens biologiques montrent une hypoglycémie, une acidose avec un taux élevé d'acide lactique. L'ingestion massive de fructose peut entraîner une décompensation hépatique aiguë avec ictère, troubles hémorragiques et coma [56]. L'ingestion prolongée de fructose s'accompagne d'un arrêt de la croissance, d'une hépatomégalie avec ictère et une progression vers la cirrhose et d'une tubulopathie proximale avec fructosurie, aminoacidurie, phosphaturie, bicarbonaturie et hypercalciurie. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique avec les premiers symptômes apparaissant lors de la diversification de l'alimentation lors de l'administration de fruits et des légumes

contenant le fructose et le test de tolérance au fructose qui s'accompagne d'une hypoglycémie. Il est confirmé par l'étude du gène de la fructose-1-phosphate aldolase ou le dosage de l'aldolase sur une biopsie de foie ou du grêle.[15]

c-2 :la galactosémie

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive secondaire le plus souvent à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) responsable de l'accumulation du galactose-1-phosphate intracellulaire [57]. La fréquence de la maladie est de 1 pour 35 000 naissances en Europe. Les différentes atteintes de la maladie sont hépatiques, rénales, cérébrales et oculaires. Les premiers signes apparaissent précocement dès les premiers jours de vie lors de l'introduction du lactose présent dans le lait. Il s'agit d'un refus d'alimentation, d'un ictère, de troubles de conscience, d'une hépatomégalie et d'une ascite. Une cataracte peut se développer rapidement. Les autres manifestations sont une tubulopathie proximale et un retard mental. La méliurie est composée de galactose. D'autres déficits enzymatiques de la voie du galactose peuvent être responsables, plus rarement, de la maladie : déficit en galactokinase (GALK) et déficit en urine diphosphate galactose-4-épimérase. Le diagnostic est porté devant l'accumulation de galactose-1-phosphate dans les globules rouges (spot test), le déficit enzymatique et l'étude génétique. Le traitement consiste en l'exclusion du galactose de l'alimentation. Néanmoins, ce régime d'exclusion ne permet pas d'éviter l'apparition des signes neurologiques avec dégradation intellectuelle [58] et d'un hypogonadisme hypergonadotrophique.

c-3. La glycogénose de type I (maladie de von Gierke)

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive dont l'incidence est de 1 pour 100 000. Le type le plus fréquent, est secondaire à un déficit en glucose-6-phosphatase qui transforme le glucose-6-phosphate en glucose et phosphate, étape ultime de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse. Le type Ib est secondaire à un déficit du transporteur de la glucose-6-phosphatase. La forme se manifeste par des hypoglycémies, une hépatomégalie, une hyperlipidémie, une hyperuricémie et un retard de croissance. Des convulsions peuvent survenir chez le nourrisson et à partir de l'adolescence, des adénomes et des carcinomes hépatiques. Les signes rénaux consistent en des lithiases, une néphrocalcinose, un syndrome de Fanconi et une insuffisance rénale. [15]

c-4. Syndrome de Bickel-Fanconi

Le syndrome de Bickel-Fanconi est une glycogénose caractérisée par une accumulation hépatique et rénale de glycogène. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et elle est secondaire à des mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène du transporteur 2 du glucose (SLC2A2 également appelé GLUT2)[60]. Ce transporteur facilite la libération du glucose et d'autres hexoses des cellules du tube proximal et de l'intestin, et favorise l'entrée et la sortie de ces sucres des hépatocytes et des cellules bêta du pancréas. Ce transporteur a un rôle important dans les échanges de glucose entre ces cellules et le sang. La maladie se manifeste après la naissance par un retard de croissance, une hépatomégalie, une polyurie et un rachitisme. Il existe une hypoglycémie à jeun, une hyperglycémie après une charge glucidique, une intolérance au galactose et une tubulopathie proximale avec glucosurie,

protéinurie, hyperuricosurie, hyperphosphaturie, aminoacidurie et perte de sodium et de potassium [61]. Une cataracte peut se développer rapidement[60]. Le diagnostic peut être confirmé par l'identification d'une mutation du gène SLC2A2. [15]

c-5. La tyrosinémie de type I

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive secondaire à un déficit enzymatique en fumarylacétoacétate hydrolase [62]. Son incidence est estimée en France de 1/30 000 à 1/100 000 naissances par an. La maladie peut se manifester de façon aiguë, très tôt après la naissance par une défaillance hépatocellulaire aiguë avec vomissement, ictère, hépatomégalie, ascite et des troubles de la coagulation responsables des hémorragies digestives. La maladie peut se manifester plus tardivement dans l'enfance par des signes du rachitisme vitaminorésistant secondaire à la tubulopathie proximale avec hypophosphorémie, un retard de croissance, des épisodes d'hypoglycémie et une cirrhose hépatique. Il existe un risque d'hépatocarcinome. Des signes aigus de polynévrite peuvent apparaître chez les patients non traités [63]. Le déficit en fumarylacétoacétate hydrolase est responsable de l'inhibition de la delta-aminolévulinate-D-hydratase, enzyme clé de la synthèse des porphobilinogènes. Le diagnostic est confirmé par la présence d'acide delta-aminolévulinique dans les urines, la présence de la succinylacétone dans les urines caractéristique et éventuellement le dosage enzymatique sur fibroblastes [62].

C-2) Syndrome de Toni-Debré-Fanconi acquis

Certains médicaments peuvent entraine un syndrome de Fanconi plus ou moins complet par action directe sur les cellules du TCP : ifosfamide surtout, notamment en association avec le cisplatine, mais aussi nitrosourées, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine, aminosides, fovirs et déférasirox ; le probénécide et la rosiglitazone peuvent limiter la pénétration et l'accumulation intracellulaire de certains d'entre eux. La néphrotoxicité de certains métaux (plomb, cadmium) et produits chimiques (paraquat, toluène) implique le TCP à l'origine d'un syndrome de Fanconi. De même, la responsabilité de l'acide aristolochique est maintenant admise dans la néphropathie des Balkans et dans la toxicité de certaines herbes chinoises. Un diabète phosphaté avec syndrome de Fanconi secondaire peut être observé dans divers contextes : après transplantation rénale, lors de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec syndrôme de Fanconi d'origine multifactorielle, en situation de carence énergétique extrême, ou au décours d'une néphrite tubulo-intestitielle auto-immune avec uvéite ou glomérulonéphrite extramembraneuse. On peut également observer un syndrome de Fanconi secondaire dans l'évolution de certains syndromes néphrotiques chroniques corticorésistants ou de myélome (urines avec grandes quantités de chaînes légères d'immunoglobulines, toxiques pour le TCP). La toxicité élective de certains composants pour le TCP (acide maléique par exemple) a permis de développer des modèles expérimentaux du syndrome de Fanconi, et certains animaux présentent un syndrome de Fanconi spontané .[15]

C-3)Le Syndrome de Toni-Debré-Fanconi idiopathique

Il arrive que l'enquête étiologique d'un syndrome de Fanconi soit négative, conduisant alors au diagnostic de syndrome de Fanconi idiopathique. Des cas familiaux ont été décrits, généralement de transmission autosomique dominante. Il s'agit d'un syndrome de Fanconi complet, avec un risque de néphrocalcinose et d'IRC. Le traitement est symptomatique [15].

D) LES COMPLICATIONS :

Les différentes fuites décrites au cours du syndrome de Toni-Debré-Fanconi : eau, électrolytes, protéine, phosphate, glucose..... Aboutissent à des complications sévères dont on cite :

D-1) Le rachitisme :

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi : Comporte très fréquemment un rachitisme associé à un retard de croissance et à une polyurie. Le diagnostic est fait par la mise en évidence des signes d'insuffisance tubulaire rénale proximale : hypokaliémie, hypophosphatémie, acidose, glycosurie, hyperuricurie et hyperaminoacidurie. Tous les 13 patients traités dans notre série ont présenté un rachitisme . le rachitisme peut entraîner des complications différentes. chirurgicales à types:

Fractures, déformations, difficultés obstétricales , Infectieuses par les bronchopneumopathies ,ou métaboliques sous formes hypocalcémie, tétanie [63]

D-2). La déshydratation :

La polyurie-polydypsie secondaire aux fuites d'eau aboutit à des épisodes de déshydratation de gravités différentes .Dans notre série de cas on a reçu 10 patients avec des signes de déshydrations. Cette dernière peut avoir des conséquences graves :

-le choc hypovolemique,C'est lui qui met en jeu le pronostic vital de l'enfant. Il peut être très trompeur car la chute de la tension artérielle chez l'enfant est un signe tardif. D'autre part, le choc peut être quasiment inaugural.

S'il se prolonge ,il peut entraîner une défaillance multi viscérale responsable du décès.

- Des complications neurologique,Il s'agit le plus souvent de convulsion voire d'état de mal convulsifs. Ces convulsion surviennent le plus souvent au cours de la réhydratation trop rapide d'une déshydratation hypernatrémique. Il s'agit donc d'une erreur de réhydratation. Celle-ci a entraîné une chute trop rapide de la natrémie qui a pour conséquence un oedème des cellules cérébrales. Ce type d'accident est prévenu par l'utilisation de soluté contenant au moins 5 grammes de NaCl par litre dans les déshydratations hypernatrémiques. En effet, il convient de faire baisser très lentement la natrémie.Les autres complications neurologiques sont tout à fait exceptionnelles. Il s'agit de l'hématome sous-dural qui est plus un mythe qu'une réalité, et des thromboses veineuses cérébrales ou hémorragies intra-parenchymateuses.

- Les complications rénales ,Il s'agit des insuffisances rénales fonctionnelles, plus fréquentes que l'insuffisance rénale organique. La différence est faite par l'étude du rapport urée urinaire/urée plasmatique, Na urinaire/K urinaire. La thrombose des veines rénales est exceptionnelle après l'âge de 6 mois et doit être évoquée devant une hématurie associée à une augmentation du volume des reins. Il peut s'agir également d'une nécrose corticale due au choc. Celle-ci se traduira par une anurie qui devra être surveillée en réanimation.[64]

D-3)- Le nanisme :

Le nanisme est la complication la plus redoutable chez les patients de syndrome de Toni-Debri-Fanconi en cas de non reprise de croissance, à cause d'un retard de diagnostic ou bien d'un traitement non adapté à l'étiologie. ce tableau correspond à 2 patients de notre série étudiée chez qui le diagnostic de la cystinose a été tardé à l'âge de 4 ans, sans avoir bénéficié d'un traitement étiologique.

Le nanisme de son tour peut engendrer des complications. Dès l'enfance, on peut avoir, une hypotonie et un retard du développement moteur de l'enfant, Troubles neuropsychologiques, Otites et perte auditive (l'atteinte des os et du cartilage de l'oreille facilite les infections pouvant fragiliser les tympans), une hydrocéphalie par excès du liquide céphalo-rachidien (LCR).

À l'âge adulte, on dénombre, des Difficultés respiratoires, à type d'apnée du sommeil. une Compression de la moelle épinière par étroitesse de vertèbres. des anomalies de la colonne vertébrale (les courbures de la colonne vertébrale s'accroissent chez le nain, la faiblesse musculaire est de nouveau impliquée dans ce phénomène.). Douleurs ostéotendineuses et arthrose. [65]

D-4). l'hypokaliémie :

Les fuites de potassium engendrées par la tubulopathie proximale dans sa forme complète, parfois sont importantes et peut donner une hypokaliémie. C'est ce qui a été noté chez 5 cas de notre série étudiée.

L'hypokaliémie légère ou même modérée est habituellement asymptomatique. Puisqu'on retrouve presque tout le potassium corporel dans les cellules musculaires, l'hypokaliémie se manifeste surtout au niveau du muscle squelettique par une faiblesse musculaire peut aller jusqu'à la paralysie flasque et l'atteinte des muscles respiratoires peut entraîner une hypoventilation et même un arrêt respiratoire. Au niveau de muscle lisse du tube digestif, il y'a un ralentissement de sa motilité jusqu'à l'iléus paralytique. Ou bien au niveau de muscle cardiaque, L'hypokaliémie potentialise l'effet de la digitale jusqu'à l'intoxication et produit diverses arythmies ventriculaires dont la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque. [66]

D-5). l'hyponatrémie :

La malabsorption de sodium décrite dans le syndrome de Toni-Debré - Fanconi lorsqu'elle est importante peut engendrer une hyponatrémie . et d'ailleurs c'est ce qui a été mentionné chez 4 patients de notre série de cas .

L'encéphalopathie hyponatrémique est la complication la plus sévère des hyponatrémies aiguës et témoigne d'un œdème cérébral généré par les mouvements d'eau à travers la membrane hémato-encéphalique pour équilibrer les tonicités plasmatiques et cérébrales. L'augmentation du volume cérébral de 5 à 7 % peut être à l'origine d'un engagement cérébral et du décès par hypertension intracrânienne [67,68], L'encéphalopathie hyponatrémique se manifeste par des signes peu spécifiques : nausées-vomissements, céphalées, fatigue, convulsions, troubles de la conscience voire un arrêt cardiorespiratoire [69]. Le risque neurologique essentiel de l'hyponatrémie chronique (la myélinolyse centropontine) est lié à son traitement. Une correction très lente permet de l'éviter [70]

D-6)-La néphrocalcinose :

Elle se définit donc par des dépôts d'oxalates de calcium et de phosphates de calcium dans les tubules rénaux et parfois dans le cortex. Secondaire à une hypocalciurie, et peut entraîner une insuffisance rénale

Selon une étude internationale de 375 patients entre 1954 et 1955 on note que l'association de la néphrocalcinose et du syndrome de Fanconi est très peu fréquente avec un pourcentage de 1.6% et l'association avec le syndrome de Dent est d'un pourcentage de 4.6%

Dans notre étude, 5 patients ont développé une néphrocalcinose sur des images d'échographie rénale soit 45%, hors les images des autres patients restent étaient normales.

D-7)-L'insuffisance rénale :

C'est la complication la plus grave des tubulopathies

D-8)-L'hypomagnésémie :

Hypomagnésémie a été notée chez 6 patients de notre série. En cas de magnésémie $< 1,2 \text{ mg/dl}$ ($< 0,5 \text{ mmol/l}$) on peut avoir des complications graves à type de :

- complications neuromusculaires (signe de Chvostek, signe de Trousseau, spasme carpopédien (tétanie), crampes musculaires, fasciculations, tremblements, faiblesse musculaire) ,

- complications neurologiques centrales (convulsions, nystagmus, apathie, délire, coma) ,
- complications cardiaques (arythmies supraventriculaires et ventriculaires, torsades de pointe, susceptibilité accrue à l'intoxication digitalique) .
- des troubles ioniques (hypokaliémie, hypocalcémie.)[71]

E) LE TRAITEMENT :

E-1. Le traitement symptomatique :

a) Les bicarbonates:

L'importance de la fuite bicarbonatée proximale oblige le plus souvent à administrer des doses élevées de bicarbonates, de 5 à 20 mmol/kg/j, pour obtenir une bicarbonatémie au moins égale à 20 mmol/l, ce qui est parfois difficile. L'importance de la charge sodée peut être responsable d'autres problèmes, induisant notamment une polyurie, et il faut parfois accepter un taux de l'ordre de 18 à 20 mmol/l comme satisfaisant. Dans ces formes proximales, il est possible que l'administration d'indométacine ou d'un diurétique thiazidique aide à équilibrer la fuite bicarbonatée.

b) Le phosphore :

La correction de l'hypophosphatémie est essentielle. L'administration du phosphate par voie orale est de règle, sur la base de 0,4 à 1,0 mmol/kg (20–50 mg/kg) par 24 heures. En France, trois produits à base de phosphate disodique sont disponibles (Phocytan®, Phosphoneuros® et Phosphore Alko®); il est possible aussi d'avoir recours à une préparation magistrale, la potion de Joulié. Tous ces produits ont une demi-vie brève, de sorte que, lorsque le déficit en phosphate doit vraiment être compensé, il convient d'administrer le produit toutes les trois à six heures, ce qui est rarement réalisable sauf si le contexte impose une nutrition entérale continue (cystinose). L'objectif thérapeutique est de ramener la phosphatémie à la normale pour l'âge, ce qui n'est pas toujours facile, sans induire d'hypercalciurie afin d'éviter une néphrocalcinose iatrogène, ni de trouble digestif afin d'assurer une observance optimale. Il convient aussi de privilégier une alimentation riche en phosphate : le lait de vache en apporte 32 mmol/l et le phosphate accompagne globalement tous les apports en protéines, à contrôler toutefois en IRC.

c) Le potassium :

Malgré des suppléments allant jusqu'à 10 mmol/kg de potassium, il est rare d'obtenir une kaliémie supérieure à 3 mmol/l

d) Autres éléments du traitement conservateur

- Les dérivés de la vitamine D, indispensables à la correction d'un rachitisme ou ostéomalacie, sous surveillance de la calciurie.
- La compensation de l'ensemble des fuites hydroélectrolytiques, visant à normaliser les concentrations plasmatiques correspondantes.
- Les thiazidiques pour contrôler une éventuelle hypercalciurie.
- L'hormone de croissance lorsqu'il existe un retard statural insuffisamment amélioré par le traitement conservateur du syndrome de Fanconi

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base de phosphore, de bicarbonates, de potassium, parfois associé à la vitamine D.

E-2)-Traitements spécifiques de certaines étiologies

a. La cystinose :

la cystéamine (HS-CH₂-NH₂) permet de diminuer le taux de la cystine intracellulaire, elle traverse la membrane lysosomale et interagit avec la cystine pour donner la cystéine et des complexes cystéine-cystéamine qui peuvent quitter le lysosome soit par le transporteur de la cystéine soit par le transporteur de la lysine pour les complexes cystéine-cystéamine. La cystéamine, sous forme de bitartrate de cystéamine, est commercialisée sous le nom de (Cystagon®). La

cystéamine est donnée à la dose de 60 à 90 mg/kg/j, soit 1 300 à 1 950mg/m², répartie en quatre prises toutes les 6 heures. Au début, la dose doit être augmentée progressivement de 10 mg/kg toutes les semaines. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose journalière de 1 950mg/m². La cystéamine est rapidement absorbée et l'effet maximal en termes de déplétion de cystine leucocytaire est observé au bout de 1 à 2heures avec une diminution du taux de la cystine dans les polynucléaires atteignant 95%[72]. Néanmoins, l'effet est transitoire et ne dure pas plus de 6 heures [73]. Des études récentes ont montré qu'une forme retard permettait d'obtenir les mêmes taux de cystine leucocytaire tout en étant administrée deux fois par jour [74, 75]. Une étude randomisée est en cours pour valider ces observations et devrait permettre la commercialisation de cette nouvelle formulation de cystéamine susceptible d'améliorer les résultats du traitement en diminuant le nombre de prises.

Une surveillance régulière du taux de la cystine leucocytaire est nécessaire dans la mesure où la réponse au traitement varie d'un patient à l'autre. La dose de cystéamine est ajustée de façon à obtenir un taux de cystine leucocytaire, 6 heures après la prise, inférieur à 2 ou mieux, inférieur à 1 nmol de demi-cystine/mg de protéine. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, dès que le diagnostic a été confirmé [76.77]

Un traitement oculaire topique doit être associé, sous forme de gel de cystéamine (Cystadrops®). Ces traitements sont définitifs, même si une transplantation rénale est réalisée.

Les 2 cas chez qui la cystinose a été confirmée ,ont été mis sous la cystéamine .

b- La tyrosinémie :

Le traitement comporte un régime pauvre en aliments riches en cuivre (chocolat, noisettes, champignons, foie), la D-pénicillamine comme agent chélateur, l'acétate ou le sulfate de zinc qui réduisent l'absorption intestinale de cuivre [78].

c - L'intolérance au fructose :

Le traitement repose sur l'élimination du fructose et du saccharose de l'alimentation. D'ailleurs, les enfants développent une aversion pour le fructose et le saccharose et refusent spontanément les aliments qui en contiennent. Cette éviction du fructose et du saccharose de l'alimentation qui doit être poursuivie toute la vie s'accompagne d'une disparition rapide des signes hépatiques et rénaux. Ainsi qu'une Disparition du syndrome de Fanconi. [15]

d- Le syndrome de Dent et Lowe :

Le traitement de l'hypercalciurie dans le syndrome de Dent par un diurétique thiazidique est recommandé [79]

- Bisphosphonates dans certains cas de syndrome de Dent ou de Lowe. La plupart des traitements doivent être initiés tôt dans l'évolution de la maladie, afin d'en limiter la morbidité, et une surveillance régulière (clinique, biologique et parfois radiologique)

e- Le Syndrome de bickel-fanconi :

On recommande des repas fréquents et peu abondants, riches en calories avec un régime à base de féculents non cuits.

F) L'EVOLUTION :

L'évolution diffère en fonction des étiologies ,de l'âge du diagnostique et du traitement étiologique. Elle peut être favorable avec une reprise de croissance, une stabilisation des autres signes cliniques ,une normalisation des chiffres biologiques, ou être marquée par des récives de syndrome polyurie-polydipsique . comme elle peut être défavorable par la survenue des complications aggravant le pronostic et la prise en charge comme l'insuffisance rénale et le nanisme .

L'évolution e été favorable chez 8 patients, avec une reprise de croissance et une normalisation des paramètres biologiques .5 patients ont connu des rechutes. Le nanisme a été note chez 2 malades , et l'insuffisance rénale chez 1 cas .

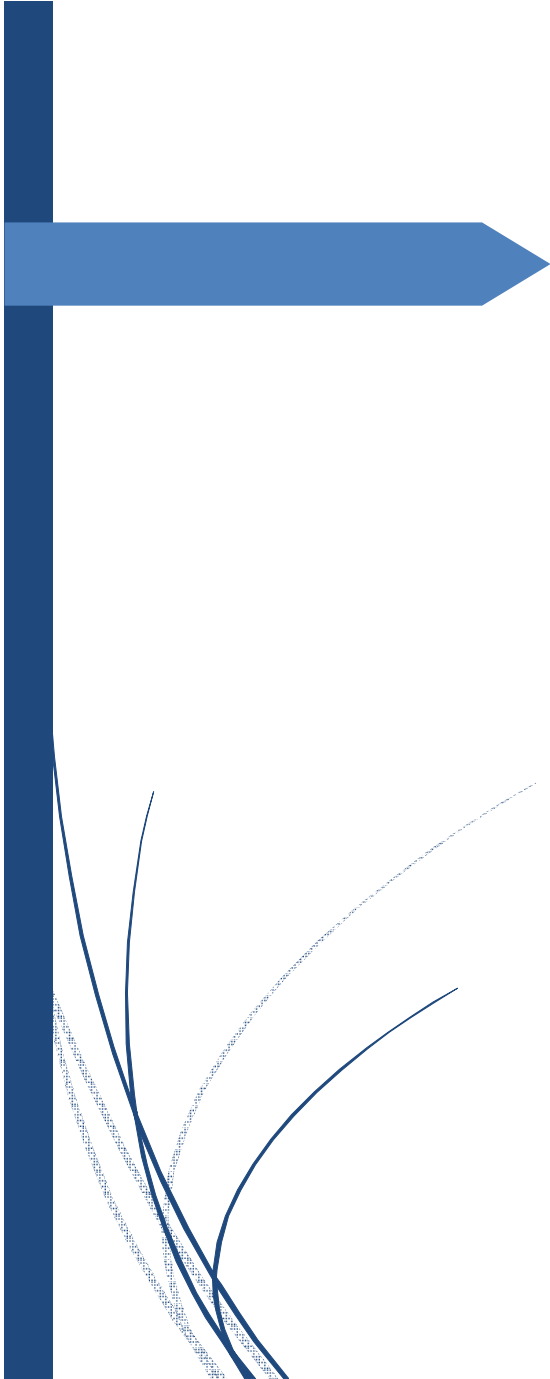
F-1)La cystinose :

L'atteinte rénale au cours de la cystinose peut évoluer vers une insuffisance rénale.Avec l'âge ,la cystinose peut affecter d'autres organes. L'atteinte oculaire se manifeste d'abord par une photophobie secondaire à des dépôts de cystine dans la partie antérieure de la cornée. L'etteinte thyroïdienne (hypothyroïdie) .L'atteinte musculaire se traduit cliniquement par une myopathie. On décrits aussi des atteintes gonadiques ,neurologiques et pancréatiques.

Dans notre série, le diagnostique de la cystinose a été confirmé chez 3 patients .L'évolution a été marquée par une stabilité des signes cliniques , la normalisation des paramètres biologiques chez une patiente qui a été mis sous traitement symptomatique et étiologique. Le nanisme a été mentionné chez le deuxième malade chez qui le traitement étiologique a été introduit tard . Par contre l'autre malade qui n'a pas bénéficié du traitement étiologique par manque de moyen a développé une insuffisance rénale , une atteinte occulaire et une atteinte thyroïdienne.

F-2) Le syndrome de lowe :

La correction de l'acidose tubulaire par des suppléments alcalins et le traitement de l'atteinte osseuse par la prise de bicarbonate, phosphate, potassium et eau. Le citrate de potassium est utile pour prévenir la néphrocalcinose. Le glaucome est souvent difficile à contrôler. La qualité de vie dépend de l'importance des manifestations neurologiques ou rénales. L'espérance de vie dépasse rarement les 40 ans du fait des complications rénales, de l'hypotonie, des complications respiratoires et gastro-intestinales, des crises d'épilepsie et de la possibilité de mort subite.



VIII) Conclusion

Le syndrome de Toni-Debre-Fanconi, traduit l'insuffisance tubulaire proximale complète qui entraîne des fuites dans les urines d'eau, des acides aminés, du glucose, du phosphore et du potassium. ce qui donne le tableau d'un retard de croissance avec une polyurie-polydipsie, des signes cliniques et radiologique en faveur du rachitisme et des signes digestives.

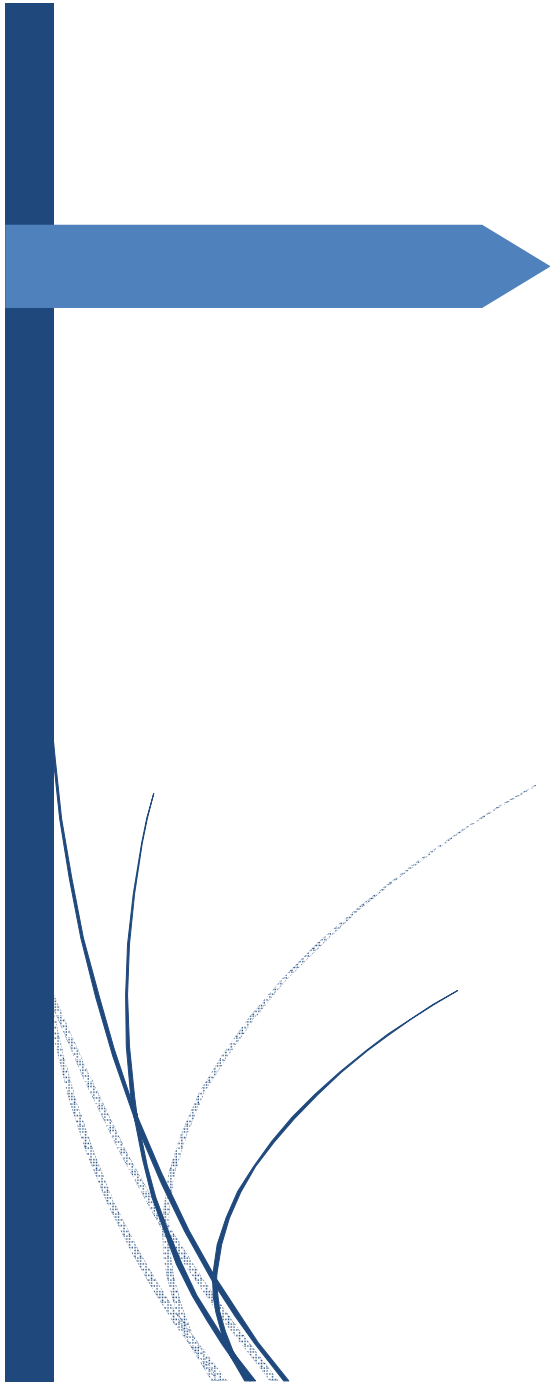
Le syndrome de Fanconi peut être congénital ou acquis, primitif ou secondaire, complet ou incomplet. Cependant la majorité des formes pédiatriques sont congénitales et secondaires à des anomalies héréditaires du métabolisme.

Dans ce travail on a étudié rétrospectivement une série de 13 cas, dont le diagnostic de la tubulopathie proximale complète est confirmé par des données cliniques et biologiques. Il s'agit de 5 garçons et 8 filles, avec une notion de consanguinité des parents chez 8 cas. le retard staturo-pondéral et le syndrome polyurie-polydipsique a été trouvée chez tous les patients. Sur le plan biologique, on trouve une acidose métabolique, une hypophosphorémie, une glycosurie, une protéinurie et une calciurie chez tous les patients, une hypokaliémie chez 7 patients. Une hyponatrémie chez 5 cas. Le bilan radiologique a objectivé des signes de rachitisme chez tous les patients, une néphrocalcinose chez 3 cas. Sur le plan étiologique, la cystinose a été confirmée chez 3 malades. Tous les malades ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base de bicarbonate de sodium, du phosphore et du potassium.

L'évolution était favorable chez 80% des patients avec une reprise de la croissance staturo-pondérale, une disparition de la polyuropolydipsie, une régression des signes du rachitisme, une normalisation des troubles hydro-électrolytiques et phosphocalciques. On a noté une récurrence du syndrome polyurie-polydipsique chez 40% des malades, par contre une insuffisance rénale et une atteinte des autres organes ont été mentionnées chez un patient et le nanisme chez 2 cas.

c'est une maladie qui reste très rare, avec un diagnostic étiologique difficile qui nécessite des moyens dépassant nos limites, malheureusement on a pu confirmer l'étiologie que chez 3 malades. Les causes héréditaires restent les plus fréquentes. D'ailleurs on a rapporté plusieurs cas des malades de la même fratrie. Le traitement symptomatique ne fait que palier temporairement les signes cliniques et biologiques.

c'est pour cela on préconise le conseil génétique ainsi que le diagnostic anténatal dans les formes familiales et la réalisation d'un bilan rénal devant toute polyurie-polydipsie avec un retard de croissance chez un enfant.



Annexes

ANNEXE 1

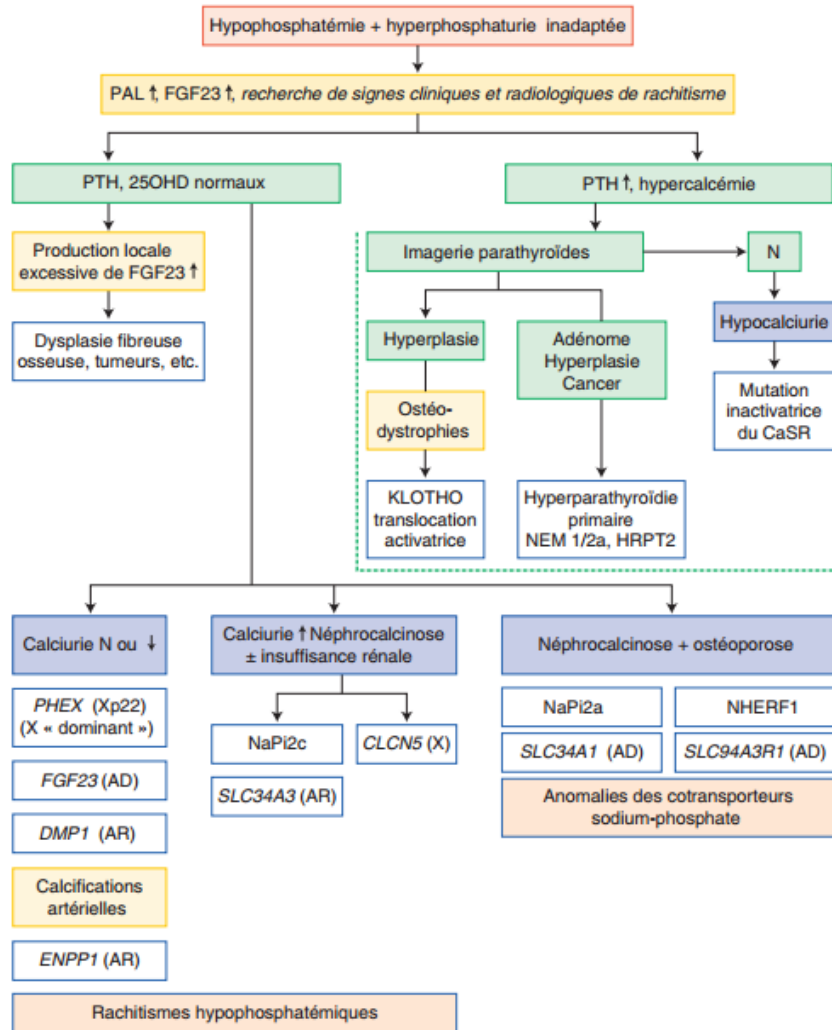


Figure 2. Orientation diagnostique devant une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie inadaptée. PAL : phosphatases alcalines ; PTH : parathormone ;

ANNEXE 2

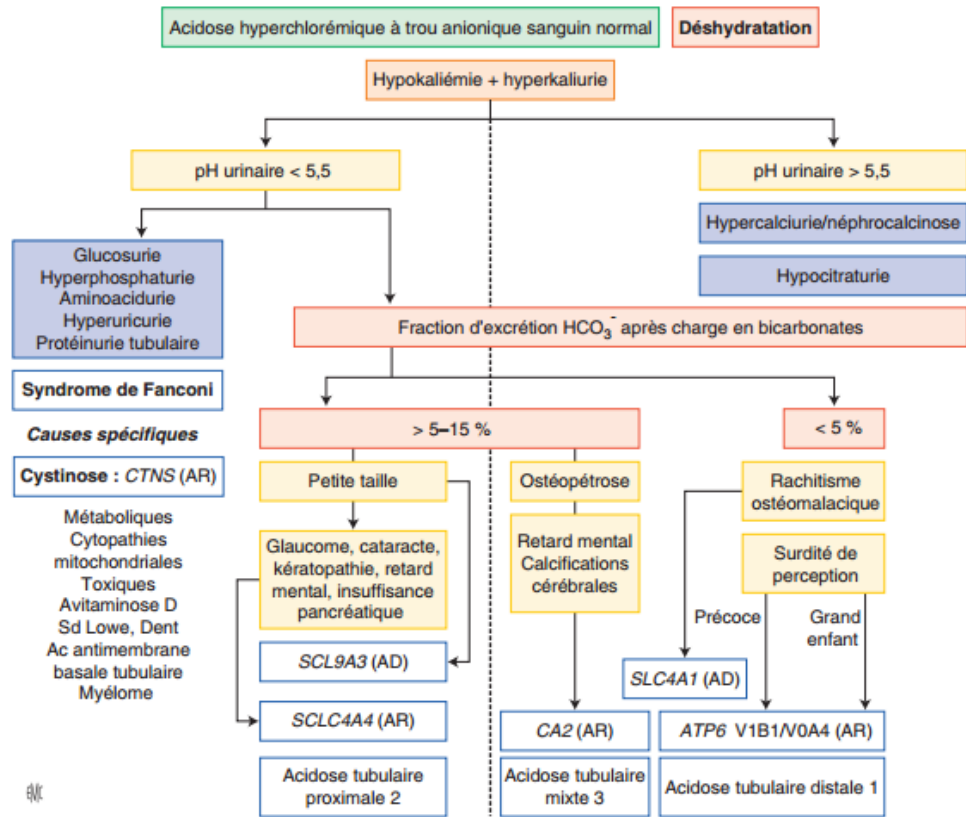
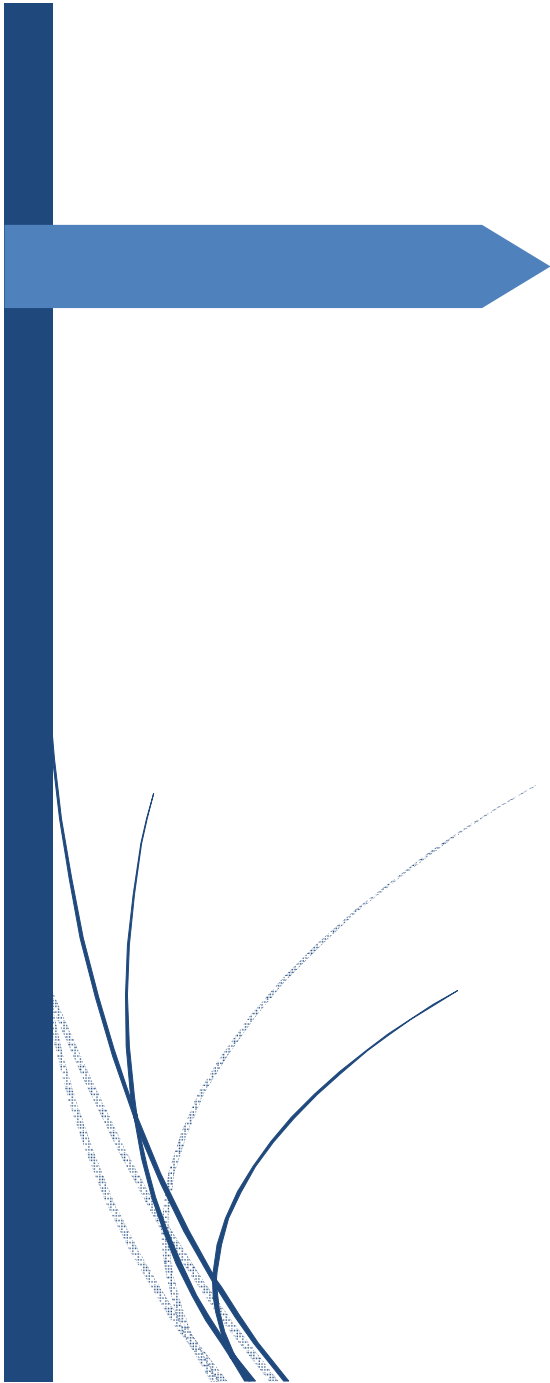


Figure 3. Orientation diagnostique devant une acidose hyperchlorémique à trou anionique sanguin normal. AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

ANNEXE 3

A G E mois)	S E X E	Consan - Guinite (degré)	A T C D	Les signes cliniques				Les signes biologique						rachitisme	Nephro- calcinose	Bilan etiologique	evolution
				p- p	Retard S-P	Consti- Pation	Autres signes	sang		urines							
								Phosphore (mg/l)	RA (mEq/l)	TRP	ca ²⁺ (mg/kg/24 h)	Glucose (mg/kg/24 h)	Protéine (mg/kh/24 h)				



Résumés

Résumé

Titre : Syndrome de Toni-debri-Fanconi à propos d'une série de 13 cas

Auteur : Ihssan Hadj Hsain

Rapporteur : Professeur Hassan Ait Ouamar

Mots- clés : Syndrome de toni-debre- fanconi, tubulopathie proximale, acidose tubulaire ,traitement ,études génétique, traitement ,etiologies

Le syndrome de Toni-debre- fanconi est une affection rare, il s'agit d'une tubulopathie proximale dans sa forme complète. Les causes peuvent être génétiques, acquises ou toxiques.

Dans le but d'analyser le profil épidémiologique, clinique, étiologique, thérapeutique et évolutif de cette maladie, nous avons étudié rétrospectivement 13 cas de syndrome de toni-debre-Fanconi colligés à l'unité de néphrologie de service de pédiatrie IV, sur une période de 5 ans. Il s'agit de 8 filles et 5 garçons âgés en moyenne de 7 ans , une notion de consanguinité chez 8 cas. Un retard staturo-pondéral et une polyurie-polydipsie , des signes digestifs ont été notés chez tous les patients. Sur le plan biologique, on trouve une acidose métabolique ,une hypophosphorémie, une glycosurie, une protéinurie,et une calciurie chez tous les patients, une hypokaliémie chez 7 patients, une hyponatrémie chez 5 cas. Le bilan radiologique a objectivé des signes de rachitisme chez tous les patients ,une néphrocalcinose chez 3 cas. Sur le plan étiologique ,la cystinose a été confirmée chez 3 malades. Après un traitement à base de bicarbonate de sodium , de potassium, de calcium, de phosphore , l'évolution était favorable chez 80% des patients avec une reprise de la croissance staturo-pondérale, une disparition de la polyuropolydipsie, une régression des signes du rachitisme, une normalisation des troubles hydro-électrolytiques et phosphocalciques. c'est une maladie qui reste très rare, avec un diagnostic étiologique qui est souvent difficile, et des complications graves, ainsi on préconise le diagnostic prénatal et le conseil génétique pour les formes familiales, et on réalise un bilan rénal devant toute polyuropolydipsie chez les enfants

Summury

Titel : Fanconi syndrome : about a series of 13 cas

Author: Ihssan Hadj Hsain

Supervisor: Pr. Hassan Ait Ouamar

Key Words: Toni debre fanconi syndrome, proximal tubulopathy, tubular acidosis,etiology,treatment

Toni debre fanconi syndrome is a rare disorde, it is a proximal tubulopathy in its full form. It is due to genetic, acquired or toxic causes.

We have studied retrospectively 13 cases of toni debre fanconi syndrome collected from the nephrology section of Pediatric department IV, in a period of 5 years. That was in order to review the epidemiological profile, clinical sign, etiology, treatment and the evolution of this disease. We had 8 girls and 5 boys with a medium age of 20 month. 8 of them presented inbreeding in their family history. The entire patient had a decrease in the rate of linear growth and polyuria-polydipsia accompanied by digestive signal. Biologically, we have found in all our patient a metabolic acidosis, hypophosphoremia, glycosuria, proteinuria and calciuria, 7 kids had hypokalaemia, and 5 others had hyponatraemia. Radiological evaluation of all patients showed signs of rickets and 3 of them had nephrocalcinosis. For the ethiology, we confirmed cystinosis in 3 kids. After a treatment with: sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium bicarbonate, phosphore bicarbonate and vitamin D, 80% of patients showed a good response: recovery of the rate of linear growth, disappearance of polyuria and polydipsia, regression of rickets signs, standardization of hydroelectrical and phospacalcic disturbance.

This is a very rare disease, which the etiological diagnosis is usually hard to find, it had serious complication, that is why we recommend the prenatal diagnosis and the genetic counseling for the familial form and we advocate for the evaluation of renal function for all kids who present polyuria and polydipsia.

المخلص

العنوان: مُتلازمة فانكوني بصدد 13 حالة

المؤلفة: إحسان الحاج احساين

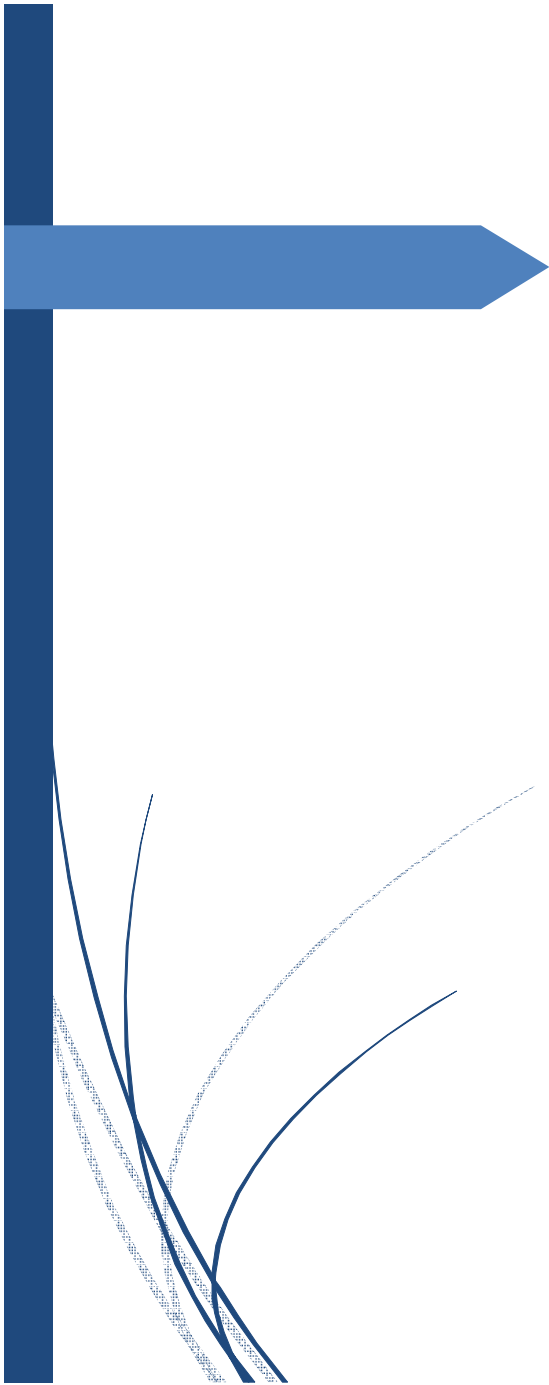
المقرر: الأستاذ حسن ايت أو عمر

الكلمات الأساسية: مُتلازمة توني-ديبر-فانكوني -الاعتلال النُبيبيُّ الداني -حُماضٌ ذُبَيْبِيّ -الاسباب- العلاج

تعتبر متلازمة فانكوني اعتلالا نادرا جدا، ويتعلق الأمر باعتلال نبيبي دان في شكله التام، تتعدد أسبابه فقد تكون وراثية أو مكتسبة أو سامة.

درسنا استعدايا 13 حالة من متلازمة توني ديبر فانكوني، وذلك بهدف تحليل الشاكلة الوبائية والسريرية والسببية والعلاجية والتطورية لهذا المرض، بوحدة طب الكلى بمصلحة طب الأطفال 17، خلال مدة 5 سنوات. يتعلق الأمر ب8 بنات و5 أولاد بمتوسط أعمار 7سنوات ونصف، ووجود قرابة بين الأبوين في 8 حالات. لاحظنا تأخر القامة والوزن والبوال والعطاش مع أعراض هضمية عند جميع المرضى. وجدنا على المستوى البيولوجي حماضا استقلابيا ونقص فوسفات الدم وبييلة سكرية وبييلة البروتين وبييلة كلسية عند جميع المرضى، ونقص بوتاسيوم الدم عند 7مرضى، ونقص صوديوم الدم عند 5 حالات. أظهر الفصح الإشعاعي علامات الرخد عند جميع المرضى وعلامات الكلاس كُويّ عند 3 حالات. تأكد على المستوى السببي الداءُ السَّيِّئُ عند 3 مرضى، وقد تحسنت حالاتهم بعد علاج ضم بيكاربونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والفسفور وفيتامين د حسب كل حالة، فقد استرج النمو القامي والوزني بنسبة 80%، واختف البوال والعطاش، وتراجعت علامات الرخد، وتحسن الاضطراب المائي الكهرلي والفسفور الكلسي.

يظل هذا المرض نادرا جدا، ويصعب تشخيصه السببي، كما له مضاعفات وخيمة، لذلك ندعة إلى تشخيص سابق للولادة و استشارة في الورااثيات للأشكال الأسرية، والقيام بفصح كلوي أمام كل خالة بوال وعطاش عند الطفل.



Bibliographie

- [1] Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du Campus Virtuel Suisse <http://www.embryology.ch/francais/turinary/resumeurinary01.html#>
- [2] Netter.Frank,h.ATLAS D'ANATOMIER HUMAIN
- [3] Jean Louis PALLOT. Physiologie de rein
- [4] Professeur Diane GODIN-RIBUOT. Le néphron et la circulation rénale chapitre3
- [5] Prié D. Anomalies héréditaires des transports tubulaires en dehors du diabète insipide. EMC Néphrologie 2005;2(2):46–60.
- [6] *J-F. Deneff, U.C.L., 1996 . Cours d'histologie.UCL FACULTE DE MEDECINE*
- [7] Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003;65:531–42.
- [8] ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26(3):345–8.
- [9] Prié D, Urena P. Le rôle joué par l'axe FGF23-Klotho dans la régulation rénale de l'homéostasie du phosphate. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger* 2008.
- [10] Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008;88(1):249–86.

- [11] Bernard Lacour. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451
- [12] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120(6):1791–9.
- [13] R. Vargas-Poussou* Aspects moléculaires des tubulopathies. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 Suppl 2 : 163-6 © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS
- [14] Guay-Woodford LM. Overview : the genetics of renal disease. *Semin Nephrol* 1999 ; 19 : 312-8
- [15] P. Niaudet. Cystinose et syndrome de Fanconi. © 2012 Elsevier Masson SAS.
- [16] Pellett OL, Smith ML, Greene AA, Schneider JA. Lack of complementation in somatic cell hybrids between fibroblasts from patients with different forms of cystinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3531–4
- [17] Cherqui S, Kalatzis V, Trugnan G, Antignac C. The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif. *J Biol Chem* 2001;276:13314–21
- [18] Town M, Jean G, Cherqui S. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998;18:319–24.

- [19] Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J* 2001;20:5940–9.
- [20] Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347:111–21.
- [21] Anikster Y, Lucero C, Touchman JW. Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (CTNS). *Mol Genet Metab* 1999;66:111–6.
- [22] Anikster Y, Shotelersuk V, Gahl WA. CTNS mutations in patients with cystinosis. *Hum Mutat* 1999;14:454–8.
- [23] Attard M, Jean G, Forestier L. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. *Hum Mol Genet* 1999;8:2507–14.
- [24] Broyer M, Tete MJ, Gubler MC. Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1987;1:519–24.
- [25] Thoene J, Lemons R, Anikster Y. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab* 1999;67:283–93.
- [26] Jackson M, Young E. Prenatal diagnosis of cystinosis by quantitative measurement of cystine in chorionic villi and cultured cells. *Prenat Diagn* 2005;25:1045–7.
- [27] Bendavid C, Kleta R, Long R. FISH diagnosis of the common 57-kb deletion in CTNS causing cystinosis. *Hum Genet* 2004;115:510–4

- [28] Zhang X, Hartz PA, Philip E, Racusen LC, Majerus PW. Cell lines from kidney proximal tubules of a patient with Lowe syndrome lack OCRL inositol polyphosphate 5- phosphatase and accumulate phosphatidylinositol 4,5-biphosphate. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 1574-82.
- [29] Faucherre A, Desbois P, Satre V, Lunardi J, Dorseuil O, Gacon G. Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with Rac GTPase in the trans-Golgi network. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 2449-56
- [30] Zhang X, Hartz PA, Philip E, Racusen LC, Majerus PW. Cell lines from kidney proximal tubules of a patient with Lowe syndrome lack OCRL inositol polyphosphate 5- phosphatase and accumulate phosphatidylinositol 4,5-biphosphate. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 1574-82
- [31] Satre V, Monnier N, Berthoin F, et al. Characterisation of a germline mosaicism in families with Lowe syndrome and identification of seven novel mutations in the OCRL1 gene. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 68-76.
- [32] Lin T, Orrison BM, Suchy SF, Lewis RA, Nussbaum RL. Mutations are not uniformly distributed throughout the OCRL1 gene in Lowe syndrome patients. *Mol Genet Metab* 1998 ; 64 : 58-61
- [33] Monnier N, Satre V, Lerouge E, Berthoin F, Lunardi J. OCRL1 mutation analysis in french Lowe syndrome patients : implications for molecular diagnosis strategy and genetic counseling. *Hum Mut* 2000 ; 16 : 157-65.
- [34] Suchy SF, Olivos-Glander IM, Nussbaum RL. Lowe syndrome, a deficiency of a phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5 phosphatase in the golgi apparatus. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 2245-50.

- [35] Faucherre A, Desbois P, Satre V, Lunardi J, Dorseuil O, Gacon G. Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with Rac GTPase in the trans-Golgi network. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 2449-56.
- [36] Kawano T, Indo Y, Nakazato H, Shimadzu M, Matsuda I. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe : three mutations in the OCRL1 gene derived from three patients with different phenotypes. *Am J Med Genet* 1998 ; 77 : 348-55
- [37] Ungewickell AJ, Majerus PW. Increased levels of plasma lysosomal enzymes in patients with Lowe syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 13342-4
- [38] Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1318-25.
- [39] Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1(1):16
- [40] P. Zephir , S. Decramer , A. Sartor , C. Vayssiere. Lowe syndrome revealed by prenatal diagnosis of congenital cataract with brain abnormalities *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 42 (2014) 350–352
- [41] De bie P, Muller PAJ, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2007;44:673–88.

- [42] Huster D, Lutsenko S. Wilson disease: not just a copper disorder. Analysis of a Wilson disease model demonstrates the link between copper and lipid metabolism. *Mol Biolsyst* 2007;3:814–6
- [43] Bertini I, Rosato A. Menkes disease. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:89–91
- [44] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151–9.
- [45] Lepori MB, Lovicu M, Dessi V, Zappu A, Incollu S, Zancan L, et al. Twenty four novel mutations in Wilson disease patients of italian origin. *Genet Test* 2007;11:328–32.
- [46] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139–42.
- [47] Cordier-Alex MP. La maladie de Menkès. Encyclopédie Orphanet, mars 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-menkes.html> [consulté le 22 août 2008].
- [48] Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J. Three atypical cases of Wilson disease: assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J Hepatol* 2007;47:428–33
- [49] C. Garcia Hejl ,C. Vrignaud , C. Garcia , F. Ceppa c. From gene to disease: Copper-transporting P ATPases alteration. *Pathologie Biologie* 57 (2009) 272–279

- [50] *Pr Olivier DEVUYST – la maladie de Dent .encyclopédie orphanet. Janvier 2011*
- [51] AWATA. H, ENDO. F, TANOUE. A, KITANO. A, NAKANO.Y et Matsuda, 1 (1994) : Structural organization and analysis of the human fumaryl acetoacetate hydrolase gene in tyrosinemia type 1. *Biochem. et Biophys. Acta*, vol 1226, p: 168-172.
- [52] PHANEUF D., LABELLE Y., BERUBE D., ARDEN K., CAVENEE W., GAGNE R., TANGUAY R.M.: Cloning and expression of the c DNA encoding human fumaryl acetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia : assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 525- 35.
- [53] BEAUDET A.L., and TSUI L.C.: A Suggested Nomenclature for designating Mutations. *Hum Mutat.* 2 : 26-248. (1993.)
- [54] *Pr Udo WENDEL. la tyrosinémie type 2 . encyclopédie orphanet. novembre 2011*
- [55] G. Chalès , P. Guggenbuhl. Glycogenoses, hyperoxalurias, aminoacidopathies and hyperlipidemias. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 1 (2004) 423–435
- [56] *Pr Dominique-Charles VALLA – maladie de fanconi-bickel. encyclopédie orphanet : Octobre 2008*
- [57] Soriano, J.R., Boichis, H., Stark, H. et al, 1967. Proximal renal tubular acidosis : a defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediat. Res.*, 1,81.

- [58] McKusick, V.A., Mendelian inheritance in man, 4th edition, Johns Hopkins University Press , Baltimore,1975.
- [59] Michel P, 1992. Régulation et pathologie des équilibres hydroélectrolytique et acidobasiques, *In Physiologie rénale et désordre hydroélectrolytique*. P : 99-285. Hermann, éditeurs des sciences et des arts.
- [60] Eiam-ong S, Spohn M, Kurtzman NA, Sabatini S. Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. *Kidney Int.* 1995;48:1542–1548.
- [61] Goodyer P, Kashtan C. The genetic basis of pediatric renal disease. *Semin. Nephrol.* 1998;18:244–255
- [62] Brewer ED, Senekjian HO, Ince A, Weinman EJ. Maleic acid-induced reabsorptive dysfunction in the proximal and distal nephron. *Am J Physiol.* 1983;245:F339–344.
- [63] Reynolds R, McNamara PD, Segal S. On the maleic acid induced Fanconi syndrome: effects on transport by isolated rat kidney brushborder membrane vesicles. *Life Sci.* 1978;22:39-43
- [64] Le Grimellec C, Carrière S, Cardinal J, Giocondi MC. Effect of maleate on membrane physical state of brush border and basolateral membranes of the dog kidney. *Life Sci.* 1982;30:1107–1111.
- [65] Lindquist RR, Fellers FX. Degraded tetracycline nephropathy. Functional, morphologic, and histochemical observations. *Lab Invest.* 1966;15:864–876.

- [66] Foreman JW, Benson LL. Effect of cystine loading on substrate oxidation by rat renal tubules. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1990;4:236–239
- [67] Bökenkamp A, Ludwig M. Disorders of the Renal Proximal Tubule. *Nephron Physiol*. 2011;118:p1–p6.
- [68] Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:28.
- [69] Bovee KC, Joyce T, Reynolds R, Segal S. The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science*. 1978;201:1129–1131
- [70] Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29, iv87–iv9.
- [71] Syndrome de Lowe. *Encyclopédie Orphanet pour professionnels*, mai 2006. Dr Mario LOI, éditeur expert
- [72] syndrome de Dent .*Encyclopedie orphanet. Pr Olivier DEVUYST -: Janvier 2011*
- [73] *72-syndrome de wilson. Encyclopedie orphanet .Dr Jean-Charles DUCLOS-VALLEE -: Mars 2006*
- [74] A. ALADLOUNI, I. AIT SAB. ACIDOSE TUBULAIRE RENALE CHEZ L'ENFANT « A propos de 8 cas ». Service de pédiatrie B.CHU Mohammed VI, Marrakech 2009

- [75] Caldas A, Broyer A, Dechaux M, Kleiknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long term follow up of 28 patients. *Journal paediatric* 1992;121:233-41.
- [76] Chemli J, Missaoui N, Selmi H, Miled H, Doggi M, Bouzouita K, et al. complete primary distal renal acidosis in children (11cases). *Tunis Med* 2008;86 (7):629-35.
- [77] Manel Jellouli, Hadhami Ben Turkia, Kamel Abidi, Yosra Hammi, et Tahar Gargah *Pan Afr Med J.* 2015;
- [78] L. Lichtenberger-Geslin, J. Bacchetta, A. Bertholet-Thomas, L. Dubourg, P. Cochat. Tubulopathies. EMC – Pédiatrie Martin FLAMANT. TUBULOPATHIES PROXIMALES CUEN 2013.universite PARIS DIDEROT79-
- [80] M. Cailliez, M. Tsimaratos, R. Vargas-Poussou. Acidoses tubulaires de l'enfant. octobre 2014. EMC – Néphrologie
- [81] Brenes LG, Brenes JN, Hernandez MM. Familial proximal renal tubular acidosis. A distinct clinical entity. *Am J Med* 1977;63:244–52.
- [82] Katzir Z, Dinour D, Reznik-Wolf H, Nissenkorn A, Holtzman E. Familial pure proximal renal tubular acidosis—a clinical and genetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1211–5.
- [83] Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:105–12.
- [84] Wong D. Hereditary fructose intolerance. *Mol Genet Metab* 2005;85:165–7

- [85] Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:516–25.
- [86] Idel KR, Leslie ND, Gilbert DL. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr Neurol* 2005;33:153–61
- [87] Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome- a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2002;2:213–27.
- [88] Manz F, Bickel H, Brodehl J. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987;1:509–18.
- [89] Furlan F, Santer R, Vismara E. Bilateral nuclear cataracts as the first neonatal sign of Fanconi-Bickel syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:685.
- [90] Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:726–32
- [91] Mitchell G, Larochele J, Lambert M. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990;322:432–7.
- [92] Isabelle Koné-Paut Rhumatologie pédiatrique CHU de Bicêtre.le rachitisme.sopof.mars2017-04-17
- [93] Karima Bounoua. Prise en charge d'un nourrisson présentant une déshydratation aiguë.MEMOIRE2007

- [94] J.V. de Monléon. Author links open the author workspace.B. Laurent-Atthalin. F. Huet. Pédiatrie générale Le nanisme psychosocial: Diagnostic a ne pas oublier. Archives de Pédiatrie. May 2003, Page s309
- [95] André Gougoux, M.D., FRCPC. L'hypokaliémie et l'hyperkaliémie. `p132. le clinicien septembre 2002
- [96] Ayus J, Varon J, Fraser C. Pathogenesis and management of hyponatremic encephalopathy. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:452–9.
- [97] Maillie J, Halperin M, Bichet D. Hyponatrémie. Pour une attitude logique : la balance de la tonicité. *Néphrologie* 1998;19:469–80.
- [98] Arieff AI. Postoperative hyponatraemic encephalopathy following elective surgery in children [editorial]. *Paediatr Anaesth* 1998;8:1–4
- [99] Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57–62.
- [100] A. Forest *, A. Lemaire , J. Boddaert , M. Verny. Les effets de l'hypomagnésémie. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 696–699
- [101] Belldina EB, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:520–5.
- [102] Levtchenko EN, van Dael CM, de Graaf-Hess AC. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:110–3.

- [103] Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA, Kaskel F, Schneider JA, Barshop BA. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr* 2010;156:71–5 (e1-3).
- [104] Dohil R, Gangoiti JA, Cabrera BL, Fidler M, Schneider JA, Barshop BA. Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine. *J Pediatr* 2010;156:823–7.
- [105] da Silva VA, Zurbrugg RP, Lavanchy P. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med* 1985;313:1460–3.
- [106] Kleta R, Bernardini I, Ueda M. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr* 2004;145:555–60.
- [107] Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269–73.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 181

سنة : 2017

متلازمة فانكوني

بصدد 13 حالة واسترجاع الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: إحسان الحاج احساين

المزودة في: 06 نونبر 1990 بالقصر الكبير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة توني-ديبري-فانكوني - الاعتلال النيببي الداني - حمض نيببي - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: العياشي الشبراوي
مشرف	أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء السيد: حسن آيت اوامر
أعضاء	أستاذ في طب الأطفال السيدة: يامنة كريول أستاذة في طب الأطفال السيدة: أمال اتهمو إزكا أستاذة في طب الأطفال